

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2002

SCD UNIV.LIMOGES.



D 065 089908 6

THESE N° 324/1

**EVALUATION COMPARATIVE DE LA MESURE
DE LA CAPACITE VITALE A L'AIDE DE DEUX SPIROMETRES
SUR UNE POPULATION DE 53 PATIENTS ATTEINTS DE SLA**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le : lundi 09 septembre 2002

PAR

Christelle PASCAL

née le 08 novembre 1978 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mr le Professeur G. HABRIOUX	Président
Mr le Professeur P. COURATIER	Juge
Mr le Professeur B. MELLONI	Juge
Mme le Docteur M.T. ANTONINI	Directeur
Mr le Docteur P. CARDI	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

RIAH DEHKORDI Homayoun

PHYSIOLOGIE-PARASITOLOGIE

TALLET Dominique

PHARMACOLOGIE

A notre Président de thèse,

Professeur G. HABRIOUX,
Faculté de Pharmacie de Limoges.

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de soutenance.
Veuillez accepter l'expression de notre profonde gratitude pour vos conseils avisés lors de la réalisation de ce travail.

A nos Juges,

Docteur M.T. ANTONINI,
Service d'E.F.R.,
C.H.R.U. de Limoges.

Professeur P. COURATIER,
Service de Neurologie,
C.H.R.U. de Limoges.

Nous sommes très touchée de l'honneur que vous nous faites d'avoir bien voulu superviser ce travail.

Nous tenons à vous témoigner notre profonde gratitude pour vos conseils avisés, votre aide et la disponibilité dont vous avez fait preuve à notre égard et qui nous ont permis de réaliser ce travail.

Professeur B. MELLONI,

Service de Pneumologie,

C.H.R.U. de Limoges.

Docteur P. CARDI,

Faculté de Pharmacie de Limoges.

Nous vous sommes reconnaissante de votre participation à ce jury.

Veillez agréer l'expression de nos sentiments respectueux.

A mes parents,

pour leur soutien tout au long de mes études universitaires.

Leur amour est irremplaçable.

A Laurent.

A mes amis et amies.

A Monsieur Boutonnat.

A Monsieur J. Pariès.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CHAPITRE I-DESCRIPTION DE LA SLA

I-1-HISTORIQUE

I-2-EPIDEMIOLOGIE

I-2-1-Incidence

I-2-2-Prévalence

I-2-3-Répartition selon le sexe

I-2-4-Mortalité

I-2-5-Age de début

I-2-6-Durée d'évolution et pronostic

I-2-7-Facteurs de risque

I-3-ETUDE CLINIQUE

I-3-1-Forme classique ou forme spinale

I-3-2-Forme bulbaire initiale

I-3-3-Signes cliniques inhabituels

I-3-4-SLA familiales

I-3-5-SLA et démence

I-3-6-Formes juvéniles

I-4-EXAMENS COMPLEMENTAIRES

I-4-1-L'électromyogramme

I-4-2-Neuro-imagerie

I-4-3-Liquide céphalo-rachidien

I-4-4-Biopsie neuromusculaire

I-4-5-Examens biologiques

I-5-ANATOMOPATHOLOGIE

I-6-DIAGNOSTIC

I-6-1-Les critères d'El Escorial

I-6-2-Diagnostic différentiel

I-7-ETIOPATHOGENIE

I-7-1-Hypothèse virale

I-7-2-Rôle des métaux

I-7-3-Hypothèse hormonale

I-7-4-Hypothèse biochimique

I-7-5-Conceptions récentes

I-8-TRAITEMENTS

I-8-1-Traitement symptomatique

I-8-2-Traitement étiologique : le riluzole (RILUTEK®)

I-8-3-Essais thérapeutiques

I-9-ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE SUR LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE (ARS)

CHAPITRE II : SLA ET EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES

II-1-LES TROUBLES RESPIRATOIRES

II-1-1-Rappels sur les muscles respiratoires

II-1-2-Insuffisance respiratoire dans la SLA

II-2-LA SPIROMETRIE

II-2-1-Mesures réalisées

II-2-2-Matériel utilisé

II-2-3-Technique de mesure de la capacité vitale lente

II-2-4-Analyse critique et contrôle de qualité

II-3-LES TECHNIQUES VOLONTAIRES NON INVASIVES

II-3-1-Les pressions statiques maximales inspiratoire et expiratoire

II-3-2-Le sniff nasal inspiratoire

II-4-LES TECHNIQUES VOLONTAIRES INVASIVES

CHAPITRE III : ETUDE CLINIQUE

III-1-PATIENTS

III-2- METHODES

III-2-1-Evaluation neurologique

III-2-2-Evaluation spirométrique

III-3-METHODES STATISTIQUES ET RESULTATS

III-3-1-Analyse descriptive de la population

III-3-2-Analyse des mesures de la capacité vitale

CHAPITRE IV : DISCUSSION

IV-1-SUR LE PLAN TECHNIQUE

IV-2-SUR LE PLAN DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SLA

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS

<u>ADN</u> :	Acide Désoxyribo-Nucléique
<u>ALAT</u> :	Alanine Amino Transférase
<u>AMP</u> :	Atrophie Musculaire Progressive
<u>ARN</u> :	Acide Ribo Nucléique
<u>ARS</u> :	Association pour la Recherche sur la SLA
<u>ATS</u> :	American Thoracic Society
<u>CI</u> :	Capacité Inspiratoire
<u>CPT</u> :	Capacité Pulmonaire Totale
<u>CRF</u> :	Capacité Résiduelle Fonctionnelle
<u>CVF</u> :	Capacité Vitale Forcée
<u>CVL</u> :	Capacité Vitale Lente
<u>DEM</u> :	Débit Expiratoire Médian
<u>EFR</u> :	Explorations Fonctionnelles Respiratoires
<u>IRM</u> :	Imagerie par Résonance Magnétique
<u>LCR</u> :	Liquide Céphalo Rachidien
<u>MC</u> :	Motoneurone Central
<u>MMN</u> :	Maladies du Motoneurone
<u>MP</u> :	Motoneurone Périphérique
<u>PEmax</u> :	Pression Expiratoire Maximale
<u>PImax</u> :	Pression Inspiratoire Maximale
<u>SLA</u> :	Sclérose Latérale Amyotrophique
<u>SOD</u> :	Super Oxyde Dismutase
<u>VEMS</u> :	Volume Expiratoire Maximal Seconde
<u>VIH</u> :	Virus d'Immunodéficience Humain
<u>VMM</u> :	Ventilation Maximale Minute
<u>VNI</u> :	Ventilation Non Invasive
<u>VR</u> :	Volume Résiduel
<u>VRE</u> :	Volume de Réserve Expiratoire
<u>VRI</u> :	Volume de Réserve Inspiratoire
<u>VT</u> :	Volume courant.

INTRODUCTION

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), est une pathologie neurodégénérative d'étiologie inconnue.

Elle affecte les neurones moteurs du cortex, du tronc cérébral et de la moelle épinière, ce qui se traduit cliniquement par un handicap moteur évolutif avec perte de la force des muscles ventilatoires.

La survenue de troubles respiratoires marque un tournant décisif dans l'évolution de la maladie d'où l'intérêt de les dépister précocement.

La spirométrie avec en particulier la mesure de la capacité vitale lente est l'examen le plus utilisé en pratique courante pour quantifier la faiblesse des muscles respiratoires.

Dans la première partie de ce travail, nous rappelons les caractéristiques de la maladie : épidémiologie, évolution, diagnostic, examens complémentaires, étiologie, traitement.

La deuxième partie fait le point sur les explorations fonctionnelles respiratoires : techniques, mesures effectuées, interprétation. Le matériel de spirométrie actuel est décrit.

Enfin la troisième partie décrit l'étude clinique : il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au CHRU de Limoges dans le service de Neurologie en collaboration avec le service d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire (EFR).

Nous avons comparé sur un groupe de patients atteints de SLA, les mesures de la capacité vitale lente obtenues avec un spiromètre fixe du service d'EFR et un spiromètre portable utilisé pour des enquêtes épidémiologiques. Le but était de tester la fiabilité du spiromètre portable dans une pathologie neuromusculaire telle que la SLA.

CHAPITRE I :

DESCRIPTION DE LA SLA

I-1-HISTORIQUE

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou maladie de Charcot est une affection neurologique d'évolution chronique liée à une dégénérescence des 1^{er} et 2^{ème} motoneurons localisés dans le cortex cérébral, les noyaux bulbaires et la corne antérieure de la moelle épinière (Druet-Cabanac, 1997).

L'histoire de la SLA nous renvoie à **Jean-Martin Charcot** qui le premier, décrit complètement la SLA entre **1865** et **1874**. Le nom de Charcot reste à jamais lié à cette maladie qui porte son nom dans la plupart des pays (Bareau-Thiollet, 1992).

Dès **1840**, **Duchenne de Boulogne** s'intéressa aux atrophies musculaires classées jusqu'alors dans le groupe des paralysies. Il mit en évidence une dégénérescence graisseuse des muscles ce qui les distinguait des autres paralysies (Druet-Cabanac, 1997).

En **1850**, **Aran** propose le terme d'atrophie musculaire progressive (AMP). Cette affection se caractérisait par une atteinte musculaire débutant aux extrémités des membres supérieurs, s'étendant aux muscles du tronc, éventuellement aux membres inférieurs, avec une atteinte respiratoire en phase terminale, et s'accompagnant de contractions fibrillaires (Dupuis, 2000).

En **1852**, **Cruveilhier** retrouva à l'autopsie d'un patient mort d'une AMP, une atrophie importante des racines antérieures de la moelle (Bonduelle, 1975). D'autres autopsies confirmèrent ces constatations, et la maladie fut reliée à une lésion primitivement neuronale.

En **1865**, **Charcot** décrit l'existence d'une sclérose primitive des cordons latéraux de la moelle lors d'une autopsie (Dupuis, 2000).

En 1874, il confirma ces données à partir de 20 cas cliniques et de 5 autopsies.

Cette affection portera désormais le nom de SLA ou « maladie de Charcot ».

Les observations anatomo-cliniques ultérieures firent peu évoluer la description initiale de Charcot.

D'autres formes seront rapportées par la suite, parmi celles-ci des formes évolutives, des formes associées, des formes juvéniles et des formes familiales.

I-2-EPIDEMIOLOGIE

I-2-1-Incidence

Considérée comme rare, l'incidence de la SLA est en fait un peu supérieure à celle de la sclérose en plaques.

L'incidence est le nombre de nouveaux cas survenant chaque année pour 100 000 habitants. Pour la SLA, la moyenne se situe autour de 1,5 (Tableau I) (Bouche et Le Forestier, 1999a). La distribution est uniforme dans le monde, toutefois, des régions du Pacifique Ouest sont à haute incidence avec un taux à 55 pour l'île de Guam et à 147 pour la Nouvelle Guinée (Dupuis, 2000).

Ces dernières années, on constate une augmentation de l'incidence de la maladie qui serait due à une meilleure détection des cas et à une augmentation chez les patients âgés de plus de 60 ans et chez les femmes (Bouche et Le Forestier, 1999a).

I-2-2-Prévalence

La prévalence est définie comme le nombre de cas observés à un moment donné, habituellement pour 100 000 habitants.

La prévalence moyenne de la SLA pour les pays occidentaux se situe entre 4 et 6 pour 100 000 habitants (Tableau II) (Bouche et Le Forestier, 1999a). Environ 8 000 patients sont atteints de SLA en France.

I-2-3-Répartition selon le sexe

Le rapport hommes/femmes (H/F) est en moyenne de 1,5/1 ; mais ce rapport est inversé dans les formes bulbaires (Dupuis et Couratier, 2001).

I-2-4-Mortalité

Le taux de mortalité varie de 0,5 à 1,1 pour 100 000 habitants, centré autour de 0,8 avec une homogénéité remarquable dans tous les pays (Tableau III).

Tableau I : Incidence de la SLA dans le monde.

Auteurs	Années	Périodes	Pays	Taux annuel moyen (/ 100 000 ha)
Annegers et al.	1991	1985-1988	USA	1,10
Bettoni et al.	1994	1960-1990	Italie	0,98
Bracco et al.	1979	1967-1976	Italie	0,71
Brewis et al.	1966	1955-1961	Angleterre	1,00
Briani et al.	1996	1980-1991	Italie	0,80
Cendrowski et al.	1970	1965	Pologne	0,78
Chazot et al.	1989	1977-1986	France (Limousin)	0,91
Clavelou et al.	1992	1980-1991	France (Centre)	1,11
De Dominico et al.	1988	1976-1985	Italie	0,61
Forsgren et al.	1983	1969-1989	Suède	1,67
Gajdusek et Salazar	1982	1975-1979	Nouvelle Guinée	147,00
Giagheddu et al.	1983	1957-1990	Italie	0,68
Granieri et al.	1988	1964-1982	Italie	0,98
Guidetti et al.	1996	1980-1992	Italie	1,50
Gunnarsson	1994	1954-1963	Islande	0,80
Hojer-Petersen et al.	1989	1974-1986	Danemark	1,43
Hubert et Henn	1995	1981-1990	Suisse	0,92
Hudson et al.	1986	1978-1982	Canada	1,63
Jokelainen	1977	1968-1972	Finlande	1,00
Juergens et al.	1980	1925-1977	USA	1,88
Kahana et Zilber	1984	1959-1974	Israël	0,75
Kristensen et Melgaard	1977	1948-1972	Danemark	0,70
Kurland et al.	1973	1925-1964	USA	1,34
Lopez-Vega et al.	1988	1974-1985	Espagne	1,01
Matsumoto et al.	1972	1952-1969	Hawaï	1,04
Murray et al.	1987	1974-1984	Canada	1,95
Murros et Fogelholm	1983	1976-1981	Finlande	2,40
Olivares et al.	1972	1962-1969	Mexique	0,40
Preux	1992	1977-1991	France (Limousin)	1,38
Radhakrisnan et al.	1986	1980-1985	Lybie	0,89
Rodgers-Johnson et al.	1986	1950-1979	Guam	55,00
Rosati et al.	1980	1965-1974	Italie	0,64
Scarpa et al.	1988	1976-1986	Italie	0,78
Scottich Group	1992	1989	Ecosse	2,24
Tysnes et al.	1991	1978-1988	Norvège	1,60
Yoshida et al.	1986	1925-1984	USA	2,40
Zack et al.	1977	1968-1975	USA	1,20

Tableau II : Prévalence de la SLA dans le monde.

Auteurs	Années	Périodes	Pays	Prévalence (/ 100 000 ha)
Annegers et al.	1991	1989	USA	3,04
Bettoni et al.	1994	1960-1990	Italie	2,50
Brewis et al.	1966	1961	Angleterre	7,00
Cendrowski et al.	1970	1965	Pologne	2,20
Chazot et al.	1989	1986	France (Limousin)	1,76
De Dominico et al.	1988	1976-1985	Italie	2,48
Forsgren et al.	1983	1976-1981	Suède	6,40
Giagheddu et al.	1983	1957-1980	Italie	3,65
Granieri et al.	1988	1981	Italie	3,95
Guidetti et al.	1996	1980-1992	Italie	5,40
Hojer-Petersen et al.	1989	1980	Danemark	3,40
Hubert et Henn	1995	1981-1990	Suisse	3,88
Hudson et al.	1986	1978-1982	Canada	4,90
Jokelainen	1977	1973	Finlande	3,56
Juergens et al.	1980	1970-1977	USA	5,50
Lopez-Vega et al.	1988	1985	Espagne	3,50
Murros et Fogelholm	1983	1979	Finlande	6,40
Olivares et al.	1972	1962-1969	Mexique	0,80
Preux	1992	1992	France (Limousin)	3,50
Radhakrishnan et al.	1986	1985	Lybie	3,40
Scarpa et al.	1988	1981	Italie	2,35
Tysnes et al.	1991	1978-1988	Norvège	3,67

Tableau III : Taux de mortalité liés à la SLA dans le monde.

Auteurs	Années	Périodes	Pays	Taux annuel moyen (/ 100 000 ha)
Annegers et al.	1991	1980-1988	USA	0,94
Bharucha et al.	1983	1973-1978	USA	0,90
Buckley et al.	1983	1959-1979	Pays de Galles	1,35
Buncher et al.	1990	1960-1986	USA	0,90
Cendrowski et al.	1970	1965	Pologne	0,13
Chiò et al.	1995	1958-1987	Italie	0,68
Durleman et Alperovitch	1989	1968-1982	France	1,15
Granieri et al.	1988	1964-1982	Italie	0,83
Guidetti et al.	1996	1980-1992	Italie	1,30
Gunnarsson et al.	1990	1961-1985	Suède	1,90
Holloway et Emery	1982	1968-1977	Ecosse	1,60
Hudson et al.	1986	1978-1982	Canada	1,52
Imaizumi	1986	1986	Japon	0,55
Jokelainen	1977	1963-1982	Finlande	1,54
Leone et al.	1987	1973-1978	USA	1,20
Olivares et al.	1972	1962-1969	Mexique	0,28
Scarpa et al.	1988	1976-1986	Italie	0,55

Ces dernières années, il existe une augmentation de ce taux dans certains pays comme la France et la Norvège (Bouche et Le Forestier, 1999a).

Dans 80 % des cas, le décès est secondaire à une décompensation respiratoire due à une atteinte du diaphragme et des muscles respiratoires accessoires (Meininger, 1994).

I-2-5-Age de début

L'âge de début se situe autour de 60 ans (45-75 ans).

Il est sensiblement plus élevé dans les formes à début bulbaire et chez les femmes (Meininger, ARS).

Les formes à début précoce ne sont pas rares mais se rencontrent plutôt dans les formes familiales (Bouche et Le Forestier, 1999a).

I-2-6-Durée d'évolution et pronostic

La SLA est une maladie chronique invalidante et mortelle dont la durée moyenne d'évolution varie entre 2 et 3 ans (Dupuis, 2000).

Cette durée semble liée à la forme clinique initiale de la maladie. La forme bulbaire évolue plus rapidement.

D'autres facteurs pronostiques ont été identifiés. Un délai diagnostique long et un âge de début précoce sont corrélés positivement à la durée d'évolution. D'autre part, l'état nutritionnel et l'état respiratoire sont étroitement corrélés à la survie ce qui explique la nécessité de les évaluer régulièrement au cours de l'évolution de la maladie.

Il est difficile de corréliser la dégradation de la force musculaire avec la survie en pratique clinique, bien que certains arguments plaident en faveur d'une perte linéaire des motoneurones.

Les cas de rémission « spontanée » sont exceptionnels (Howard et Mulder, 1976).

I-2-7-Facteurs de risque

L'identification de facteurs de risque est problématique. La réalisation d'études cas-témoins est difficile et les résultats de ces études sont le plus souvent contradictoires (Grégoire et Serratrice, 1991) (Kamel et al., 1999). On peut recenser un certain nombre de facteurs listés dans le tableau IV.

Tableau IV : Etudes ayant retrouvé des facteurs de risque significativement plus élevés chez des patients atteints de SLA.

Auteurs	Années	Facteurs de risque
Armon et al.	1991	Exposition au plomb
Campbell et al.	1970	Traumatismes et fractures
Chancellor et al.	1993	Exposition au plomb Produits chimiques Traumatismes et fractures Activité sportive
Deapen et Hendersen	1986	Chocs électriques répétés
Felmus et al.	1976	Traumatismes et fractures Activité sportive Exposition au mercure Exposition au plomb
Gallagher et Sanders	1987	Traumatismes et fractures
Gawel et al.	1983	Chocs électriques répétés
Granieri et al.	1988	Chocs électriques répétés Activité sportive
Gregoire et Serratrice	1991	Activité sportive
Gunnarson et al.	1991	Activité sportive
Gunnarson et al.	1992	Chocs électriques répétés Activité sportive
Gunnarson	1994	Activité sportive
Kondo et Tsubaki	1981	Chocs électriques répétés
Kurtzke et Kurland	1983	Traumatismes et fractures
Pierce-Ruhland et Patten	1981	Activité sportive Poliomyélite
Plato et al.	1986	Exposition au mercure
Rosati et al.	1977	Métaux lourds
Savietteri et al.	1991	Chocs électriques répétés
Sirdorfsky	1991	Chocs électriques répétés
Martyn et al.	1988	Poliomyélite
Zilkha	1962	Poliomyélite

I-3-ETUDE CLINIQUE

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie appartenant au groupe des maladies du motoneurone.

D'autres formes anatomo-cliniques telles l'amyotrophie spinale progressive, la sclérose latérale primitive ou la paralysie bulbaire progressive appartiennent également à ce groupe.

La SLA est une maladie neurodégénérative de cause inconnue, qui altère les motoneurons centraux (neurones moteurs du cortex cérébral) et les motoneurons périphériques (neurones du tronc cérébral et de la moelle épinière) (Dupuis, 2000).

L'atteinte des motoneurons de la moelle épinière est à l'origine de troubles de la motricité des membres et de la forme dite spinale de la maladie.

L'atteinte des motoneurons du tronc cérébral est à l'origine de troubles de la phonation et de la déglutition et de la forme dite bulbaire de la maladie (Meininger, ARS).

I-3-1-Forme classique ou forme spinale

C'est la forme la plus fréquente : 2/3 des cas.

Le début brachial est le plus courant (60 % des formes spinales).

Cette forme associe un syndrome neurogène périphérique à l'étage cervical et un syndrome pyramidal (Dupuis, 2000).

I-3-1-1-Déficit musculaire

Les signes et symptômes initiaux de la maladie sont localisés aux membres supérieurs dans 30 à 40 % des cas.

Le déficit musculaire débute à l'extrémité distale d'un membre dans la plupart des cas.

Les troubles progressent suivant une évolution ascendante.

Les mouvements volontaires des doigts et notamment du pouce sont les premiers touchés. Avant que ne se développe l'atrophie musculaire, le patient se plaint fréquemment d'une maladresse dans les gestes fins. L'atrophie des muscles intrinsèques de la main est très souvent le premier signe clinique.

Les espaces métacarpiens se creusent, notamment le premier espace.

Progressivement, l'atrophie gagne tous les muscles de la main, le pouce se met sur le même plan que les autres doigts formant un aspect de « main de singe ».

La main peut parfois se déformer en griffe avec extension de la première phalange et flexion des autres.

L'atrophie atteint ensuite les muscles de l'avant-bras et également les muscles du tronc et de la nuque.

Dans la plupart des cas, l'atteinte est nettement asymétrique au début.

L'atrophie gagne le membre supérieur controlatéral tandis que progresse l'atteinte du membre initialement touché.

Assez rapidement, les deux membres supérieurs sont paralysés (Bouche et Le Forestier, 1999a).

En cas d'atteinte initiale aux membres inférieurs, les signes débutent en distal par un déficit des releveurs du pied réalisant un « steppage ». L'évolution est également ascendante avec une atteinte du membre inférieur controlatéral (Meininger, 1995).

I-3-1-2-Crampes

Elles correspondent à la décharge synchrone à haute fréquence d'unités motrices.

Une unité motrice est constituée d'un motoneurone et des fibres musculaires qu'il innerve.

Elles précèdent souvent l'atrophie musculaire et se déclenchent au repos.

Elles sont fréquentes (70 % des cas) mais tendent à disparaître lorsque progresse l'amyotrophie (Dupuis, 2000).

I-3-1-3-Fasciculations

Elles sont un des signes précoces et caractéristiques de la maladie.

Ces soubresauts musculaires correspondent à des décharges asynchrones et le plus souvent arythmiques des unités motrices.

Leur présence au niveau de muscles sains et surtout dans des territoires éloignés ou inhabituels, tels le thorax et la langue, est très évocatrice de la maladie.

Elles sont indolores et pas toujours ressenties par le patient.

Elles sont présentes à un moment ou un autre de la maladie dans près de 90 % des cas.

Elles ont tendance à diminuer puis à disparaître lorsque progresse l'amyotrophie (Bouche et Le Forestier, 1999a).

I-3-1-4-Syndrome pyramidal

Associé à l'atrophie neurogène, sa présence permet de confirmer le diagnostic de sclérose latérale amyotrophique.

En effet, il est surprenant de constater au niveau des territoires atteints par le syndrome neurogène périphérique une hyperréflexivité tendineuse ou même la conservation de réflexes qui devraient être abolis.

Dans la forme commune de la maladie, le syndrome pyramidal est peu prononcé au début.

L'hypertonie pyramidale est rarement marquée aux membres supérieurs car masquée par l'amyotrophie.

Le signe de Babinski (inversion du réflexe cutané plantaire) est inconstant car la progression de l'amyotrophie musculaire tend à le faire disparaître (Bouche et Le Forestier, 1999a).

I-3-1-5-Atteinte bulbaire

Elle est pratiquement constante au cours de l'évolution de la SLA. Elle est parfois initiale (33 % des cas).

Les conséquences de l'atteinte bulbaire sont sévères et responsables du décès dans un pourcentage important de cas.

Il s'agit d'une atteinte bulbaire directe due à la dégénérescence des noyaux bulbaires et d'une paralysie pseudobulbaire due au syndrome pyramidal.

Le patient peut ne présenter au début qu'une gêne à la parole ou des discrets troubles de la déglutition.

On observe des fasciculations de la langue puis une atteinte de la musculature laryngée, pharyngée, péribuccale et des muscles masticateurs : on parle de paralysie labio-glosso-pharyngée.

Des troubles dysphoniques et dysarthriques conduisent à un trouble de la parole : la voix devient mal articulée, nasonnée et finalement incompréhensible, réduite à quelques sons.

Au stade ultérieur, la langue s'atrophie et sa mobilité devient nulle (Dupuis, 2000).

Les muscles de la face sont également touchés d'où un aspect particulier du patient : visage émacié, quasi-cadavérique, où seuls les muscles oculomoteurs fonctionnent.

Les troubles de la déglutition ajoutent à ce tableau dramatique les risques de fausses routes, qui rendent l'alimentation longue et pénible, contribuant ainsi à la dénutrition et à la cachexie fréquentes dans la SLA (Bouche et Le Forestier, 1999a).

I-3-2-Forme bulbaire initiale

Elle représente environ 30 % des cas de sclérose latérale amyotrophique.

Elle se caractérise par l'apparition d'une paralysie labio-glosso-pharyngée.

Les troubles débutent par une dysarthrie paralytique avec fuite nasale des sons, fausses routes et maladresse de la langue qui se couvre de fasciculations.

Le voile du palais et le pharynx deviennent parétiques mais les réflexes nauséux et du voile persistent longtemps.

Peuvent s'ajouter des signes pseudobulbaires marqués par des accès de rire et des pleurs spasmodiques.

L'évolution des formes bulbaires vers l'aggravation de ces signes notamment la dysarthrie (communication verbale impossible) et les fausses routes conduit à la mise en place d'une alimentation entérale.

L'atteinte du diaphragme et des autres muscles respiratoires peut entraîner une insuffisance respiratoire voire le décès (Dupuis, 2000).

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 ostéo-tendineux, une inversion du réflexe cutané plantaire (Meininger, ARS).

I-3-3-Signes cliniques inhabituels

I-3-3-1-Troubles oculomoteurs

Les noyaux oculomoteurs sont indemnes dans la plupart des cas (Bonduelle, 1975). De rares cas d'ophtalmoplégie ont été rapportés dans la littérature, chez des patients trachéotomisés avec une longue durée d'évolution.

I-3-3-2-Troubles sphinctériens

Ils sont rares même aux stades ultimes de la maladie, expliqués par l'absence d'atteinte des noyaux d'Onuff (Bouche et Le Forestier, 1999a).

I-3-3-3-Troubles sensitifs

Ils ne sont pas exceptionnels : Charcot avait déjà souligné leur présence, tout du moins aux stades initiaux de la maladie sous forme d'engourdissements ou de fourmillements. Des douleurs sont rencontrées essentiellement lors de la phase terminale de la maladie où 40 % des patients atteints se plaindraient de crampes, d'hyperesthésie, de névralgies, de douleurs articulaires (Bouche et Le Forestier, 1999a).

I-3-3-4-Troubles vasomoteurs

Ils sont assez fréquents. Ils siègent aux extrémités des membres supérieurs et inférieurs. Il s'agit d'acrocyanose et d'œdèmes lymphatiques dont la pathogénie reste mal élucidée. Celles-ci sont froides, cyanosées parfois œdématisées. L'absence d'escarres, même aux derniers stades de la maladie est reconnue ; elle serait liée à un dépôt de matériel fibrillaire au niveau du derme (Kolde et al., 1996).

I-3-3-5-Troubles psychiques

Ils sont reconnus comme fréquents dans la SLA.

Ces troubles psychiques sont très variables d'un patient à l'autre. Un syndrome dépressif réactionnel doit être dépisté et traité. Des manifestations anxieuses souvent accompagnées de troubles du sommeil sont fréquentes. Une altération des fonctions cognitives d'intensité sévère de type démentiel est rare (moins de 5 % des cas). Par contre, de nombreux travaux récents rapportent une altération des fonctions exécutives (flexibilité mentale, facultés de programmation...) entrant dans le cadre d'une atteinte frontale. Le raisonnement, les capacités de jugement restent néanmoins toujours préservés en dehors des rares cas de démence frontale associée à la SLA.

I-3-4-SLA familiales

La fréquence des formes familiales varie selon les séries : elles représenteraient 5 à 10 % des cas de SLA.

Le rapport hommes/femmes est de 1,3/1 ; l'âge moyen de début est de 47,3 ans et la durée moyenne d'évolution est de 4,1 années (Bouche et Le Forestier, 1999a).

Dans la plupart des familles, la transmission apparaît comme autosomique dominante (Dupuis, 2000).

Dans de grandes familles de sclérose latérale amyotrophique, une liaison sur le chromosome 21q a été mise en évidence : elle correspond à une mutation du gène de la superoxyde dismutase SOD1 Cu/Zn. Des formes récessives de cette mutation ont également été décrites dans les pays scandinaves. Les mutations SOD1 expliqueraient 15 % des formes familiales (Rosen et al., 1993).

I-3-5-SLA et démence

La fréquence de cette association est de l'ordre de 5 % ou moins (Bouche et Le Forestier, 1999a). D'autres associations ont été relevées telles que syndrome parkinsonien et SLA, maladie de Creutzfeldt-Jakob et SLA (Bonduelle, 1975).

I-3-6-Formes juvéniles

La plupart des formes juvéniles rapportées sont familiales.

Les formes sporadiques diffèrent peu de la forme classique de l'adulte.

La durée d'évolution semble beaucoup plus longue que dans la forme adulte.

Le début des troubles se fait dans l'enfance ou l'adolescence (Bouche et Le Forestier, 1999a).

I-4-EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Le diagnostic de sclérose latérale amyotrophique est généralement aisé sur les seules données cliniques et évolutives (Dupuis, 2000).

