

Année universitaire 2022-2023

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous exprimons nos sentiments de profonde gratitude à **ALLAH** le plus puissant pour nous avoir alloué de sa grâce inestimable et de nous avoir donné la force, le courage et la patience pour mener à terme ce travail.

Puis, Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude au monsieur le chef de service de neurologie CHU TLEMEN le Professeur **BOUCHENAK. K** pour sa disponibilité et ses judicieux conseils et d'avoir nous accepter au sein de son service pour faire notre stage.

On tient aussi à remercier notre encadreur le Professeur **BARKA ZAHIRA** pour sa soutenance et pour le temps qu'elle nous a consacré pour la réalisation de ce travail.

Nous adressons aussi nos remerciements à DR. **BENDAHMANE KHALIL** et Dr. **HADJ SLIMANE SARRAH** résidents de neurologie pour leur aide de recueil des données (les dossiers des patients) et leur générosité, ainsi que tout le personnel du service de neurologie CHU TLEMEN.

On remercie enfin nos amis les internes Dr. **KADRI BEN ABDALLAH MOHAMMED** ; Dr. **YAHAOUI KAWTER** et Dr. **DJELTI SARRAH** pour leurs idées et leurs conseils qui nous ont beaucoup aidés et pour les moments inoubliables qu'on a passés ensemble et qui ont fait de cette année d'internat une année merveilleuse.

DEDICACES

Nous dédions cette thèse...

A nos chers parents pour leur soutien leur accompagnement, merci énormément, nous vous devons pour toujours, que DIEU vous garde.

A nos frères et nos sœurs, juste votre présence dans notre vie nous renforce...

A tous nos proches et nos amis, qui nous ont soutenus au cours de notre chemin.

Liste des Abréviations :

ALS2 : Alsin

ALS4 : Sénataxine

ALS8 : VAPB-Related Amyotrophic Lateral Sclerosis

ALSA : Association Amyotrophic Lateral Sclerosis

ALSFRS : Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale

ALSFRS-R : Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale -Revised

ALS-PDC : Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinsonism-Dementia Complex

AMPA : α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid

APOE : Apolipoprotéine E

APP : Aphasie Primaire Progressive

Bcl2 : Apoptosis Regulator

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

C9ORF72 : Chromosome 9 open reading frame 72

COX-2 : Cyclooxygenase 2

CTNF : Ciliary Neurotrophic Factor

DCTN1 : Dynactine

DFT : Démence Fronto-Temporale

DLFT : Dégénérescences Lobaires Fronto-Temporales

DS : Démence Sémantique

EAAT2 : Excitatory Amino Acid transporter 2

EAAT2 : Excitatory Amino Acid Transporter 2

EMA : European Medicines Agency

EMG: Electromyographie

ENMG : Electroneuromyogramme

FDA : Food and Drug Administration

FUS : Fused in Sarcoma

GABA : Gamma-Aminobutyric Acid

GDNF : Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor

IAPs : Inhibitor of Apoptosis

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor One
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1
MNC : Motoneurone Central
MNP : Motoneurone Périphérique
NAA : N-acétyl-aspartate
NEFH : Neurofilament Heavy Polypeptide
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
PB : Phénylbutyrate de Sodium
PEM : Potentiels Evoqués Moteurs
SCA1 : Spinocerebellar Ataxia type 1
SCA3 : Spinocerebellar Ataxia type 3
SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
SLAF : Sclérose Latérale Amyotrophique Familiale
SLAJ : Sclérose Latérale Amyotrophique juvénile
SLAS : Sclérose Latérale Amyotrophique Sporadique
SMT : Stimulation Magnétique Transcrânienne
SOD1 : Superoxide Dismutase 1
SRM : Spectroscopie par Résonance Magnétique
TARDBP : TAR DNA binding protein
TDP-43 : TAR DNA binding Protein 43
TEP : Tomographie à Emission de Positons
TNF α : Tumor Necrosis Factors
TUDCA : Acide Tauro-Ursodésoxycholique
VAPB : VAMP Associated Protein B And C
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VNI : Ventilation Non Invasive
WFN : World Federation of Neurology

Table des matières:

Partie Théorique:

I. Introduction :	10
II. Définition :	12
III. Historique :	12
IV. Épidémiologie :	16
V. Rappel anatomique :	18
VI. ANATOMOPATHOLOGIE :	22
VII. Physiopathologie :	24
.1 Stress oxydatif :	25
.2 Excitotoxicité :	25
3. Dysfonction mitochondriale :	27
4. Transport axonal altéré :	27
5. Agrégation des neurofilaments :	28
6. Facteurs génétiques :	28
7. Agrégation protéique :	29
8. Dysfonctionnement inflammatoire et contribution des cellules non neuronales :	30
9. Déficits en facteurs neurotrophiques et les dysfonctionnements des voies de signalisation :	30
VIII. Données cliniques :	31
1. Forme classique de SLA :	32
2. Forme bulbaire :	33
3. Forme pseudopolynévritique (Flail leg) :	34
4. Diplégie brachiale atrophiante (Flair arm) :	34
5. Forme à prédominance centrale :	34
6. Forme respiratoire :	35
7. Forme périphérique pure ou atrophie musculaire progressive :	35
8. Forme centrale pure :	35
9. Forme avec des troubles cognitifs :	36
10. Forme dite « SLA-Plus » :	36
a. Troubles sensitifs :	37
b. Troubles sphinctériens :	37
c. Signes extrapyramidaux et cérébelleux :	38
d. Troubles oculomoteurs :	38
e. Dysautonomie :	38
f. Complications cutanées de décubitus :	38

g. Autres manifestations dites « extraneurologiques » :	38
IX. Critères diagnostic clinique :	40
X. Données paracliniques :	44
1. Électrophysiologie :	44
a. Électroneuromyogramme :	44
b. Potentiels évoqués :	47
2. Neuro-imagerie :	47
a. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :	47
b. Autres techniques d'imagerie :	49
3. Bilan biologique :	50
4. Enquête génétique :	51
XI. SLA et autres pathologies :	52
1. SLA et démence :	52
2. SLA et maladies de système :	53
a. SLA et syndrome de de Gougerot-Sjögren :	53
b. SLA et pathologie néoplasique :	54
XII. Diagnostic différentiel :	55
XIII. Evolution et pronostic :	56
XIV. Traitement :	60
1. Traitement symptomatique :	60
2. Traitement étiologique :	66
3. SLA et Perspective d'avenir :	70
<u>Partie Pratique :</u>	
I. L'objectif de l'étude :	73
II. Patients et méthodes :	74
1. Type et le cadre de l'étude :	74
2. Recrutement :	74
3. Population de l'étude :	74
a. Critères d'inclusion :	74
b. Critères d'exclusion :	74
4. Recueil des données :	74
5. Variables étudiées :	75
a. Profil épidémiologique :	75
b. Profil clinique :	75
6. Analyses des données :	75
III. Résultats :	76

1. Profile épidémiologique :	76
a. La fréquence :	76
b. Répartition des patients selon l'âge :	76
c. Répartition des patients selon le sexe :	77
d. Répartition des patients selon l'origine :	78
e. Profession et les patients atteints d'SLA :	79
f. Répartition de la SLA selon les antécédents des malades :	80
i. Antécédents personnels :	80
ii. Antécédents familiaux :	80
2. Profile clinique :	81
a. Age de début :	81
b. Mode de début :	81
c. Délai de consultation :	82
d. Signes fonctionnels révélateurs :	82
e. Forme de début :	83
f. Stade de la maladie au moment du diagnostic :	83
g. Examen Clinique :	84
i. Trouble de la marche :	84
ii. Déficit moteur aux membres :	84
iii. Amyotrophie :	84
iv. Fasciculations :	85
v. Les troubles de déglutition :	85
vi. Les troubles de phonation :	86
vii. L'étude des réflexes :	86
IV. Discussion :	86

bibliographie

Partie Théorique

I. Introduction :

Depuis les années 1990, on observe un intérêt scientifique et clinique croissant pour la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Les progrès réalisés dans notre compréhension du système de neurotransmission du glutamate et la découverte de gènes causaux liés au développement de la forme familiale de la SLA ont stimulé l'intérêt de la recherche. Des problèmes associés à l'hétérogénéité clinique ont été identifiés, et on sait maintenant que la survie dans la SLA dépend de plusieurs facteurs, notamment la présentation clinique (phénotype), la vitesse de progression de la maladie, la présence précoce d'une insuffisance respiratoire et l'état nutritionnel des patients.

Prolonger l'espérance de vie dans la SLA semble dépendre de l'amélioration de notre compréhension de sa pathogenèse, ce qui permettra le développement de méthodes de diagnostic précoces et spécifiques. Il est essentiel de formuler des thérapies qui non seulement ralentissent la progression de la maladie, mais également traitent les conséquences secondaires de la malnutrition et de l'insuffisance respiratoire. À l'heure actuelle, il n'existe aucun test diagnostique définitif ni biomarqueur pour la SLA, et les neurologues ne se basent que sur des critères cliniques pour établir le diagnostic. Le développement de nouveaux biomarqueurs pour évaluer objectivement la progression de la maladie permettrait d'améliorer considérablement la conception des essais thérapeutiques et de réduire les coûts des essais. De plus, le pouvoir des registres de population est de plus en plus reconnu comme un complément essentiel aux techniques d'évaluation clinique améliorées. Ces efforts de collaboration permettront inévitablement une meilleure compréhension de la SLA et de sa progression souvent imprévisible, et conduiront à l'élaboration de lignes directrices pour améliorer les soins aux patients. Dans ce séminaire, nous présentons un aperçu à jour des développements clés dans le domaine de la SLA.[1]

Malgré les progrès de la médecine d'investigation au cours du siècle dernier, le diagnostic de la SLA repose sur la présence de résultats cliniques très caractéristiques associés à des examens visant à exclure les syndromes "imitateurs" de la SLA (par exemple, la radiculomyélopathie cervicale).

Ces derniers entraînent une erreur de diagnostic dans 5 à 10 % des cas. La présence de signes cliniques suggérant une atteinte simultanée des neurones moteurs supérieurs et inférieurs, qui ne peuvent être expliqués par aucun autre processus pathologique (visibles lors d'études électrophysiologiques, d'imagerie, de liquide céphalorachidien (LCR) ou de sérologie), associée à une évolution compatible avec un trouble neurodégénératif, est suggestive de SLA. Ainsi, les résultats des examens seuls (par exemple, la présence de dénervation chronique sur l'électromyographie (EMG) ne sont pas suffisants pour poser un diagnostic et doivent être interprétés à la lumière des antécédents et des résultats cliniques du patient. [2]

Il existe deux formes principales de sclérose latérale amyotrophique (SLA) : la forme sporadique et la forme familiale. La forme sporadique est observée dans environ 90 à 95 % des cas, ce qui signifie qu'elle se produit de manière aléatoire dans la population, sans antécédents familiaux connus. En revanche, la forme familiale représente environ 5 à 10 % des cas et est généralement héritée selon un modèle autosomique dominant.

Mis à part les formes clairement définies d'héritage autosomique dominant, la définition de SLA n'est pas clairement définie. Récemment, des critères ont été proposés pour inclure des antécédents familiaux de maladies dégénératives ainsi que psychiatriques, voire rhumatologiques telle que la maladie de Paget, et analyser la transmission du trait génétique, Dans les cas sporadiques, plusieurs gènes de susceptibilité ont été découverts (7% de mutations C9ORF72 en Irlande ou 12% de mutations SOD1 en Italie), mais leur rôle précis dans la pathogenèse demeure encore mal compris. [2]

The World Federation of Neurology (WFN), a élaboré les critères de diagnostic de "El Escorial" de 1994 et les critères révisés de "Airlie House" de 2000 afin d'aider au diagnostic et à la classification des patients pour les études de recherche et les essais de médicaments. Et selon ces critères, les patients peuvent être classés dans les catégories suivantes : "Cliniquement définitif", "Cliniquement probable", "Cliniquement probable avec soutien de laboratoire" et "Cliniquement possible" que nous aborderons ultérieurement. [2]

II. Définition :

C'est une maladie neurodégénérative chronique qui se caractérise par la dégénérescence des neurones moteurs dans la moelle épinière, le tronc cérébral et le cortex moteur [3]. Lorsque ces neurones ne parviennent plus à transmettre des signaux aux muscles, ces derniers commencent à s'atrophier, ce qui entraîne une faiblesse musculaire importante.

Il s'agit de la forme la plus courante des maladies du motoneurone qui sont diagnostiquées par électromyographie en laboratoire. Cette maladie se caractérise par la dégénérescence des motoneurones, à la fois ceux situés dans le cortex moteur (motoneurones supérieurs) et ceux situés dans la moelle épinière et le tronc cérébral (motoneurones inférieurs). Cette dégénérescence affecte plusieurs régions du corps, notamment la tête, le cou, le thorax et la région lombo-sacrée [4].

La perte de motoneurones commence généralement dans une région du corps de manière asymétrique, puis s'étend progressivement à d'autres régions. Les manifestations cliniques et électrophysiologiques varient en fonction de la zone atteinte et de la gravité de l'atteinte.[5]

Le terme "amyotrophique" fait référence aux symptômes tels que l'atrophie musculaire, la faiblesse et les fasciculations, qui indiquent l'atteinte des motoneurones inférieurs. Quant à la "sclérose latérale", elle se réfère à la présence de durcissement au toucher dans la partie latérale de la corde spinale lors d'autopsies, où l'on observe une augmentation de la gliose après la dégénérescence de la voie corticospinale. En effet, la perte des motoneurones dans le cortex est suivie de la dégénérescence des voies descendantes corticospinales, et les fibres nerveuses dégénérées sont remplacées par un tissu cicatriciel, ce qui contribue à la nature "sclérotique" de la maladie [6].

III. Historique :

En **1873**, les 12e et 13e leçons de Jean-Martin Charcot sont publiées, où le célèbre neurologue de la Salpêtrière décrit une nouvelle maladie qu'il appelle "sclérose latérale amyotrophique".

DEUX CAS DE PATIENTS ATTEINTS DE « SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE »

En 1873, Jean-Martin Charcot a publié des leçons dans lesquelles il décrit deux cas de patients souffrant d'une nouvelle maladie qu'il nomme sclérose latérale amyotrophique. L'un de ces cas concerne une femme nommée Catherine Aubel, dont les symptômes comprennent une dégénérescence musculaire progressive ainsi que des lésions dans la substance grise et les faisceaux antérolatéraux de la substance blanche. Dans son observation de Madame Aubel, Charcot détaille l'ensemble des symptômes de la maladie, y compris la détérioration musculaire progressive, ainsi que les lésions du système nerveux identifiées lors de l'autopsie [7].

OBSERVATION I.

Atrophie musculaire progressive, marquée surtout aux membres supérieurs. — Atrophie des muscles de la langue et de l'orbitaire des lèvres. — Paralysie avec rigidité des membres inférieurs. — Atrophie ou disparition des cellules nerveuses des cornes antérieures aux régions cervicale et dorsale. — Au bulbe, atrophie et destruction des cellules nerveuses du noyau de l'hypoglosse, atrophie des racines spinales antérieures, des racines de l'hypoglosse et du facial. — Sclérose rubanée, symétrique, des cordons latéraux.

L'autre cas concerne Elisabeth P., dont les détails ont été rapportés par Albert Gombault, un interne de Charcot. Quelques années plus tard, Gombault publiera une thèse intitulée "Sclérose latérale amyotrophique", basée sur ce cas. [7]

OBSERVATION II.

Sclérose symétrique des cordons latéraux de la moelle et des pyramides antérieures dans le bulbe. — Atrophie des cellules des cornes antérieures de la moelle. — Atrophie musculaire progressive. — Paralysie glosso-laryngée.

Dans ces deux cas, Charcot distingue les symptômes liés à l'atteinte de la corne antérieure de la moelle épinière et ceux liés à la « sclérose » de ses cordons latéraux. La colonne antérieure correspond à la partie la plus externe de la substance grise de la moelle épinière. Elle contient les motoneurones responsables de la transmission des informations motrices aux muscles du tronc et des membres. Les cordons latéraux, quant à eux,

correspondent à une partie de la substance blanche de la moelle épinière. Ils contiennent les motoneurons innervant les viscères. [7]

UN TROISIÈME CAS, ILLUSTRÉ DE LA MAIN DE CHARCOT

Parmi les archives du Dr Charcot, on trouve plusieurs dessins réalisés de sa main qui décrivent un troisième cas, appelé "Le cas de Trouillet", probablement en référence au médecin qui a référé ce patient à Charcot. Ces archives exceptionnelles fournissent des détails sur les différentes atteintes de la moelle épinière chez un patient atteint de sclérose latérale amyotrophique.

Les trois de ces dessins représentent différentes vues de la moelle épinière d'un patient atteint de sclérose latérale amyotrophique. [7]



FIGURE N°01 : Le dessin ci-dessus reproduit 4 sections de la moelle épinière : le bulbe (moelle allongée), la moelle cervicale, la moelle dorsale et la moelle lombaire.

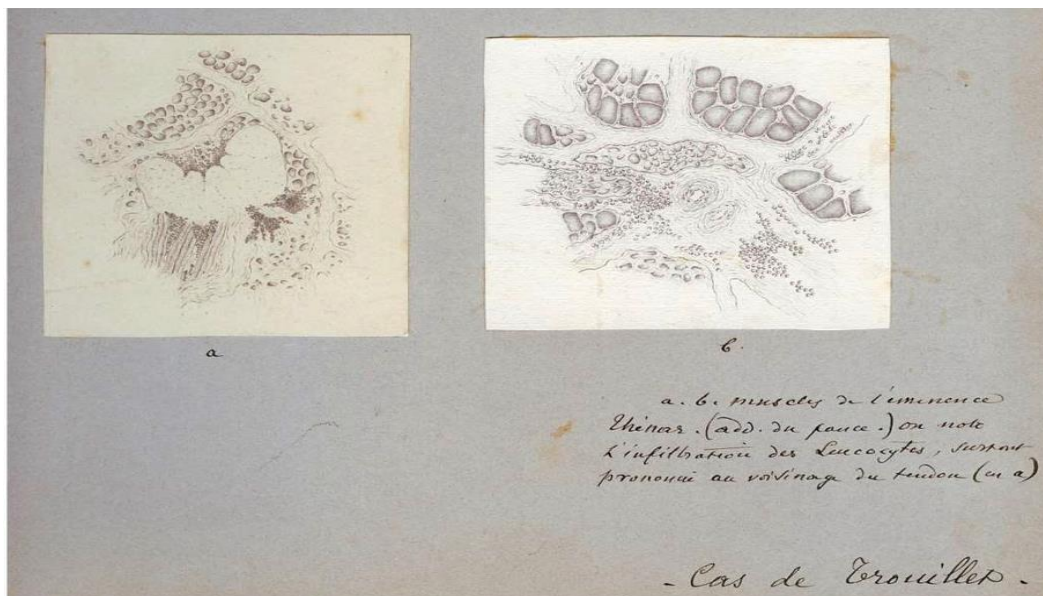


FIGURE N°02 : Les deux dessins ci-dessus décrivent l'atteinte du muscle adducteur du pouce (adductor pollicis).

Selon Danielle Seilhean, cheffe du service de neuropathologie à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière AP-HP. Sorbonne Université et chercheuse à l'Institut du Cerveau, dans les observations de Charcot, il est mentionné une "infiltration de leucocytes", Cependant, compte tenu du grossissement utilisé et des techniques disponibles à l'époque, il est difficile de conclure avec certitude qu'il s'agit d'un infiltrat inflammatoire. Il est possible que certaines des structures représentées dans les dessins soient en réalité des fibres musculaires atrophiées.

La maladie est devenue plus largement connue à l'échelle internationale le **2 juin 1941**, lorsqu'elle a mis fin à la carrière de l'un des joueurs de baseball les plus aimés, Lou Gehrig. Pendant des années, la SLA était communément appelée la maladie de Lou Gehrig. [8]

-1969 : La recherche sur la SLA prend un nouvel élan avec la création de l'Association Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALSA) aux États-Unis, qui soutient la recherche et fournit des ressources aux personnes atteintes de la maladie. [9]

Dans les années **1950**, des observations ont été faites révélant que le L-Glutamate, qui est le principal acide aminé excitateur du système nerveux central chez les mammifères, pouvait avoir des effets toxiques sur le système nerveux et provoquer la mort des cellules neuronales dans certaines conditions. Cette relation entre la fonction physiologique du Glutamate en tant qu'acide aminé excitateur et son effet pathologique a été désignée par le terme "excitotoxicité" et a été introduite dans les années **1970** par Olney et ses collègues. [10]

-1991 : La découverte d'une mutation génétique spécifique (le gène SOD1) liée à la forme familiale de la SLA représente une avancée majeure dans la compréhension de la maladie. [11]

-En **1995** le riluzole a été approuvé aux États-Unis pour le traitement de la SLA par la Food and Drug Administration (FDA). Une revue de la bibliothèque Cochrane (Une collection de bases de données en médecine) indique une augmentation de 9% de la probabilité de survie d'un an. [12]

-2011 : La protéine TDP-43 est identifiée comme une signature neuropathologique commune à la plupart des cas de SLA, fournissant ainsi de nouvelles pistes de recherche.[13]

Il convient de noter que ces dates ne représentent qu'une sélection d'événements clés dans l'histoire de la SLA et que la recherche sur la maladie est en constante évolution.

IV. Épidémiologie :

L'**incidence** de la sclérose latérale amyotrophique sporadique (SLAS) dans les années 1990 était comprise entre **1,5 et 2,7** pour 100 000 habitants par an (en moyenne **1,89** pour 100 000 habitants par an) en Europe et en Amérique du Nord [14], avec une incidence uniforme dans ces pays.

La **prévalence** ponctuelle dans les années 1990 varie de **2,7 à 7,4** pour 100 000 habitants (en moyenne 5,2 pour 100 000 habitants) dans les pays occidentaux [14]. Cela signifie qu'environ 1 personne sur 10 000 à 25 000 est atteinte de SLA.

Le risque de la SLAS avant l'âge de 70 ans a été estimé à 1 sur 1 000 [15], [16], mais une estimation plus précise est probablement de 1 sur 400 [17], [18]. Une constatation régulière dans les études est qu'il y a légèrement plus d'hommes atteints que de femmes, avec un **ratio H/F** d'environ **1,5 :1**, bien que des données plus récentes suggèrent que le ratio hommes-femmes **se rapproche de l'égalité** [14] [19], [20]. Les explications de cette prédominance masculine ont été attribuées à des facteurs hormonaux protecteurs possibles chez les femmes, à une probabilité accrue que les hommes soient exposés à des facteurs de risque présumés et à une sous-estimation des femmes âgées dans certains registres de population [21], [22].