Il est cependant indispensable de pratiquer un examen électrophysiologique qui permet de confirmer le siège de l'atteinte lésionnelle.

I-4-1-L'électromyogramme

Il est indispensable pour le diagnostic des maladies du motoneurone.

I-4-1-1-Examen de détection à l'aiguille électrode

Cet examen permet d'étudier les activités de repos et d'effort des muscles.

Au repos, la présence de fasciculations est retrouvée si fréquemment que le diagnostic de SLA ne semble pas pouvoir être accepté en leur absence.

Cependant, des fasciculations existent chez des sujets sains ou dans des affections relativement bénignes. Les potentiels d'action associés aux fasciculations ont les dimensions de ceux observés lors de la contraction volontaire : ils peuvent être simples, diphasiques, triphasiques ou polyphasiques de longue durée.

Les fasciculations seraient d'origine proximale dans les phases précoces de la maladie (elles sont alors stables et faciles à recruter) et d'origine distale dans les phases tardives (fasciculations instables et plus difficiles à recruter).

Elles peuvent être un des premiers signes de la maladie et observées dans des territoires musculaires qui sont habituellement épargnés dans les autres affections du système nerveux périphérique, comme les muscles du tronc et de l'abdomen.

Elles diminuent lorsque progresse la maladie.

Les activités de dénervation détectées au repos ne sont généralement pas observées dans les phases précoces de la maladie ; le plus souvent leur présence signale une évolutivité de la maladie.

A l'effort, le tracé recueilli reflète la perte en unités motrices.

Ainsi, l'amplitude moyenne des potentiels d'action est plus grande dans les muscles dont la force est diminuée.

De même, la durée des potentiels d'action d'unité motrice est prolongée.

Assez rapidement, les unités motrices géantes disparaissent.

Cette rapidité surpasse les capacités de réinnervation et rend compte de l'apparition de l'atrophie musculaire.

L'étude des muscles à innervation bulbaire telles la langue, la houppie du menton doit être faite systématiquement mais aussi les muscles du cou et les muscles respiratoires (Bouche et Le Forestier, 1999b).

I-4-1-2-Examen de stimulo-détection

Les vitesses de conduction nerveuse motrice sont habituellement normales.

Des valeurs plus basses sont toutefois enregistrées lorsque l'atrophie musculaire progresse (Bouche et Le Forestier, 1999b).

L'origine de ce ralentissement de la conduction nerveuse motrice n'est pas totalement élucidée.

I-4-1-3-Etude de la transmission neuromusculaire

Des anomalies de transmission ont été retrouvées chez des patients atteints de SLA en utilisant la technique de stimulation répétitive sur le couple nerf cubital - muscle hypothénar, et pourrait ainsi expliquer la fatigabilité fréquemment observée (Bouche et Le Forestier, 1999b).

I-4-2-Neuro-imagerie

Les imageries par résonance magnétique, ou IRM, cérébrale et médullaire, sont souvent pratiquées pour éliminer les diagnostics différentiels (tumeur du tronc cérébral, syringomyélie, syringobulbe, myélopathie cervicarthrosique...) (Bonduelle, 1975).

I-4-3-Liquide céphalo-rachidien (LCR)

Il est le plus souvent normal.

La seule anomalie observée est une discrète hyperprotéinorachie.

Des anomalies des taux de certains acides aminés ont été mises en évidence dans le LCR (acide glutamique, glycine) (Dupuis, 2000).

I-4-4-Biopsie neuromusculaire

Elle présente peu d'intérêt dans le diagnostic de la sclérose latérale amyotrophique (Bouche et Le Forestier, 1999b).

Les résultats de cette biopsie confirment le diagnostic d'atteinte neurogène : on observe généralement une atrophie des fibres de type I et II. La biopsie musculaire peut être intéressante pour éliminer une myosite à inclusions.

I-4-5-Examens biologiques

La biologie est le plus souvent normale.

Une élévation modérée du taux de créatine-kinase sérique (inférieure à 10 fois la normale) a été observée dans 35 à 100 % des cas de patients atteints de SLA. Cette activité enzymatique serait en rapport avec l'atrophie musculaire mais non avec la durée ou le type d'évolution de la maladie (Dupuis, 2000).

I-5-ANATOMOPATHOLOGIE

L'association d'une dépopulation neuronale bilatérale et symétrique dans les cornes antérieures, les faisceaux contropinaux et les noyaux bulbaires est classiquement reportée.

L'atteinte peut être localisée à l'une ou l'autre de ces structures, permettant ainsi de décrire d'autres formes anatomo-cliniques telles que l'atrophie musculaire progressive, la sclérose latérale primitive et la paralysie bulbaire progressive.

L'atteinte des cornes antérieures est constante, bien que d'intensité et de répartition variables. Le degré de dépopulation neuronale est souvent important. Les noyaux innervant les muscles périnéaux (sphincter externe de l'urètre et de l'anus) sont anatomiquement indemnes.

L'atteinte des noyaux bulbaires est systématique et comparable à celle des motoneurones de la corne antérieure.

Les noyaux oculomoteurs sont toujours épargnés.

L'atteinte de la voie pyramidale est variable selon les niveaux, elle est visible à tous les étages médullaires.

Les lésions corticales sont peu marquées.

Les lésions nerveuses et musculaires sont variables dans leur répartition mais aussi dans leur intensité (Bouche et Le Forestier, 1999b).

Les nerfs moteurs présentent des lésions de dégénérescence axonale associées à une atrophie fasciculaire des fibres musculaires, secondaire à la dénervation.

Des modifications structurales des motoneurones sont également décrites sous la forme d'inclusions intracytoplasmiques ayant subi un phénomène d'ubiquitination. Des modifications de l'architecture neurofilamentaire sont localisées surtout dans le cône axonal et masquées par une hyperphosphorylation des neurofilaments.

Une fragmentation de l'appareil de Golgi, des modifications ultrastructurales mitochondriales ont été décrites. Au cours de certaines SLA familiales, l'atteinte cellulaire peut atteindre les cordons postérieurs de la moelle.

I-6-DIAGNOSTIC

I-6-1-Les critères d'El Escorial

Le diagnostic est clinique.

Des critères ont été établis en 1994 par la Fédération Mondiale de Neurologie pour définir les critères diagnostiques de la SLA.

Selon ces critères, le diagnostic de SLA repose sur :

→ Des **critères dits positifs** :

- Présence de signes cliniques et/ou électriques d'atteinte du motoneurone périphérique (MP)
- Présence de signes cliniques d'atteinte du motoneurone central (MC).

→ Des **critères évolutifs** marqués par une aggravation constante de la maladie.

→ Une **atteinte dans une ou plusieurs régions** :

- Tronc cérébral
- Membres supérieurs
- Tronc ou thorax
- Membres inférieurs.

→ L'absence (**critères dits négatifs**)

- de signes sensitifs
- de troubles sphinctériens
- d'atteinte visuelle
- de troubles intellectuels significatifs
- d'escarres
- de syndromes dits « A.L.S. mimicking » :
 - gammopathie monoclonale
 - autre atteinte dysimmunitaire du motoneurone périphérique
 - syndromes endocriniens non tumoraux

- lymphomes
- infections aiguës
- syndrome post-infectieux
- déficits enzymatiques génétiques
- atteintes toxiques exogènes
- traumatismes physiques
- syndromes inflammatoires et vascularites
- myélopathies cervicarthrosiques
- atteintes neurogènes post-radiques
- maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres maladies à prions.

Ce diagnostic est conforté par :

- la présence de fasciculations dans une ou plusieurs régions
- l'existence de signes neurogènes à l'électromyogramme
- des vitesses de conduction motrice et sensitive normales
- l'absence de bloc de conduction à l'examen électrophysiologique (Dupuis, 2000).

L'électromyogramme est le seul examen qui corrobore le diagnostic. Il confirme la perte en unités motrices et montre la diffusion de l'atteinte à des territoires cliniquement indemnes (Meininger, ARS).

On retient la classification suivante : (Pouget et al., 1995)

- **SLA certaine** : présence de signes centraux et périphériques dans 3 régions
- **SLA probable** : présence de signes centraux et périphériques dans 2 régions avec des signes centraux dans une région rostrale par rapport à l'atteinte du motoneurone périphérique
- **SLA possible** : présence de signes centraux et périphériques dans une région ou présence de signes centraux dans 2 ou 3 régions
- **SLA suspectée** : présence de signes périphériques dans 2 ou 3 régions.

I-6-2-Diagnostic différentiel

Etant donné qu'il n'existe aucun signe clinique ou paraclinique pathognomonique de la maladie, il importe d'éliminer de façon systématique un certain nombre de diagnostics différentiels dont le pronostic peut être totalement différent de la SLA.

Il s'agit d'éliminer des affections médullaires tumorales, inflammatoires (sclérose en plaques, adénoleucodystrophie), compressives (myélopathie cervicarthrosique), métaboliques (sclérose combinée de la moelle par carence en vitamine B12 ou en folates).

D'où l'intérêt de réaliser une IRM de la moelle en présence de signes périphériques et centraux touchant les membres. Des lésions tumorales du tronc cérébral seront éliminées par une IRM encéphalique de même que la présence d'une fente syringomyélique.

Les neuropathies héréditaires de type Charcot-Marie-Tooth peuvent simuler dans certains cas une SLA et seront éliminées par un examen électrophysiologique et une analyse en biologie moléculaire.

D'autres maladies du motoneurone seront discutées telles que la sclérose latérale primitive caractérisée par un syndrome tétrapyrâmidal et une atteinte pseudobulbaire, une amyotrophie post poliomyélitique, une amyotrophie spinale progressive de l'adulte.

Les données évolutives doivent faire remettre en cause le diagnostic de SLA dans certains cas. L'absence d'apparition et d'extension à d'autres territoires est très suspecte et peut conduire à reprendre le bilan paraclinique pour redresser le diagnostic.

I-7-ETIOPATHOGENIE

I-7-1-Hypothèse virale

C'est la plus ancienne et la plus souvent évoquée par analogie avec l'atteinte des motoneurones de la corne antérieure observée dans la poliomyélite antérieure aiguë (Gastaut, 1995).

Cette hypothèse n'est pas abandonnée et serait même relancée après la mise en évidence de structures génomiques au sein des motoneurones d'entérovirus (Echo 6) par une équipe lyonnaise. De plus, la présence d'atteinte des motoneurones au cours de certaines infections par le VIH est un argument supplémentaire.

I-7-2-Rôle des métaux lourds

Le rôle du plomb a été constaté par plusieurs auteurs.

Le taux plasmatique chez des patients atteints de SLA serait plus élevé que chez des témoins mais aucune différence significative dans les muscles n'a été relevée.

De même, le taux de plomb dans les cornes antérieures de patients atteints de SLA serait plus élevé (Bouche et Le Forestier, 1999b).

Cependant, le rôle des métaux lourds n'apparaît pas déterminant. Leur implication est difficile à prouver, par des études cas-témoins bien conduites.

I-7-3-Hypothèse hormonale

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'arguments suffisants en faveur de cette hypothèse (Bouche et Le Forestier, 1999b).

La prédominance masculine et l'existence d'une pathologie motoneuronale liée à une expansion de triplets au niveau du gène codant pour le récepteur aux androgènes (syndrome de Kennedy) sont néanmoins deux faits qui pourraient corroborer un éventuel effet trophique ou toxique des hormones sexuelles.

I-7-4-Hypothèse biochimique

I-7-4-1-Atteinte primitive du motoneurone

L'anomalie primitive serait une accumulation d'acide désoxyribonucléique (ou ADN) anormal dans le corps cellulaire du motoneurone d'où des transcriptions anormales. L'ADN anormal serait issu d'un déficit d'une isoenzyme de la réparation enzymatique de l'ADN (Bouche et Le Forestier, 1999b).

I-7-4-2-Rôle des récepteurs et des neuromédiateurs

L'activité acétylcholinestérasique plasmatique des patients atteints de SLA serait significativement augmentée par rapport à celle des sujets témoins. Une réduction importante des récepteurs muscariniques et à la glycine a été constatée en relation avec le degré de perte motoneuronale (Bouche et Le Forestier, 1999b).

I-7-4-3-Rôle du muscle

La dégénérescence du motoneurone pourrait être due à une défaillance des cellules musculaires à libérer un facteur neurotrophique, entraînant une détérioration du fonctionnement des cellules de la corne antérieure. Une autre hypothèse est que la dégénérescence motoneuronale proviendrait d'une anomalie du signal périphérique (muscle) (Bouche et Le Forestier, 1999b).

I-7-4-4-Blocage du transport axonal

L'accumulation de neurofilaments dans le motoneurone bloquerait le transport axonal.

I-7-4-5-Déficit en hexosaminidase

Dans de rares cas de maladies du motoneurone, un déficit enzymatique en hexosaminidase a été observé.

I-7-5-Conceptions récentes

La physiopathologie de la SLA repose aujourd'hui sur des hypothèses qui ont reçu quelques confirmations et permettent de mieux appréhender les mécanismes responsables de la perte motoneuronale.

Plusieurs mécanismes agiraient en commun ou successivement dans cette perte neuronale (Dupuis, 2000).

I-7-5-1-Excitotoxicité

C'est l'hypothèse qui a reçu le plus de confirmations.

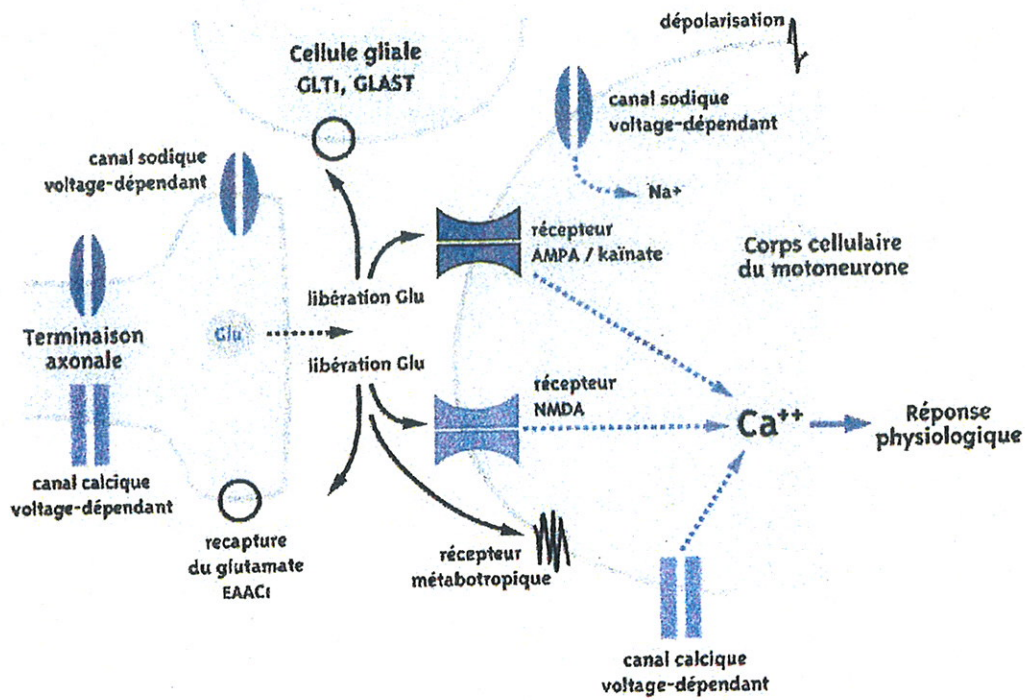
Le glutamate est un acide aminé dicarboxylique présent dans le système nerveux central et périphérique, qui intervient comme acide aminé non essentiel dans le métabolisme cellulaire et comme acide aminé exciteur. Le glutamate participe à de nombreuses fonctions neurologiques comme le tonus musculaire, la motricité mais aussi les facultés cognitives. Lorsqu'il est présent en excès, il joue un rôle toxique (Rothstein, 1995).

➤ Transmission normale : (Figure 1)

Le glutamate est un neurotransmetteur qui est libéré par les terminaisons présynaptiques au cours d'un processus calcium-dépendant. Le glutamate en excès est transporté et recapté par les cellules gliales et les neurones où il est dégradé (Dupuis, 2000).

Le glutamate active essentiellement deux types de récepteurs :

- des récepteurs ionotropiques NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et AMPA/kainate (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-D-aspartate) qui permettent l'entrée du sodium et du calcium, impliqués dans les phénomènes excitotoxiques
- des récepteurs métabotropiques couplés à une protéine G qui agissent par l'intermédiaire de seconds messagers.



- Glu : glutamate
- Na⁺ : ion sodium
- Ca⁺⁺ : ion calcium
- GLT1 : glutamate transporter
- GLAST : glutamate aspartate transporter
- EAAC1 : excitatory amino acid carrier

Figure 1 : Transmission glutamatergique.

➤ **Excitotoxicité et mort neuronale** : (Figures 2 et 3)

Dans certaines conditions, le glutamate s'accumule dans la fente synaptique et stimule excessivement les récepteurs NMDA et AMPA/kainate d'où une rentrée massive d'ions sodiques dans la cellule.

La dépolarisation excessive qui en résulte active les canaux calciques voltage-dépendants, ce qui provoque une surcharge calcique dans la cellule et déclenche une cascade de réactions conduisant à la mort neuronale :

- activation des lipases provoquant des lésions membranaires
- activation des nucléases provoquant des lésions nucléaires
- formation de radicaux libres
- lésions mitochondriales d'où un déficit énergétique empêchant la cellule de se repolariser (Dupuis et Couratier, 2001).

➤ **Dans la SLA**, de nombreux faits plaident en faveur du rôle néfaste du glutamate : taux élevés dans le sérum et dans le liquide céphalo-rachidien de patients atteints avec par contre des taux tissulaires diminués (Dupuis, 2000).

Il n'est pas néanmoins prouvé que le phénomène excitotoxique soit primitif.

Les travaux de Rothstein (1995) impliqueraient une anomalie primitive du transport du glutamate (GLT1).

D'autres travaux ont retrouvé cette anomalie dans d'autres affections neuro-dégénératives.

I-7-5-2-Rôle des radicaux libres et du stress oxydatif

La superoxyde dismutase (SOD1) est une enzyme exprimée dans de nombreuses cellules de l'organisme.

Cette enzyme intervient pour détoxifier les radicaux libres : elle transforme les anions superoxyde en peroxyde d'hydrogène. Ce peroxyde d'hydrogène est à son tour détoxifié par d'autres enzymes telles que catalase et peroxydase (Hosler et Brown, 1995).

Dans certains cas de SLA familiales, des mutations du gène de la SOD1 ont été décrites.

Ces mutations seraient à l'origine d'un dysfonctionnement de la SOD1 et entraîneraient l'accumulation de radicaux libres à l'origine de dommages cellulaires.

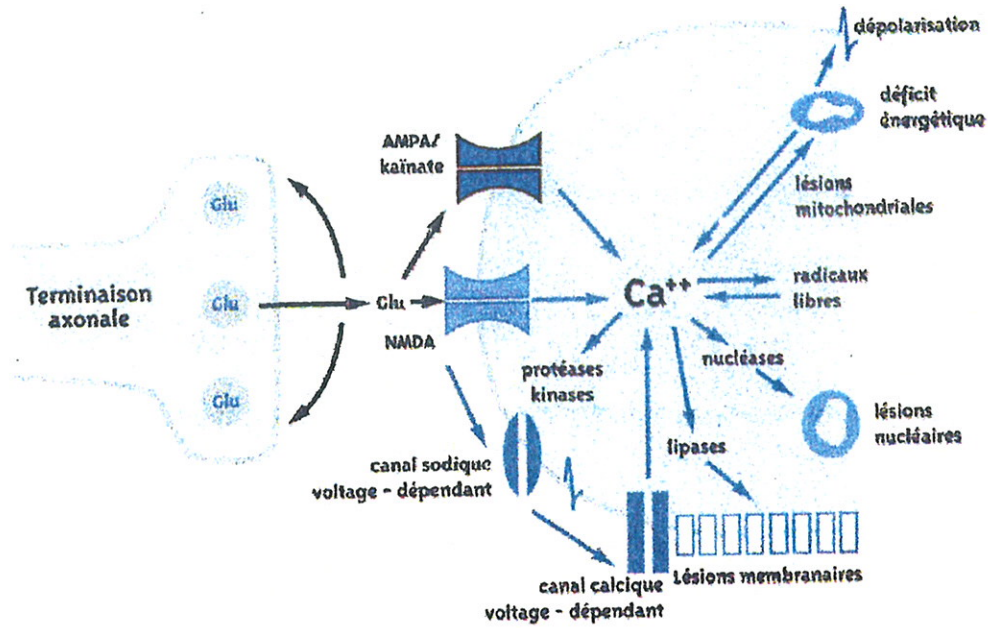


Figure 2 : Mécanisme de l'excitotoxicité.

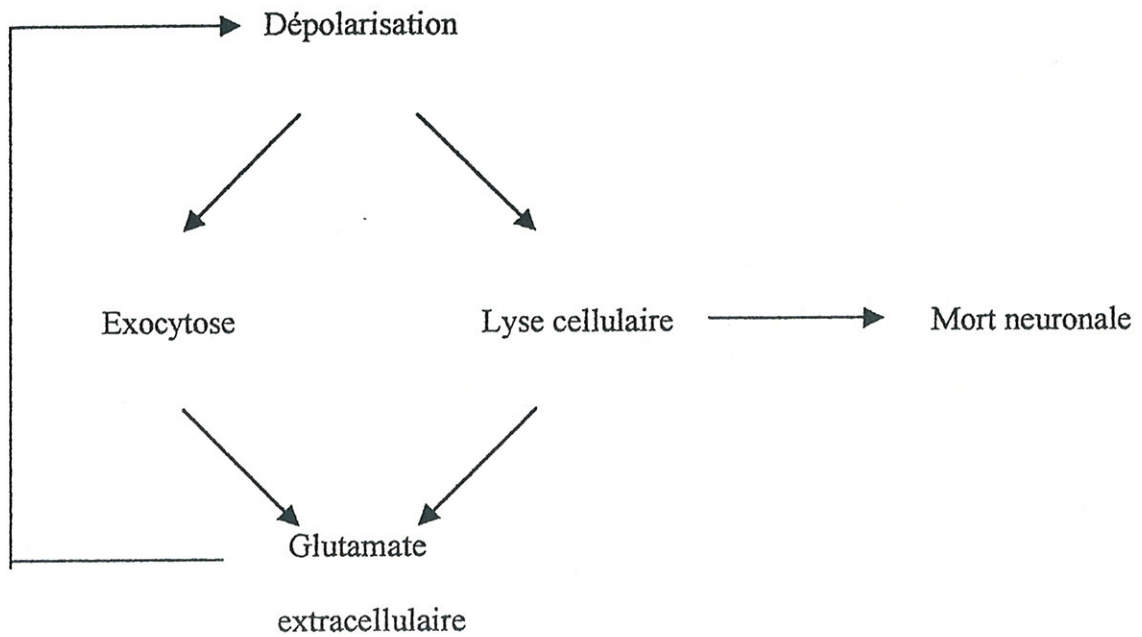


Figure 3 : Boucle glutamatergique.

Les radicaux libres auraient donc un rôle dans la dégénérescence motoneuronale.

Le rôle du stress oxydatif pourrait même être très précoce dans la physiopathologie. Dans un modèle murin avec mutation du gène de la SOD1, il a été montré que la vitamine E retardait l'apparition de la dégénérescence des motoneurons. De plus, l'excitotoxicité induite par un excès de glutamate produit des radicaux libres. Il a été aussi admis l'hypothèse selon laquelle le stress oxydatif induirait l'atteinte motoneuronale. Le phénomène excitotoxique amplifierait ce phénomène.

I-7-5-3-Anomalies du cytosquelette-neurofilaments

Récemment, des mutations sur le gène codant pour la sous-unité lourde des neurofilaments (NF-H gène) ont été détectées dans des cas de SLA dites sporadiques ; ces mutations entraîneraient d'importantes anomalies du transport axonal (Bouche et Le Forestier, 1999b).

I-7-5-4-Hypothèse immunologique

Certains arguments récents plaideraient en faveur du rôle de mécanismes auto-immuns dans la dégénérescence motoneuronale (Appel et al., 1995).

Ces arguments incluent la présence d'autres pathologies auto-immunes chez des patients atteints de SLA (lymphomes, dysglobulinémies, syndrome de Gougerot-Sjögren). L'étude des groupes tissulaires HLA a jusqu'ici donné des résultats contradictoires (Bouche et Le Forestier, 1999b).

De plus, les traitements immunosuppresseurs n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

I-7-5-5-Facteurs de croissance

Un déficit en facteur putatif neurotrophique n'a pas été prouvé. Néanmoins, beaucoup d'arguments expérimentaux ont conduit à évaluer l'efficacité de ces facteurs de croissance comme le CNTF (ciliary neurotrophic factor), l'IGF1 (insulin-growth factor 1), le BDNF (brain-derived-neurotrophic factor). Les résultats de ces essais sont tous négatifs.

I-8-TRAITEMENTS

La prise en charge des patients doit être mise en place le plus rapidement possible afin d'améliorer leur qualité de vie.

Elle nécessite la collaboration et la coordination de tous les acteurs de cette prise en charge (famille, médecin, infirmier, kinésithérapeute, orthophoniste, nutritionniste, pharmacien...).

On distingue :

- une prise en charge médicamenteuse comprenant le traitement étiologique par le riluzole et des traitements symptomatiques
- une prise en charge non médicamenteuse : appareillages, soutien psychologique...

La prise en charge repose sur quelques principes :

- ne pas éloigner ou séparer le patient de son entourage
- aborder précocement le problème des handicaps et discuter avec le patient des solutions envisageables
- instaurer un travail en équipe (Dupuis, 2000).

I-8-1-Traitement symptomatique

I-8-1-1-Signes d'atteinte des motoneurones

→ La spasticité

Les spasmes sont d'intensité variable selon les malades et selon les stades de la maladie ; mais ils peuvent devenir invalidants.

Le traitement médicamenteux repose sur des myorelaxants :

- Les benzodiazépines : diazépam VALIUM® et clonazépam RIVOTRIL®, qui agissent sur un site spécifique du récepteur GABA (acide gamma-aminobutyrique, acide aminé inhibiteur).

Il faut noter le risque d'effets sédatifs.

- Le dantrolène DANTRIUM® agit directement sur la contraction des fibres musculaires striées en supprimant la libération du calcium du réticulum sarcoplasmique.
- Le baclofène LIORESAL® est un analogue structural de l'acide gamma-aminobutyrique, il possède une action antispastique avec point d'impact médullaire par stimulation des récepteurs GABA B de la moelle épinière. Il possède par ailleurs une action anti-nociceptive.

Ce traitement médicamenteux est associé à de la kinésithérapie qui consiste en des séances d'étirement passif des membres concernés, plusieurs fois par jour (Dupuis et Couratier, 2001).

→ Labilité émotionnelle

Ce signe pseudobulbaire est caractérisé par des accès incontrôlés de rires et de pleurs spasmodiques. Le traitement médicamenteux repose sur :

- les antidépresseurs imipraminiques : l'amitriptyline LAROXYL® peut améliorer certains patients, les effets secondaires sont essentiellement atropiniques
- le carbonate de lithium TERALITHE® : thymorégulateur
- la lévodopa SINEMET® peut être une alternative (Dupuis, 2000).

→ Les crampes

La kinésithérapie est le premier traitement à mettre en place : séances d'étirements, application de compresses chaudes au moment du coucher. Le traitement médicamenteux repose sur l'utilisation du benzoate de quinine HEXAQUINE® qui a une action curarisante et antitétanique modérée sur le muscle strié. Il augmente la période réfractaire et diminue l'excitabilité de la plaque motrice.

Certains anticonvulsivants peuvent être utilisés :

- la phénytoïne DI-HYDAN®
- la carbamazépine TEGRETOL®
- le diazépam VALIUM®.

Ces molécules augmentent le seuil d'excitabilité des cellules nerveuses par modification de la perméabilité membranaire (Dupuis et Couratier, 2001).

→ Les fasciculations

Elles sont fréquentes mais rarement douloureuses. L'utilisation d'excitants tels que la caféine et la nicotine est à éviter. Le lorazépam TEMESTA®, benzodiazépine anxiolytique, anticonvulsivante et myorelaxante, peut réduire leur intensité (Dupuis et Couratier, 2001).

→ Pseudo-hypersialorrhée

Elle n'est pas liée à une hyperproduction de salive mais à une modification de sa consistance, à la difficulté à déglutir et à l'atonie des muscles faciaux.

Certains traitements peuvent être instaurés mais leur efficacité n'est pas totale.

L'aspiration mécanique des sécrétions peut être réalisée.

Certains médicaments permettent de réduire le flux salivaire :

- les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques tels que l'amitriptyline LAROXYL® et la clomipramine ANAFRANIL®
- des médicaments à action anticholinergique tels que l'atropine N oxyde GENATROPINE®, l'oxybutynine DITROPAN®
- des antihistaminiques H1, tels que la diphenhydramine NAUTAMINE® et la triprolidine ACTIFED® mais ces molécules ont un risque sédatif
- les bêtabloquants tels que le propranolol AVLOCARDYL® peuvent être une alternative intéressante.

En dernière intention, l'utilisation de méthodes chirurgicales telles que la section des nerfs tympaniques ou l'irradiation des glandes parotides a été rapportée dans la littérature. L'injection de toxine botulinique reste à évaluer (Dupuis, 2000).

→ La xérostomie

La xérostomie (sécheresse de la bouche) peut s'expliquer par la respiration « bouche ouverte » pendant le sommeil qui est due à un déficit musculaire facial. Elle peut également être la conséquence des traitements anticholinergiques dont il faut alors diminuer la posologie.

Un substitut salivaire tel que l'anétholtrithione SULFARLEM S25® peut être utilisé mais il a un effet mineur. Le traitement peut être complété par l'humidification de l'air respiré ou des pulvérisations de spray d'eau glacée (Dupuis, 2000).

→ Dysphonie et dysphagie

Leur traitement est généralement très décevant en raison de la rapide évolution de la maladie.

La dysphonie peut être améliorée par de la rééducation orthophonique : l'objectif est de maintenir la phonation aussi longtemps que possible et d'entretenir la déglutition. Il faut réduire au maximum la rééducation active et tenter d'obtenir une détente musculaire par la relaxation (Brihaye et Pointon, 1998).

Le traitement de la dysphagie est difficile et doit être adapté à chaque cas. La dysphagie conduit à une altération de l'état nutritionnel. La prévalence de la dénutrition dans cette affection est de 20 à 55%. La dénutrition est due d'une part à un hypermétabolisme et d'autre part, à la diminution des apports caloriques. Cette diminution des apports résulte d'une part des troubles de la mastication d'où un allongement des temps de repas et une fatigabilité aux repas et d'autre part, de la crainte des fausses routes.