Une revue publiée en 2001 a révélé que **les taux de mortalité de la SLA** dans les années 1990 variaient de **1,54 à 2,55** pour 100 000 habitants par an, et une étude plus récente a estimé ce chiffre à **1,84** pour 100 000 personnes dans la population américaine [14], [23]

L'**âge moyen de début** de la SLAS sporadique varie entre **55 et 65 ans**, avec un âge médian de début de 64 ans [24], [25]. Seulement **5%** des cas ont un début **avant l'âge de 30 ans** [25], bien que les cas de début juvénile sporadique soient de plus en plus reconnus.

Le début bulbaire est plus fréquent chez les femmes et dans les groupes d'âge plus avancé, avec **43 % des patients de plus de 70 ans** présentant des symptômes **bulbaire** par rapport à 15 % en dessous de l'âge de 30 ans [25]–[27].

Bien que la plupart des cas de SLA soient sporadiques, environ **5 % des cas ont des antécédents familiaux de SLA (SLA familiale ; SLAF)** [28]. Il existe souvent une transmission mendélienne et une pénétrance élevée.

Des mutations dans certains gènes, tels que le gène C9orf72, le gène SOD1 et le gène TARDBP, ont été associées à la SLA familiale. La plupart des cas présentant un mode de transmission **autosomique dominant**, bien que des arbres généalogiques **autosomiques récessifs** aient été rapportés [29], [30]. L'âge de début de la SLAF est d'environ une décennie plus tôt que celui des cas sporadiques, elle affecte également les hommes et les femmes et a une survie plus courte [29], [31], [32]. L'âge de début de la SLAF présente une distribution gaussienne normale, tandis que la SLAS a une incidence dépendante de l'âge [33]. La SLA de début **juvénile (SLAJ)** est un terme utilisé lorsque l'âge de **début est inférieur à 25 ans** [34]. La plupart des cas sont récessifs bien que l'hérédité dominante liée au chromosome 9q34 (ALS4, sénataxine : codée par le gène SETX) ait été rapportée [35]. Des formes récessives ont été cartographiées dans les régions chromosomiques 2q33 (ALS2, alsine) et 15q12-21 [36], [37].

Des zones géographiques de la forme de SLA dans le Pacifique occidental, où la prévalence est de 50 à 100 fois plus élevée qu'ailleurs dans le monde, ont été signalées, bien que la cause de ces agrégats reste énigmatique [38]. Ces populations comprennent le peuple chamorro de Guam et des îles Mariannes, la péninsule de Kii de l'île de Honshu et les peuples Auyu et Jakai du sud-ouest de la Nouvelle-Guinée, chez qui la SLA est associée au parkinsonisme et à la démence (complexe "ALS-PDC")[39]. Des études plus récentes ont cependant montré une diminution de l'incidence de la SLA et du PDC dans ces régions au cours des 40 dernières années, bien que l'incidence du PDC ait légèrement augmenté dans les années 80 et 90.

Espérance de vie : La SLA est une maladie progressive et incurable. En moyenne, après le diagnostic, l'espérance de vie est de 2 à 5 ans. Cependant, il existe des variations

considérables d'un individu à l'autre. Certains patients peuvent survivre plus longtemps, tandis que d'autres connaissent une évolution plus rapide de la maladie.

Il est important de noter que ces statistiques sont basées sur les connaissances actuelles et peuvent varier en fonction des populations étudiées et des avancées scientifiques. Il est essentiel de consulter des sources médicales spécialisées pour obtenir des informations plus précises et à jour sur la SLA.

V. Rappel anatomique :

Le système nerveux central est composé de deux types de motoneurones impliqués dans la motricité : les motoneurones supérieurs et les motoneurones inférieurs. L'influx nerveux généré dans le cortex cérébral moteur se propage le long des motoneurones supérieurs, empruntant la voie pyramidale ou corticospinale. Il atteint ensuite la corne antérieure de la moelle épinière ou le bulbe rachidien (tronc cérébral, medulla), où il est transmis aux motoneurones inférieurs. Ceux-ci à leur tour transmettent l'influx nerveux soit aux muscles des membres (motoneurones spinaux ou somatiques), soit aux muscles du visage, de la cavité oro-pharyngée et des yeux (motoneurones bulbaires). [FIGURE N°03]

Ainsi, en fonction des types de motoneurones impliqués et des aires corticales activées, on distingue deux types de voies motrices :

- La voie motrice **corticospinale**, également appelée système pyramidal, qui est contrôlée par les aires corticales du **Gyrus précentral**. [FIGURE N°04]
- La voie motrice **corticobulbaire**, qui est contrôlée par les aires corticales du **Gyrus post-central**. [FIGURE N°05]

La corne antérieure de la moelle épinière et les noyaux du tronc cérébral servent de relais entre les motoneurones supérieurs et inférieurs. Ils abritent les corps cellulaires des motoneurones inférieurs qui sont en contact direct avec les terminaisons nerveuses des motoneurones supérieurs. Ce contact peut également se faire par l'intermédiaire d'**interneurones**. Ces structures jouent un rôle essentiel dans la transmission de l'influx nerveux entre les différentes catégories de motoneurones. [40]

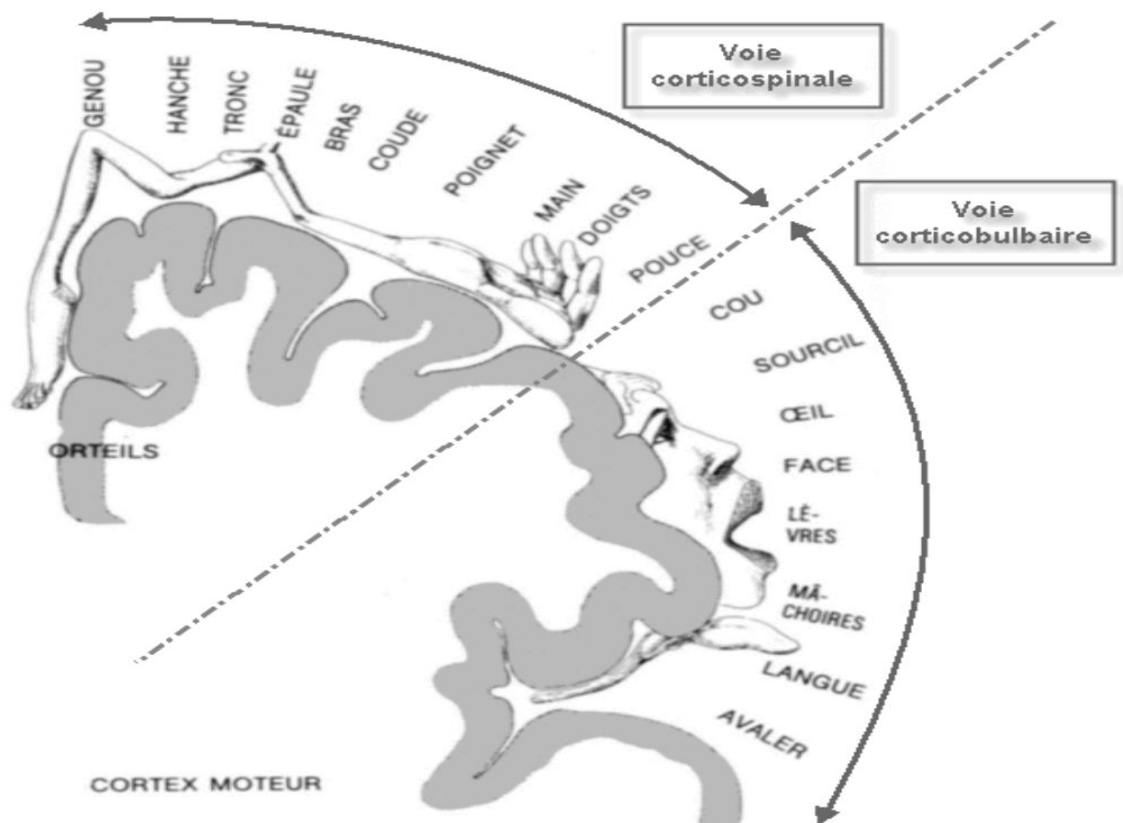


FIGURE N°03 : Les aires corticales motrices sont représentées schématiquement, avec les régions anatomiques correspondantes; Les muscles striés des membres, la hanche, des épaules et du tronc, sont sous le contrôle des fibres nerveuses de la voie corticospinale, Les muscles de la face et du cou sont contrôlés par les fibres de la voie corticobulbaire.[41], [42]

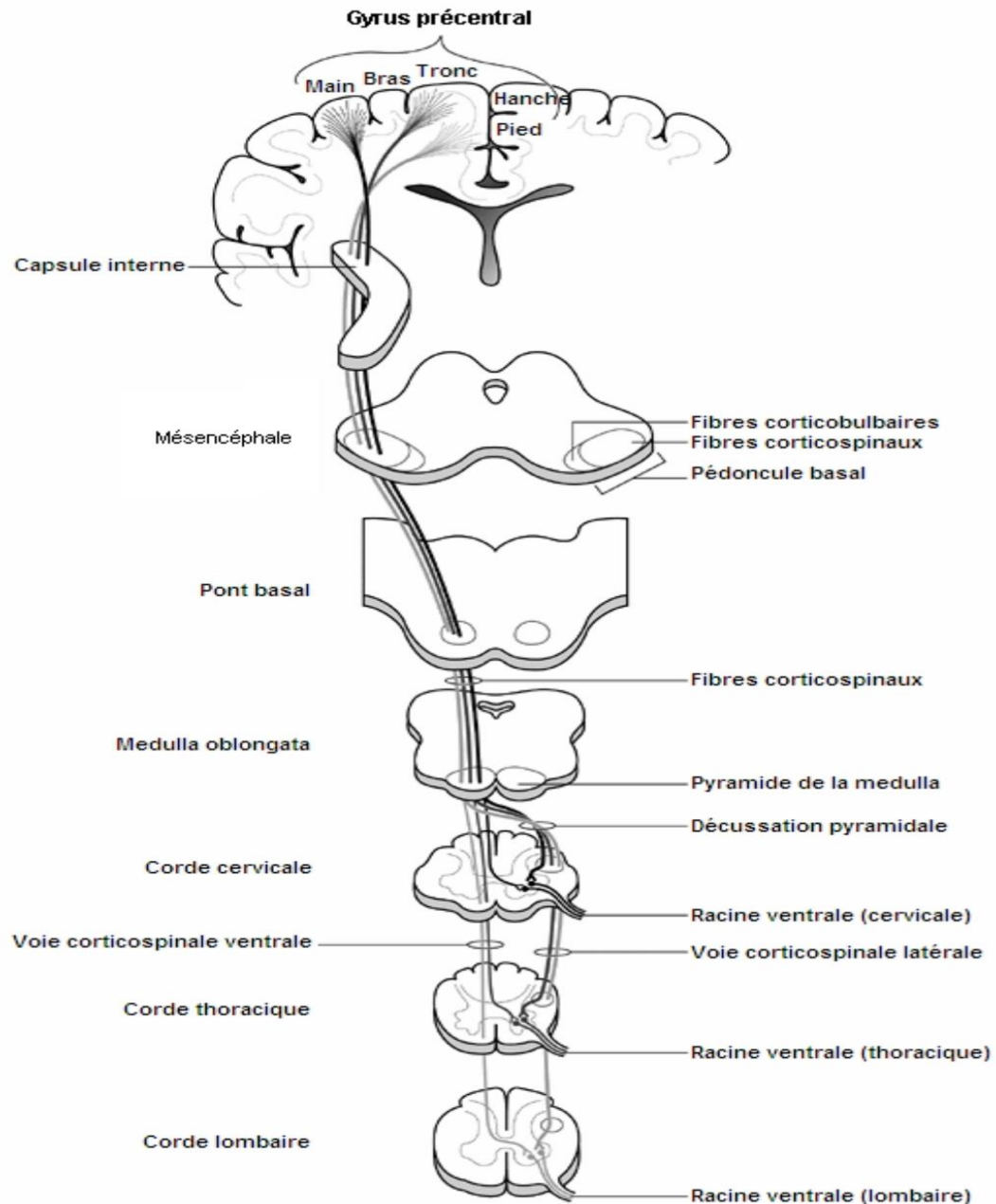


FIGURE N°04 : la voie corticospinale(pyramidal) : Le gyrus précentral contient plusieurs aires motrices qui contrôlent Les mouvements des muscles squelettiques dans différentes parties du corps, telles que le tronc, les bras, les mains, les doigts, les hanches, les pieds, les chevilles, etc. Les motoneurones inférieurs de la voie corticospinale se forment à différents niveaux de la moelle épinière et fournissent une innervation aux muscles qui leur sont associés. [42], [43]

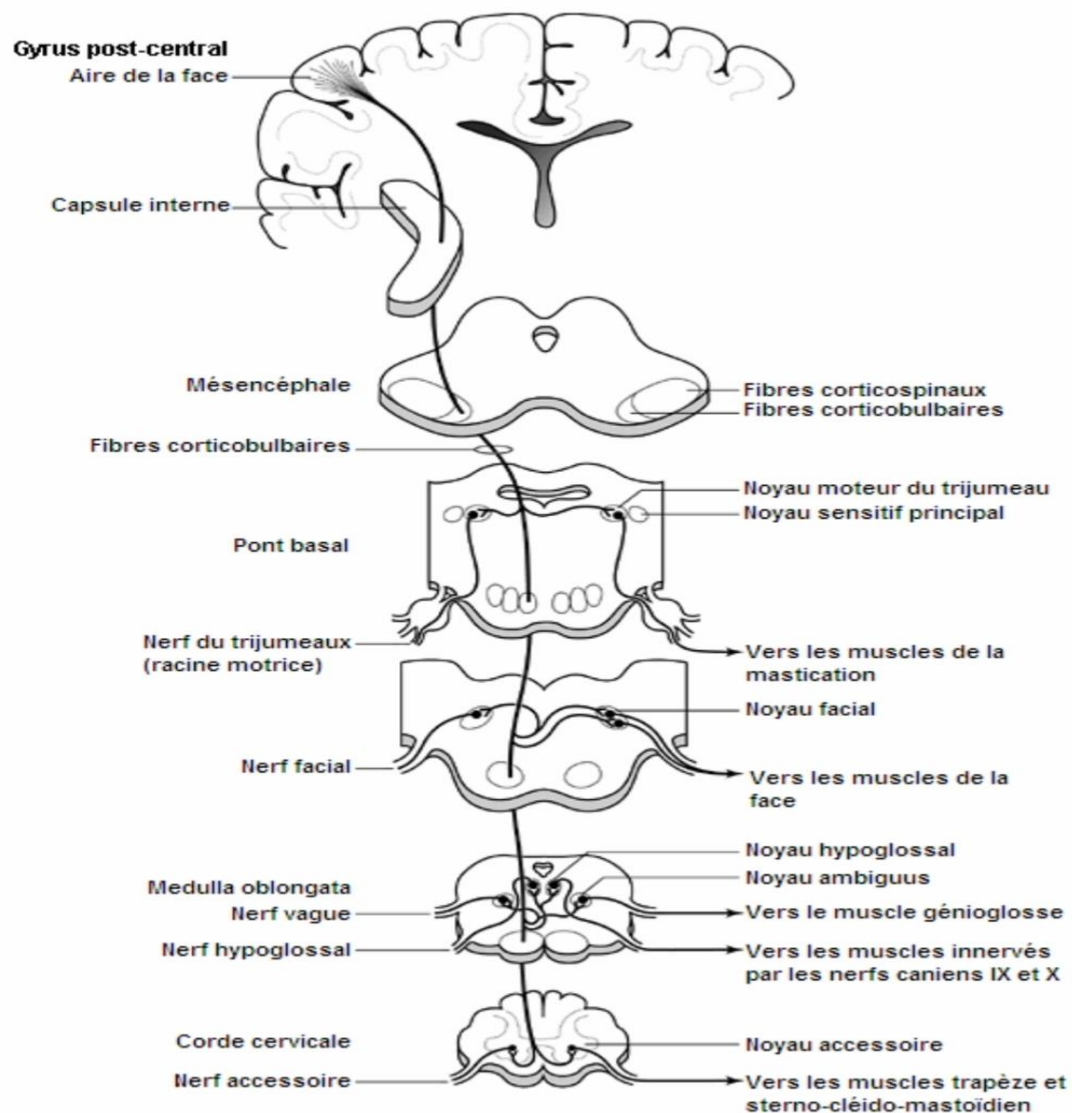


FIGURE N°05 : la voie motrice corticobulbaire : L'aire de la face est responsable du contrôle des muscles du visage ; front, cou, yeux et paupières, joues, lèvres, mâchoires, langue, déglutition, mastication et de la parole. La voie corticobulbaire est impliquée dans cette fonction et implique plusieurs types de nerfs qui agissent à différents niveaux, en particulier pour les fonctions faciales et génitales. Les motoneurons inférieurs de cette voie émergent principalement du tronc cérébral et ne dépassent jamais la corde cervicale. [42], [43]

VI. ANATOMOPATHOLOGIE :

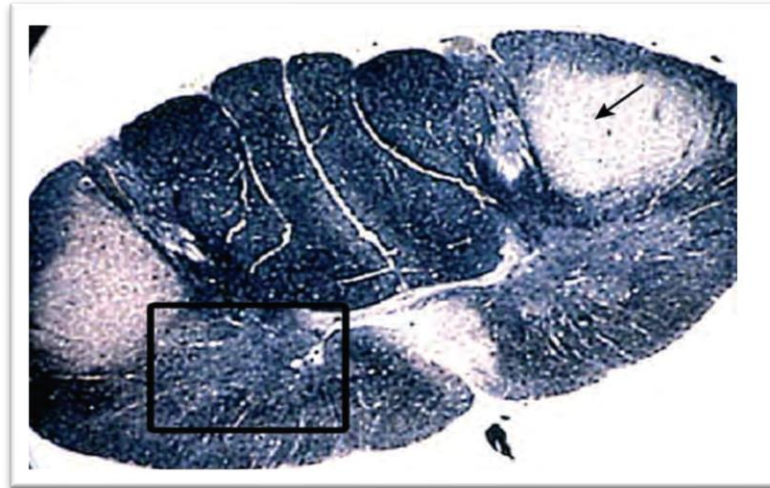
Dégénérescence des motoneurones : l'anatomopathologie de la SLA se caractérise par une raréfaction des motoneurones dans la corne antérieure. Il s'agit d'une maladie qui affecte directement les neurones, sans présenter de signes inflammatoires, de nécrose ou d'atteinte primaire de l'axone. On peut considérer la SLA comme une neurodégénérescence primitive des neurones, où les altérations principales sont observées dans la structure de la moelle épinière et des neurones moteurs.

La sclérose : La présence également de cicatrices ou de durcissement (sclérose) des tissus environnants. Cela peut être observé dans la région antéro-latérale de la moelle épinière (les cordons latéraux) et dans les noyaux moteurs du tronc cérébral.

Inclusions cytoplasmiques : Des inclusions cytoplasmiques anormales, appelées inclusions de corps de Lewy, peuvent être observées dans les motoneurones affectés de certains cas de SLA. Ces inclusions sont composées de protéines agrégées, telles que la protéine TDP-43.

Atrophie musculaire : En raison de la dégénérescence des motoneurones, les muscles qui dépendent de ces motoneurones commencent à s'atrophier progressivement. Cela conduit à une faiblesse musculaire et à une perte de fonction motrice.

De manière générale, dans la SLA, on observe une atrophie de la moelle épinière, des racines des motoneurones et, moins fréquemment, du cortex moteur. Au niveau histologique, cette dégénérescence est observée dans la moelle épinière, le tronc cérébral (avec une préservation des noyaux des nerfs crâniens 3ème, 4ème et 6ème) ainsi que dans le cortex moteur ; une dégénérescence des voies corticospinales et corticobulbaires.
[FIGURE N°07]



[44]

FIGURE N°06 : Une coupe de la moelle épinière d'un patient atteint de SLA, On peut observer une pâleur de la voie pyramidale, ce qui indique une démyélinisation (flèche), et une atrophie de la corne antérieure, qui est encadrée

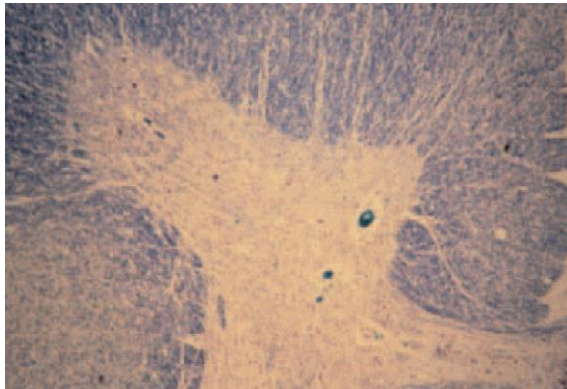


FIGURE N°07 : Une corde cervicale, la corne antérieure ne présente plus de motoneurones.

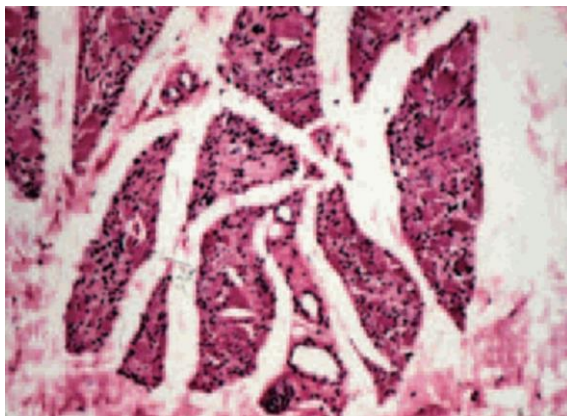


FIGURE N°08 : Les fibres musculaires du muscle squelettique montrent une dénervation et une atrophie sévère, Ces fibres musculaires sont arrangées en groupes et montrent des altérations conséquentes dues à la privation de l'innervation normale

[45]

VII. Physiopathologie :

La physiopathologie de la SLA reste largement hypothétique. Pour mieux comprendre cette physiopathologie, il est nécessaire d'explorer les étiologies et les facteurs qui favorisent son développement. Les populations et les régions du monde présentant une incidence anormalement élevée de SLA sont donc d'une grande utilité pour identifier et définir ces étiologies. Cependant, cette tâche n'est pas toujours facile car plusieurs facteurs de risque potentiels peuvent se superposer et masquer l'origine réelle de la maladie. La recherche se poursuit pour élucider les mécanismes sous-jacents de la SLA et pour identifier les causes spécifiques de cette maladie.