La prise en charge de la dysphagie repose sur :

- Les postures : le but est de protéger l'entrée des voies de la respiration (le larynx) en baissant la tête et en rentrant le menton sur la poitrine. La position du corps doit être le plus possible assise avec le tronc bien droit.
- Les troubles de la déglutition : il faut utiliser des poudres épaississantes de type MagicMix, Nutilis, des suppléments hypercaloriques (flans, crème Forticrème ou Jacquemaire...) en plus de l'orthophonie qui permet une rééducation de la déglutition (Brihaye et Tourne, ARS).

La dénutrition peut, si la déglutition le permet, être efficacement corrigée par des suppléments diététiques hypercaloriques et hyperazotés de consistance adaptée. Il existe aujourd'hui une grande variété de produits (par exemple : boissons aux fruits Enlive, boissons lactées Fortimel, soupes et potages Nestlé, desserts lactés...)

Tous ces produits sont pris en charge par les organismes d'assurance maladie, dans le cadre des maladies du motoneurone (MMN) depuis janvier 1998 (Dupuis, 2000).

Lorsque la nutrition per os devient très difficile voire impossible, il faut envisager une nutrition entérale. Celle-ci doit être prescrite précocement car l'amaigrissement aggrave la faiblesse musculaire, notamment diaphragmatique. Plusieurs techniques sont proposées :

- La gastrostomie percutanée endoscopique, utilisée en première intention car sa mise en place ne nécessite qu'une anesthésie locale, lors d'une hospitalisation de courte durée. De plus, la poursuite d'une alimentation orale est possible et la tolérance à long terme est bonne (Hemono, ARS).
- La sonde naso-gastrique, mais la tolérance physique et psychique est moins bonne.
- La jéjunostomie, avec moins de reflux que la gastrostomie, mais elle nécessite un geste chirurgical avec une anesthésie générale (Dupuis, 2000).

→ Les troubles respiratoires

Ce sont les symptômes les plus difficiles à aborder. Le déficit ventilatoire est souvent déjà très prononcé alors qu'il n'existe que peu de gêne respiratoire. Il est ainsi nécessaire d'explorer régulièrement les capacités respiratoires par mesure de la capacité vitale par spirométrie (Bouche et Le Forestier, 1999b).

Avant de prendre la décision d'une éventuelle assistance respiratoire, il est possible d'utiliser, dès l'apparition des premiers signes respiratoires, des thérapeutiques adjuvantes à action broncho-dilatatrice par relâchement des fibres musculaires lisses telles que :

- théophylline retard
- bêta-2-stimulant type terbutaline BRICANYL®.

Toute surinfection doit être traitée précocement (Dupuis, 2000).

La kinésithérapie a également un intérêt : la rééducation a quatre objectifs essentiels :

- la correction de la posture
- l'entretien de la souplesse thoracique
- l'entretien musculaire
- le désencombrement bronchique (Danowski, ARS).

Le recours à une ventilation assistée non invasive ou invasive doit être discuté au cas par cas.

I-8-1-2-Signes généraux

→ Les douleurs

Bien que les symptômes sensitifs soient absents chez la plupart des patients, la douleur est assez fréquente. Le traitement médicamenteux repose sur l'utilisation d'antalgiques de palier 1 (aspirine ASPEGIC®, paracétamol EFFERALGAN® ou ibuprofène NUREFLEX®) ou de palier 2 (dextropropoxyphène DIANTALVIC®, codéine DAFALGAN CODEINE®). En cas de douleur par déafférentation, certains anticonvulsivants (phénytoïne DI-HYDAN®, carbamazépine TEGRETOL®, clonazépam RIVOTRIL®) et certains antidépresseurs tricycliques (amitriptyline LAROXYL®) ont une efficacité relativement rapide en quelques jours. En cas d'échec de tous ces traitements, il est possible d'avoir recours aux antalgiques de palier 3 (opiacés).

En France, le recours à la buprénorphine TEMGESIC® et au sulfate de morphine SKENAN LP® est le plus fréquent (Dupuis, 2000).

→ La fatigue

Le traitement repose sur l'organisation des activités quotidiennes de manière à éviter une surcharge de travail musculaire.

Certaines molécules peuvent améliorer de façon temporaire l'asthénie. Il s'agit d'anticholinestérasiques : la pyridostigmine MESTINON® et la néostigmine NEOSTIGMINE®, ils inhibent l'enzyme dégradant l'acétylcholine, ce qui conduit à une augmentation de la concentration en acétylcholine au niveau de la fente synaptique (Dupuis et Couratier, 2001).

Un antiparkinsonien, l'amantadine MANTADIX® a été utilisé avec peu de résultats.

→ La constipation

La constipation peut devenir un symptôme gênant responsable de douleurs abdominales et de nausées. Les causes sont liées à une diminution des apports hydriques, de la consommation de fruits ou de légumes et de l'exercice physique. La constipation peut être aggravée par les thérapeutiques anticholinergiques.

Le traitement médicamenteux repose sur l'utilisation de laxatifs par voie orale : lactulose DUPHALAC® ou de laxatifs par voie rectale : suppositoires à la glycérine.

Le lactulose est un laxatif osmotique qui provoque la rétention de liquide conduisant à une augmentation de la masse et une diminution de la consistance des selles qui facilite ainsi le transit (Dupuis et Couratier, 2001).

La glycérine agit par le même mécanisme mais elle stimule également la motricité rectale.

→ Anxiété et dépression

L'annonce du diagnostic est un stress majeur, un syndrome dépressif est donc fréquent au début de la maladie, il nécessite un traitement adapté (Blanchet, 1999).

En cas de dépression, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine sont utilisés en première intention en raison de l'absence d'effets anticholinergiques, antihistaminiques, anti alpha-adrénergiques et cardiotoxiques.

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'agitation et l'insomnie (exemple : paroxétine DEROXAT® ou fluoxétine PROZAC®) (Dupuis, 2000).

En cas d'agitation associée, il est utile de recourir à d'autres antidépresseurs plus sédatifs tels que les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline LAROXYL®).

En cas de simple anxiété, les benzodiazépines à longue durée d'action sont recommandées, car le risque de dépendance est moindre : chlordiazépoxyde LIBRAX®, clorazépoxyde dipotassique TRANXENE®, diazépam VALIUM®. Si ces benzodiazépines sont mal tolérées, il est possible d'utiliser la buspirone BUSPAR®, anxiolytique agissant sur les systèmes sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique. Son efficacité thérapeutique est de 4 à 6 semaines, et il est dépourvu d'action sédatrice.

I-8-1-3-Appareillages

→ Au niveau de la mobilité

Pour les membres supérieurs, les capacités de préhension et en particulier la possibilité d'opposition du pouce sont à travailler. Les attelles au niveau des poignets et des pouces sont utiles au début de la maladie.

Pour les membres inférieurs, les attelles présentent un intérêt au début de la maladie. La marche sera à préserver avec toutes les aides possibles : appareils anti-steppage, utilisation de cannes, de déambulateur. Il est important de faire comprendre au patient la nécessité de l'utilisation d'aides de marche dès que le besoin s'en fait sentir, sous peine de chutes. Le fauteuil roulant est toujours d'acceptation difficile car il est le signe d'une aggravation. Toutefois, son emploi redonne au patient une liberté de déplacement qu'il avait perdu progressivement (Danowski, ARS).

→ Au niveau de la communication

Les différents appareils de communication : ordinateurs, synthétiseurs vocaux type Synthé 4, ardoises et tableaux sont présentés aux patients dès que la parole est devenue difficile ou fatigante (répétition de mots liée à l'incompréhension de l'entourage) et sans attendre que l'aphasie soit totale. Il faut parfois un délai avant que le patient accepte l'utilisation d'un appareil (Brihaye, ARS).

→ Au niveau respiratoire

L'assistance respiratoire nécessite une grande coopération entre le malade, l'entourage et le personnel médical. La décision d'assistance respiratoire est difficile à poser, elle doit donc être abordée précocement.

L'utilisation d'appareils à ventilation intermittente par pression négative peut servir à soulager les muscles diaphragmatiques et retarder l'usage de respirateurs à pression positive qui peuvent être utilisés de façon intermittente, notamment nocturne, avant d'envisager la trachéotomie et l'assistance ventilatoire permanente.

La trachéotomie est un geste définitif et ne modifie pas le cours de la maladie. Elle est généralement mal acceptée par le patient qui peut la refuser, dans ce cas, il faudra mettre en place des soins palliatifs lors de difficultés respiratoires majeures.

L'assistance respiratoire permanente à domicile nécessite la mise en place d'un système de soins complet, et d'une participation active de l'entourage (Dupuis, 2000).

I-8-2-Traitement étiologique : le riluzole (RILUTEK®)

Le riluzole, commercialisé sous le nom de RILUTEK® par les laboratoires Aventis est la première molécule à avoir démontré un bénéfice en terme de survie.

Dans un essai randomisé, la médiane de survie a été de 17,7 mois pour les patients recevant le riluzole contre 14,9 mois pour le groupe placebo (Vidal, 2001).

Ce médicament représente une avancée importante dans le domaine de la neurologie et fait entrevoir de réels espoirs dans le combat mené pour lutter contre cette maladie aujourd'hui encore fatale (Dupuis, 2000).

I-8-2-1-Mécanisme d'action

Le développement du riluzole repose essentiellement sur une hypothèse pathogénique : le rôle du glutamate ou théorie excitotoxique. Le riluzole agirait par inhibition du processus glutamatergique. Le mécanisme d'action est complexe et multifactoriel :

- Inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants. Le riluzole stabilise ces canaux dans leur forme inactivée empêchant leur dépolarisation excessive.
- Inhibition de la libération de glutamate.
- Blocage indirect non compétitif. Le riluzole se fixe normalement sur un site du récepteur au glutamate, induisant une modification de la configuration du récepteur qui ne pourra plus être activé par le glutamate.
- Activation d'une voie métabolique dépendante des protéines G (Dupuis et Couratier, 2001).

I-8-2-2-Indication

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

Aucune action thérapeutique sur les fonctions motrices, la fonction respiratoire, les fasciculations, la force musculaire et les symptômes moteurs n'a été mise en évidence. Le riluzole n'a pas montré d'effet bénéfique aux stades avancés de la maladie.

La posologie quotidienne recommandée chez l'adulte ou la personne âgée est de 50 mg 2 fois par jour. Aucun bénéfice supplémentaire significatif ne peut être attendu à posologie supérieure (Vidal, 2001).

I-8-2-3-Effets secondaires

Très rarement, des réactions anaphylactiques, des oedèmes angioneurotiques et des pancréatites ont été rapportés.

Dans les essais cliniques de phase III réalisés en Europe et en Amérique du Nord, les effets le plus fréquemment imputés au riluzole ont été : asthénie, nausées et élévation des paramètres biologiques hépatiques (Roch-Torreilles et Camu, 2000).

Il est donc recommandé de contrôler le taux de transaminases hépatiques dont les ALAT avant la mise sous traitement et pendant la durée du traitement par le riluzole.

Les ALAT doivent être dosées tous les mois pendant les trois premiers mois, puis tous les trois mois pendant la première année, et périodiquement ensuite. Le suivi devra être plus fréquent pour les patients dont le taux d'ALAT s'élève sous traitement. Le traitement par le riluzole devra être interrompu si les taux d'ALAT s'élèvent jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale ou au-delà (Vidal, 2001).

Quelques cas de neutropénies ont été rapportés, tous réversibles.

Les patients doivent donc être avertis qu'il convient d'informer leur médecin de toute maladie fébrile. La survenue d'une maladie fébrile doit entraîner un contrôle de la numération formule sanguine et une interruption du traitement par le riluzole en cas de neutropénie (North et al., 2000).

I-8-2-4-Modalités de prescription

Le traitement ne peut être initié que par des praticiens spécialisés dans la prise en charge des maladies du motoneurone. Les neurologues sont les spécialistes qui ont, en France, cette compétence, tant pour le diagnostic que pour la réévaluation régulière de l'évolution de la maladie.

RILUTEK® doit être prescrit en France dans le cadre d'une prescription restreinte, avec prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie.

Le renouvellement et le suivi biologique peuvent être faits par tout praticien.

Le patient devra présenter au pharmacien l'ordonnance initiale émanant du neurologue et la nouvelle ordonnance. Après un an de traitement, le pharmacien ne pourra continuer à délivrer RILUTEK® que sur présentation d'une nouvelle ordonnance émanant d'un neurologue (Dupuis, 2000).

I-8-3-Essais thérapeutiques

Ils ont été fort nombreux. Très peu se sont avérés concluants.

Le rôle du plomb a suscité de nombreuses études et des traitements par des chélateurs du plomb (d-penicillamine) ont été utilisés sans résultats significatifs.

Bien qu'aucune étiologie virale n'ait pu être démontrée dans la SLA, des essais thérapeutiques à visée antivirale ont été débutés. L'amantadine, agent antiviral agissant sur les premiers stades de la réplication virale, n'a montré aucune action efficace réelle dans la SLA. De même, des molécules inhibant la traduction de l'ARN messager viral comme l'isoprinosine et l'interféron α ont été utilisées sans résultats favorables significatifs. Plus récemment, la zidovudine (agent antirétroviral) n'a pas non plus montré d'effets bénéfiques (Bouche et Le Forestier, 1999b).

Pour les thérapeutiques à visée immunitaire, aucun essai n'a été concluant qu'il s'agisse d'azathioprine, de ciclosporine, d'immunoglobulines humaines intraveineuses ou d'irradiation lymphoïde complète (Appel et al., 1995).

En rapport avec les hypothèses récentes, de nouveaux essais thérapeutiques ont été menés. Trois axes principaux ont été explorés : les thérapeutiques agissant sur l'excitotoxicité, notamment du glutamate, celles agissant sur le stress oxydatif et celles utilisant des facteurs de croissance (Bouche et Le Forestier, 1999 b) :

→ Excitotoxicité par le glutamate :

La lamotrigine, antiépileptique antiglutamatergique, n'a pas montré d'effets significatifs mais cette molécule a été utilisée à une dose inférieure à celle utilisée pour son action anti-convulsivante (Rothstein, 1995).

La gabapentine (antiglutamate) a été testée sans effets significatifs.

De même pour la nimodipine, inhibiteur calcique ; des acides aminés branchés et le dextrométorphan (Hugon, 1995).

→ Le stress oxydatif :

L'administration d'acétylcystéine, de SOD1, de sélégiline a été testée sans résultat.

→ Les facteurs neurotrophiques :

Là aussi, les tests conduits avec différents facteurs ont été décevants : le CNTF, le BDNF, le NGF (nerve growth factor), l'IGF1 (Henderson, 1995) (Windebank, 1995).

A l'heure actuelle, l'espoir réside dans le développement de la thérapie génique.

I-9-ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE SUR LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE (ARS)

Fondée en 1985 par un malade : **Guy Serra** et deux neurologues : **Vincent Meininger** et **Jean Emile**, l'ARS compte aujourd'hui plus de 4000 adhérents et donateurs dans toute la France et est reconnue d'utilité publique depuis 1991.

Les objectifs de l'ARS sont multiples :

- aider à une meilleure connaissance de la maladie afin d'améliorer la prise en charge quotidienne des patients et des familles,
- informer régulièrement sur les progrès en matière de thérapeutique et de recherche,
- soutenir les familles par des permanences d'écoute téléphonique, des groupes de soutien psychologique, de prêts de matériels non remboursés par la Sécurité Sociale,
- soutenir et aider les soignants pour la prise en charge par la mise à disposition de fiches pratiques et par des sessions d'information et d'échange organisées à leur intention,
- coopérer avec toute association pouvant aider à la prise en charge du handicap en France (Association des Paralysés de France, Alliance des maladies rares...) et à l'étranger,
- soutenir l'effort de recherche par le financement de projets multicentriques en France, spécifiques à la SLA, adoptés par le conseil scientifique de l'ARS (Dupuis et Couratier, 2001).

L'ARS est présente dans 19 régions de France avec une permanence d'accueil à la disposition des familles et des malades pour tenter de répondre aux difficultés rencontrées et dispose d'un site internet accessible à tous (www.ars.asso.fr).

CHAPITRE II :

SLA ET EXPLORATIONS

FONCTIONNELLES

RESPIRATOIRES

Les explorations fonctionnelles respiratoires (E.F.R.) dans la sclérose latérale amyotrophique présentent un intérêt à la fois diagnostique et pronostique : d'une part, elles permettent de reconnaître une atteinte respiratoire, d'en déterminer le degré et d'autre part, elles sont utiles pour suivre la progression de la maladie et pour décider du moment opportun d'une assistance ventilatoire. Une surveillance fonctionnelle tous les trois mois est préconisée (Miller, 1986).

Enfin, elles peuvent détecter une maladie pulmonaire concomitante qui peut être traitée : au moins 25 % des patients atteints de SLA ont un problème respiratoire secondaire à une autre cause, telle qu'une bronchopneumopathie obstructive ou une insuffisance cardiaque congestive (Bareau-Thiollet, 1992).

II-1-LES TROUBLES RESPIRATOIRES

II-1-1-Rappels sur les muscles respiratoires

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

La contraction des muscles inspiratoires augmente le volume du thorax produisant une diminution de la pression intrathoracique et donc le gonflement des poumons (Marchand et Decramer, 1999).

Le **muscle inspiratoire** le plus important est le **diaphragme**. Quand il se contracte, le contenu abdominal est chassé vers le bas et la dimension de la cage thoracique augmente. Lorsqu'il est paralysé, il subit une ascension au lieu de s'abaisser au cours de l'inspiration : c'est le phénomène de mouvement paradoxal (Bareau-Thiollet, 1992).

Les muscles parasternaux, un des quatre groupes de muscles intercostaux, sont d'autres muscles inspiratoires actifs lors de la respiration courante chez le sujet sain. Deux autres groupes de muscles intercostaux, les interosseux externes et les « levator costae » ont une action inspiratoire accessoire.

Certains muscles du cou et de la ceinture scapulaire participent aussi à la respiration.

Ainsi, les scalènes contribuent à l'inspiration durant la respiration calme. A l'inverse, les sterno-cléido-mastoïdiens ne sont recrutés en tant que muscles inspiratoires qu'en cas de majoration importante de la ventilation (Vander et al., 1977).

L'expiration est passive au cours de la respiration normale par suite de la rétraction élastique des poumons et de la cage thoracique qui tendent à revenir à leur position d'équilibre après avoir subi une expansion active au cours de l'inspiration.

Au cours de l'exercice musculaire, l'expiration devient active. Les **muscles expiratoires** les plus importants sont les **muscles abdominaux**. Leur contraction entraîne une élévation de la pression intra abdominale, le diaphragme est alors refoulé vers le bas.

Par ailleurs, leur contraction énergique est nécessaire à la production d'une toux efficace (Bareau-Thiollet, 1992).

Le « triangularis sterni » est le muscle expiratoire le plus important de la cage thoracique.

Parmi les muscles intercostaux, les interosseux internes ont une action expiratoire (figure 4 et figure 5) (Marchand et Decramer, 1999).

II-1-2-Insuffisance respiratoire dans la SLA

Comme les autres muscles squelettiques du corps, les muscles respiratoires sont touchés progressivement par la paralysie et l'atrophie. Les signes cliniques respiratoires n'apparaissent généralement qu'à un stade avancé de la SLA bien qu'ils puissent inaugurer la maladie ou survenir à un moment où le handicap moteur est encore minime.

Ils marquent une étape inquiétante car c'est essentiellement de défaillance respiratoire par faiblesse musculaire et des complications pulmonaires de la paralysie bulbaire que décèdent les patients atteints de SLA.

Un muscle est susceptible de se fatiguer s'il doit fournir de façon prolongée (plus de quelques minutes), plus de 40 % de sa force maximale.

Ainsi, dans la SLA, lorsque les muscles respiratoires sont sévèrement touchés, le simple travail respiratoire de repos peut être pénible.

Par ailleurs, l'existence d'une dénutrition aggrave le dysfonctionnement musculaire respiratoire (Bareau-Thiollet, 1992).

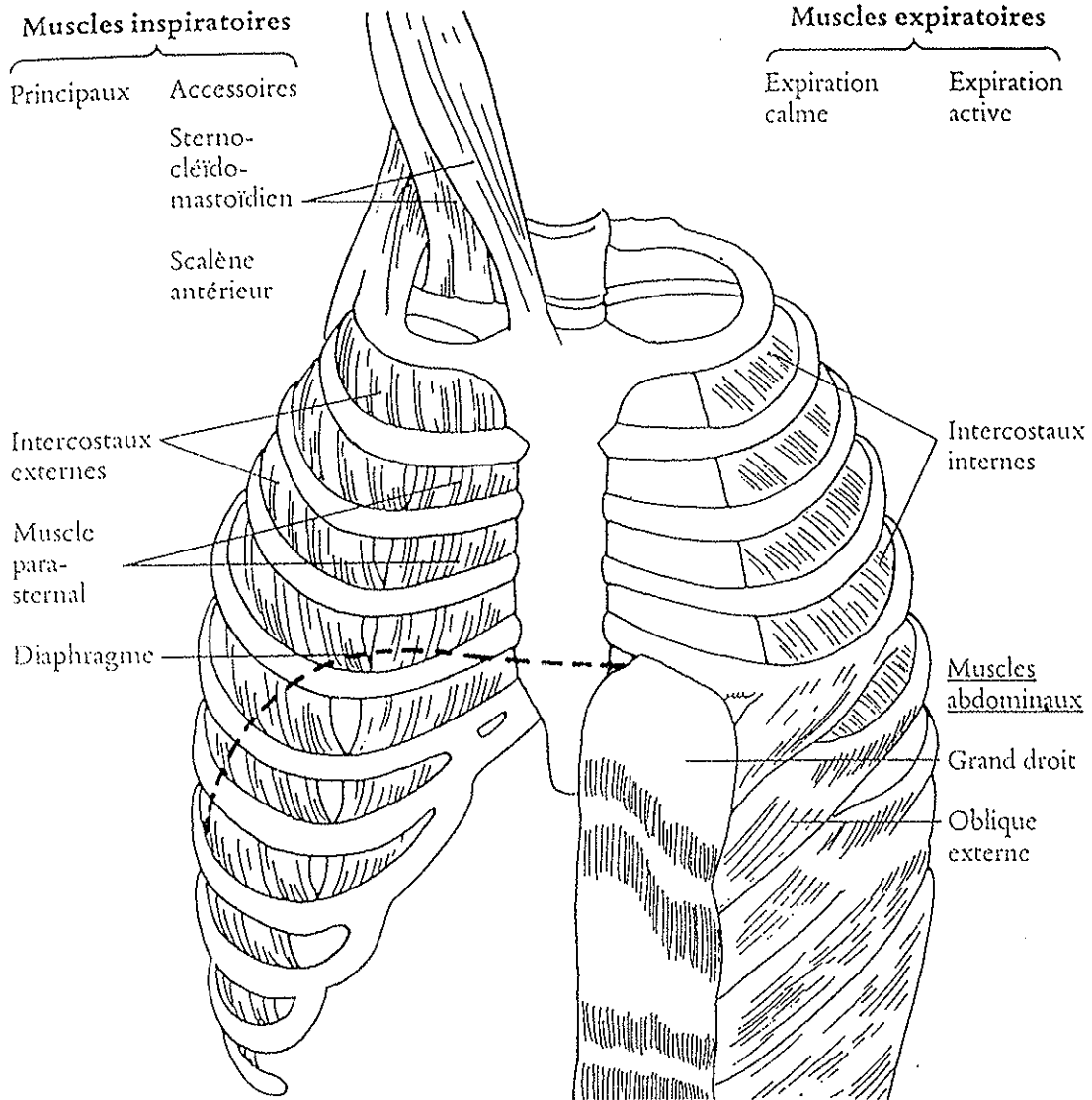


Figure 4 : Muscles respiratoires

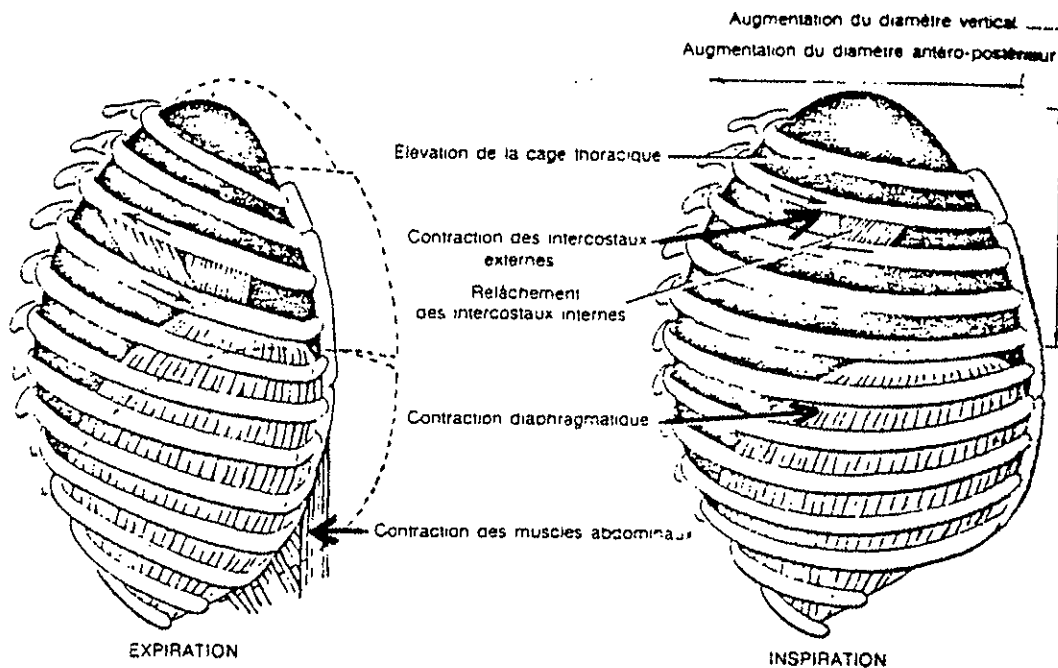


Figure 5 : Muscles principaux de l'expiration et de l'inspiration ; changement de la cage thoracique au cours de l'expiration et de l'inspiration.

II-1-2-1-Mécanismes de l'insuffisance respiratoire

Plusieurs phénomènes souvent associés sont à l'origine de la défaillance respiratoire compliquant la SLA :

- La paralysie des muscles inspiratoires notamment du diaphragme, provoque d'abord une dyspnée d'effort puis un syndrome restrictif suivi d'une hypoventilation alvéolaire et une insuffisance respiratoire chronique.
- La faiblesse des muscles expiratoires rend la toux inefficace, avec comme conséquence une stase des sécrétions dans les voies aériennes, source d'encombrement, d'infections bronchopulmonaires et d'atélectasies.
- En cas de lésions bulbaires coexistantes, vient s'ajouter le dysfonctionnement du pharynx, de la glotte et du larynx.

L'arbre respiratoire n'est plus protégé de l'inhalation d'aliments, de salive et des sécrétions pharyngées. Les fausses routes constituent un risque de mort subite par asphyxie (rare) ou retardée par pneumopathies. Infections pulmonaires et atélectasies entraînent une hypoxémie et chez beaucoup de patients, une aggravation de la rétention de dioxyde de carbone (CO₂) avec l'acidose respiratoire.

L'hypoxémie, l'hypercapnie et l'acidose peuvent en retour diminuer la force des muscles respiratoires. Finalement, une insuffisance respiratoire grave va s'installer (Bareau-Thiollet, 1992).

II-1-2-2-Symptomatologie clinique

Au delà d'un certain degré de détérioration, le malade devient cliniquement symptomatique sur le plan respiratoire. Le premier signe est l'apparition d'une dyspnée à l'effort. Puis l'atrophie progresse au niveau des muscles respiratoires et touche notamment le **diaphragme** (muscle inspiratoire dominant) et les **muscles abdominaux** (rôle important dans l'expiration).

La fréquence respiratoire augmente pour essayer de compenser la diminution du volume courant due à la perte de force des muscles respiratoires et rétablir une ventilation correcte.

Quand la fatigue musculaire s'intensifie, une respiration paradoxale apparaît qui traduit une incompétence diaphragmatique (figure 6). Celle-ci est facilement observable au lit du malade : normalement en respiration calme, dans la position couchée sur le dos, lors de l'inspiration, la contraction du diaphragme refoule le contenu abdominal vers le bas ce qui gonfle le creux épigastrique.

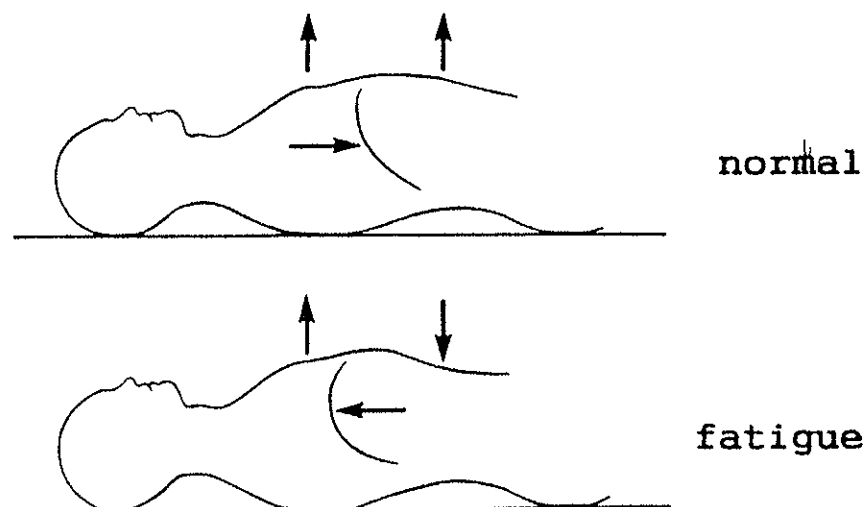


Figure 6 : Respiration paradoxale.

Si le diaphragme est paralysé, les autres muscles inspiratoires interviennent en soulevant le thorax, ce qui négative la pression intrathoracique et entraîne alors une ascension passive du diaphragme et un creusement de l'épigastre (Bareau-Thiollet, 1992).

Le syndrome restrictif lorsqu'il évolue entraîne une hypoventilation alvéolaire avec hypoxémie et hypercapnie (Antonini, 2001).

L'élévation progressive de la PaCO₂, surtout si elle survient rapidement sur une courte période, peut provoquer des cauchemars et des céphalées par vasodilatation cérébrale. Leur caractère souvent matinal s'explique par l'augmentation de la PaCO₂ durant le sommeil du fait de la diminution d'activité du centre respiratoire et de la diminution du travail diaphragmatique en position couchée.