Le mécanisme physiopathologique classique de la sclérose latérale amyotrophique semble multifactoriel (Figure N°09). Implique une perte des cellules de la corne antérieure de la moelle épinière et une dégénérescence du faisceau pyramidal, ce qui affecte les motoneurones cortico-spinaux [46]. La SLA et les maladies du motoneurone sont des troubles multi systémiques [47] dans lesquels les régions motrices et fronto-temporales du cortex cérébral sont principalement touchées. Cependant, les mécanismes précis de la dégénérescence sélective des motoneurones restent largement méconnus.

Nous allons maintenant examiner en détail les étiologies connues de SLA afin d'établir une liste des facteurs les plus fortement associés à l'apparition de la maladie.

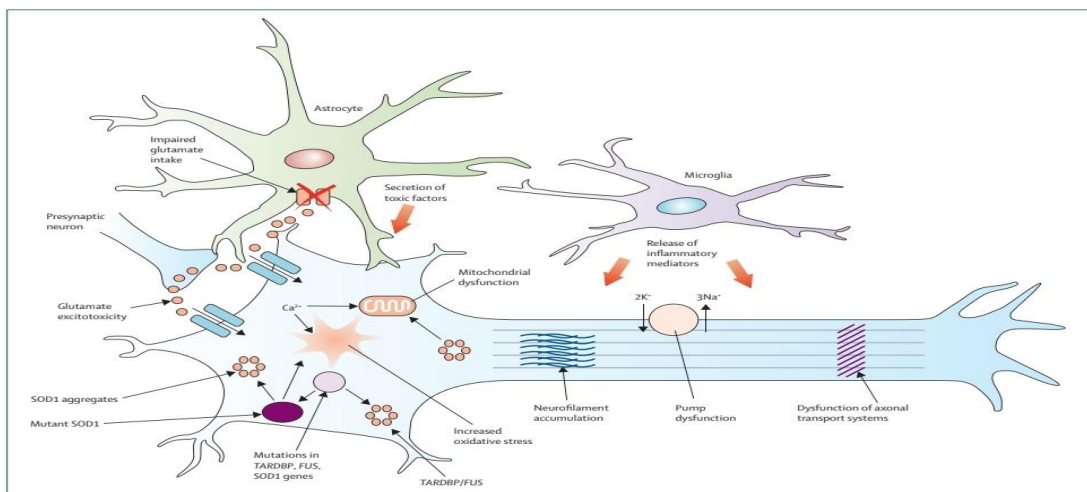


FIGURE N°09 : Les processus cellulaires et moléculaires impliqués dans la neurodégénérescence de la SLA.

Les mécanismes sous-jacents à la neurodégénérescence de la SLA sont multifactoriels et opèrent à travers des voies moléculaires et génétiques interreliées. Plus précisément, la neurodégénérescence dans la SLA peut résulter d'une interaction complexe entre l'excitotoxicité du glutamate, la génération de radicaux libres, les agrégats de protéines cytoplasmiques, les enzymes SOD1, associés à une dysfonction mitochondriale et une perturbation des processus de transport axonal par accumulation d'agrégats intracellulaires de neurofilaments. Les mutations dans les gènes TARDBP et FUS conduisent à la formation d'agrégats intracellulaires qui sont nocifs pour les neurones. L'activation des microglies entraîne la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, entraînant une toxicité supplémentaire. Finalement, la dégénérescence des motoneurones se produit par l'activation de voies enzymatiques dépendantes du calcium.

1. Stress oxydatif :

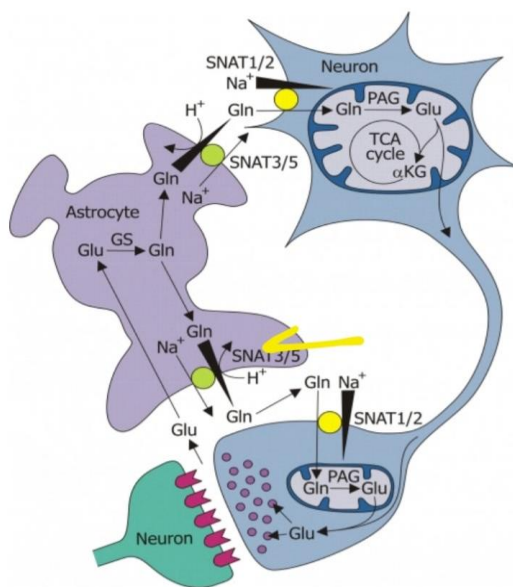
Le stress oxydatif a depuis longtemps été lié à la neurodégénérescence, et il est bien connu que l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène provoque la mort cellulaire. Comme des mutations dans le gène de l'enzyme antioxydante superoxyde dismutase 1 (SOD1) peuvent provoquer la SLA familiale, il existe un intérêt significatif pour ce mécanisme sous-jacent au processus neurodégénératif dans la SLA. Cette hypothèse est soutenue par la découverte de changements biochimiques reflétant des dommages causés par les radicaux libres et un métabolisme anormal des radicaux libres dans des échantillons de liquide céphalorachidien et de tissus post-mortem de patients atteints de SLA [48], [49]. De plus, les fibroblastes cultivés à partir de patients atteints de SLA montrent une sensibilité accrue aux dommages oxydatifs par rapport aux témoins. [50]

2. Excitotoxicité :

Il s'agit de la blessure neuronale provoquée par une stimulation excessive de la neurotransmission glutamatergique, induite par l'activation des récepteurs glutamate postsynaptiques tels que les récepteurs NMDA (récepteur au N-méthyl-D-aspartate) à la surface des cellules et les récepteurs AMPA. Cette surstimulation des récepteurs glutamate est supposée entraîner une entrée massive de calcium dans les neurones, conduisant à une augmentation de la formation d'oxyde nitrique et, par conséquent, à la mort neuronale. Les niveaux de glutamate dans le liquide céphalorachidien sont élevés chez certains patients

atteints de SLA [51], [52]. Cette élévation a été attribuée à la perte du transporteur d'acides aminés excitateurs EAAT2 des cellules gliales. [53]

La recherche par Imagerie par Résonance Magnétique a révélé la présence de deux phénomènes chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique : une perte ou une dégénérescence neuronale et un excès de glutamate et de glutamine dans la médulla. Cependant, il n'a pas été clairement établi lequel de ces éléments se produit en premier. Les patients présentant une dysarthrie et une dysphagie ont montré un signal élevé de Glx (qui englobe à la fois la glutamine et le glutamate) dans la médulla, ce qui soutient l'hypothèse de l'implication de l'excitotoxicité dans le développement de la sclérose latérale amyotrophique [54].



[55]

FIGURE N°10 : Métabolisme et cycle du glutamate

Le Glutamate, ou Glu, est synthétisé au niveau des mitochondries à partir de la glutamine captée. Une fois formé, le Glutamate entre dans le cycle de Krebs où se déplace le long des axones jusqu'à la synapse. Lorsqu'il est libéré et se fixe, le Glutamate déclenche le potentiel d'action dans le neurone post-synaptique. Ensuite, le Glutamate est capté par les cellules gliales, où il est converti en Glutamine, ou Gln. La Glutamine est ensuite transférée de nouveau dans le neurone .

L'altération du métabolisme du glutamate est directement liée à l'excitotoxicité, et l'une des observations majeures concerne les dysfonctionnements des mécanismes de transport du glutamate (illustrés dans la Figure N°10). Ces altérations se manifestent à deux niveaux : une diminution de la recapture du glutamate due à une diminution de l'affinité des récepteurs glutamatergiques GLT-1 (également connus sous le nom de transporteurs d'acides aminés excitateurs-2) [56]. Le stress oxydatif et la production de radicaux libres sont particulièrement impliqués dans l'apparition de ces troubles.

Une explication supplémentaire de l'augmentation du taux de glutamate dans la fente synaptique repose sur une libération excessive de glutamate due à un manque d'inhibition GABAergique au niveau cortical, similaire à ce qui est observé dans la maladie de Parkinson (Dopamine/Acétyle choline vs GABA/Glutamate). En effet, dans des conditions normales, cette voie joue un rôle d'équilibrage entre les effets excitateurs et inhibiteurs dans la voie motrice. Cependant, une défaillance de la voie GABAergique (en raison d'une anomalie de transmission du GABA) aura des conséquences directes sur la fonction excitatrice en potentialisant la libération de glutamate, ce qui contribue à l'excitotoxicité [57].

L'activité inhibitrice des interneurons GABAergiques joue un rôle crucial dans la modulation de l'activité neuronale du cortex cérébral, en particulier celle des cellules pyramidales glutamatergiques. Dans la maladie du motoneurone, il a été observé que les neurones pyramidaux et les interneurons GABAergiques subissent une dégénérescence. Au début de la maladie, on constate une réduction de l'inhibition intracorticale par rapport aux stades avancés ou tardifs. Cependant, il n'est pas encore clair si cette dégénérescence se produit de manière simultanée ou si les interneurons GABAergiques dégèrent plus précocement, entraînant une levée de l'inhibition et une augmentation de la transmission glutamatergique, ce qui conduit à des lésions excitotoxiques [57].

3. Dysfonction mitochondriale :

Des anomalies de la morphologie et de la biochimie mitochondriale ont été rapportées chez des patients atteints de SLA sporadique, chez des souris transgéniques SOD1 et dans des modèles cellulaires [58], [59]. Les mitochondries des patients atteints de SLA présentent des niveaux élevés de calcium et une activité réduite des complexes de la chaîne respiratoire I et IV, ce qui suggère un métabolisme énergétique défectueux [60], [61]. Des mutations de l'ADN mitochondrial ont été décrites chez des patients atteints de SLA [62], [63].

4. Transport axonal altéré :

Les axones des motoneurons peuvent atteindre jusqu'à un mètre de long chez l'homme et dépendent de systèmes de transport intracellulaire efficaces. Ces systèmes comprennent des systèmes de transport antérograde (lent et rapide) et rétrograde, qui reposent sur des "moteurs" moléculaires tels que le complexe de protéines kinésine (pour l'antérograde)

et le complexe dynéine-dynactine (pour le rétrograde) [64], [65]. Les modèles de souris transgéniques SOD1 de la SLA montrent des signes de ralentissement du transport antérograde et du transport rétrograde [64], [65]. Bien que de telles observations n'aient pas été faites chez les humains atteints de SLA, on sait que les mutations dans les gènes de la kinésine peuvent causer des maladies neurodégénératives des nerfs moteurs chez l'homme, telles que la paraplégie spastique héréditaire et la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2A [66], [67]. Les mutations dans le complexe dynactine provoquent un trouble des motoneurons inférieurs avec paralysie des cordes vocales chez l'homme [68].

5. Agrégation des neurofilaments :

L'assemblage anormal et l'accumulation de neurofilaments sont couramment observés dans plusieurs affections neurodégénératives, notamment la SLA sporadique et familiale [69]–[71]. De plus, des mutations dans la région répétée KSP du gène du neurofilament lourd (NFH) sont présentes dans environ 1% des cas sporadiques [72], [73]. Les protéines du neurofilament, associées à la péripérine (une protéine du filament intermédiaire), sont présentes dans la majorité des inclusions axonales des neurones moteurs chez les patients atteints de SLA [74]. Une isoforme toxique de la péripérine (péripérine 61) a été découverte comme étant toxique pour les neurones moteurs, même lorsqu'elle est exprimée à des niveaux modérés, et est détectable dans la moelle épinière des patients atteints de SLA mais pas chez les témoins [75].