Des troubles du sommeil peuvent survenir à type d'hypopnées diaphragmatiques ou d'apnées obstructives en cas d'atteinte bulbaire (sous l'effet de la dépression inspiratoire, le collapsus des muscles du nasopharynx n'est plus compensé par la contraction des muscles dilatateurs de la glotte paralysés ce qui entraîne une obstruction des voies aériennes supérieures) (Bareau-Thiollet, 1992).

Le sommeil est perturbé et de mauvaise qualité.

II-2-LA SPIROMETRIE

II-2-1-Mesures réalisées

II-2-1-1-Les volumes pulmonaires (figure 7)

La paralysie des muscles respiratoires provoque un **déficit ventilatoire restrictif** plus ou moins sévère par réduction des volumes pulmonaires.

→ VT : le volume courant correspond au volume d'air mobilisé par un cycle ventilatoire normal, à chaque inspiration, ce volume pénètre dans les voies aériennes, il est chassé à l'expiration suivante avec retour au niveau de repos expiré.

→ CVL : la capacité vitale lente est définie comme le plus grand volume d'air qu'un sujet peut mobiliser entre une inspiration forcée et une expiration forcée ou inversement.

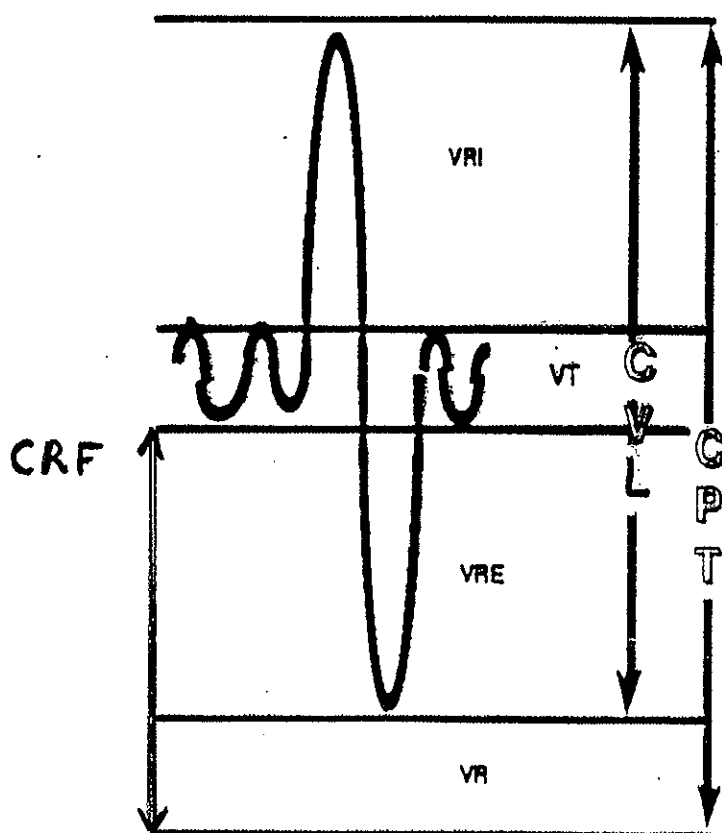


Figure 7 : Volumes pulmonaires.

C'est un critère statique de la fonction ventilatoire : en effet, le temps nécessaire à l'exécution de l'épreuve ne compte pas. La mesure de la CVL est indispensable : sa diminution traduit une altération de la force des muscles respiratoires (Brambilla, 1982).

La CVL se subdivise en $VT + VRI + VRE$:

- VT étant le volume courant,
- VRI le volume de réserve inspiratoire,
- VRE le volume de réserve expiratoire.

→ VR : le volume résiduel correspond au volume de gaz restant dans les poumons après l'expiration la plus forcée : c'est un volume non mobilisable. Sa détermination est effectuée par les méthodes de dilution des gaz (hélium ou azote) (Molina, 1975).

→ CPT : la capacité pulmonaire totale est la somme de tous les volumes pulmonaires (mobilisables et non mobilisables), sa diminution définit le syndrome restrictif ($CPT = CVL + VR$).

→ CRF : la capacité résiduelle fonctionnelle est le volume de repos pour lequel s'équilibrent les forces élastiques du parenchyme pulmonaire qui tendent à la diminuer et celles développées par la paroi qui tendent à l'augmenter (Brambilla, 1982).

Une CRF augmentée traduit l'existence d'un syndrome obstructif et s'accompagne d'une augmentation du volume résiduel (VR).

Dans la SLA, la faiblesse des muscles expiratoires réduit le volume de réserve expiratoire (VRE) ce qui augmente le volume résiduel (VR) mais la CRF est normale.

La paralysie du muscle inspiratoire principal : le diaphragme, participe de façon majeure à la réduction de la capacité vitale lente (CVL) en diminuant la capacité inspiratoire.

La capacité pulmonaire totale (CPT) est moins réduite que la CVL et peut même être normale au début (Bareau-Thiollet, 1992).

La diminution de la CVL et du VRI reflète donc l'atteinte diaphragmatique.

La méthode peut être sensibilisée par la mesure de la CVL en décubitus dorsal : une diminution de la CVL de plus de 20 % en décubitus dorsal est un signe de paralysie diaphragmatique.

La valeur pronostique de la CVL est bien démontrée : sa vitesse de décroissance est estimée entre 3,5 et 4 % par mois mais il existe une très importante variabilité individuelle.

La chute de la CVL s'accélère à un stade avancé de la maladie.

La symptomatologie respiratoire devient fréquente lorsque la CVL est inférieure à 50 % de la valeur théorique (Antonini, 2001).

II-2-1-2-Les débits bronchiques (figure 8)

→ VMM : la ventilation maximale minute est le volume le plus grand que peut mobiliser un sujet en respirant aussi rapidement et aussi profondément que possible durant 15 à 20 secondes. Elle est exprimée en litres par minute. Elle permet d'évaluer la force des muscles respiratoires et leur endurance. Ce test n'est pas toujours réalisable en cas d'invalidité sévère et est peu utilisé en pratique. La VMM est quasiment aussi sensible que les pressions maximales statiques respiratoires, mais est moins diminuée au début de la maladie. Par la suite, sa baisse reflète la progression du déficit neuromusculaire (Bareau-Thiollet, 1992).

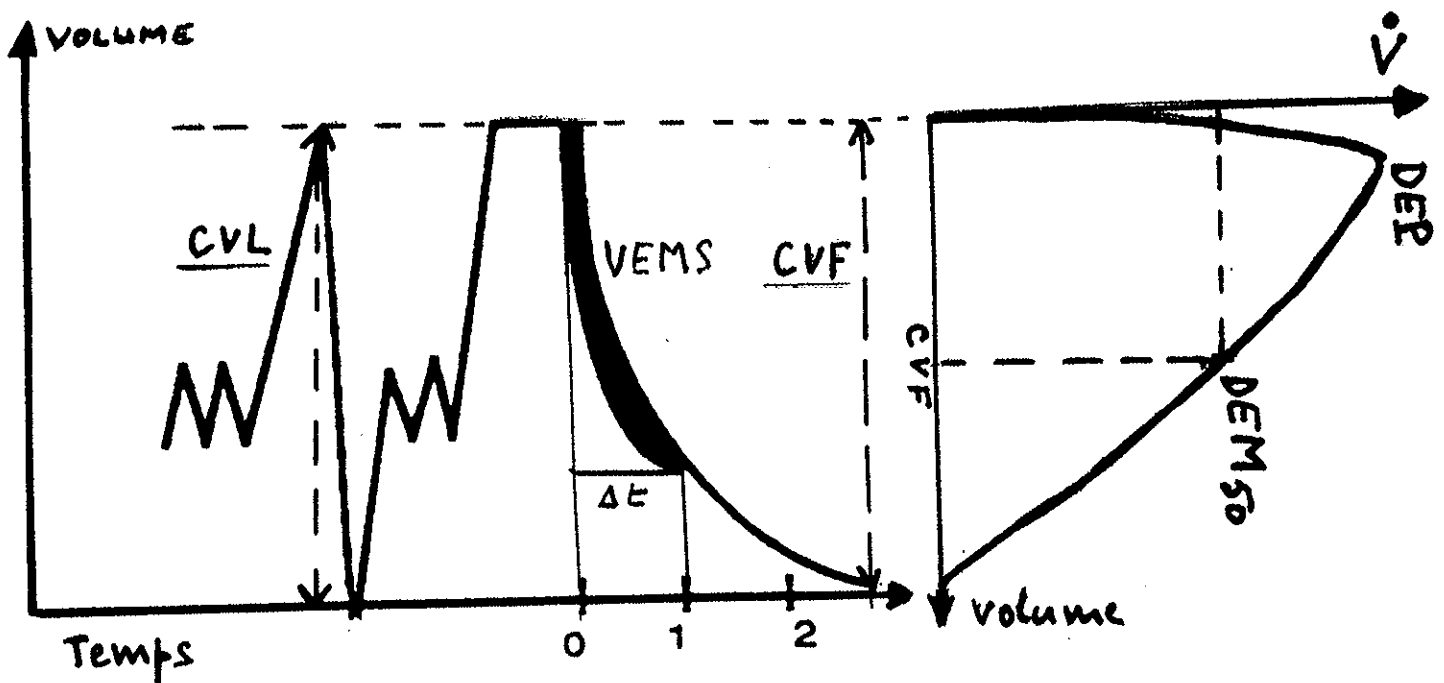


Figure 8 : Débits bronchiques.

→ VEMS : le volume expiratoire maximal seconde est défini comme le plus grand volume d'air qui peut être expiré pendant la première seconde. Après une inspiration maximale, le sujet est invité à vider brusquement ses poumons.

En fait, la valeur absolue du VEMS n'est pas toujours représentative aussi la compare-t-on à la capacité vitale lente :

$$\text{coefficient de Tiffeneau : } \frac{100 \text{ VEMS}}{\text{CVL}}$$

Ce coefficient est égal à 80 % à 20 ans, ce qui veut dire qu'un sujet de 20 ans doit souffler 80 % de sa CVL en une seconde (Brambilla, 1982).

Le DEM 25-75 est le débit expiratoire maximal médian mesuré entre 25 et 75 % de la capacité vitale forcée pendant la manœuvre de l'expiration forcée (Antonini, 2001).

En général, les débits bronchiques dans la SLA sont bien conservés du fait de la normalité des propriétés élastiques des poumons et de la cage thoracique.

C'est pourquoi le VEMS est moins diminué que la CVL et le coefficient de Tiffeneau est élevé.

Une diminution du VEMS et du Tiffeneau caractérise un syndrome obstructif.

Cet examen permet donc de détecter un syndrome obstructif coexistant avec la maladie neuromusculaire : une diminution du Tiffeneau ne peut être appréciée qu'au début de la maladie car la diminution progressive de la CVL l'emportera sur la réduction du VEMS avec la progression de la SLA (Bareau-Thiollet, 1992).

II-2-1-3-La courbe débit-volume (figure 9)

Il s'agit d'un enregistrement du débit ventilatoire instantané en fonction du volume pulmonaire. La manœuvre est la même que celle du VEMS.

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 (débit de pointe à DEM 75, 50 et 25) (Molina, 1973).

→ Le DEP : débit de pointe 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 CVF est le volume gazeux expiré au cours d'une expiration forcée de la position d'inspiration complète à celle d'expiration complète.

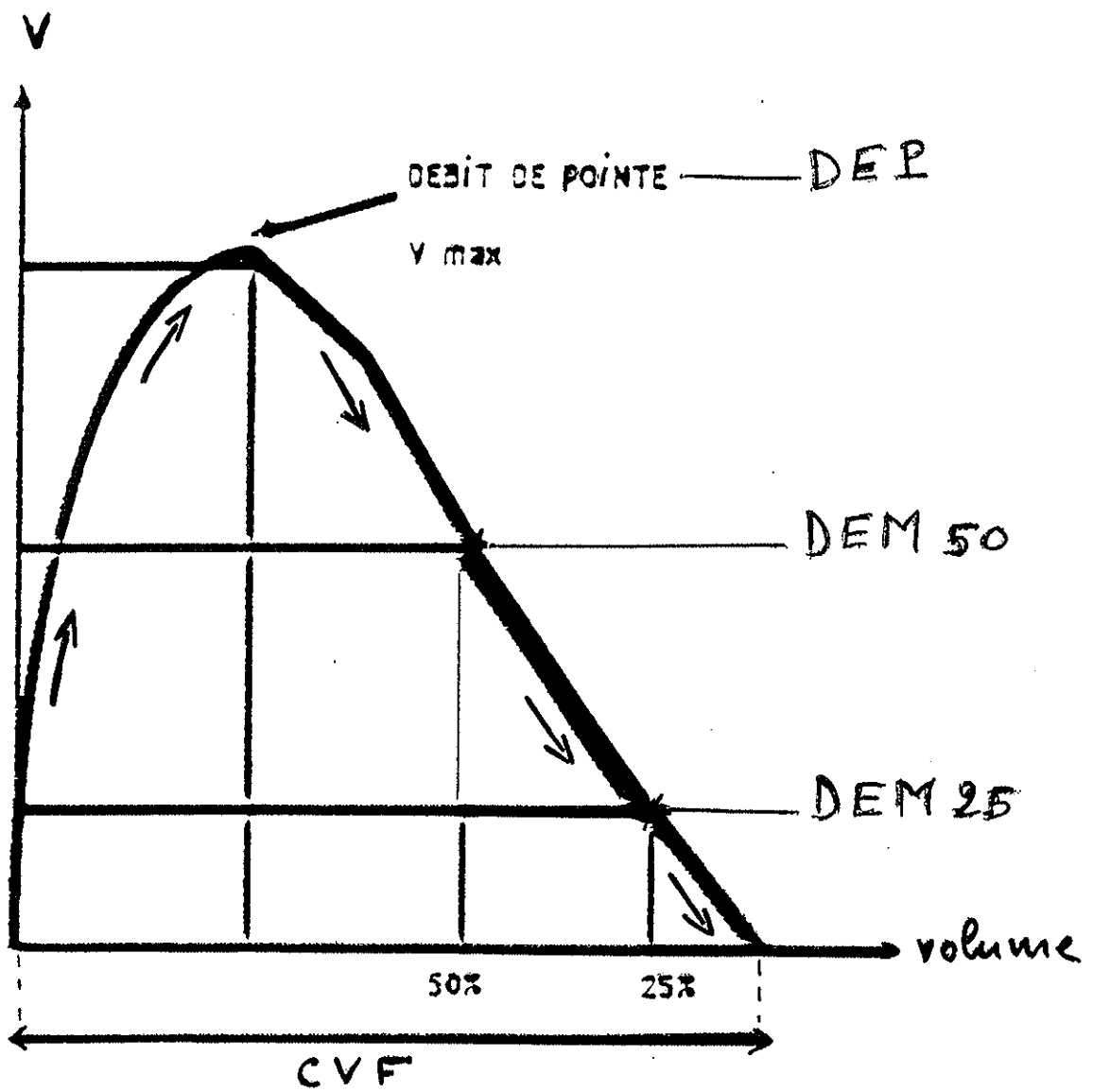
Chez un sujet normal, la CVF est égale à la CVL.

En cas de syndrome obstructif, la CVF est inférieure à la CVL (trapping gazeux à l'expiration forcée).

→ Les DEM 25, 50 et 75 sont des débits instantanés mesurés à 25, 50 et 75 % de la CVF. Situés sur la partie descendante de la courbe débit-volume, ils sont représentatifs de l'état des voies aériennes « périphériques ». Leur diminution permet d'évoquer un trouble obstructif périphérique ou global comme cela est le cas dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives (figure 10) (Quanjer et al., 1993).

Les courbes débit-volume ont été décrites comme étant caractéristiques de la SLA (Miller, 1986).

Débit instantané



Partie EXPIRATOIRE

Figure 9 : Courbe débit-volume : technique.

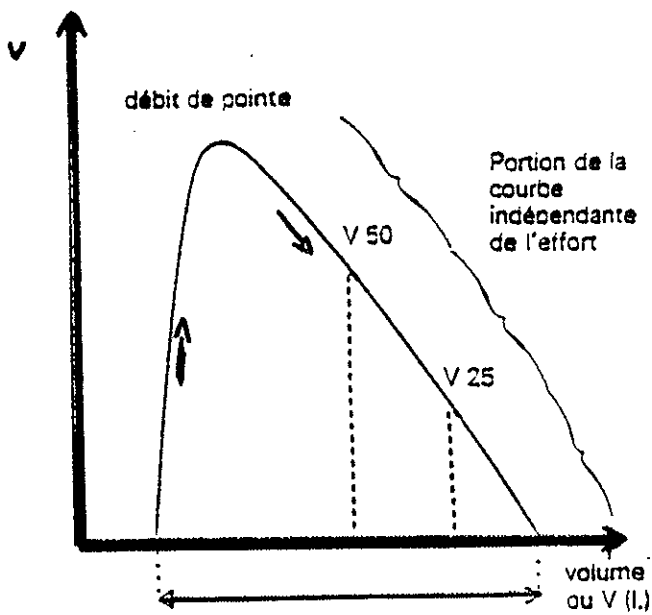


fig. a : courbe débit-volume expiratoire normale

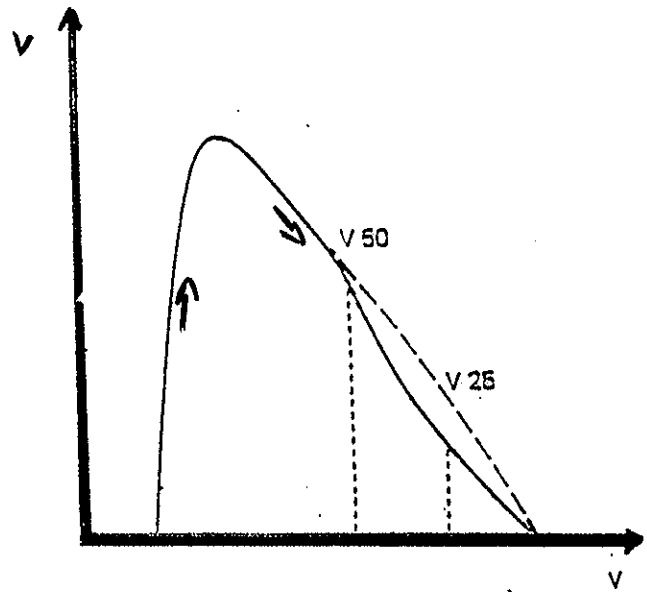


fig. b : Trouble obstructif périphérique

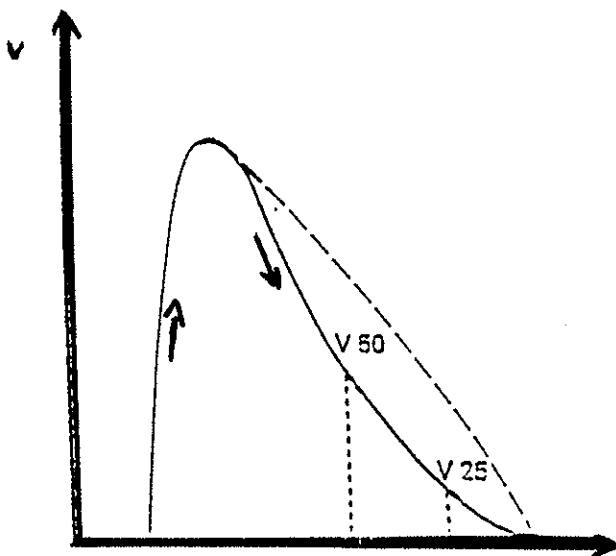


fig. c : Trouble obstructif périphérique

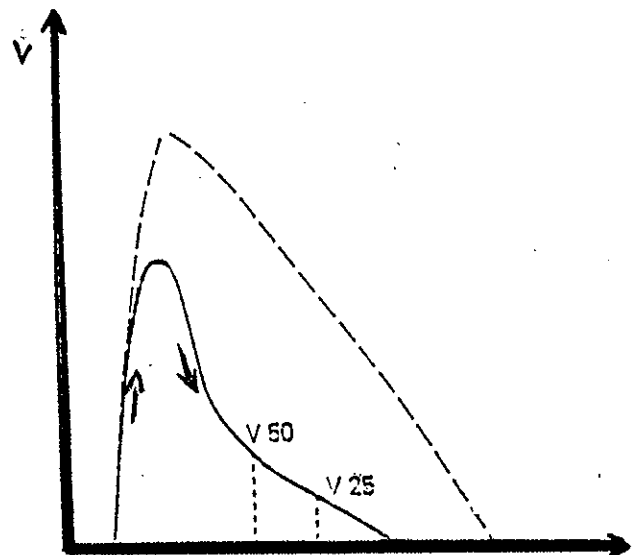


Fig. d : Trouble obstructif global.

Figure 10 : Courbe débit-volume : interprétation.

Elles ont été attribuées essentiellement : (figure 11)

- à la paralysie des muscles expiratoires (exemple B)
- à l'incoordination des muscles des voies aériennes supérieures entraînant leur occlusion particulièrement chez les patients bulbaires (exemple C).

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

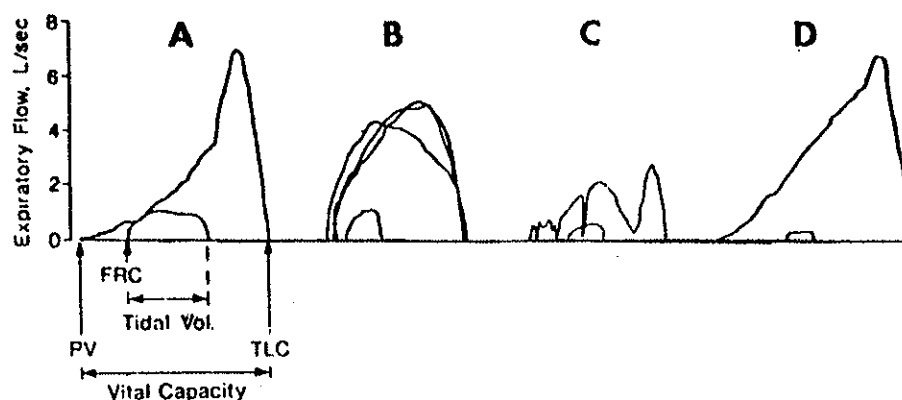


Figure 11 : Courbes débit-volume caractéristiques de la SLA.

II-2-2-Matériel utilisé

Les principes du matériel de spirométrie sont indiqués par Enright et Hyatt en 1987. L'essentiel de ces principes est rappelé par Perdrix en 1994.

II-2-2-1-Caractéristiques techniques

Les spiromètres actuellement disponibles sur le marché sont classés en deux grands types d'appareils : volumétriques et débitmétriques (Perdrix, 1994a) (Wanger, 1996a).

A) Spiromètres volumétriques

Les spiromètres volumétriques ont une très longue histoire puisque utilisés par John Hutchinson en 1850.

Il s'agit de spiromètres à eau, à cloche sèche ou à soufflets qui se comportent soit comme un réservoir pour inhaler de l'air ou pour collecter l'air expiré. Ils mesurent des volumes.

Ces spiromètres volumétriques ont un certain nombre d'inconvénients : certains sont très encombrants, l'eau des appareils à joint d'eau peut être une source de contamination ; en l'absence de microprocesseur ou d'ordinateur, les calculs manuels sont obligatoires.

Mais le piège majeur est qu'il peut se produire des fuites : dans ce cas le volume n'est pas recueilli avec sûreté.

B) Spiromètres débitmétriques

Ils sont actuellement les seuls sur le marché. Ils sont intégrés dans le matériel fixe des services d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire et dans les spiromètres portables.

Deux types de spiromètres débitmétriques ont été utilisés dans ce travail.

Les spiromètres débitmétriques mesurent directement le débit. Par « intégration » du débit, le volume est obtenu. Ils sont donc toujours couplés à un ordinateur ou à un microprocesseur.

Les quatre principaux types de matériel de mesure du débit ventilatoire sont :

- les pneumotachographes : dispositif à pression différentielle
- les capteurs piézo-électriques : ils utilisent la propriété d'un cristal ultrasonique ou piézo-électrique (Vortex)
- les capteurs à fil chaud ou anémomètre à fil chaud (Thermistor)
- les capteurs par turbine à ailettes.

Il faut y ajouter les capteurs de type VENTURI, beaucoup moins utilisés en raison d'un certain nombre d'inconvénients.

Nous indiquons le principe de mesure par pneumotachographe et par capteur type Venturi, matériels employés dans cette étude.

→ Les pneumotachographes :

Ce sont des dispositifs de mesure de pression différentielle. Le dispositif contient une résistance fixe. Cette résistance fixe peut être :

- un faisceau de tubes capillaires disposés parallèlement à l'écoulement de l'air (Type FLEISCH) (figure 12) (Perdrix, 1994a)
- une grille finement maillée (type LILLY)
- un ensemble de trois grilles métalliques (type HANS-RUDOLPH).

Le débit d'air (V) traversant le dispositif dans **n'importe quelle direction** (inspiration et expiration) rencontre la résistance fixe (R). Il se crée une différence de pression (ΔP) qui est proportionnelle au débit. **La différence de pression** est mesurée par un capteur de pression et le signal est envoyé électroniquement vers des amplificateurs puis à un ordinateur ou à un microprocesseur (figure 13) (Wanger, 1996a).

La formule mathématique est la suivante :

$$\text{Débit V : } \frac{\text{Pression } \Delta P}{\text{Résistance R}}$$

L'exactitude d'une mesure de débit ventilatoire par pneumotachographe dépend du maintien de la valeur de la résistance déterminée par le constructeur : la formule permet de voir qu'à résistance fixe, la différence de pression est directement proportionnelle au débit. En revanche, si la résistance augmente (particules de salive, condensation de gouttelettes de l'expiration forcée saturée en vapeur d'eau), la relation change et la mesure du débit peut être incorrecte. La plupart des pneumotachographes comportent un **élément chauffant** (38 à 39° C) pour empêcher cette condensation.

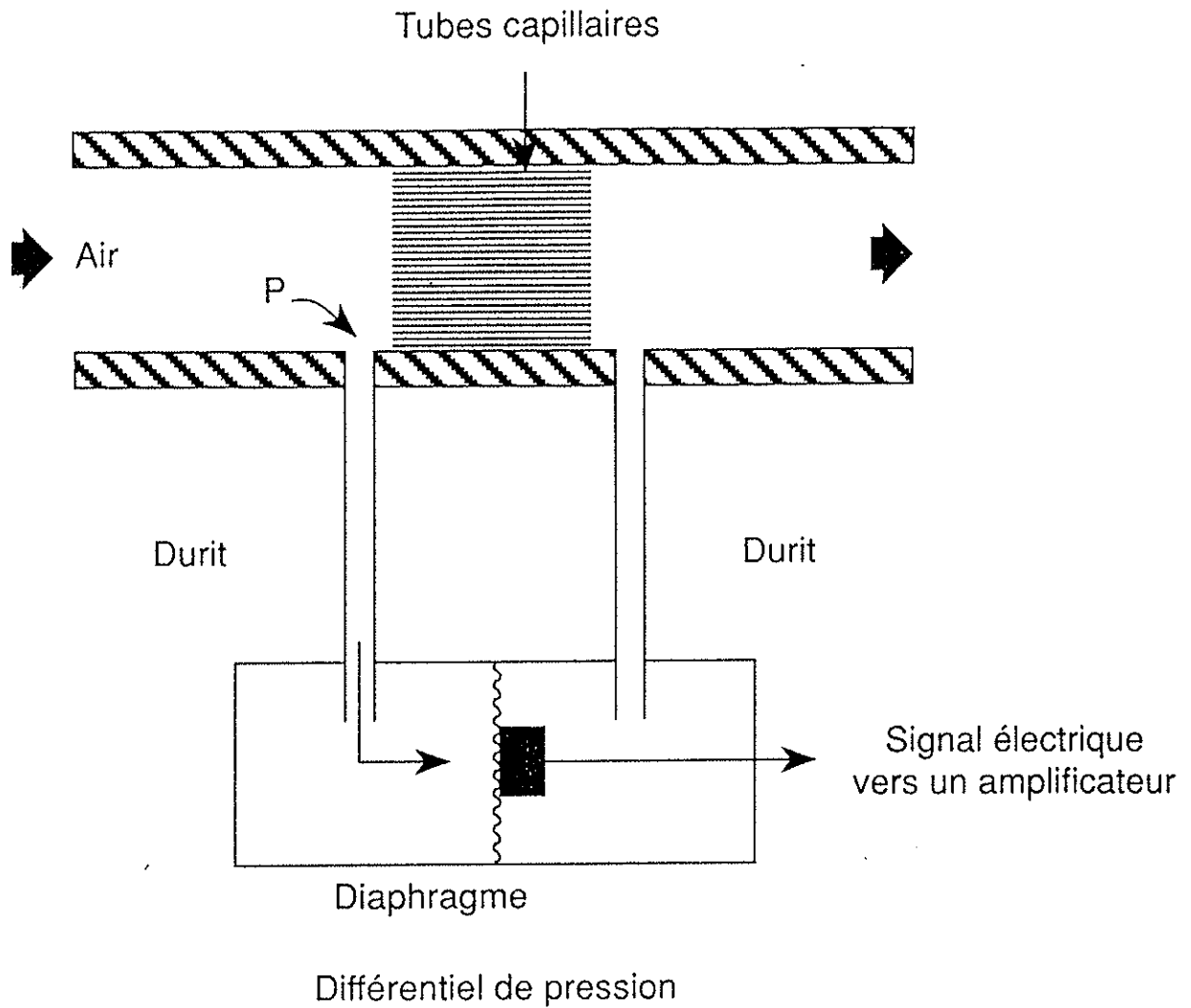


Figure 12 : Pneumotachographe de type Fleisch-Principe.

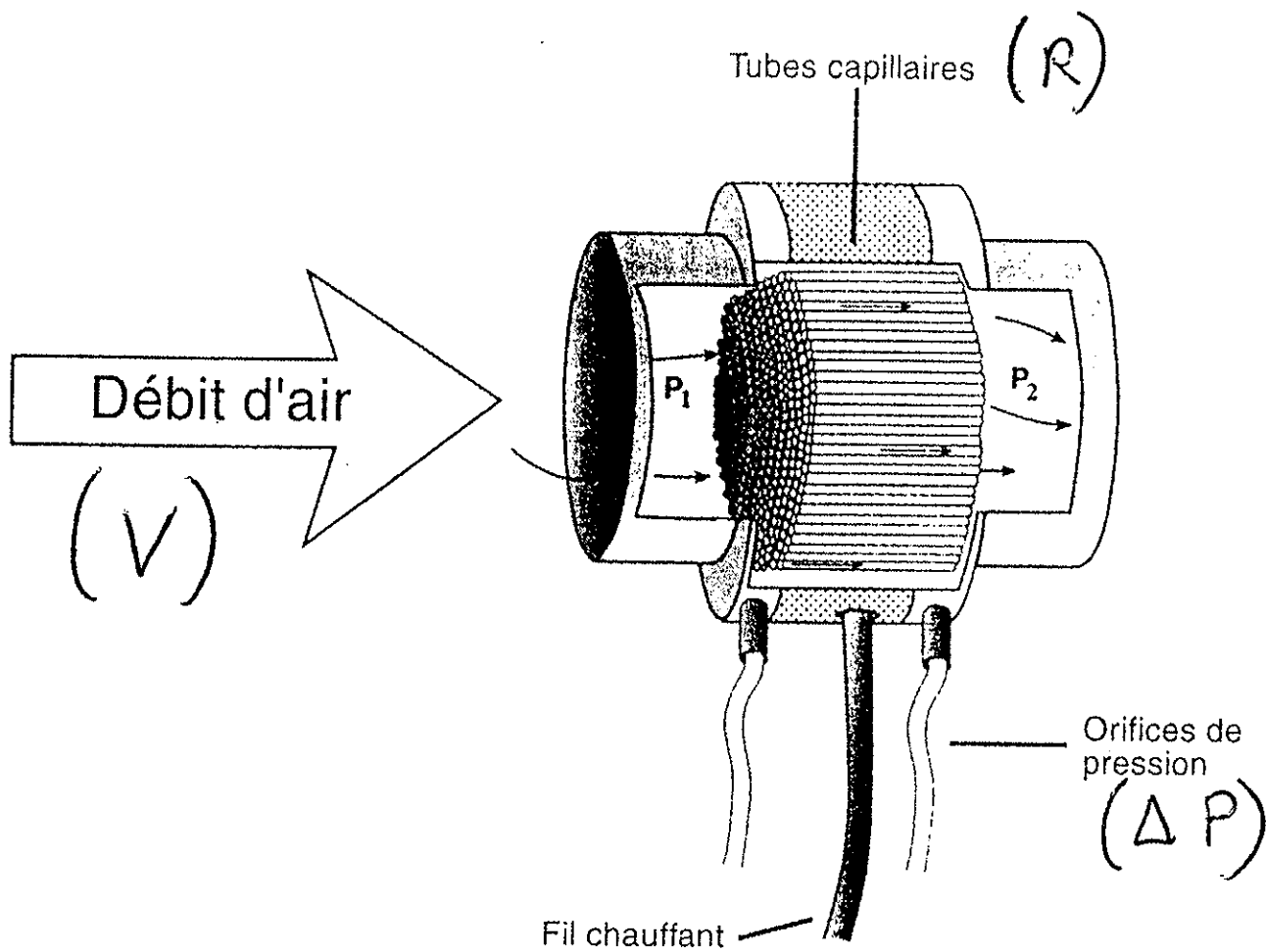


Figure 13 : Pneumotachographe débitmètre, illustrant le principe de la différence de pression.

→ Les capteurs de type Venturi :

Ils reposent sur le principe d'une **prise unique de pression** tangentielle par un fin tuyau qui la transmet à un enregistreur de variations de pression qui émet alors un signal électrique proportionnel (figure 14).

Un diaphragme filtrant terminal crée les conditions d'un flux aérien régulier et supprime les turbulences internes : **la mesure n'est qu'expiratoire**.

D'autre part, la fiabilité interne du système est limitée par l'humidité de l'expiration qui colmate progressivement la porosité du diaphragme terminal.

Les constructeurs proposent le changement du capteur pour chaque patient améliorant ainsi les performances du matériel (Perdrix, 1994a).

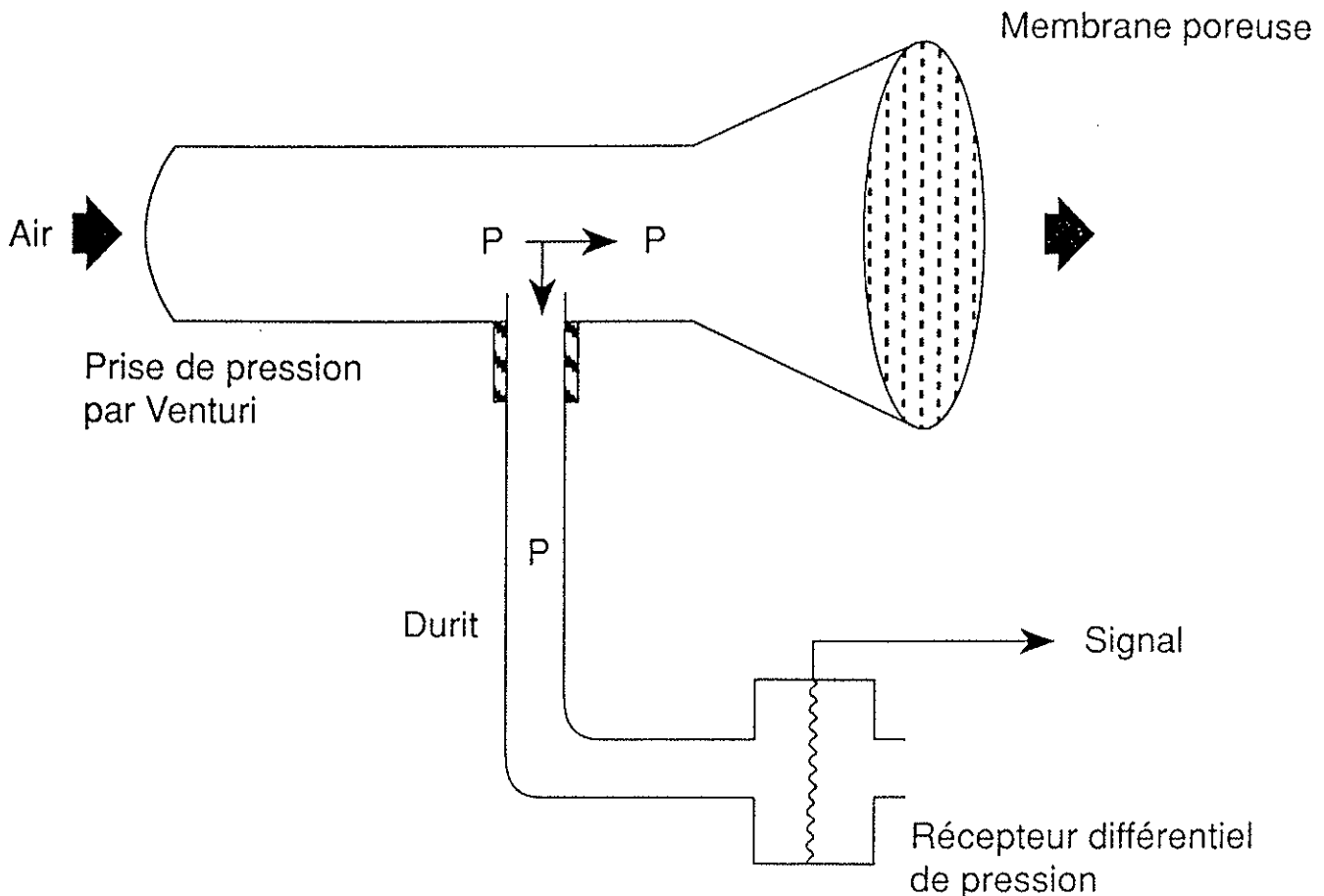


Figure 14 : Système Venturi avec sa prise de pression tangentielle au flux.

II-2-2-2-Cahier des charges

L'American Thoracic Society (ATS) a publié des recommandations pour les standards des spiromètres en 1979 avec des mises à jour en 1987 puis 1995.

Certains points sont fondamentaux, ils sont rappelés par Perdrix en 1994.

→ Contrôle visuel instantané en temps réel de la courbe sur écran :

Les recommandations de l'ATS (American Association for respiratory care, 1991) et Quanjer (Quanjer et al., 1993) indiquent que lors de l'exécution de la manœuvre, l'opérateur **regarde souffler** le patient et en même temps **observe la qualité de la courbe** obtenue sur écran. Ainsi, les écrans sans courbe et ceux qui donnent une transcription à posteriori sont à exclure.

→ Choix de la meilleure courbe

Il est intéressant de pouvoir rappeler **sur le même écran**, la meilleure et les deux dernières courbes pour faciliter le choix.

→ Déclenchement et arrêt automatique

Certains appareils déclenchent la mesure de façon automatique dès qu'ils reçoivent un débit minimal. Pour d'autres, il faut appuyer sur la touche « START », ce qui peut être une source de latence et risque d'amputer le débit si l'opérateur n'anticipe pas la manœuvre. D'autre part, lorsque le débit est inférieur à une certaine valeur, l'appareil ne prend plus le signal et l'intégration du volume s'arrête prématurément. L'arrêt peut être obtenu de façon automatique à la fin de l'expiration forcée ou par appui sur la touche « STOP ».

→ Étalonnage

Les spiromètres doivent être étalonnés **tous les jours** avec une seringue d'étalonnage **de trois litres** car de petites anomalies mécaniques peuvent être induites par l'usage répété et les nettoyages.

Parmi les options du « menu » des spiromètres débitométriques, il existe une « calibration » : l'ATS suggère d'injecter les **3 litres d'air à différentes vitesses** pour tester la linéarité du capteur débitométrique. Si le spiromètre ne peut mesurer le volume de la seringue d'étalonnage à $\pm 3\%$ il faut le faire réviser (Wanger, 1996a).

→ Qualification du personnel

L'ATS 1986 (Gardner et al., 1986) a donné des instructions concernant le personnel qui pratique l'Exploration Fonctionnelle Respiratoire. Six mois d'entraînement sont recommandés pour conduire une spirométrie. Si le technicien est un responsable du laboratoire, une période d'entraînement d'un an est recommandée.

L'ATS recommande d'autre part que le médecin directeur soit spécialisé et ait la responsabilité des examens de la fonction pulmonaire.

II-2-3-Technique de mesure de la capacité vitale lente (ou CVL)

Les volumes pulmonaires ont été précédemment décrits (chapitre II-2-1-1). Ce chapitre sera centré sur la détermination de la CVL : indice utilisé pour chiffrer le déclin de la fonction ventilatoire dans la SLA.

La CVL est le **volume maximal** d'air que l'on peut souffler lentement après une inspiration maximale.

La manœuvre doit inclure plusieurs cycles ventilatoires courants suivis d'une **inspiration maximale** puis d'une **lente et complète expiration** : capacité vitale expiratoire ou CVE.

Dans une variante très utilisée, on inverse la manœuvre : capacité vitale inspiratoire ou CVI.

La capacité vitale en deux temps n'est pratiquement jamais employée (figure 15) (Perdrix, 1994b).

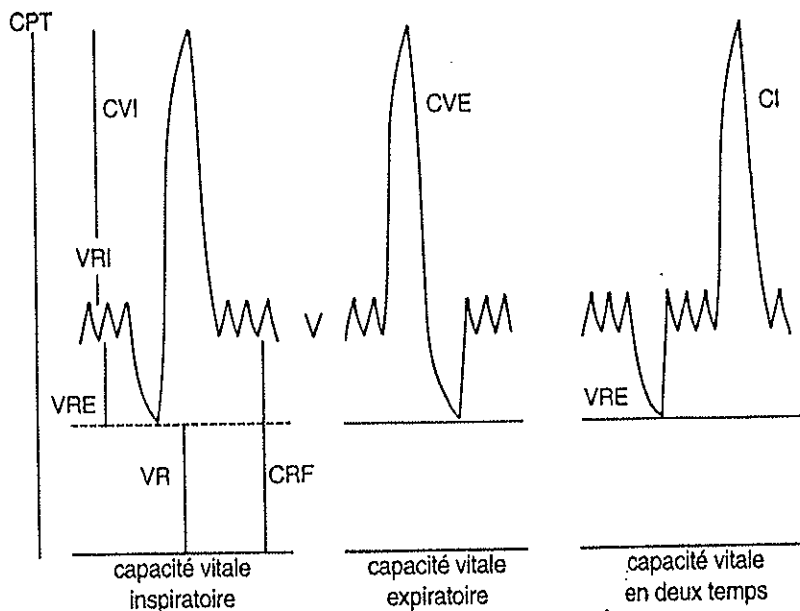


Figure 15 : Schéma des volumes et capacités pulmonaires statiques.

La réalisation de la CVL demande des **efforts conséquents** et une bonne **technique**, il faut donc insister sur plusieurs points :

- **Expliquer** la manœuvre en termes simples.
- **Installer le patient** en position assise. Mettre un embout buccal entre les lèvres et les dents et un pince nez (figure 16). Certains patients peuvent être gênés par le diamètre de l'embout (30 mm) alors que celui de 25 mm est plus adapté : problème important en cas de mauvaise fermeture de la bouche (SLA bulbaire) qui peut être à l'origine de fuites et sous-estimer le résultat. Auparavant, il faut rassurer le patient en lui indiquant que l'examen n'est ni douloureux ni nocif.
- **Pour les appareils** qui enregistrent soit l'inspiration soit l'expiration (pneumotachographe), la CVL peut être débutée dans les deux sens : inspiration forcée ou expiration forcée. Pour ceux qui n'enregistrent que l'expiration forcée (capteur type Venturi), il est difficile de « caler » le début et la fin de l'expiration forcée. Il est alors conseillé de faire souffler lentement à côté de l'embout, d'inspirer au maximum, de mettre l'embout dans la bouche et de souffler au maximum. Le mouvement et la synchronisation plus ou moins biens réalisés sont source de perte de volume. Dans tous les cas pour les appareils ayant une touche « STOP », il faut l'utiliser avant que le sujet n'enlève l'embout de sa bouche sinon le déplacement secondaire du capteur risque de donner des volumes artificiellement prolongés (Perdrix, 1994b).
- **Fournir une bonne assistance avec encouragement** en inspiration et expiration maximales.
- **L'opérateur doit regarder souffler** le sujet pendant tout le test et en même temps **contrôler** la manœuvre sur écran ou papier. Cette visualisation doit être en temps réel et non après l'impression des résultats.
- **Obtenir** au moins deux bonnes manœuvres qui doivent concorder à $\pm 5 \%$ soit 100 mL (Wanger, 1996b).

- **Fournir dans le compte-rendu** la CVL la plus élevée des déterminations reproductibles. La valeur est donnée en litres à la température du corps, à la pression ambiante saturée en vapeur d'eau et arrondie à deux décimales (exemple : 3,06 litres).

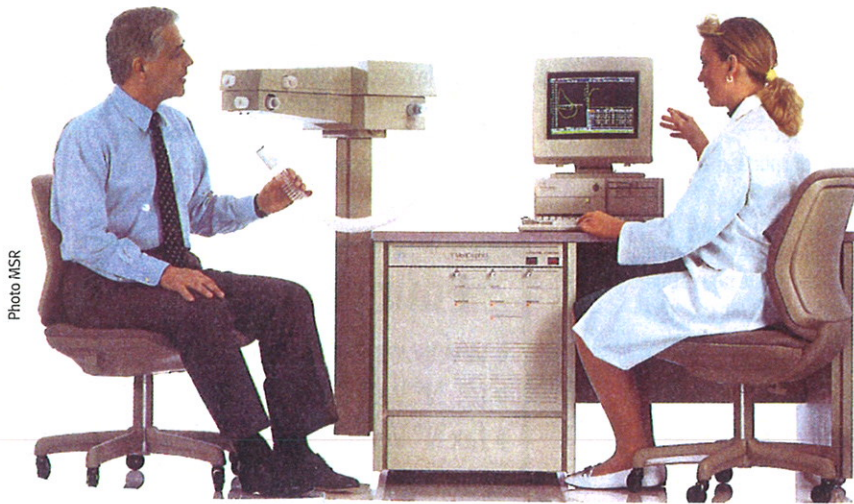


Figure 16 : Matériel Médical Graphics 1070.

II-2-4-Analyse critique et contrôle de qualité

L'étalonnage du spiromètre a été déterminé 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 calibration est imprimé et examiné.

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

Les recommandations de l'ATS 1994 (American Thoracic Society Statement, 1995) pour la standardisation de la spirométrie en vue d'obtenir des courbes correctes en termes d'acceptabilité et de reproductibilité sont les suivantes :

II-2-4-1-Acceptabilité

Lorsque l'on travaille avec un **pneumotachographe** qui enregistre inspiration et expiration, il faudra s'assurer de la stabilité du volume courant et noter un plateau à CPT et VR (figure 17) indiquant que le patient a réalisé une inspiration et une expiration maximales.

Lorsque l'on travaille avec un capteur **type Venturi** qui n'enregistre que l'expiration, il faudra vérifier sur la courbe volume-temps qu'un plateau de fin d'expiration existe attestant que l'expiration a été complète (expiration de 6 secondes et plateau d'une seconde) (figure 18).

Dans les deux cas, la toux peut altérer les résultats (figure 19).

II-2-4-2-Reproductibilité

Les deux meilleures CVL des trois tests techniquement acceptables doivent concorder à $\pm 5\%$ ou 100 mL mais un autre critère de reproductibilité a été suggéré (concordance à moins de 200 mL d'écart) (figures 20a et 20b). Mais le critère de reproductibilité 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 CVL d'un test à l'autre : le meilleur test doit alors être choisi.

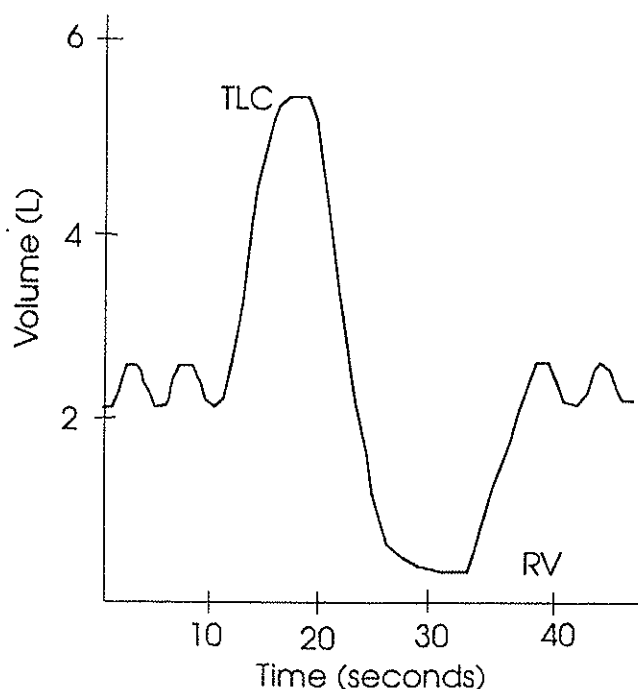


Figure 17 : Acceptabilité avec un pneumotachographe. Manœuvre chez un sujet normal.

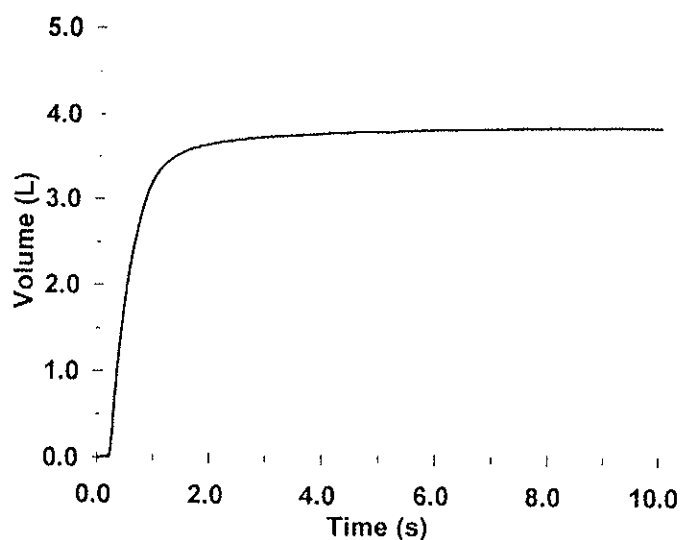


Figure 18 : Acceptabilité avec un capteur de type Venturi.

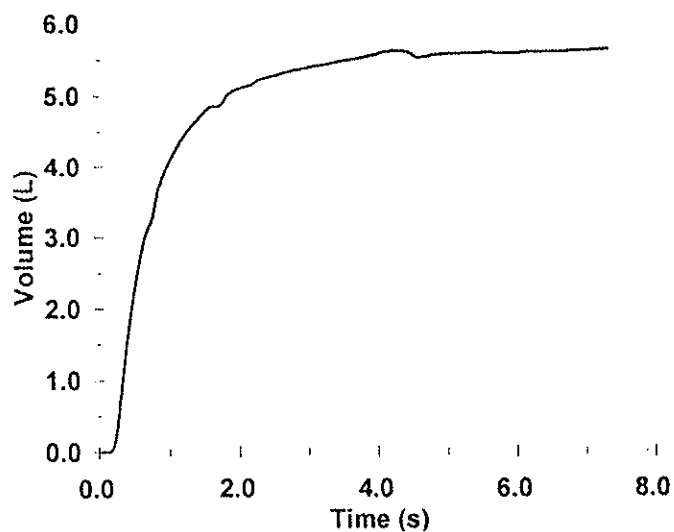


Figure 19 : Spirogramme avec toux pendant la première seconde d'expiration.

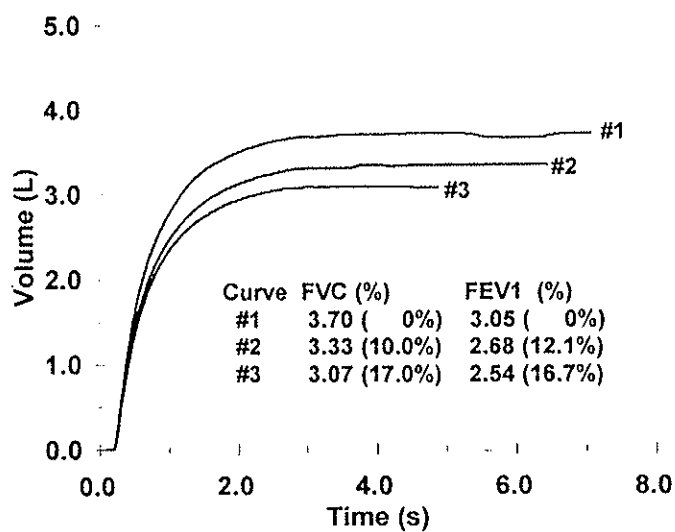


Figure 20a : Test non reproductible avec trois courbes volume-temps acceptables.

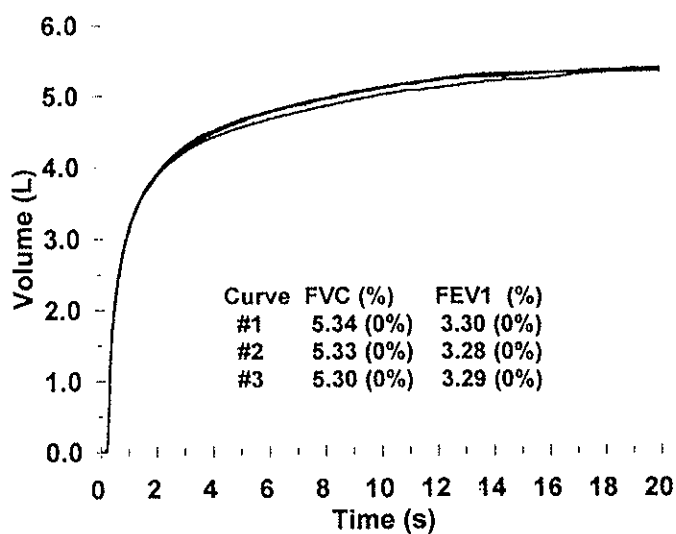


Figure 20b : Test reproductible avec trois courbes volume-temps acceptables.

II-3-LES TECHNIQUES VOLONTAIRES NON INVASIVES

La diminution de la CVL traduit la faiblesse des muscles ventilatoires mais sa **sensibilité** est médiocre.

Ainsi, des techniques plus sensibles sont utilisées.

Elles comportent les mesures des pressions statiques maximales inspiratoire et expiratoire et le sniff nasal inspiratoire (Antonini, 2001).

II-3-1-Les pressions statiques maximales inspiratoire et expiratoire

Elles sont très utilisées pour le diagnostic **précoce** d'une atteinte ventilatoire d'origine neuromusculaire.

Leur mesure, à la bouche, par un appareil simple d'utilisation permet d'explorer la force que génèrent les muscles inspiratoires et expiratoires, et donc de quantifier, chez les patients atteints de SLA la faiblesse des muscles respiratoires (Bareau-Thiollet, 1992).

Chez les individus normaux, la pression maximale inspiratoire (P_Imax) et la pression maximale expiratoire (P_Emax) sont plus importantes chez l'homme que chez la femme et diminuent avec l'âge.

La **P_Imax** est la pression maximale générée à la bouche, voies aériennes obturées, lors d'un effort inspiratoire maximal (informe sur la force du **diaphragme**).

La **P_Emax** est la pression maximale générée à la bouche, voies aériennes obturées, lors d'un effort expiratoire maximal (informe sur la force des **muscles abdominaux**) (Antonini, 2001).

Ces tests permettent une **détection précoce** de la **faiblesse musculaire**, en particulier celle du diaphragme, alors même que les mesures spirométriques sont encore dans les limites de la normale.

La baisse de la P_Emax est plus précoce et plus sensible que celle de la P_Imax.

L'interprétation de ces pressions doit tenir compte de la valeur des volumes pulmonaires (Bareau-Thiollet, 1992).

Une bonne fermeture de la bouche s'impose pour la réalisation correcte de cet examen, le risque de faux-positifs est donc réel et cet examen sera plus difficile pour les patients bulbaires (Antonini, 2001).

II-3-2-Le sniff nasal inspiratoire

Le patient doit effectuer un reniflement maximal bref (500 ms), la mesure est effectuée dans les deux narines pour éviter les faux-positifs dus à une obstruction nasale, et la valeur la plus haute est conservée.

Le pic inspiratoire obtenu informe sur la force des muscles **inspiratoires** et donc du **diaphragme**.

Cette mesure est plus physiologique que celle de la P_Imax et est plus facilement réalisable jusqu'à un stade très tardif alors que la P_Imax n'est plus utilisable (Antonini, 2001).

II-4-LES TECHNIQUES VOLONTAIRES INVASIVES

Elles sont plus **spécifiques de l'atteinte des muscles respiratoires**, mais plus invasives, elles ne sont pas encore de pratique courante et sont réservées à des services spécialisés :

- mesure de la pression transdiaphragmatique : elle nécessite la mise en place de deux cathéters à ballonnet (gastrique et oesophagien). La mise en place de ces sondes est désagréable et parfois difficile (troubles de la déglutition et nausées peuvent survenir). Ce test nécessite la bonne coopération du malade.
- stimulation phrénique électrique : elle correspond à la stimulation au niveau du cou, des nerfs phréniques, par électrodes de surface qui permettent de recueillir un électromyogramme diaphragmatique. Mais le repérage des nerfs phréniques est délicat : la technique est longue et parfois douloureuse.
- stimulation phrénique magnétique : elle correspond à la stimulation des racines phréniques en cervical postérieur (C7) par un champ magnétique qui permet de mesurer une pression buccale. Cette technique n'est pas réellement invasive mais le matériel utilisé est peu répandu (Antonini, 2001).

CHAPITRE III :

ETUDE CLINIQUE

III-1-PATIENTS

53 patients atteints de forme clinique certaine ou probable de SLA selon les critères d'El Escorial, ont été inclus dans cette étude clinique.

Tous les patients ont donné leur consentement éclairé pour participer à ce travail.

Ces patients sont suivis à intervalle régulier en consultation neurologique pour évaluer la progression du déficit moteur.

Couplées à la consultation neurologique, des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) sont réalisées à titre systématique pour évaluer la capacité vitale.

En aucun cas, les patients devaient subir des examens n'entrant pas dans le cadre du suivi habituel de la SLA.

Les patients étaient vus en consultation multidisciplinaire, où le même jour, étaient réalisées une exploration respiratoire et une exploration neurologique.

La consultation dans le service d'EFR précédait la consultation neurologique dans la grande majorité des cas, afin que le neurologue puisse statuer sur le déficit pulmonaire restrictif et éventuellement adresser le patient au pneumologue.

→ Critères d'inclusion :

- patients âgés de plus de 18 ans,
- présentant une forme certaine ou probable de SLA,
- évoluant depuis au moins un an,
- traités par 100 mg de RILUTEK® par jour,
- capables de comprendre l'information donnée,
- capables de réaliser l'examen spirométrique.

→ Critères d'exclusion :

- patients âgés de moins de 18 ans,
- forme possible de SLA,
- durée d'évolution inférieure à un an,
- troubles cognitifs sévères (démence frontale),
- atteinte respiratoire restrictive sévère dès l'inclusion, marquée par une dyspnée à l'effort et une capacité vitale lente avant l'inclusion inférieure à 50 %.

III-2-METHODES

III-2-1-Evaluation neurologique

Dans le cadre du suivi habituel, les patients étaient examinés sur le plan neurologique.

L'évaluation du déficit moteur était évalué :

→ Sur un testing musculaire manuel toujours réalisé par le même évaluateur. La valeur maximale de 150 correspond à la valeur normale du testing de 30 muscles côtés de 0 à 5, dont deux muscles axiaux du cou et 7 muscles à chaque membre.

Le nombre important de muscles testés permet de réaliser une moyenne de chaque testing, bien que les valeurs de 0 à 5 pour un muscle donné ne soient pas linéaires.

La durée du testing est d'environ 15 à 20 minutes.

→ Les incapacités fonctionnelles des membres étaient évaluées sur l'échelle fonctionnelle de Norris des membres.

Cette échelle utilisée dans plusieurs essais thérapeutiques évalue l'incapacité des membres par 21 items côtés de 0 à 3.

Cette échelle a l'inconvénient de surreprésenter les membres supérieurs (15 items) par rapport aux membres inférieurs (5 items).

C'est également une échelle d'interrogatoire du patient. En cas de doute sur une réponse donnée par le patient, il lui est demandé de réaliser la consigne.

→ L'évaluation des incapacités fonctionnelles de la sphère bucco-linguo-pharyngée est réalisée sur l'échelle fonctionnelle de Norris bulbaire.

Cette échelle est cotée au maximum sur 39 et comprend donc 13 items côtés de 0 à 3.

Seuls 2 items explorent la fonction ventilatoire (souffle et respiration).

Les autres items explorent la motilité du voile, des lèvres et de la langue. Les consignes doivent être réalisées par le patient devant l'examineur.