6. Facteurs génétiques :

20% des cas de SLA autosomique dominante (FALS) et 2% des patients atteints de SLA sporadique (SALS) présentent des mutations dans le gène de la superoxyde dismutase cuivre-zinc (SOD1) [11]. On pense que les mutations dans ce gène provoquent la maladie en entraînant un gain toxique de fonction plutôt qu'en altérant la fonction antioxydante de l'enzyme SOD1 [10]. D'autres gènes responsables de la SLA familiale incluent alsin (ALS2) [56], [76], sénataxine (ALS4) [76], protéine associée à la membrane vésiculaire (VAPB, ALS8) [77], angiogénine [68], [78] et une mutation dans la sous-unité p150 de la dynactine (DCTN1) [89,90]. Récemment, des mutations dans le gène TARDBP (codant pour la protéine de liaison à l'ADN TAR-DNA TDP-43) situé sur le chromosome 1p36.22 ont été liées à la SLA familiale et sporadique [79], [80].

Plusieurs autres mutations génétiques ont été identifiées dans des cas sporadiques, ce qui peut augmenter la susceptibilité à la SLA, telles que des mutations dans la région de répétition KSP du gène NEFH (codant pour la sous-unité lourde de la neurofilament) [72], [73], le génotype E Σ 4 de l'apolipoprotéine E (APOE) [81], une expression réduite de la protéine EAAT2 [82], [83] et des altérations du gène du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) [84], pour n'en citer que quelques-unes dans le tableau ci-dessous ;

Tableau N°01 : Les mutations génétiques associées à la SLA familiale (SL) et les caractéristiques cliniques :

Familial ALS type	Locus (gene address)	Gene	Inheritance	Clinical pattern	Mutations	Causes sporadic disease
ALS1	21q	<i>SOD1</i>	AD	Classical	> 120	yes
ALS2	2q33	<i>ALSIN</i>	AR	Young onset, UMN	10	no
ALS3	18q21		AD	Classical	not known	not known
ALS4	9q34	<i>SETX</i>	AD	Young onset, slow	3	Probably not
ALS5	15q15	not known	AR	Young onset	not known	Probably not
ALS6	16q21	not known	AD	Classical	not known	not known
ALS7	20ptel-p13	not known	AD	Classical	not known	not known
ALS8	20q13.3	<i>VAPB</i>	AD	Varied	1	no
ALS-FTD	9q21-q22	not known	AD	With FTD	not known	not known
ALS-FTD	9p21.3	not known	AD	With FTD	not known	not known
ALS	14q11.2	<i>Angiogenin</i>	AD	Classical	6	Yes
FTD (FTD3)	3	<i>CHMP2B</i>	AD	FTD (ALS)	2	not known
ALS	1	<i>TDP43</i>	AD	ALS	14	Yes
LMND	2p13	<i>DCTNI</i>	AD	LMND	1 (+ 4 in ALS?)	Yes?

AD = autosomal dominant ; AR = autosomal recessive ; CHMP2B = Chromatin modifying protein 2B ; DCTNI = dynactin ; FTD = frontotemporal lobe dementia ; LMND = lower motor neuron disease ; SETX = senataxin /VAPB = Vesicle associated membrane protein.

7. Agrégation protéique :

La formation d'inclusions intracytoplasmiques est une caractéristique à la fois de la SLA sporadique et familiale (voir la section histopathologie). Cependant, il n'est pas encore clair si la formation d'agrégats provoque directement une toxicité cellulaire et joue un rôle clé dans la pathogenèse, si les agrégats peuvent être des sous-produits innocents du processus de neurodégénérescence, ou si la formation des agrégats peut en réalité être un processus bénéfique en faisant partie d'un mécanisme de défense visant à réduire les concentrations intracellulaires de protéines toxiques [85], [86].

8. Dysfonctionnement inflammatoire et contribution des cellules non neuronales :

Bien que la SLA ne soit pas principalement un trouble de l'auto-immunité ou de la dysrégulation immunitaire, il existe des preuves considérables que les processus inflammatoires et les cellules non neuronales peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse de la SLA. L'activation des microglies et des cellules dendritiques est une pathologie importante dans la SLA humaine et chez les souris transgéniques SOD1 [87], [88]. Ces cellules non neuronales activées produisent des cytokines inflammatoires telles que les interleukines, la COX-2, le TNF α et le MCP-1, et des preuves de leur augmentation sont présentes dans le liquide céphalorachidien ou les échantillons de moelle épinière de patients atteints de SLA ou dans des modèles in vitro [89], [90]. Malgré ces preuves, les traitements immunomodulateurs n'ont pas encore montré de promesse en tant qu'agents neuroprotecteurs dans les essais cliniques de la SLA.

9. Déficiences en facteurs neurotrophiques et les dysfonctionnements des voies de signalisation :

Des niveaux réduits de facteurs neurotrophiques tels que CTNF, BDNF, GDNF et IGF-1 ont été observés chez les patients atteints de SLA post-mortem et dans des modèles in vitro [91], [92]. De plus, la suppression de l'élément de réponse à l'hypoxie dans le gène du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) a été trouvée pour causer une maladie des motoneurones chez les souris [93]. Chez les humains, trois mutations dans le gène VEGF ont été associées à un risque accru de développer une SLA sporadique [84].

Cependant, une méta-analyse récente réalisée par les mêmes auteurs n'a pas réussi à démontrer une association entre les haplotypes du VEGF et une augmentation du risque de SLA chez les humains [94].

Le processus final de mort cellulaire dans les motoneurones de la SLA est considéré comme étroitement similaire à une voie de mort cellulaire programmée (apoptose). Des marqueurs biochimiques de l'apoptose sont détectés dans les stades terminaux de la SLA chez l'homme et dans les modèles de la maladie [95]. Des éléments clés de la voie apoptotique normale sont impliqués dans la mort cellulaire dans la SLA, notamment la famille des

caspases (enzymes protéolytiques), la famille des oncoprotéines Bcl2 (oncogènes anti-apoptotiques et pro-apoptotiques) et la famille des inhibiteurs de l'apoptose (IAPs), des protéines inhibitrices de l'apoptose.

VIII. Données cliniques :

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) se distingue par la présence de symptômes cliniques affectant à la fois les motoneurons centraux et périphériques (comme indiqué dans le Tableau N°02) ainsi que par l'évolution progressive de ces symptômes dans la même région ou dans une région différente, conformément aux critères diagnostiques appelés « critères d'El Escorial » [95]

La maladie présente une grande hétérogénéité phénotypique, avec huit phénotypes différents de SLA qui ont été identifiés dans la littérature (voir Tableau N°03)

Tableau N° 02 : Principaux signes neurologiques classiques de la sclérose latérale amyotrophique [10].

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

Tableau N°03 : Caractéristiques principales des phénotypes de sclérose latérale amyotrophique

Phénotype	Nombre de cas dans la série italienne
Classique	404
Bulbaire	453
Flail arm	73
Pseudopolynévritique (Flail leg)	174
Prédominance centrale	120
Respiratoire	14
Forme périphérique pure	40
Forme centrale pure	54
Total	1332

1. Forme classique de SLA :

Il s'agit de la forme à début brachial de la SLA, initialement décrite par Charcot. Cette forme débute généralement vers l'âge de 63 ans. Elle se caractérise par une faiblesse musculaire progressive et atrophique touchant principalement les membres supérieurs de manière asymétrique, ainsi qu'un syndrome pyramidal sans atrophie observée au niveau des membres inférieurs. Bien que présent, le syndrome pyramidal ne se manifeste pas toujours de manière évidente. Plus tard dans la progression de la maladie, une atteinte bulbaire centrale et périphérique peut survenir, ce qui peut se manifester, entre autres, par des troubles émotionnels et parfois un syndrome pseudobulbaire. En moyenne, la survie est de 2,6 ans, et seulement 13% des patients atteints de cette forme de SLA survivent jusqu'à dix ans [44]. C'est la forme la plus fréquente dans la littérature [96]

Dans environ 2/3 des cas, l'atteinte se manifeste de manière unilatérale et distale au niveau de la main, se traduisant par une faiblesse musculaire affectant la pince pouce-index, une maladresse gestuelle, une diminution de l'opposition du pouce, qui peut conduire à une perte de la capacité à former une pince avec les doigts et ainsi à une main plate.

Lors de l'examen, on constate une diminution de la force musculaire, en particulier au niveau de la pince pouce-index, puis de manière plus globale dans la main. L'atteinte des muscles interosseux et le respect des extenseurs conduisent à une position de griffe des doigts. Le patient peut également signaler une amyotrophie, qui est parfois plus marquée que le déficit moteur lui-même. Cette amyotrophie peut affecter à la fois les muscles de l'éminence thénar et hypothénar ainsi que les muscles interosseux.

La préservation des réflexes dans les zones où des déficits cliniques et/ou des signes d'amyotrophie sont observés est un indice évocateur d'une atteinte du motoneurone central. Les fasciculations, qui peuvent être ressenties par le patient, sont souvent présentes dès le début de la maladie. Elles sont particulièrement évocatrices si elles s'étendent au-delà de la zone de déficit et sont présentes dans d'autres parties du corps (comme le thorax ou la langue). Lors de l'examen, la sensibilité est normale à tous les niveaux. [97].

2. Forme bulbaire :

Dans environ 30% des cas, les signes bulbaires sont les premiers signes de la maladie [98]. Ces signes sont plus fréquents chez les femmes âgées et se manifestent sous la forme d'une paralysie labio-glosso-pharyngolaryngée [99].

Les troubles de la phonation et de l'élocution se caractérisent par une dysarthrie qui s'aggrave en fin de phrase, avec une voix mal articulée qui devient nasonnée puis incompréhensible. Les problèmes de déglutition sont plus marqués pour les liquides. Les troubles respiratoires, bien que rares en début de maladie, peuvent causer des épisodes de suffocation.

L'examen révèle des fasciculations visibles au repos sur la langue, suivies d'une atrophie des bords latéraux. Progressivement, la mobilité de la langue et du voile du palais diminue. Les fasciculations peuvent également être visibles sur la houppe du menton. Le réflexe du voile du palais persiste longtemps.

En cas d'atteinte pseudobulbaire, les réflexes naso-palpébral et massétéral sont vifs et peuvent être associés à des accès de rire et de pleurs spasmodiques.

L'association d'une atteinte bulbaire et d'une atteinte pseudobulbaire est très évocatrice d'une SLA [97].

3. Forme pseudopolynévritique (Flail leg) :

Cette pathologie se manifeste par une atteinte périphérique distale des membres inférieurs, qui commence souvent d'un seul côté et touche d'abord la loge antéro-externe de la jambe, puis la loge postérieure. Parfois, des entorses répétées peuvent indiquer la présence de cette pathologie, bien que son origine neurologique puisse ne pas être immédiatement établie. L'atteinte du membre opposé survient après un délai variable, allant de quelques semaines à plusieurs mois, tandis que le déficit progresse dans le membre initialement touché. L'examen révèle une amyotrophie distale des membres inférieurs et une absence des réflexes achilléens, qui peuvent être associés à des signes subtils d'atteinte du motoneurone central.

On peut observer une exagération intermittente des réflexes rotuliens ou encore un signe de Babinski, mais sans hypertonie. L'évolution de cette pathologie est généralement lente, bien que des études récentes montrent une médiane de survie de trois ans et un taux de survie à dix ans de 13%, ce qui est comparable aux formes classiques de la SLA [98].