→ L'évaluation globale des déficits spinaux et bulbaires est réalisée sur l'échelle ALS Functional Rating Scale (ou ALSFRS) cotée sur 40.

Cette échelle comprend 10 items cotés de 0 à 4.

Trois explorent la sphère bulbaire, un la respiration et six items les membres.

III-2-2-Evaluation spirométrique

III-2-2-1-Matériel de mesure

La spirométrie a été réalisée systématiquement avec deux types de matériel :

→ **Un matériel fixe** localisé dans le service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires : 1070 Medical Graphics (USA). Le système 1070 permet des mesures de spirométrie en circuit ouvert avec un pneumotachographe de type Hans-Rudolph 3813 informatisé.

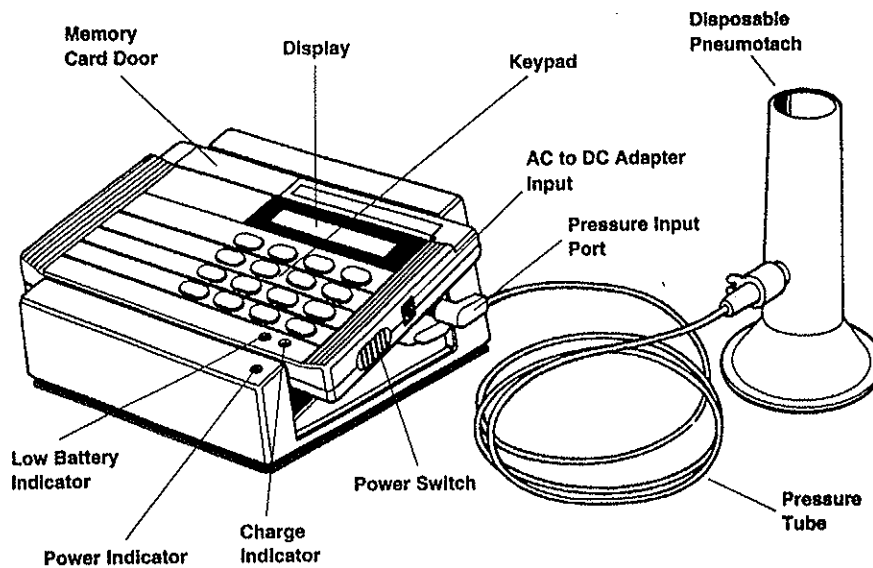
Ce pneumotachographe **bidirectionnel** à grilles (3 grilles) permet notamment de mesurer le **volume inspiré**. Il est **linéarisé** par logiciel pour permettre des mesures de volume avec une précision supérieure à 3 % dans une gamme de débits comprise entre 0 et 16 litres par seconde (L/s).

Le pneumotachographe est chauffé à 38°-39° C.

→ **Un spiromètre portable** : Puritain Bennett 100 Renaissance (heland). Il permet les mesures spirométriques avec un capteur de débit type Venturi : le FS 200 **unidirectionnel**.

Il s'agit d'un pneumotachographe à **usage unique** qui ne permet de mesurer que le **volume expiré**.

La précision des mesures des volumes est de $\pm 3\%$ soit ± 50 mL dans une gamme de 0 à 12 litres BTPS (Body Temperature Pressure Saturation en vapeur d'eau).



PB100 Spirometer with PB 110 Base Station.

III-2-2-2-Méthodes

Les règles de l'assurance qualité (ATS, 1994) suivantes indiquent la procédure à respecter :

→ Étalonnage des pneumotachographes :

Il est effectué avec une seringue de 3 L : la valeur mesurée doit correspondre à $\pm 3\%$.

Le Hans-Rudolph est étalonné tous les jours.

Le FS 200 est étalonné pour chaque patient (usage unique). Si l'erreur est de plus de 3%, le pneumotachographe n'est pas utilisé.

Les fiches d'étalonnage sont examinées par le technicien, validées par le fonctionnaliste respiratoire puis archivées.

→ 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 demi-assise (pour qu'il soit à l'aise).

S'il est dans un fauteuil roulant, préciser si les pieds sont à terre ou sur les cale-pieds.

Expliquer au patient en quoi consiste l'examen et lui dire qu'il sera connecté au spiromètre par une **pièce buccale** reliée à un filtre sur le matériel fixe et reliée au pneumotachographe sur le matériel portable.

Le patient portera un pince-nez.

→ Mesures spirométriques :

Elles sont réalisées d'abord sur le matériel portable et après un repos de 15 minutes sur le matériel fixe.

- Sur le matériel **portable**, seule la **CVL expiratoire** pourra être mesurée en raison du type du pneumotachographe. Le patient doit souffler lentement et à fond pendant 6 secondes ; au bout de 9 secondes, un message (« Good test ») apparaît.
- Sur le matériel **fixe**, la CVL sera mesurée en **inspiration** et en **expiration**.
- Sur les deux types d'appareil, on réalise au moins **trois mesures** dont deux doivent être **reproductibles** à 5 % soit 100 mL.
La meilleure CVL est retenue.

→ Analyse critique des tracés :

Cette analyse diffère selon les deux appareils :

- Matériel **fixe** : le contrôle visuel des tracés est instantané et l'opérateur peut ensuite choisir celui qui a la meilleure qualité. Dans certains cas de réalisation très difficile (patients bulbaires ou dont la fonction ventilatoire est très détériorée), le calcul réalisé par l'ordinateur est erroné : l'opérateur peut alors faire un calcul plus précis sur le patient en particulier pour la CVL.
- Matériel **portable** : l'opérateur peut faire l'analyse critique du tracé à posteriori mais le choix de la meilleure valeur a été fait par l'appareil.

→ Valeurs théoriques :

Elles sont pour les deux matériels celles de la CECA 1983 (Quanjer), calculées en fonction du sexe, de l'âge et de la taille chez des sujets sains caucasiens. Elles sont valables entre 18 et 70 ans.

Pour les sujets africains, elles seront diminuées de 15 %.

Les valeurs théoriques sont calculées de façon automatique pour chaque EFR.

La limite inférieure de la normale est appréciée par la méthode des 80 % :

$$\text{(pourcentage du prédict : } \frac{\text{valeur observée}}{\text{valeur théorique}} \times 100)$$

c'est à dire qu'une valeur normale est supérieure à 80 %.

→ Valeurs observées :

Elles sont données en litres BTPS (c'est-à-dire ramenées à 37°C).

Il a été introduit dans chaque appareil, la pression barométrique du jour et la température de la pièce à partir desquelles une correction automatique est réalisée.

III-3-METHODES STATISTIQUES ET RESULTATS

III-3-1-Analyse descriptive de la population

Cinquante-trois patients ont été inclus dans cette étude. Les données disponibles rétrospectivement n'ont permis d'analyser les variables qualitatives (sexe, forme clinique et décès) que sur 52 patients.

Tableaux de fréquences

- Sexe et forme clinique

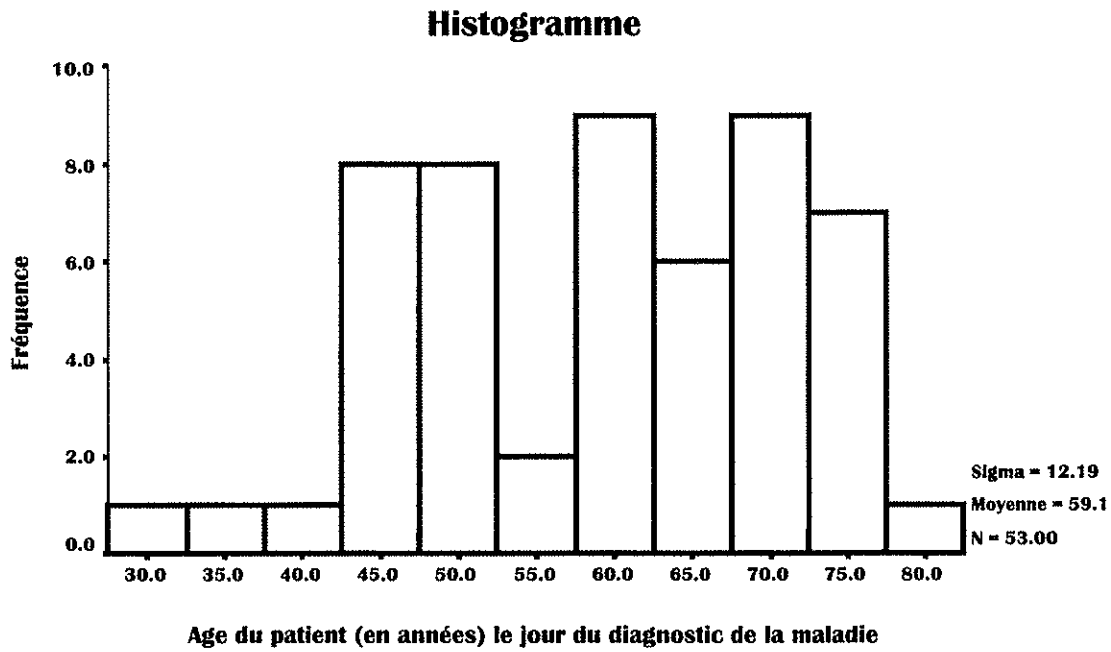
	Forme spinale	Forme bulbaire	Total
Hommes	23	3	26
Femmes	15	11	26
Total	38	14	52

n= 52

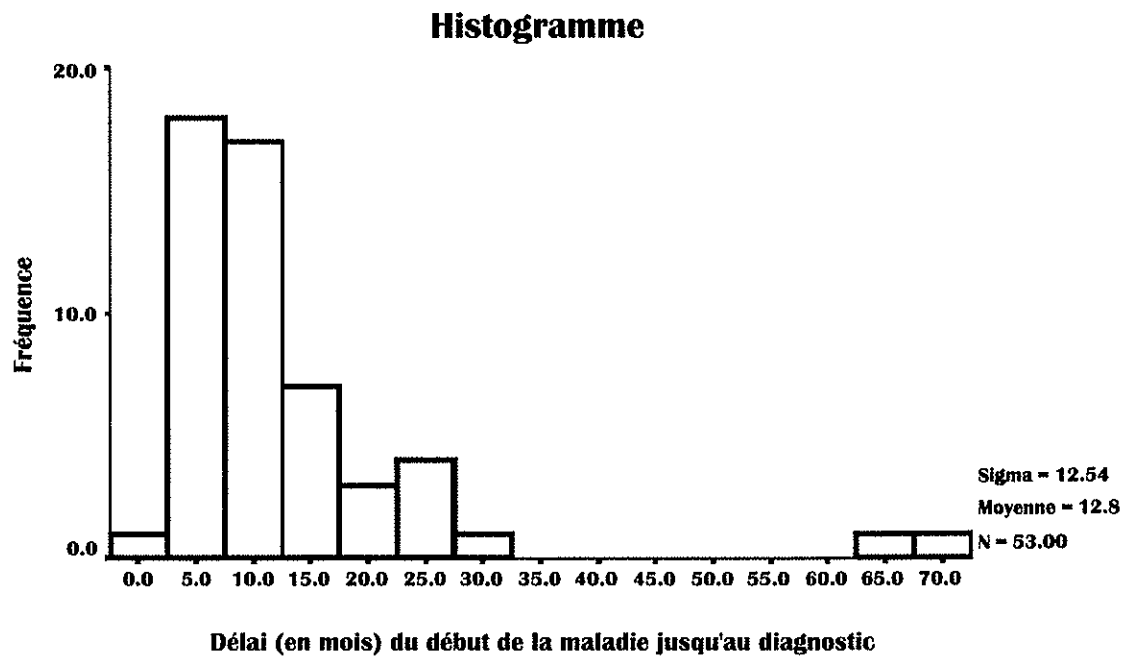
- Décès

	Forme spinale	Forme bulbaire	Total
Hommes	13	2	15
Femmes	11	7	18
Total	24	9	33

Age du patient (en années) le jour du diagnostic de la maladie



Délai (en mois) du début de la maladie jusqu'au diagnostic



III-3-2-Analyse statistique des mesures de la capacité vitale

Cette analyse indique les méthodes statistiques et les résultats.

On choisit d'imposer un effectif commun aux 4 variables décrites (CVL en ml et en % pour les spiromètres classique et portable). On élimine les données absentes pour au moins une variable, ce qui explique pourquoi l'analyse ne concerne que 51 mesures.

III-3-2-1-Statistiques simples des données descriptives

Par la suite, CVL1 correspond à la CVL mesurée sur le spiromètre classique et CVL2 à celle mesurée sur le spiromètre portable. Pour chacune de ces valeurs, la moyenne et l'écart-type ont été calculés.

Statistiques descriptives

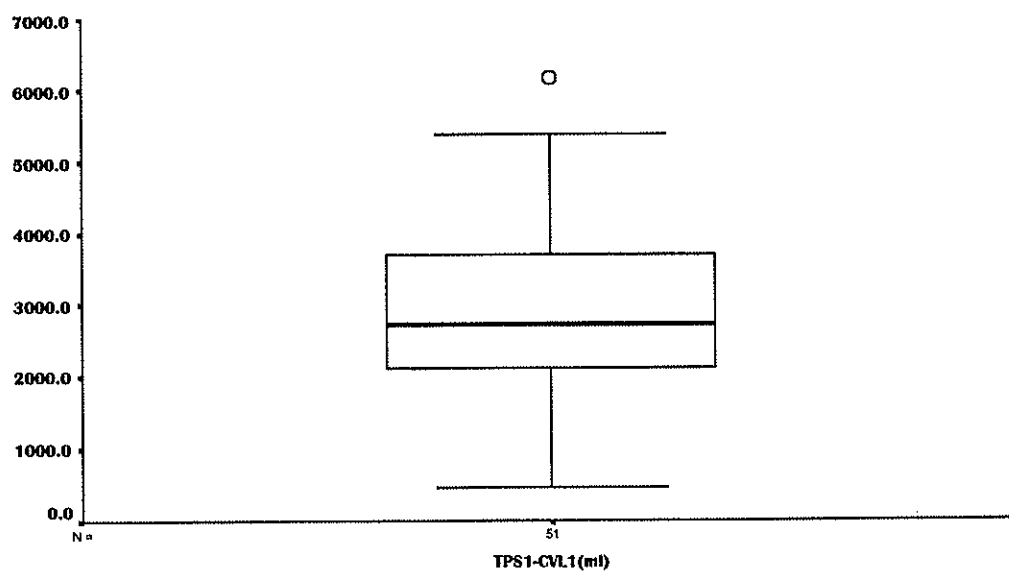
	minimum	maximum	moyenne	ecart-type SD
CVL1 (mL)	470.0	6170.0	2964.0	1204.0
CVL1 (%)	18.00	124.0	85.0	22.0
CVL2 (mL)	490.0	5650.0	2837.0	1168.0
CVL2 (%)	19.0	118.0	81.0	23.0

- Sur le spiromètre classique, la CVL moyenne mesurée est à 85 % \pm 22 de la théorique. Sur le spiromètre portable, la CVL moyenne mesurée est à 81 % \pm 23 de la théorique soit une différence moyenne de 4 %.
- La CVL moyenne est à 2964 mL sur le spiromètre classique et à 2837 mL sur le spiromètre portable soit une différence moyenne de 126 mL.

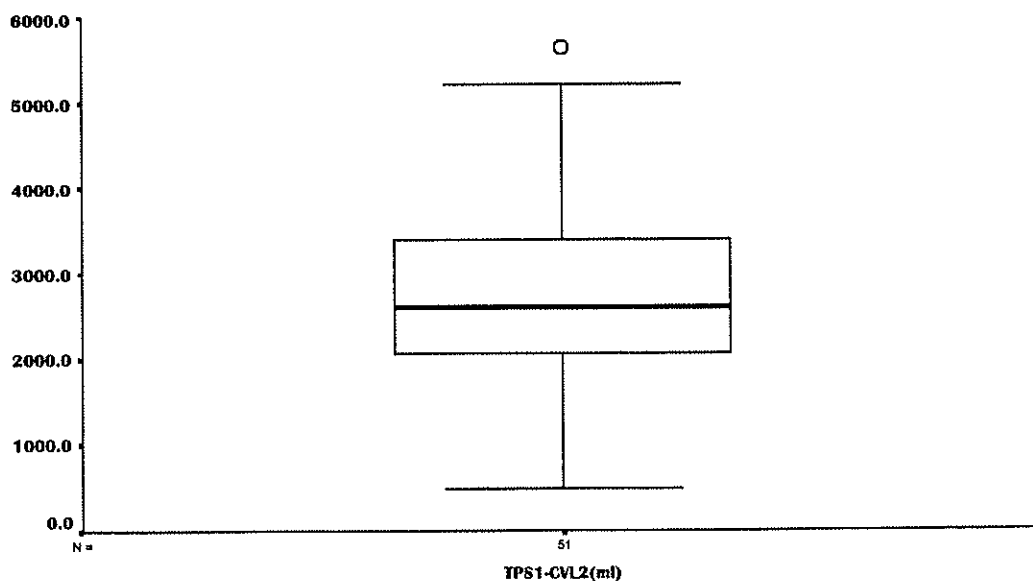
→ La comparaison sera réalisée par le test de Student. Pour que ce test soit applicable, il faut que la distribution soit gaussienne.

→ Ces représentations illustrent les données regroupées dans le tableau précédent sur les statistiques descriptives : elles indiquent que la distribution des données n'est pas gaussienne.

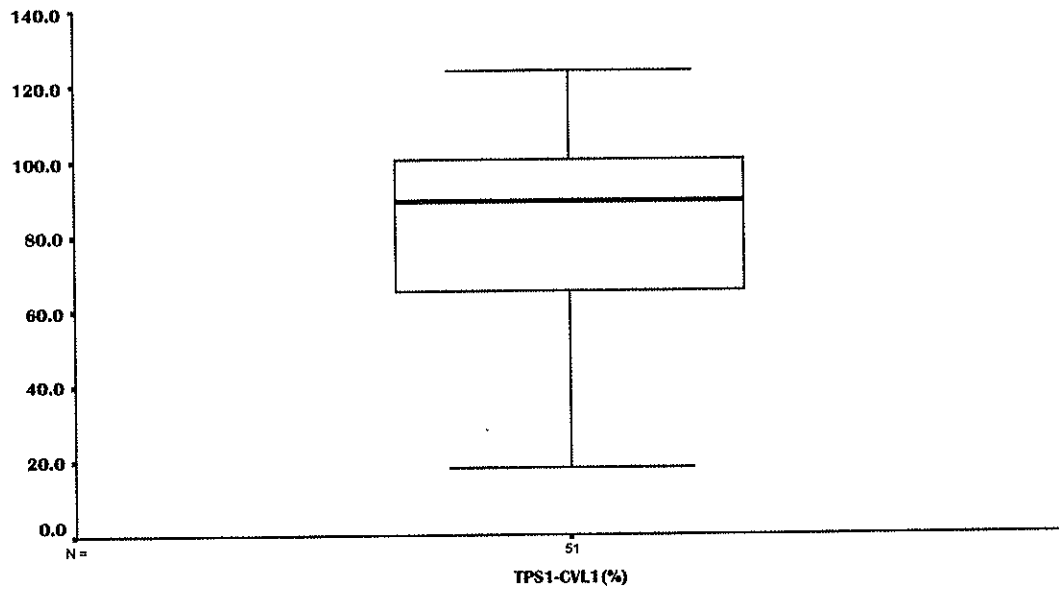
TPS1-CVL1(mL)



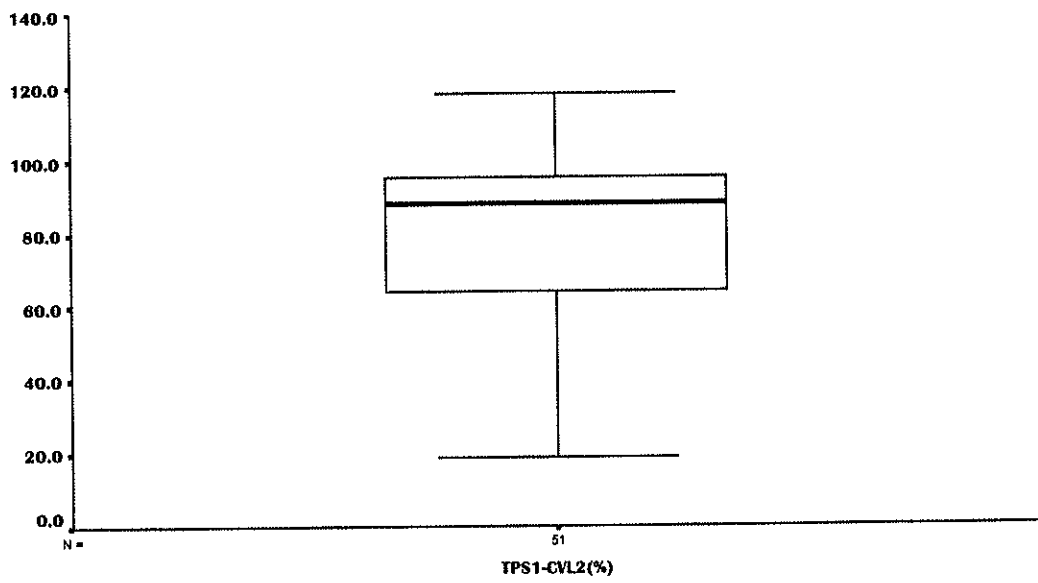
TPS1-CVL2(mL)



TPS1-CVL1(%)



TPS1-CVL2(%)



III-3-2-2-Etude des corrélations

A-Coefficient de Pearson et sa significativité

		CVL1(mL)	CVL1(%)
CVL2 (mL)	r	0,96	
	p	< 0,0001	
CVL2 (%)	r		0,92
	p		< 0.0001

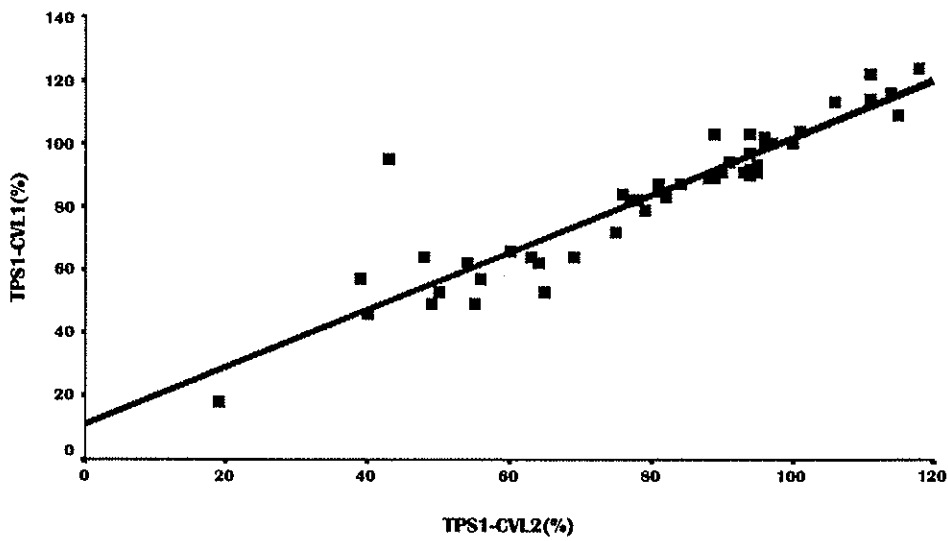
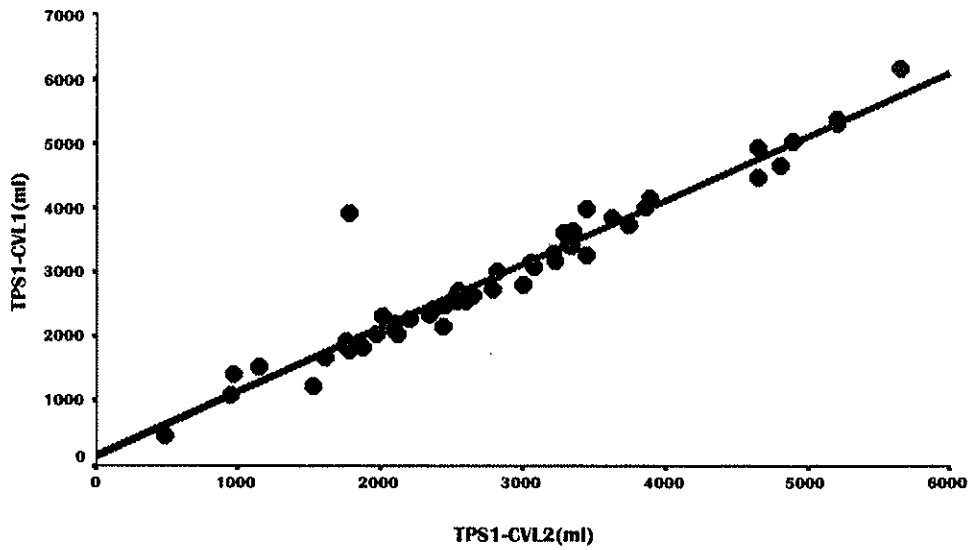
Il existe une corrélation positive et très significative ($r = 0,96$ et $p < 0,0001$) entre la CVL1 (spiromètre classique) et la CVL2 (spiromètre portable) pour les données en mL.

Il existe la même corrélation entre CVL1 et CVL2 pour les pourcentages ($r = 0,92$ et $p < 0.0001$)

Toutefois, ainsi que l'ont montré Bland & Altman (1986), la valeur, même excellente, de la corrélation linéaire de Pearson ne démontre pas la bonne concordance des données. En effet, même si les deux événements sont corrélés, l'un des spiromètres peut sous ou surestimer la mesure de la CVL par rapport à l'autre spiromètre : les mesures sont alors corrélées mais non concordantes.

B-Représentation des droites de régression

Voici une représentation graphique des liaisons :



C-Commentaires

La ligne qui joint les points ne passe pas par l'origine, il existe donc en moyenne une différence entre les mesures des deux types d'appareils.

Un autre aspect est que les points ne se situant pas parfaitement sur cette ligne de régression, on a besoin de savoir dans quelle mesure on peut inter changer les techniques : quel écart peut-on tolérer cliniquement dans l'évaluation des performances pour un patient, d'un appareil à l'autre ? La méthode graphique de Bland et Altman peut répondre à cette question.

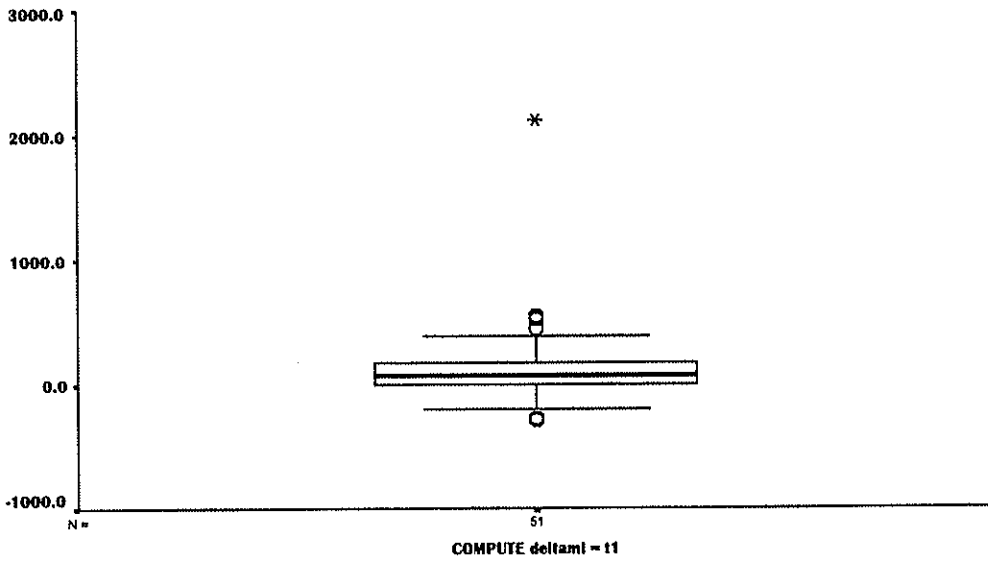
III-3-2-3-Méthode graphique de Bland et Altman

A-Calculs nécessaires à la méthode graphique

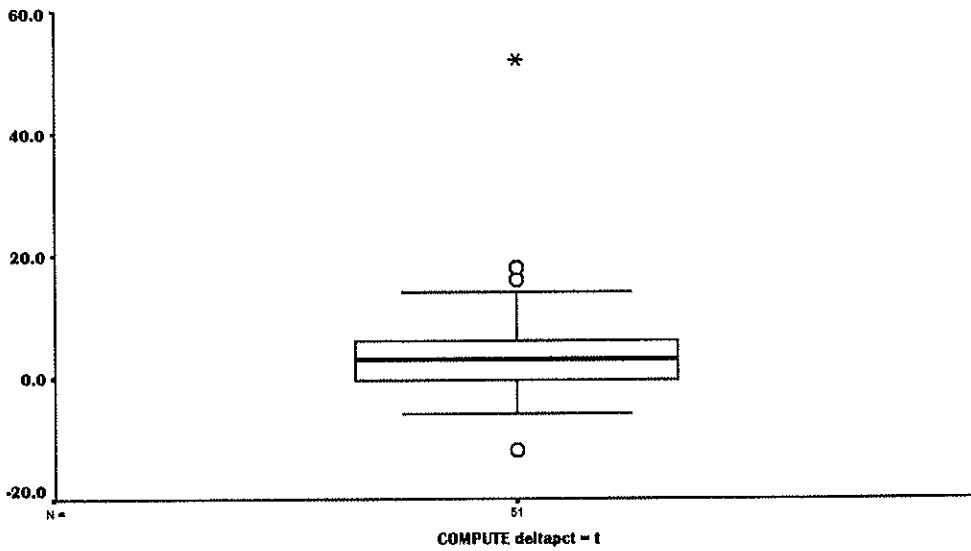
La méthode graphique de B&A est réalisée pour les deux modes de représentation (mL et %) séparément. Cette méthode consiste à construire un nuage des points dont l'abscisse est la moyenne des mesures et l'ordonnée leur différence. Par ailleurs sont représentées la ligne de référence horizontale correspondant à la différence moyenne d_m , ainsi que les bornes de l'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) des différences individuelles d , de part et d'autre de cette ligne. Cet IC 95% vaut $d_m \pm 1.96 s$ ($\sim d_m \pm 2s$), s étant l'écart type de d .

La construction de cet intervalle de confiance exige pour être valide, que la distribution des différences soit gaussienne. Comme le montrent les graphiques, ce n'est pas le cas ici. Des transformations mathématiques sont donc nécessaires : la distribution des différences (CVL fixe - CVL portable) n'étant pas gaussienne.

Différence en ml (CVL fixe – CVL portable)



Différence % (CVL fixe – CVL portable).



B-Tests sur les données transformées de la différence

a-Normalité

Test de Kolmogorov-Smirnov à un échantillon (N = 51)

	avant transformation		après transformation	
	delta mL	delta %	LN (500 + delta mL)	LN (50 + delta %)
Moyenne	126.7	3.4	6.3	3.9
Z de Kolmogorov-Smirnov	1.527	1.484	0.827	1.160
Signification asymptotique (bilatérale)	0.019	0.025	0.501	0.135

- avec delta mL qui représente la différence entre CVL1 et CVL2 en mL.
- et delta % représente la différence entre CVL1 et CVL2 en pourcentage.

On voit dans le tableau qui précède que les distributions sont toutes deux significativement écartées de la loi normale avant transformation ($p=0.019$ et 0.025) ; après transformation, les écarts à la normalité ne sont plus significatifs.

b-Ecarts à zéro

La donnée transformée est normalisée, et c'est la seule que l'on a le droit de comparer à zéro. Mais le test d'un écart sur des données transformées, ne nous enseignera guère sur la donnée initiale ; c'est donc elle que nous testerons, malgré son écart à la normalité, toutefois pas monstrueux. Les tests ci-dessous (Student) montrent que les écarts moyens enregistrés entre les techniques sont clairement différents de zéro : en effet, on note une différence moyenne de 126,7mL soit 3,4 % entre la CVL mesurée sur le spiromètre classique et celle mesurée sur le portable.

Test sur échantillon unique

	t de Student	signification asymptotique bilatérale	différence moyenne	intervalle de confiance 95 % de la différence	
				supérieure	inférieure
delta mL	2.671	0.010	126.7	31.4	221.9
delta %	2.735	0.009	3.4	0.9	5.9

C-Commentaires

La normalisation des distributions des différences est moins satisfaisante dans le cas des pourcentages, mais un test adéquat montre la non significativité de l'écart à la normalité. On considèrera donc que la qualité des données est satisfaisante pour bâtir les intervalles de confiance.

D-Graphe « Différences versus moyennes » : méthode graphique de Bland et Altman

Il est important de noter que dans les 2 graphiques qui suivent, les variations de **d** de part et d'autre de la ligne moyenne de référence ne changent pas progressivement d'ampleur en fonction de la valeur de l'abscisse. Dans ces conditions, il était possible de caractériser la concordance des mesures par la différence moyenne d_m et par l'écart type s des différences. La formule $d_m \pm 1.96 s$ donne l'intervalle dans lequel se situent 95% des valeurs de **d**. Dans le cas des ml, la valeur **d** de la différence trouvée entre les mesures faites à l'aide des 2 appareils d'exploration chez un sujet donné, a 95% de chances de se situer dans un intervalle dont les bornes seraient :

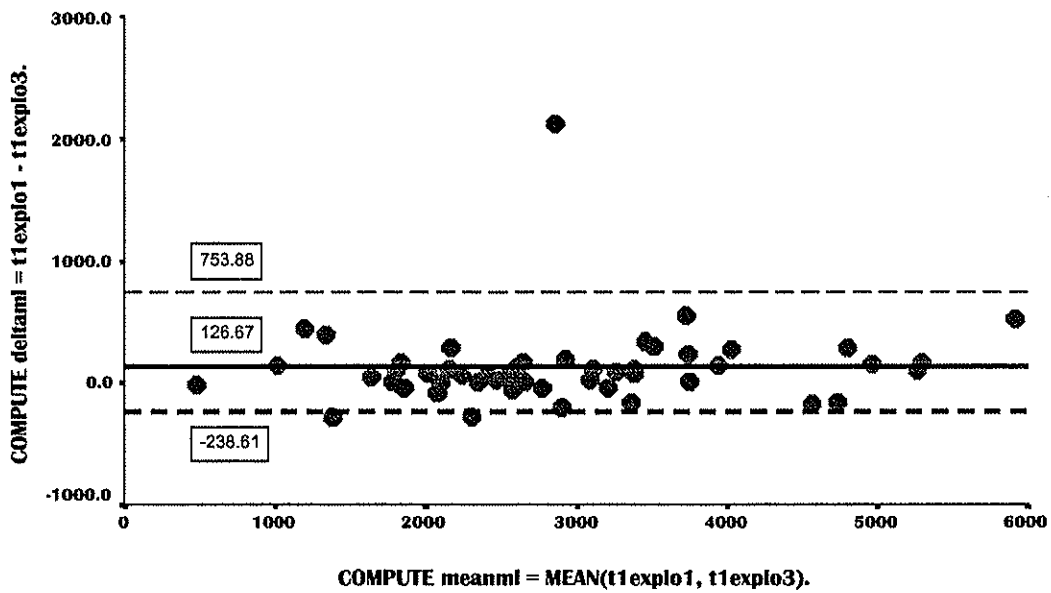
Borne Inférieure \approx **-238.61 ml**

Borne Supérieure \approx **753.88 ml**

Dans le cas des %, la valeur **d** de la différence trouvée entre les mesures faites à l'aide des 2 appareils d'exploration chez un sujet donné, a 95% de chances de se situer dans un intervalle dont les bornes seraient:

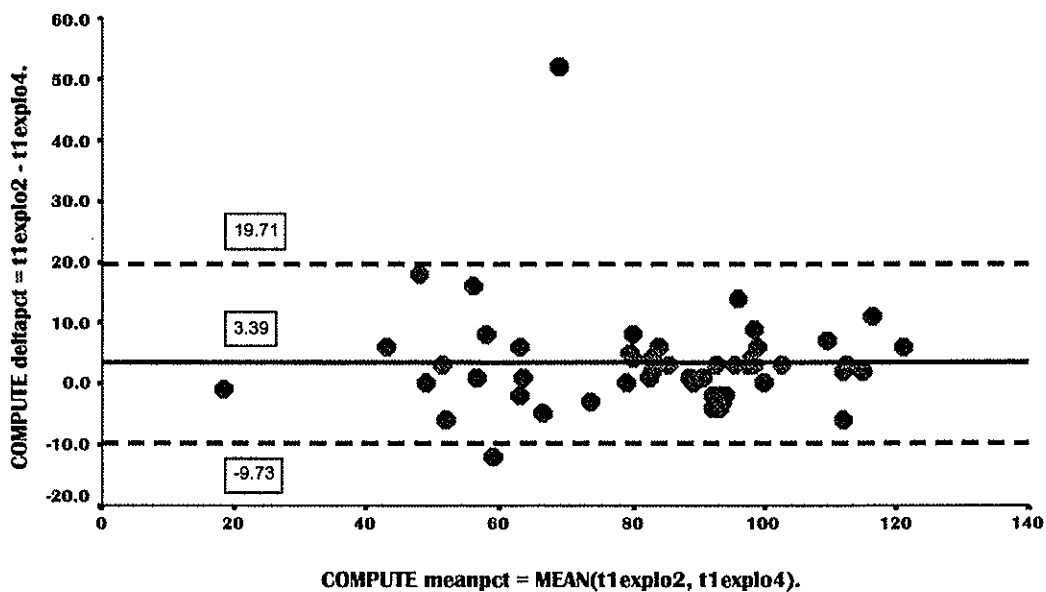
Borne Inférieure \approx **-9.73 %**

Borne Supérieure \approx **19.71 %**



moyenne en mL (CVL1, CVL2)

On peut noter sur le graphique ci-dessus, que les bornes de l'intervalle obtenu par normalisation de la distribution des différences sont un peu asymétriques par rapport à la ligne de référence qui signale la hauteur de la différence moyenne observée.



moyenne en % (CVL1, CVL2)

III-3-2-4-Conclusions sur la concordance

Notre travail a permis de montrer l'existence d'une corrélation forte entre les deux techniques de mesure de la CVL par 2 spiromètres. La méthode de Bland & Altman permet de démontrer qu'il existe de plus, une concordance entre les mesures. Cette méthode a nécessité des transformations des données d'origine.

Nous avons mis en évidence une différence entre les 2 spiromètres allant toujours dans le même sens : le spiromètre portable sous-estime la mesure de la CVL de 126,7 mL en moyenne par rapport au spiromètre classique, soit 3,4 % pour les mesures rapportées aux mesures théoriques.

	Différence Moyenne
Deltaml (ml)	126.7 pour les données en ml
Deltapct (%)	3.4 pour les données en %

Cette différence apparaît cliniquement tolérable pour une CVL modérément abaissée ($85 \% \pm 22$).

Toutefois, l'échantillon sur lequel a porté cette étude n'était pas gaussien.

De plus, il n'est pas sur que cette différence reste stable au cours de l'évolution de la SLA. Ces résultats sont donc à interpréter avec prudence.

CHAPITRE IV :

DISCUSSION

Comme cela a été souligné dans le second chapitre de ce travail, l'atteinte des muscles respiratoires dans la SLA est responsable d'une insuffisance ventilatoire restrictive d'évolution progressive (Polkey et al., 1999).

Elle est habituellement évaluée indirectement par la mesure de la capacité vitale lente (CVL), grandeur simple à mesurer et dont la valeur pronostique est bien démontrée (Miller et al., 1999) (Raphael et al., 1998).

Bien qu'il existe actuellement des techniques d'exploration plus précoces du dysfonctionnement musculaire ventilatoire (PI max, PE max, sniff nasal inspiratoire, stimulation phrénique), la mesure de la CVL reste l'indice classique de surveillance de la fonction respiratoire dans la SLA.

Sa mesure fait partie des recommandations de l'American Academy of Neurology (Miller et al., 1999) et est utilisée dans les essais thérapeutiques (Cedarbaum et al., 1999) comme critère d'inclusion et de surveillance.

Les mesures de la CVL se font traditionnellement dans des services d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires sur des matériels fixes dont les caractéristiques techniques répondent aux règles de l'assurance qualité (ATS, 1987).

Cependant, pour le suivi d'une pathologie connue et déjà explorée, des spiromètres portables peuvent être utilisés. Ces spiromètres comportent des avantages dont le premier est le fait de ne pas avoir à déplacer le patient : ils sont ainsi utilisés essentiellement « au lit du patient » et dans les enquêtes épidémiologiques sur le terrain.

Les spiromètres portables sont actuellement nombreux sur le marché mais sont-ils des outils suffisamment fiables et donnent-ils des valeurs exactes ? Peuvent-ils être utilisés dans une pathologie neuromusculaire telle que la SLA ?

Ces interrogations ont motivé notre travail. Nous avons comparé les valeurs de CVL obtenues sur un matériel fixe (Medical Graphics 1070) et un matériel portable avec pneumotachographe (type Venturi) dans le suivi d'un groupe de 53 patients porteurs d'une pathologie restrictive telle que la SLA.

La discussion se situera donc à deux niveaux : sur le plan technique pur et sur le plan de la physiopathologie de la SLA.

IV-1-SUR LE PLAN TECHNIQUE PUR

Le spirographe avec pneumotachographe type Venturi donne t'il des valeurs fiables (écart entre la moyenne des mesures et la grandeur réelle) ?

Il n'existe dans la littérature aucune donnée à ce sujet.

Seule la Société de Pneumologie de Langue Française (Hayot et al., 1996) fait état d'un essai comparatif sur les spiromètres portables réalisé en 1996.

Elle rappelle à cette occasion que la nécessité d'évaluer les spiromètres remonte aux années 1970 lorsque furent mis en évidence des problèmes de fiabilité des spiromètres portables comparés à un spiromètre à cloche (Fritz Gerald et al., 1973) (Gardner et al., 1980).

L'ATS 1987 (American Thoracic Society) recommande depuis plusieurs années de tester les spiromètres portables chez les sujets sains et les malades respiratoires, avec un banc d'étalonnage Pulmonary Waveform.

Ceci paraît en effet nécessaire puisqu'un travail de 1990 (Nelson et al., 1990) sur l'évaluation de 62 spiromètres avec le banc d'étalonnage indique que seuls 56 % donnent des mesures acceptables mais que l'utilisation d'une seringue de 3 litres pour le critère de qualité est essentiel.

L'essai comparatif, réalisé par la Société de Pneumologie de Langue Française (Hayot et al., 1996) a utilisé le même protocole pour cinq spiromètres portables comportant pneumotachographes de Fleish et pneumotachographes à turbine.

De ce fait, les résultats ne sont pas directement applicables à notre matériel dont le système de mesure est un peu différent (pneumotachographe type Venturi), mais ils sont informatifs : les tests pratiqués (étude de corrélation, dispersion autour de la moyenne, pourcentage d'erreur moyen) n'ont pas permis de mettre en évidence un type de pneumotachographe supérieur à un autre en terme d'exactitude.

La fiabilité était satisfaisante, il faut rappeler que la fiabilité des résultats dépend du calibrage de l'appareil qui doit être effectué par l'opérateur avec la seringue de 3 litres.

Ceci était le cas dans cette étude ainsi que dans la notre où la calibration a été réalisée avant chaque série de mesure avec une seringue de 3 litres.

Cependant, il existe un écart de mesure, le portable sous-estimant la CVL de 126,7 mL soit 3,4 %. Cet écart reste conforme aux recommandations de l'ATS (1994) et de la CECA 1983 (Quanjer et al., 1993).

Une explication peut être suggérée : les volumes gazeux sont mesurés en conditions BTPS (température à 37°C).

En pneumotachographie, les corrections sont complexes d'autant plus qu'il y a des changements de température au cours de l'inspiration et de l'expiration (l'air inspiré a la température de l'air ambiant, l'air expiré à la bouche est à 33-35°C).

Le chauffage du pneumotachographe tente de pallier à cette difficulté ; ainsi pour un pneumotachographe non chauffé, il faudrait majorer de 2 % les mesures faites sur le gaz expiré si la température ambiante est de 20°C (Quanjer et al., 1993).

Même si ces suggestions ne sont pas encore tout à fait contrôlées, elles pourraient expliquer la sous-estimation de la CVL par le pneumotachographe Venturi par rapport au Hans-Rudolf : le système Venturi n'est pas chauffé, la mesure porte sur l'expiration alors que le Hans-Rudolf est chauffé à 38°C et que la mesure peut se faire sur l'inspiration ou l'expiration.

Sur le plan de la précision qui caractérise la reproductibilité, les deux appareils sont comparables puisqu'il a été exigé trois CVL reproductibles à ± 5 % ou 100 mL (ATS 1994) ; il a été retenu la valeur la plus élevée et non la moyenne (retenir la moyenne améliore la précision mais ce n'est pas recommandé en EFR).

Sur le plan technique, il faut également souligner le fait que dans notre étude, les mesures ont toujours été réalisées par des techniciennes d'EFR et validées par un fonctionnaliste respiratoire, ce qui a pu minorer la différence existante entre les deux spiromètres.

IV-2-SUR LE PLAN DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SLA

Dans la SLA, la restriction des volumes pulmonaires porte sur la capacité inspiratoire (CI) et sur le volume de réserve expiratoire (VRE) car il existe une atteinte des muscles inspiratoires et des muscles expiratoires.

La capacité inspiratoire CI teste principalement la force du diaphragme tandis que le VRE teste la force des muscles abdominaux.

Chez les patients atteints de SLA il peut exister une amputation sévère et même totale du VRE alors que la CI est seulement réduite de 2/3.

D'autre part, une terminaison « abrupte » de l'expiration forcée a été décrite comme caractéristique de la SLA (Miller, 1986). Elle est attribuée à la paralysie des muscles expiratoires mais aussi à l'incoordination des muscles des voies aériennes supérieures qui entraîne leur occlusion et arrête l'expiration forcée.

Ces caractéristiques physiopathologiques semblent devoir être prises en compte dans les méthodes de mesure de la CVL car elles peuvent conduire à des erreurs d'ordre technique : les pneumotachographes dont la mesure ne porte que sur l'expiration exposent à des sous-estimations de la CVL.

Le pneumotachographe type Venturi (portable) mesure l'expiration seule, tandis que le Hans-Rudolf (classique) mesure l'inspiration et l'expiration.

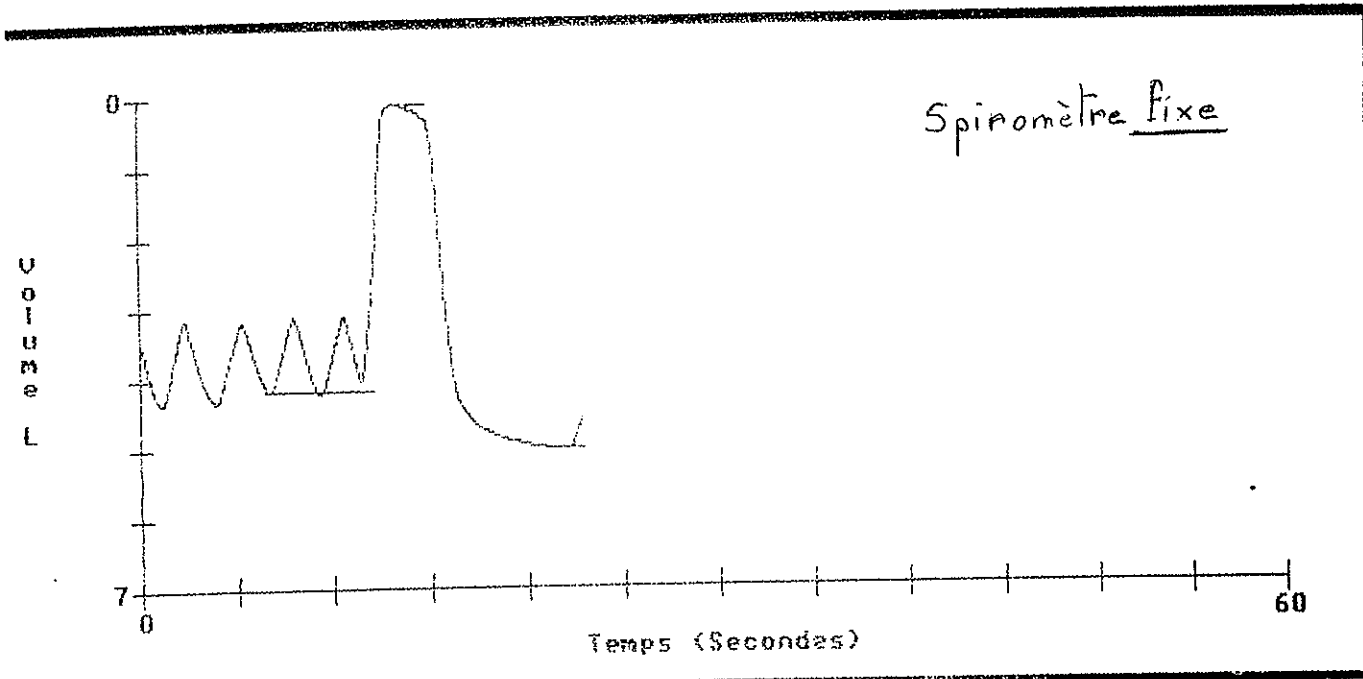
Lorsque l'inspiration et l'expiration sont techniquement bien « réalisées » c'est-à-dire en début de maladie pour des CVL entre 70 et 100 %, les valeurs mesurées sur le spiromètre portable sont superposables à celles mesurées sur le spiromètre fixe, la différence de 126,7 mL soit 3,4 % n'étant pas significative est probablement en rapport avec le matériel seul (tracé 1).

En revanche, lorsque la maladie évolue, que le syndrome restrictif s'accroît, et que la CVL devient environ inférieure à 60 %, le spiromètre portable ne mesurant que l'expiration, il peut sous-estimer la CVL pour les raisons physiopathologiques indiquées précédemment (tracé 2) par rapport au spiromètre fixe.

Choisir le test à conserver pour le rapport
 [F8] pour sortie ou [F10] pour retour au Menu

Tracé 1

Pre-BD	Théo	Sauvé	Test 2	Test 1
CVL	4.85	4.94	4.94	4.93
CI	3.56	4.08	4.08	4.11
VRE	1.30	0.87	0.87	0.82
Code(s)				



TEST DATE: 16/06/97
 TIME: 09:51

Name: _____ PreMed Time: 09:58
 Patient ID: 5 Age: 44 Height (cm): 176 Weight (kg): 86 Sex: Male Race Correction: No
 Systolic Pressure (mmHg): 737 Temp (deg C): 25 BTPS Correction: 1.092 Sensor: FS200 Insp Code: None
 Test Date: 16/06/97

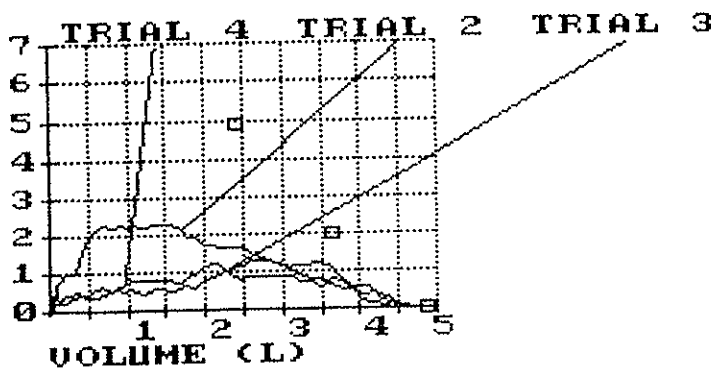
ALL DATA FORMAT (* indicates best value) ECSC Adult Predicted Normals

PreMed	QC	TRIAL 4	TRIAL 2	TRIAL 3	Pred	%Pred	PostMed QC	%Pred	%Change
Volume (L)	A	4.65*	4.60	4.41	4.86	96%			
Time (S)		10.29*	10.18	12.21					

Quality: PreMed: VC = 1.1(50ml)

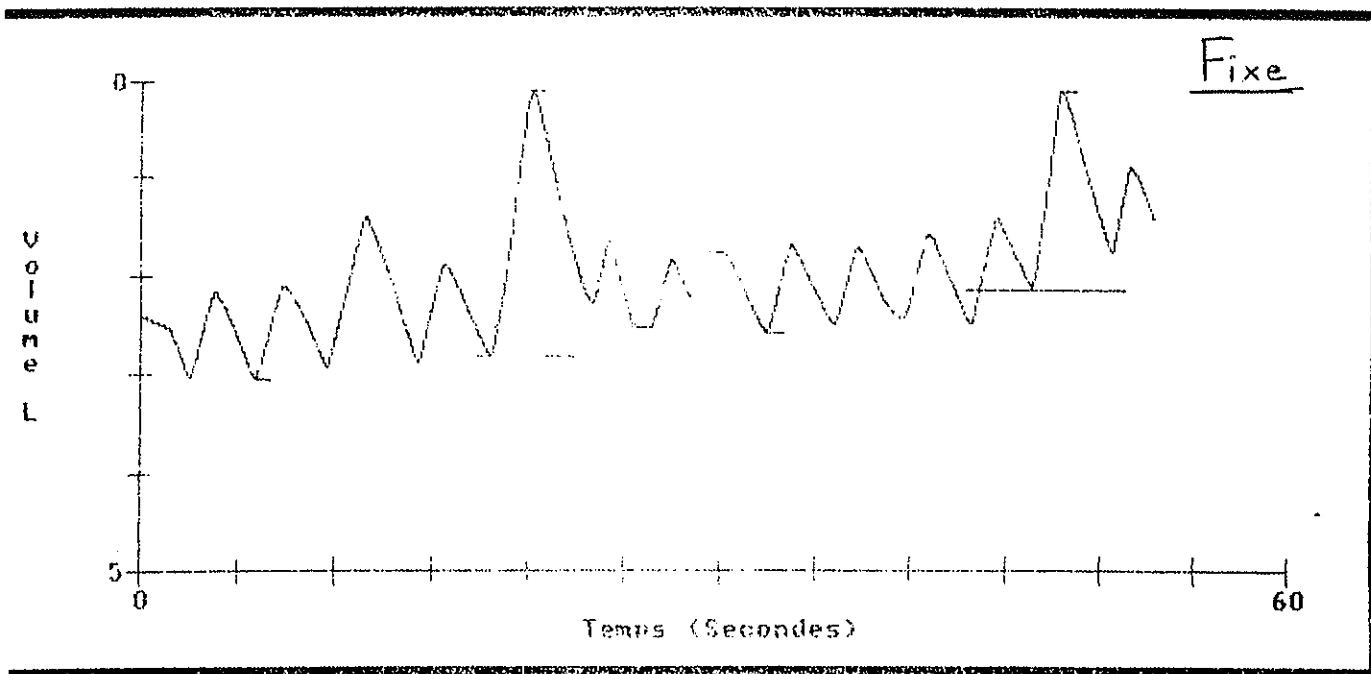
Portable

EMED
 = PRED POINT
 LOW
 (L/S)
 2 X
 SCALE



Choisir le test à conserver pour le rapport				
[F6] pour sortie ou [F10] pour retour au Menu				
Pre-BD	Théo	Sauvé	Test 1	Test 3
CVL	3.99	2.94	2.94	2.47
CI	2.84	2.43	2.43	2.03
VRE	1.14			
Code(s)				

Tracé 2



TEST DATE: 20/07/98
TIME: 10:29

Patient Name: Patient ID: 28 Age: 39 Height (cm): 176 Weight (kg): 57 PreMed Time: 10:29
 Barometric Pressure (mmHg): 733 Temp (deg C): 25 BTPS Correction: 1.092 Sex: Female Race Correction: No
 Last Cal Date: 20/07/98 Sensor: FS200 Insp Code: 1

VC TEST DATA

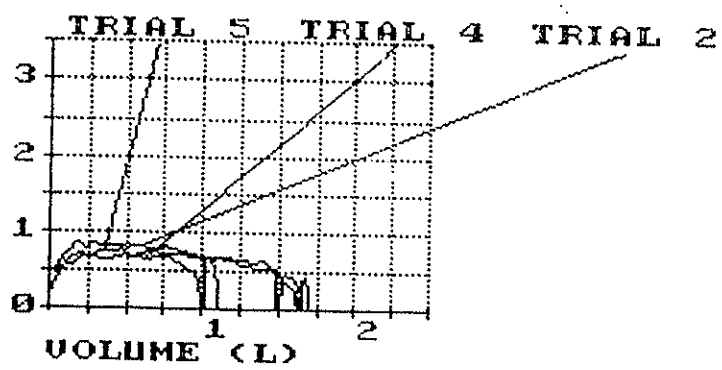
Measurement	PreMed QC	TRIAL 5	TRIAL 4	TRIAL 2	Pred	%Pred	PostMed QC	ECSC Adult Predicted Norm
VC (L)	F	1.72*	1.66	1.11	3.99	43%		%Pred %Cha
Exp Time (S)		4.06*	5.06	3.26				

ALL DATA FORMAT (* indicates best value)

Variability: PreMed: VC = 3.5%(60ml)

Portable

PREMED
 □ = FRED POINT
 FLOW (L/S)
 4 X SCALE



L'observation de la corrélation CVL classique - CVL portable en pourcentage de la théorique semble aller dans ce sens : elle évoque l'existence de deux sous-populations, une avec une CVL supérieure à 60 % environ et l'autre inférieure, ce qui expliquerait que la distribution ne soit pas gaussienne.

L'analyse statistique ne permet pas pour le moment d'apporter des confirmations en raison du faible nombre de valeurs de la CVL inférieures à 60 % de la théorique. Une étude complémentaire est en cours de réalisation : la taille de l'échantillon sera augmentée afin de pouvoir séparer les deux sous-populations et tester « leur comportement » quant à la mesure de la CVL sur le spiromètre portable.

Il sera peut être alors possible de déterminer une valeur seuil de la CVL où la différence de mesure entre les deux appareils pourrait ne plus être acceptable en pratique clinique.

En effet, une sous-estimation de la CVL peut constituer une source d'erreur importante principalement :

- dans les essais thérapeutiques si la CVL est utilisée comme critère principal d'efficacité (Cedarbaum et al., 1999),
- pour la mise en place d'une ventilation non invasive (VNI) :
 - précoce, envisagée actuellement lorsque la CVL est supérieure à 70 % de la théorique (Cazzoli, 1996) (Kléopa, 1999)
 - de nécessité quand la CVL est inférieure à 50 % de la théorique.

Ainsi dans tous les cas, les résultats obtenus avec le spiromètre portable type Venturi doivent être interprétés avec prudence.

Si le fait que la mesure porte sur l'inspiration seule, peut constituer le handicap principal à une fiabilité satisfaisante, d'autres impératifs ne sont pas remplis.

En particulier l'affichage de la mesure en temps réel qui est un élément important du contrôle de la bonne réalisation de la manœuvre ventilatoire, n'existe pas sur cet appareil portable.

Les courbes ne peuvent être visualisées qu'à posteriori.

D'autre part, l'opérateur ne peut choisir lui même le meilleur résultat : des artefacts techniques peuvent en effet surestimer ou sous-estimer les résultats. Ces inconvénients ont été minorés par la compétence des opérateurs.

Il faut cependant rappeler que la majorité des spiromètres portables actuellement sur le marché (Hayot et al., 1996) répondent au cahier des charges indiqué dans le chapitre II-2-2-2.

Ainsi, il apparaît au terme de cette étude que l'utilisation d'un spiromètre portable pour l'exploration de patients porteurs de SLA n'est possible qu'après examen des caractéristiques techniques de l'appareil : mesure sur l'inspiration et/ou l'expiration.

Tous les spiromètres portables doivent être confrontés au cahier des charges et évalués en situation réaliste sur une dizaine de patients avant utilisation (Hayot et al., 1996).

Dans une pathologie neuromusculaire comme la SLA, il semblerait important de tester les appareils chez des patients de gravité différente.

CONCLUSION

L'atteinte des muscles respiratoires dans la SLA est responsable d'une insuffisance ventilatoire restrictive d'évolution progressive.

La mesure de la CVL reste l'indice classique de surveillance de la maladie. Elle se fait habituellement avec des spiromètres fixes dans les services d'EFR mais aussi avec des spiromètres portables pour des raisons de commodité pour le patient.

Il apparaît au terme de cette étude comparative que l'utilisation d'un spiromètre portable pour l'exploration des patients porteurs de SLA n'est possible qu'après examen des caractéristiques techniques de l'appareil.

Les spiromètres avec pneumotachographe type Venturi paraissent avoir une fiabilité suffisante lorsque la fonction ventilatoire est peu ou modérément altérée c'est-à-dire en début de maladie. Mais compte tenu de la physiopathologie de la SLA, ils semblent exposer à des sous-estimations de la CVL lorsque la maladie évolue. Ils peuvent alors induire des erreurs lorsque la CVL est retenue comme critère principal d'efficacité et pour la mise en place de la VNI. Leur utilisation paraît donc limitée.

L'utilisation des autres spiromètres portables peut cependant rester intéressante si elle est confiée, et donc validée, par un service d'EFR.