4. Diplégie brachiale atrophiante (Flair arm) :

Elle se caractérise par un déficit moteur initial, qui peut durer plus de 20 mois et qui est principalement périphérique, affectant principalement la racine des membres supérieurs. Des signes centraux modérés apparaissent tardivement. Cette forme de SLA a un âge moyen de début de 63 ans et est plus fréquente chez les hommes (ratio : 4/1). Elle évolue lentement, avec une médiane de survie de quatre ans et un taux de survie à dix ans de 17% [44].

5. Forme à prédominance centrale :

Les signes pyramidaux sont prédominants dans cette forme de SLA, avec un déficit modéré et une hypertonie marquée, principalement aux membres inférieurs. Cela entraîne des troubles de la marche, de la posture et de l'équilibre, avec des chutes brutales en rétropulsion

[100]. En moyenne, cette forme évolue plus lentement que les formes classiques, avec une médiane de survie de 6,3 ans et un taux de survie à dix ans de 31,9 %.

6. Forme respiratoire :

Ce mode de début de la SLA est rare. L'âge moyen de début est de 62 ans et il y a une nette prédominance masculine (sex-ratio : 6/1). L'atteinte respiratoire peut être révélée par des signes chroniques d'hypoventilation alvéolaire ou par un tableau de décompensation respiratoire aiguë nécessitant une ventilation artificielle rapide. Les symptômes de cette atteinte respiratoire dans la SLA comprennent une dyspnée de repos ou d'effort, une orthopnée, des réveils nocturnes et des céphalées matinales. L'examen neurologique montre habituellement d'autres signes d'atteinte du motoneurone [44], mais parfois il peut être normal. Le pronostic est particulièrement sombre, avec une médiane de survie de 1,5 an et aucun survivant à dix ans [100].

7. Forme périphérique pure ou atrophie musculaire progressive :

Ces formes se caractérisent par une atteinte clinique généralisée et exclusive du motoneurone périphérique tout au long de l'évolution. Elles sont maintenant considérées comme faisant partie du spectre de la SLA, car les études post-mortem montrent une dégénérescence du faisceau corticospinal dans la majorité des cas, ainsi qu'une atteinte du motoneurone central et des inclusions TDP-43 similaires à celles observées dans la SLA dans 85 % des cas [101]. L'évolution est lente avec une médiane de survie de 7,3 ans.

8. Forme centrale pure :

Les formes de SLA correspondant à la sclérose latérale primitive se caractérisent par un syndrome tétrapyramidal et pseudobulbaire. Elles ont une évolution très progressive supérieure à 3 ans et l'atteinte du NMP peut être révélée lentement, parfois seulement sur les données électromyographiques. Malgré leur évolution lente, ces formes ont le meilleur pronostic évolutif parmi toutes les formes de SLA, avec une médiane de survie de 13 ans et 71 % de survivants à dix ans. [44]

9. Forme avec des troubles cognitifs :

Longtemps considérée comme rare, l'atteinte cognitive est en fait fréquente dans la SLA (Tableau N°04). Les troubles cognitifs dans la SLA sont fréquents et peuvent se manifester par une altération des fonctions exécutives et de la cognition sociale, ainsi que par une diminution de la fluence verbale et de l'apathie. Ces troubles peuvent toucher jusqu'à 50 % des patients lorsque leur dépistage est systématique. Environ 5 % des patients développent un véritable tableau de démence fronto-temporale (DFT) associant des troubles du comportement, des fonctions exécutives et du langage. Cette association SLA-DFT est bien connue et il est important de la dépister car elle peut interférer avec les directives anticipées et la relation des patients avec leurs aidants et les soignants.

Tableau N°04 : Classification des troubles cognitifs et du comportement dans la sclérose latérale amyotrophique [10]

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

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

10. Forme dite « SLA-Plus » :

Les « signes négatifs » mentionnés dans les formes SLA-Plus sont des symptômes qui ne correspondent pas aux signes classiques de la SLA, comme des troubles sensitifs, des problèmes neuro-végétatifs autonomes, des troubles oculomoteurs, extrapyramidaux ou cérébelleux. La SLA-Plus peut inclure la forme SLA avec démence fronto-temporale (DFT), qui représente environ 13,6 % des cas de SLA. Les patients atteints de SLA-Plus ont tendance à avoir une survie plus courte et à présenter une mutation pathogène.

a. Troubles sensitifs :

En effet, les troubles de la sensibilité subjective comme les paresthésies ou les douleurs sont relativement rares dans la SLA, comparés aux troubles moteurs et cognitifs. De plus, ces symptômes peuvent être difficiles à distinguer des douleurs ou paresthésies qui peuvent survenir en raison de la limitation de mouvements ou de la position prolongée des membres. Cependant, il est important que les patients signalent tout symptôme de douleur ou de paresthésie afin que des mesures d'atténuation appropriées puissent être prises pour améliorer leur confort.

b. Troubles sphinctériens :

Cependant, dans les formes de SLA plus avancées, Des troubles urinaires discrets, à type d'impériosités mictionnelles ou de dysurie, peuvent se rencontrer mais une incontinence est rarement observée [102].

Des études ont suggéré que les troubles sphinctériens sont plus fréquents chez les patients atteints de SLA familiale associée à une mutation du gène SOD1 que chez les patients atteints de SLA sporadique. Cette observation suggère que la mutation de SOD1 peut être impliquée dans la régulation des fonctions sphinctériennes. Cependant, il convient de noter que la plupart des patients atteints de SLA, y compris ceux porteurs de la mutation SOD1, ne présentent pas de troubles sphinctériens significatifs.

Il n'y a pas beaucoup de données sur l'incidence de l'incontinence fécale dans la SLA. Cependant, des études ont rapporté que l'incontinence fécale peut être observée chez certains patients atteints de SLA avancée, en particulier chez ceux qui présentent une atteinte des muscles pelviens [103], [104]. La prévalence exacte de l'incontinence fécale dans la SLA

reste à déterminer.

c. Signes extrapyramidaux et cérébelleux :

La présence de signes parkinsoniens a été rapportée chez des patients présentant par ailleurs un tableau typique de SLA [102], [103]. Les signes observés peuvent être une bradykinésie, un tremblement ou une hypertonie extrapyramidale. La survenue de troubles posturaux avec rétropulsion pourrait être parfois une manifestation précoce de SLA [104]. Il existe de rares observations de signes cérébelleux associés à un tableau SLA typique [105].

d. Troubles oculomoteurs :

Plusieurs études ont montré qu'il pouvait exister des anomalies infracliniques de la motricité oculaire au cours de la SLA [106], [107]. Ces anomalies de la motricité oculaire peuvent inclure un ralentissement des saccades, des mouvements de poursuite et des anomalies des mouvements oculaires conjugués. Ces troubles de la motricité oculaire sont supranucléaires, c'est-à-dire qu'ils sont liés à des anomalies des circuits nerveux qui contrôlent les mouvements des yeux dans le cerveau, plutôt qu'à des lésions oculaires elles-mêmes. Les troubles de la motricité oculaire peuvent être associés à des symptômes tels que des difficultés à suivre des objets en mouvement ou à changer rapidement de point de fixation, ainsi que des difficultés à fixer un objet spécifique.

e. Dysautonomie :

Un syndrome algoneurodystrophique, pouvant être précoce dans l'évolution de la maladie, a rarement été rapporté chez des patients souffrant de SLA [108].

f. Complications cutanées de décubitus :

Les complications cutanées liées au décubitus sont rarement observées au cours de la SLA, même à des stades tardifs [95], [102].

g. Autres manifestations dites « extraneurologiques » :

L'amaigrissement est lié à la restriction des apports du fait des troubles de déglutition, ou à un hypermétabolisme dont le mécanisme n'est pas connu. La survenue d'une cachexie est toujours de mauvais pronostic. Une diminution d'appétit doit faire rechercher des phénomènes anxiodépressifs réactionnels, ou l'apparition d'une dysfonction diaphragmatique surtout associée à des troubles du sommeil. La constipation fréquente, souvent précoce, tend à s'aggraver du fait de l'immobilisation.

Des symptômes de reflux gastro-œsophagien sont également souvent rencontrés. Les douleurs sont retrouvées chez deux tiers des patients. Elles sont essentiellement secondaires à l'immobilisation, à des complications articulaires ou à l'écrasement musculaire dû à l'atrophie.

Les troubles vasomoteurs se traduisent par une froideur des extrémités et des anomalies de la coloration des téguments avec acrocyanose et œdèmes. Les œdèmes des mains ou des membres inférieurs sont le plus souvent d'origine positionnelle.

Les troubles du sommeil peuvent relever de causes multiples mais doivent faire rechercher des épisodes de désaturation nocturne.

Les escarres sont extrêmement rares, même chez les patients grabataires.

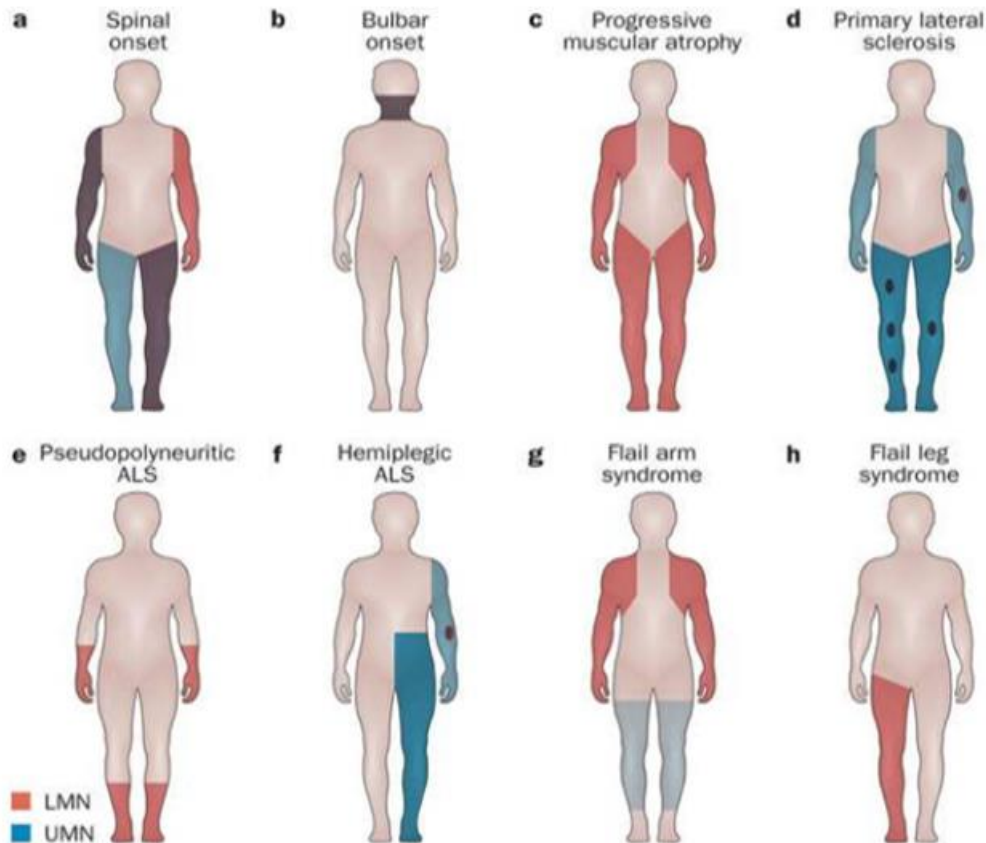


FIGURE N°11 : Schéma de la participation motoneurone dans différents phénotypes de la SLA

IX. Critères diagnostic clinique :

Le diagnostic de SLA est basé sur l'observation clinique d'une atteinte progressive des neurones moteurs centraux et périphériques, sans signe clinique ou paraclinique évocateur d'une autre maladie neurologique pouvant imiter cette atteinte. Les examens paracliniques, tels que l'électromyographie, l'imagerie cérébrale, la ponction lombaire, peuvent aider à éliminer les autres diagnostics différentiels et à confirmer le diagnostic de SLA en montrant une atteinte typique du motoneurone. Cependant, ces examens ne sont pas spécifiques de la SLA et leur absence ne permet pas d'exclure formellement le diagnostic de SLA. Le diagnostic de SLA reste donc essentiellement basé sur l'observation clinique et l'évolution de la maladie.