BIBLIOGRAPHIE

American Association for respiratory care.

Clinical practice guidelines : spirometry.

Respiratory Care, 1991, 36 : 1414-1417.

American Thoracic Society.

Standardization of spirometry (1987 update).

Am. Rev. Respir. Dis., 1987, 136 : 1285-1298.

American Thoracic Society Statement.

Standardization of spirometry (1994 update).

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

ANNEGERS J.F., APPEL S.H., PERKINS P., et al.

Amyotrophic lateral sclerosis mortality rates in Harris County, Texas.

In : Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases.

Advances in Neurology, ed. L.P. Rowland Raven Press, 1991, 56 : 239-243.

ANNEGERS J.F., APPEL S.H., LEE J.R.J. et al.

Incidence and Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Harris County, Texas, 1985-1988.

Arch. Neurol., 1991, 48 : 589-593.

ANTONINI M.T.

Explorations fonctionnelles respiratoires et SLA

Congrès sur la SLA : 15^{èmes} journées de l'Association des Infirmières de Neurologie (AIN).

Limoges, 27 sept. 2001.

APPEL S.H., GLEENSMITH R., ALEXIANU M.F. et al

Autoimmunity as an etiological factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis.

In : Pathogenesis and therapy of Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Advances in Neurology, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995, 68 : 47-49.

ARMON C., KURLAND L.T., O'BRIEN P.C. et al.

A population-based case-controlled study in Rochester, Minn, 1925 Through 1987.
Arch Neurol., 1991, 48 : 283-286.

BAREAU-THIOLLET C.

Sclérose latérale amyotrophique et troubles respiratoires : à propos de 19 observations. 145 p.
Thèse pour l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine, Tours, 1992, n° 90.

BETTONI L., BAZZANI M., BORTONE E. et al.

Steadiness of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Parma, Italy, 1960-1990.
Acta Neurol. Scand., 1994, 90 : 276-280.

BHARUCHA N.E., SCHOENBERG B.S., RAVEN R.H. et al.

Geographic distribution of motor neuron disease and correlation with possible etiologic factors.
Epidemiology, 1983, 33 : 911-915.

BLANCHET V.

Soins palliatifs au cours des affections non cancéreuses.
La Revue du Praticien, mai 1999, 49 (10) : 1069-1072.

BLAND J.M., ALTMAN D.G.

Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.
The Lancet, 1986, Feb. 8 : 307-310.

BONDUELLE M.

Amyotrophic lateral sclerosis.
In : Handbook of clinical neurology : system disorders and atrophies. Part II. Edited by
P-J. VINKEN and G.W. BRUYN.
New York, 1975, 22 : 281-283.

BONDUELLE M.

Amyotrophic lateral sclerosis.

In : Handbook of clinical neurology : system disorders and atrophies. Part II. Edited by

P-J. VINKEN and G.W. BRUYN.

New York, 1975, 22 : 291-296.

BONDUELLE M.

Amyotrophic lateral sclerosis.

In : Handbook of clinical neurology : system disorders and atrophies. Part II. Edited by

P-J. VINKEN and G.W. BRUYN.

New York, 1975, 22 : 313-318.

BONDUELLE M.

Amyotrophic lateral sclerosis.

In : Handbook of clinical neurology : system disorders and atrophies. Part II. Edited by

P-J. VINKEN and G.W. BRUYN.

New York, 1975, 22 : 297-304.

BOUCHE P., LE FORESTIER N.

« La sclérose latérale amyotrophique. Aspects cliniques ».

Encyclopédie médico-chirurgicale (Elsevier, Paris).

Neurologie, 17-078-A10, 1999a, 10 p.

BOUCHE P., LE FORESTIER N.

« La sclérose latérale amyotrophique. Examens complémentaires, anatomie pathologique, physiopathologie et traitement ».

Encyclopédie médico-chirurgicale (Elsevier, Paris).

Neurologie 17-078-B10, 1999b, 10 p.

BRACCO L., ANTUONO P., AMADUCCI L.

Study of epidemiological and etiological factors of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Florence, Italy.

Acta Neurol. Scand., 1979, 60 : 112-124.

BRAMBILLA I.

Epreuves fonctionnelles respiratoires.

Paris : Masson, 1982, 164 p.

BREWIS M., POSKANZER D.C., ROLLAND C. et al.

Neurological diseases in English city.

Acta Neurol. Scand., 1996, (suppl. 24) : 9-89.

BRIANI C., MARCON M., DAM M. et al.

Motor neuron disease in the Padua district of Italy : a epidemiological study.

Neuroepidemiology, 1996, 15 : 173-179.

BRIHAYE S., POINTON C.

Rôle de l'orthophoniste dans le cadre de la sclérose latérale amyotrophique.

Association pour la recherche sur la SLA, 1998, 23 p.

BRIHAYE S., TOURNE G.

Les troubles de la déglutition. Notes sur l'alimentation.

Association pour la recherche sur la SLA, 11 p.

BRIHAYE S.

Les appareils de communication.

Association pour la recherche sur la SLA, 17 p.

BUCKLEY J., WARLOW C.P., SMITH P.

Motor neuron disease in England and Walles.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1983, 46 : 197-205.

BUNCHER C.R., WHITE M., MOOWAW C.J.

Amyotrophic lateral sclerosis mortality rate in Ohio, 1960-1986.

In : ALS. New advances in toxicology and epidemiology.

Ed. F. Clifford Rose & Forbes H. Norris, Smith Gordon, 1990 : 7-10.

CAZZOLI P., OPPENHEIMER E.A.

Home mechanical ventilation for ALS : nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation.

J. Neurol. Sci., 1996, 139 (suppl.) : 123-128.

CEDARBAUM J.M., STAMBLER N., MALTA E. et al.

The ALSFRS-R : a revised ALS fonctionnal rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III).

J. Neurol. Sci., 1999, 169 : 13-21.

CENDROWSKI W., WENDER M., OWSIANOWSKI M.

Analyse épidémiologique de la sclérose latérale amyotrophique sur le territoire de la Grande-Pologne.

Acta Neurol. Scand., 1970, 46 : 609-617.

CHANCELLOR A.M., SLATERRY J.M., FRASER H.

Risk factors for motor neuron disease : a case-control study based on patients from the Scottish Motor Neurone Disease Register.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1993, 56 : 1200-1206.

CHAZOT F., TABARAUD F., BOULESTEIX J.M. et al.

Epidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique en Limousin.

Rev. Neurol., 1989, 145 : 408-410.

CHIO A., MAGNANI C., SCHIFFER D.

Gompertzian analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in Italy, 1957-1987 ; application to birth cohorts.

Neuroepidemiology, 1995, 14 : 269-277.

CLAVELOU P.

Epidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique dans le département du Puy de Dôme.

Paru dans le « Recueil des actes », XI^e Journées Internationales de Pathologie

Neuromusculaire, Marseille, 10-12 septembre 1992.

DANOWSKI R.G.

Kinésithérapie de la sclérose latérale amyotrophique.

Association pour la recherche sur la SLA, 13 p.

DEAPEN D.M., HENDERSON B.E.

A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis.

Am. J. Epidemiol., 1986, 123 : 790-799.

DE DOMENICO P., MALARA C.E., MARABELLO L. et al.

Amyotrophic Lateral Sclerosis : an epidemiological study in the province of Messina, Italy, 1975-1985.

Neuroepidemiology, 1988, 7 : 152-158.

DRUET-CABANAC M.

Augmentation de l'incidence de la SLA en Limousin. 116 p.

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

DUPUIS C.

Sclérose latérale amyotrophique : prise en charge thérapeutique. 122 p.

Thèse pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie, Limoges, 2000, n° 327.

DUPUIS C., COURATIER P.

La sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot.

Actualités Pharmaceutiques, sept. 2001, 400 : 21-27.

DURRLEMAN S., ALPEROVITCH A.

Increasing trend of ALS in France and elsewhere : are the change real ?

Neurology, 1989, 39 : 768-773.

ENRIGHT P.L., HYATT R.E.

Office spirometry. A practical guide to the selection and use of spirometers.

Lea et Febiger Edit., Philadelphia, 1987, 253 p.

FELMUS M.T., PATTEN B.M., SWANKE L.

Antecedents events in amyotrophic lateral sclerosis.

Neurology, 1976, 26 : 167-172.

FORSGREN L., ALMAY B.G.L., HOLMGREN G. et al.

Epidemiology of motor neuron disease in northern Sweden.

Acta Neurol. Scand, 1983, 68 : 20-29.

FRITZGERALD M.X., SMITH A.A., GARNSLER E.A.

Evaluation of "electronic" spirometers.

N. Engl. J. Med., 1973, 289 : 1283-1286.

GAJDUSEK D.C., SALAZAR A.M.

Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea.

Neurology, 1982, 32 : 107-126.

GALLAGHER J.P., SANDERS M.

Trauma and amyotrophic lateral sclerosis : a report of 78 patients.

Acta Neurol. Scand., 1987, 75 : 145-150.

GARDNER R.M., HANKINSON J.L., WEST B.J.

Evaluating commercially available spirometers.

Am. Rev. Respir. Dis., 1980, 121 : 73-82.

GARDNER R.M., CLAUSEN J.L., EPLER G. et al.

Pulmonary function laboratory personnel qualifications.

Am. Rev. Respir. Dis., 1986, 134 : 623-624.

GASTAUT J.L.

The viral hypothesis.

In : Pathogenesis and therapy of Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Advances in Neurology, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995, 68 : 135-137.

GAWEL M., ZAIWALLA Z., ROSE F.C.

Antecedent events in motor neuron disease.

J. Neurol. Neurosurg., Psychiatry, 1983, 46 : 1041-1043.

GIAGHEDDU M., PUGGIONI G., MASALA C. et al.

Epidemiological study of amyotrophic lateral sclerosis in Sardinia, Italy.

Acta Neurol. Scand., 1983, 68 : 394-404.

GRANIERI E., CARRERAS M., TOLA R., et al.

Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964-1982.

Neurology, 1988, 38 : 1604-1608.

GREGOIRE N., SERRATRICE G.

Facteurs de risque dans la sclérose latérale amyotrophique.

Premiers résultats à propos de 35 cas.

Rev. Neurol., 1991, 147 : 706-713.

GUIDETTI D., BONDAVALLI M., SABADANI R. et al.

Epidemiological survey of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Reggio Emilia, Italy : Influence of environmental exposure to lead.

Neuroepidemiology, 1996, 15 : 301-312.

GUNNARSSON L.G.

Motor neuron disease and exposure to chemicals : etiological suggestions from a case-control study.

J. Neurol. Sci., 1994, 124 : 62-63.

GUNNARSSON L.G., LINDBERG G., SÖDERFELDT B. et al.

The mortality of motor neuron disease in Sweden.

Arch. Neurol., 1990, 47 : 42-46.

GUNNARSSON L.G., LINDBERG G., SÖDERFELDT B. et al.

Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation.

Acta Neurol. Scand., 1991, 83 : 394-398.

GUNNARSSON L.G., BODIN L., SÖDERFELDT B. et al.

A case-control study of motor neuron disease : its relation to heritability and occupational exposures, particularly to solvents.

Br. J. Industrial Med., 1992, 49 : 791-798.

HAYOT M., RENEUX C., BARABE P. et al.

Les spiromètres portables, gadgets peu fiables ou véritables outils professionnels ? Un essai comparatif pour guider vos choix. Info Respiration. Plateau technique.

Société de Pneumologie de Langue Française, 1996, n° 4.

HENDERSON C.E.

Neurotrophic factors as therapeutic agents in amyotrophic lateral sclerosis.

In : Pathogenesis and therapy of Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Advances in Neurology, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995, 68 : 235-240.

HEMONO P.

La gastrostomie.

Association pour la recherche sur la SLA, 4 p.

HOJER-PETERSEN E., CHRISTENSEN P.B., JENSEN N.B.

Incidence and Prevalence of motor neuron disease in two Danish Counties.

Neuroepidemiology, 1989, 8 : 151-159.

HOLLOWAY S.M., EMERY A.E.H.

The epidemiology of motor neuron disease in Scotland.

Muscle & Nerve, 1982, 5 : 131-133.

HOSLER B.A., BROWN R.H.

Copper/Zinc superoxide dismutase mutations and free radical damage in amyotrophic lateral sclerosis.

In : Pathogenesis and therapy of Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Advances in Neurology, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995, 68 : 41-46.

HOWARD F.M. Jr, MULDER D.W.

Patient resistance and prognosis in ALS.

Mayo Clinic Proceedings, sept. 1976, 51 (9) : 537-541.

HUBER S., HENN V.

Unchanged incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the canton of Zurich.

Schweizer Arch. Neurol. Psychiatric, 1995, 146 : 52-54.

HUDSON A.J., DAVENPORT A., HADER W.J.

The incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southwestern Ontario, Canada.

Neurology, 1986, 36 : 1524-1528.

HUGON J.

Excitotoxic blocking strategies in amyotrophic lateral sclerosis.

In : Pathogenesis and therapy of Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Advances in Neurology, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995, 68 : 245-252.

IMAIZUMI Y.

Mortality rate of amyotrophic lateral sclerosis in Japan : effects of marital status and social class, and geographical variation.

Jinrui Idengaku Zasshi, 1986, 31 : 101-111.

JOKELAINEN M.

Amyotrophic lateral sclerosis in Finland.

Acta Neurol. Scand., 1977, 56 : 185-193.

JUERGENS S.M., KURLAND L.T., OKAZAKI H. et al.

ALS in Rochester, Minnesota, 1925-1977.

Neurology, 1980, 30 : 463-470.

KAHANA E., ZILBER N.

Changes in the incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Israel.

Arch. Neurol., 1984, 41 : 157-160.

KAMEL F., UMBACH D.M., MUNSAT T.L. et al

Association of cigarette smoking with ALS.

Neuroepidemiology, 1999, 18 (4) : 194-202.

KLEOPA K.A., SHERMAN M., NEAL B. et al.

Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS.

J. Neurol. Sci., 1999, 164 : 82-88.

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

Skin involvement in amyotrophic lateral sclerosis.

Lancet, 1996, 347 : 1226-1227.

KONDO K., TSUBAKI T.

Case-control studies of motor neuron disease.

Association with mechanical injuries.

Arch. Neurol., 1981, 38 : 220-226.

KRISTENSEN O., MELGAARD B.

Motor neuron disease prognosis and epidemiology.

Acta Neurol. Scand., 1977, 56 : 299-308.

KURLAND L.T., KURTZKE J.F., GOLDBERG I.D.

Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases.

In : Epidemiology of neurologic and sens organ disorders.

Harvard University Press, Cambridge (Mass).

KURTZKE J.F., KURLAND L.T.

The epidemiology of neurological disease.

In : Clinical Neurology IV.

Philadelphia : ed. Baker A.B., Harper & Row, 1983 : 1-143.

LEONE M., CHANDRA V., SCHOENBERG B.S.

Motor neuron disease in the United States, 1971 and 1973-1978 : Patterns of mortality and associated conditions at the time of death.

Neurology, 1987, 37 : 1339-1343.

LOPEZ-VEGA J.M., CALLEJA J., COMBARROS O. et al.

Motor neuron disease in Cantabria.

Acta Neurol. Scand., 1988 , 77 : 1-5.

MARCHAND E., DECRAMER M.

Les muscles respiratoires.

La lettre du pneumologue, déc. 1999, 2 (6) : 214-218.

MARTYN C.N., BARKER J.P., OSMOND C.

Motor neuron disease and past poliomyelitis in England and Wales.

Lancet, 1988, 1 : 1319-1322.

MATSUMOTO N., WORTH R.M., KURLAND L.T.

Epidemiologic study of amyotrophic lateral sclerosis in Hawaiï : identification of high incidence among Filipino men.

Neurology, 1972, 22 : 934-940.

MEININGER V.

Introduction à la SLA (à l'attention des professions de santé et d'assistance sociale).

Association pour la recherche sur la SLA, 3 p.

MEININGER V.

Stratégies de prise en charge dans la SLA.

Association pour la recherche sur la SLA, 20 p.

MEININGER V.

La sclérose latérale amyotrophique.

Impact Médecin : les dossiers du praticien, mai 1994, 237 : 3-21.

MEININGER V.

La sclérose latérale amyotrophique.

Le concours médical 1995, 117 p.

MILLER A.

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

In : Amyotrophic Lateral Sclerosis.

New York : Ed. James T. Caroscio, 1986.

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

Practice parameter : the care of the patient with ALS (an evidence based review).

Report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology.

Neurology, 1999, 52 : 1311-1323.

MOLINA C.

L'exploration fonctionnelle respiratoire en pratique pneumologique.

Expansion scientifique française (ed.), 1973.

MURRAY T.J., CAMERON J., HEFFERNAN L.P. et al.

Amyotrophic lateral sclerosis in nova scotia.

In : Advances in experimental medicine and biology.

New-York, ed. Cosi V., Kato A., Parlette W., Plenum Press, 1987 : 345-349.

MURROS K., FOGELHOLM R.

Amyotrophic lateral sclerosis in Middle-Finland : an epidemiological study.

Acta Neurol. Scand., 1983, 67 : 41-47.

NELSON S.B., GARDNER R.M., CRAPO R.O. et al.

Performance evaluation of contemporary spirometers.

Chest, 1990, 97 : 288-297.

NORTH W.A., KHAN A.M., YAMASE H.T. et al
Reversible granulocytopenia in association with riluzole therapy.
Annals of pharmacotherapy, mars 2000, 34 (3) : 322-324.

OLIVARES L., SAN ESTEBAN E., ALTER M.
Mexican resistance to amyotrophic lateral sclerosis.
Arch. Neurol., 1972, 27 : 397-402.

PERDRIX A.
Choix des appareils spirométriques.
In : Guide pratique d'exploration fonctionnelle respiratoire : utilisation en milieu professionnel.
Paris : Masson, 1994a : 49-69.

PERDRIX A.
Choix d'un tracé spirométrique.
In : Guide pratique d'exploration fonctionnelle respiratoire : utilisation en milieu professionnel.
Paris : Masson, 1994b : 70-80.

PIERCE-RUHLAND R., PATTEN B.M.
Repeat study of antecedent events in motor neuron disease.
Ann. Clin. Res., 1981, 13 : 102-107.

PLATO C.C., GARRUTO R.M., FOX K.M.
Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam : A 25-year prospective case-control study.
Am. J. Epidemiol., 1986, 124 : 643-656.

POLKEY M.I., LYALL R.A., MOXHAM J. et al.
Respiratory aspects of neurological disease.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1999, 66 : 5-15.

POUGET J., AZULAY J.P., BILLE-TURC F. et al

The diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis.

In : Pathogenesis and therapy of Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Advances in Neurology, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995, 68 : 143-152.

PREUX P.M.

La sclérose latérale amyotrophique en Limousin. Etude analytique de 176 cas recrutés au CHU de Limoges. Approche pathogénique et essais thérapeutiques, 186 p.

Thèse pour l'obtention du Doctorat d'Etat en Médecine, Limoges, 1992, n° 169.

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.

RADHAKRISHNAN K., ASHOK P.P., SRIDHARAN R. et al.

Descriptive epidemiology of motor neuron disease in Benghazi, Libya.

Neuroepidemiology, 1986, 5 : 47-54.

RAPHAEL J.C., CHEVRET S., AURIANT I. et al.

Ventilation à domicile au long cours dans les maladies neurologiques de l'adulte.

Rev. Mal. Respir., 1998, 15 : 495-505, 1515-1522.

ROCH-TORREILLES I., CAMU W.

Adverse effects of riluzole in the treatment for ALS.

Thérapie, mars 2000, 55 (2) : 303-312.

RODGERS-JOHNSON P., GARUTO R.M., YANAGIHARA R. et al.

Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam : a 30-year evaluation of clinical and neuropathologic trends.

Neurology, 1986, 36 : 7-13.

ROSATI G., AIELLO I., TOLA R., et al.

Amyotrophic Lateral Sclerosis associated with thyrotoxicosis.

Arch. Neurol., 1980, 37 : 530-531.

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 : 59-62.

ROTHSTEIN J.D.

Excitotoxic mechanisms in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis.

In : Pathogenesis and therapy of Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Advances in Neurology, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995, 68 : 7-20.

SAVETTIERI G., SALEMI G., ARCARA A.

A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis.

Neuroepidemiology, 1991, 10 : 242-245.

SCARPA M., COLOMBO A., PANZETTI P. et al.

Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Modena, Italy. Influence of environmental exposure to lead.

Acta Neurol. Scand., 1988, 77 : 456-460.

SCOTTISH MOTOR NEURON DISEASE RESEARCH GROUP.

The Scottish motor disease register : a prospective study of adult onset motor neuron disease in Scotland. Methodology, demography and clinical features of incident cases in 1989.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1992, 55 : 536-541.

SIRDORFSKY M.D., HAWLEY R.J., MANZ H.

Progressive motor neuron disease associated with electrical injury.

Muscle & Nerve, 1991, 14 : 977-980.

TYSNE O.B., VOLLSET S.E., AARLI J.A.

Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Hordaland county, Western Norway.

Acta Neurol. Scand., 1991, 83 : 280-285.

VANDER A.J., SHERMAN J.H., LUCIANO D.S.

La respiration.

In : Physiologie humaine.

Montréal : ed. Mc Graw Hill, 1977 : 273-286.

VIDAL

Le dictionnaire, 2001, édition du Vidal.

WANGER J.

Spirométrie forcée.

In : Exploration fonctionnelle pulmonaire : une approche pratique.

Paris : Masson, 1996a : 2-66.

WANGER J.

Les volumes pulmonaires.

In : Exploration fonctionnelle pulmonaire : une approche pratique.

Paris : Masson, 1996b : 70-113.

WINDEBANK A.J.

Use of growth factors in the treatment of motor neuron diseases.

In : Pathogenesis and therapy of Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Advances in Neurology, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995, 68 : 229-234.

YOSHIDA S., MULDER D.W., KURLAND L.T. et al.

Follow-up study on Amyotrophic Lateral Sclerosis in Rochester, Minn., 1925 through 1984.

Neuroepidemiology, 1986, 5 : 61-70.

ZACK M.M., LEVITT L.P., SCHOENBERG B.S.

Motor neurone disease in Lehigh county, Pennsylvania : an epidemiologic study.

J. Chron. Dis., 1977, 30 : 813-818.

ZILKHA K.J.

Discussion on motor neuron disease.

Proc. R. Soc. Med., 1962, 55 : 1028-1031.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p 13
CHAPITRE I : DESCRIPTION DE LA SLA	p 15
I-1-HISTORIQUE	p 16
I-2-EPIDEMIOLOGIE	p 17
I-2-1-Incidence	p 17
I-2-2-Prévalence	p 17
I-2-3-Répartition selon le sexe	p 17
I-2-4-Mortalité	p 17
I-2-5-Age de début	p 21
I-2-6-Durée d'évolution et pronostic	p 21
I-2-7-Facteurs de risque	p 21
I-3-ETUDE CLINIQUE	p 23
I-3-1-Forme classique ou forme spinale	p 23
I-3-1-1-Déficit musculaire	p 23
I-3-1-2-Crampes	p 24
I-3-1-3-Fasciculations	p 24
I-3-1-4-Syndrome pyramidal	p 25
I-3-1-5-Atteinte bulbaire	p 25
I-3-2-Forme bulbaire initiale	p 26
I-3-3-Signes cliniques inhabituels	p 26
I-3-3-1-Troubles oculomoteurs	p 26
I-3-3-2-Troubles sphinctériens	p 27
I-3-3-3-Troubles sensitifs	p 27
I-3-3-4-Troubles vasomoteurs	p 27
I-3-3-5-Troubles psychiques	p 27
I-3-4-SLA familiales	p 28
I-3-5-SLA et démence	p 28

I-3-6-Formes juvéniles	p 28
I-4-EXAMENS COMPLEMENTAIRES	p 29
I-4-1-L'électromyogramme	p 29
I-4-1-1-Examen de détection à l'aiguille électrode	p 29
I-4-1-2-Examen de stimulo-détection	p 30
I-4-1-3-Etude de la transmission neuromusculaire	p 30
I-4-2-Neuro-imagerie	p 30
I-4-3-Liquide céphalo-rachidien (LCR)	p 31
I-4-4-Biopsie neuromusculaire	p 31
I-4-5-Examens biologiques	p 31
 I-5-ANATOMOPATHOLOGIE	 p 32
 I-6-DIAGNOSTIC	 p 33
I-6-1-Les critères d'El Escorial	p 33
I-6-2-Diagnostic différentiel	p 35
 I-7-ETIOPATHOGENIE	 p 36
I-7-1-Hypothèse virale	p 36
I-7-2-Rôle des métaux lourds.....	p 36
I-7-3-Hypothèse hormonale	p 36
I-7-4-Hypothèse biochimique	p 37
I-7-4-1-Atteinte primitive du motoneurone	p 37
I-7-4-2-Rôle des récepteurs et des neuromédiateurs	p 37
I-7-4-3-Rôle du muscle	p 37
I-7-4-4-Blocage du transport axonal	p 37
I-7-4-5-Déficit en hexosaminidase	p 37
I-7-5-Conceptions récentes	p 38
I-7-5-1-Excitotoxicité.....	p 38
I-7-5-2-Rôle des radicaux libres et du stress oxydatif.....	p 40
I-7-5-3-Anomalies du cytosquelette-neurofilaments.....	p 42
I-7-5-4-Hypothèse immunologique	p 42
I-7-5-5-Facteurs de croissance	p 42

I-8-TRAITEMENTS	p 43
I-8-1-Traitement symptomatique	p 43
I-8-1-1-Signes d'atteinte des motoneurones	p 43
I-8-1-2-Signes généraux	p 48
I-8-1-3-Appareillages	p 49
I-8-2-Traitement étiologique : le riluzole (RILUTEK®)	p 51
I-8-2-1-Mécanisme d'action	p 51
I-8-2-2-Indication	p 51
I-8-2-3-Effets secondaires	p 52
I-8-2-4-Modalités de prescription	p 52
I-8-3-Essais thérapeutiques	p 53
I-9-ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE SUR LA SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (ARS)	p 55
CHAPITRE II : SLA ET EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES	p 56
II-1-LES TROUBLES RESPIRATOIRES	p 57
II-1-1-Rappels sur les muscles respiratoires	p 57
II-1-2-Insuffisance respiratoire dans la SLA	p 58
II-1-2-1-Mécanismes de l'insuffisance respiratoire	p 60
II-1-2-2-Symptomatologie clinique	p 61
II-2-LA SPIROMETRIE	p 63
II-2-1-Mesures réalisées	p 63
II-2-1-1-Les volumes pulmonaires	p 63
II-2-1-2-Les débits bronchiques	p 65
II-2-1-3-La courbe débit-volume	p 66
II-2-2-Matériel utilisé	p 70
II-2-2-1-Caractéristiques techniques	p 70
A) <i>Spiromètres volumétriques</i>	p 70

<i>B) Spiromètres débitmétriques</i>	p 71
II-2-2-2-Cahier des charges	p 76
II-2-3-Technique de mesure de la capacité vitale lente	p 77
II-2-4-Analyse critique et contrôle de qualité	p 79
II-2-4-1-Acceptabilité.....	p 80
II-2-4-2-Reproductibilité	p 80
II-3-LES TECHNIQUES VOLONTAIRES NON INVASIVES.....	p 83
II-3-1-Les pressions statiques maximales inspiratoire et expiratoire.....	p 83
II-3-2-Le sniff nasal inspiratoire	p 84
II-4-LES TECHNIQUES VOLONTAIRES INVASIVES	p 85
CHAPITRE III : ETUDE CLINIQUE	p 86
III-1-PATIENTS	p 87
III-2-METHODES	p 88
III-2-1-Evaluation neurologique	p 88
III-2-2-Evaluation spirométrique	p 89
III-2-2-1-Matériel de mesure	p 89
III-2-2-2-Méthodes	p 90
III-3-METHODE STATISTIQUE ET RESULTATS	p 93
III-3-1-Analyse descriptive de la population	p 93
III-3-2-Analyse statistique des mesures de la capacité vitale	p 95
III-3-2-1-Statistiques simples des données descriptives	p 95
III-3-2-2-Etude des corrélations	p 98
<i>A-Coefficient de Pearson et sa significativité</i>	p 98
<i>B-Représentation des droites de régression</i>	p 99
<i>C-Commentaires</i>	p 100
III-3-2-3-Méthode graphique de Bland et Altman	p 100
<i>A-Calculs nécessaires à la méthode graphique.....</i>	p 100

<i>B-Tests sur les données transformées de la</i>	
<i>différence</i>	p 102
a-Normalité	p 102
b-Ecarts à zéro	p 102
<i>C-Commentaires</i>	p 103
<i>D-Grappe « Différences versus moyennes » : méthode</i>	
<i>graphique de Bland et Altman</i>	p 103
III-3-2-4-Conclusions sur la concordance	p 105
CHAPITRE IV : DISCUSSION	p 106
IV-1-SUR LE PLAN TECHNIQUE PUR	p 108
IV-2-SUR LE PLAN DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA	
SLA	p 110
CONCLUSION	p 115
BIBLIOGRAPHIE	p 117

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° 324.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

PASCAL (Christelle). - Evaluation comparative de la mesure de la capacité vitale à l'aide de deux spiromètres sur une population de 53 patients atteints de SLA - 138 f. ; ill. ; tabl.

(Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2002)

Résumé :

La sclérose latérale amyotrophique est une pathologie dégénérative du système nerveux central d'étiologie inconnue qui se traduit cliniquement par un handicap moteur évolutif avec une atteinte des muscles respiratoires, responsable d'une insuffisance ventilatoire restrictive.

Dans le cadre du suivi, des explorations respiratoires sont réalisées, le plus souvent dans un service d'EFR avec un spiromètre fixe ; mais aussi parfois avec des spiromètres portables pour des raisons de commodité pour le patient.

Le but de l'étude a été de comparer chez cinquante trois patients atteints de SLA, les CVL mesurées sur un spiromètre fixe et un spiromètre portable avec pneumotachographe de type Venturi.

L'analyse statistique globale indique une sous-estimation de la CVL d'environ 126 millilitres par le spiromètre portable : la fiabilité paraît satisfaisante.

Cependant, l'observation de certains tracés fait suspecter des sous-estimations plus importantes chez les patients dont la fonction ventilatoire est très dégradée. Cette tendance, qui demande à être confirmée sur un plus grand nombre d'observations, incite à exiger une validation des spiromètres portables par un service d'EFR avant leur utilisation chez le patient.

Titre en anglais : Comparative evaluation of the vital capacity measurement with two spirometers on a population of 53 patients with ALS.

Mots Clés :

- Sclérose latérale amyotrophique
- Spiromètre portable
- Capacité vitale
- Pneumotachographe