Il est difficile d'affirmer avec certitude le diagnostic de SLA à un stade précoce de la

maladie, en particulier en présence d'un déficit moteur focal.

En effet, les conférences de consensus internationales sur la SLA ont été mises en place pour améliorer le diagnostic et la classification de la maladie. La première a eu lieu en 1990 à El Escorial en Espagne, la deuxième en 1998 à Airlie House aux États-Unis et la troisième en 2015 à Awaji au Japon. Ces conférences ont permis d'établir des critères cliniques et électrophysiologiques ; neuropathologiques précis pour le Dg de la sclérose latérale amyotrophique, ainsi que des sous types cliniques de cette maladie.

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

Les critères d'El Escorial sont basés sur l'examen clinique et visent à identifier la présence d'une atteinte motrice dans les quatre territoires moteurs : bulbaire (tête et cou), cervicale (épaules et bras), thoracique (thorax et abdomen) et lombaire (hanches et jambes). La présence d'un déficit moteur dans l'un de ces territoires est un élément clé du diagnostic de la SLA. Les critères d'El Escorial prennent également en compte les résultats des examens complémentaires pour établir le diagnostic de SLA.

Les critères d'El Escorial sont utilisés pour classer les patients atteints de SLA en fonction de leur niveau de certitude diagnostique. Selon ces critères, un patient peut être classé en tant que :

- Certain : les critères cliniques et électrophysiologiques sont remplis pour le diagnostic de SLA probable ou définitive.
- Probable : les critères cliniques sont remplis pour le diagnostic de SLA, mais les critères électrophysiologiques sont soit non disponibles, soit non concluants.
- Possible : les critères cliniques sont compatibles avec le diagnostic de SLA, mais il y a des doutes quant à leur spécificité ou à leur progression.
- Suspect : les critères cliniques sont insuffisants pour établir un diagnostic de SLA, mais il existe des signes d'atteinte du MNC ou du MNP qui nécessitent un suivi clinique et électrophysiologique.[109]

Tableau N°05 : Critères de l'El Escorial [109] :

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

En 1998, sept ans après la première classification de l'El Escorial, les critères ont été révisés pour améliorer leur sensibilité. Les nouveaux critères ont été appelés les critères de l'El Escorial révisés ou les critères de l'Airlie House.

Selon cette classification révisée, la présence de signes d'atteinte des neurones moteurs dans une région anatomique, tels que des signes de dénervation active et de dénervation chronique dans deux muscles spinaux d'innervation radiculaire et tronculaire différente ou dans un muscle bulbaire ou thoracique 87, soutenait le diagnostic de SLA probable. Cette classification a également permis de définir une forme intermédiaire entre la forme possible et la forme probable, appelée SLA probablement, qui était étayée par des examens complémentaires si des signes d'atteinte des neurones moteurs étaient présents dans au moins deux régions.

La forme suspecte a été retirée de la classification, car elle ne présentait pas suffisamment de spécificité pour identifier avec précision les patients atteints de SLA. Les critères de l'El Escorial révisés ont amélioré la sensibilité du diagnostic de la SLA en fournissant des critères plus précis pour distinguer les différentes formes de la maladie et en définissant des critères plus stricts pour le diagnostic de la forme probable de la SLA. 87[109]

Tableau N°06: Critères de l'El Escorial révisés ou de l'Airlie House [109].

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

La dernière conférence internationale sur la SLA s'est tenue à Awaji, au Japon, en 2006. Lors de cette conférence, une nouvelle classification de la SLA a été proposée, appelée classification d'Awaji.

Cette nouvelle classification a recommandé d'accepter l'existence d'une atteinte des neurones moteurs périphériques (NMP) sur la base de données cliniques ou neurophysiologiques, qui sont devenues équivalentes et plus exclusives. En d'autres termes, la classification d'Awaji a élargi les critères de diagnostic de la SLA pour inclure des preuves cliniques et neurophysiologiques équivalentes, plutôt que de se fier exclusivement à des critères neurophysiologiques.

De plus, la classification d'Awaji a considéré que la présence de potentiels de fasciculations associée à des signes de réinnervation chronique suffisait pour poser un diagnostic d'atteinte myographique des NMP. Auparavant, l'enregistrement de potentiels de fibrillations et de potentiels lents de dénervation était considéré comme indispensable pour poser ce diagnostic. Cette modification a permis de faciliter le diagnostic de la SLA, en particulier pour les patients qui présentent des symptômes légers ou qui sont au début de la maladie.

En résumé, la classification d'Awaji a élargi les critères de diagnostic de la SLA pour inclure des preuves cliniques et neurophysiologiques équivalentes, et a simplifié les critères de diagnostic de l'atteinte myographique des NMP. Ces modifications ont permis d'améliorer la précision et la sensibilité du diagnostic de la SLA, et ont facilité le diagnostic précoce de la maladie.

Tableau N°07 : Les critères d'Awaji-Shima [109]

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

X. Données paracliniques

1. Électrophysiologie :

a. Électroneuromyogramme :

C'est un examen essentiel pour le Dg positif et différentiel de sclérose latérale amyotrophique (Tableau N°08). En effet, il apporte des arguments objectifs en faveur d'une atteinte du MNP parfois douteuse à l'examen clinique à un stade précoce, voire même absente chez des patients qui présentent le phénotype de forme centrale pure ou prédominante.

Selon les critères diagnostiques dits « d'Awaji-shima », la diffusion des signes à l'électroneuromyogramme (ENMG) dans les différentes régions anatomiques (bulbaire, cervicale, dorsale et lombaire) a le même poids que les signes cliniques [110].

L'examen à l'aiguille recherche des activités anormales de repos dans des muscles cliniquement sains ou affectés. Il s'agit essentiellement de potentiels de fibrillation, d'ondes lentes positives, de potentiels de fasciculations et de décharges rapides complexes. Les critères d'Awaji-shima considèrent que les potentiels de fasciculations ont la même valeur diagnostique que les potentiels de fibrillation ou les ondes lentes positives dans le cadre de l'ENMG pour le diagnostic de la SLA. Cela est important car les potentiels de fasciculations peuvent être observés plus précocement dans le cadre de la SLA que les autres anomalies électrophysiologiques, ce qui permet un diagnostic plus précoce et plus fiable de la maladie. En effet, les potentiels de fasciculations peuvent être observés dès le début de la maladie, même avant l'apparition des signes cliniques évidents de la SLA. [111].

L'étude des vitesses de conduction est classiquement normale mais la présence d'anomalies ne doit pas faire exclure le diagnostic quand on sait qu'elles ne sont pas rares, indépendamment d'une neuropathie associée. La présence d'anomalies diffuses des vitesses sensitives, surtout aux membres inférieurs, doit faire suspecter une atrophie bulbo-spinale liée à l'x ou maladie de Kennedy et conduire à pratiquer un test génétique [112]. Un autre diagnostic différentiel classique, souvent surestimé, est la neuropathie multifocale avec blocs

de conduction qui justifie la recherche de blocs grâce à des stimulations étagées [44].

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

Tableau N°08 : Protocole standardisé d'exploration électrophysiologique chez un patient suspect de sclérose latérale amyotrophique (SLA) (proposé par la coordination nationale des centres SLA) [44]

Technique	Protocole	Signes recherchés
Détection	<p>Nombre de muscles à examiner pour définir un territoire atteint :</p> <ul style="list-style-type: none"> - bulbaire : un muscle pathologique nécessaire (masséter, génioglosse, houppe du menton) - thoracique : un muscle pathologique nécessaire (paravertébral au-dessous de T6 ou abdominal : dorsaux supérieurs, transverse ou oblique) - cervical et lombosacré : deux muscles atteints d'innervations radulaire et tronculaire différentes nécessaires pour affirmer qu'une région est atteinte - de manière optionnelle : étude du diaphragme 	<p>Faire la preuve d'une atteinte du NMP et de son extension</p> <p>Rechercher (également sur des muscles non déficitaires et non atrophiés) : potentiels de fibrillation, potentiels lents de dénervation, fasciculations, recrutement appauvri, tracé simple à fréquence élevée (risque de limitation de la fréquence de décharge des PUM en fonction de l'atteinte centrale surajoutée), PUM de grande amplitude, de durée augmentée et instables</p>
Conduction motrice	<p>Quatre nerfs moteurs répartis aux membres supérieurs et inférieurs sont explorés au minimum et plus si nécessaire en fonction du contexte</p> <p>Étude minimale et systématique : mesure des durées, amplitudes, surfaces, latences distales, vitesses de conduction et ondes F</p> <p>Devant une atteinte pure du neurone moteur périphérique, en cas de doute sur la présence de blocs proximaux, une stimulation monopolaire doit être utilisée</p>	<p>Exclure les signes de démyélinisation : augmentation des latences distales, diminution des vitesses de conduction, recherche des blocs de conduction, augmentation de latence des ondes F</p>
Conduction sensitive	<p>Un nerf aux membres supérieurs et un nerf aux membres inférieurs sont explorés au minimum et plus si nécessaire en fonction du contexte</p> <p>Minimum et systématique : mesure des amplitudes et des vitesses de conduction</p>	<p>Éliminer une atteinte sensitive qui est classiquement absente dans la SLA (rechercher une plexopathie, une polyneuropathie ou une maladie de Kennedy)</p>
Optionnel	<p>Potentiels évoqués moteurs par stimulation magnétique transcrânienne</p> <p>Stimulations répétitives</p>	<p>Évaluer l'atteinte du neurone moteur central</p> <p>Diagnostic différentiel d'une myasthénie pouvant mimer une SLA</p>

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

b. Potentiels évoqués :

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

Il existe des anomalies des amplitudes des potentiels évoqués moteurs (PEM), du temps de conduction moteur central, du seuil moteur au repos, de la période de silence corticale ou de l'inhibition et de la facilitation intracorticale. La sensibilité de ces mesures est hétérogène entre les séries, les causes en étant nombreuses, dépendant notamment du stade évolutif [113], de sorte que la contribution pratique de la SMT dans le diagnostic de SLA reste débattue.

La technique de triple stimulation est une méthode avancée d'enregistrement des potentiels évoqués moteurs (PEM) utilisée pour améliorer la sensibilité de la SMT dans le diagnostic de la SLA. Elle implique la stimulation simultanée de trois sites distincts (cortex moteur primaire, cortex moteur secondaire et faisceau pyramidal) pour produire une réponse synchronisée des PEM, réduisant ainsi la variabilité de la taille des PEM due à leur désynchronisation. Cette technique a montré une meilleure sensibilité dans la détection des anomalies des PEM chez les patients atteints de SLA par rapport aux méthodes conventionnelles de stimulation magnétique transcrânienne [113].

Les potentiels sensitifs sont utiles pour le diagnostic différentiel, bien que la présence d'anomalies sensitives n'exclue pas le diagnostic [114].

2. Neuro-imagerie :

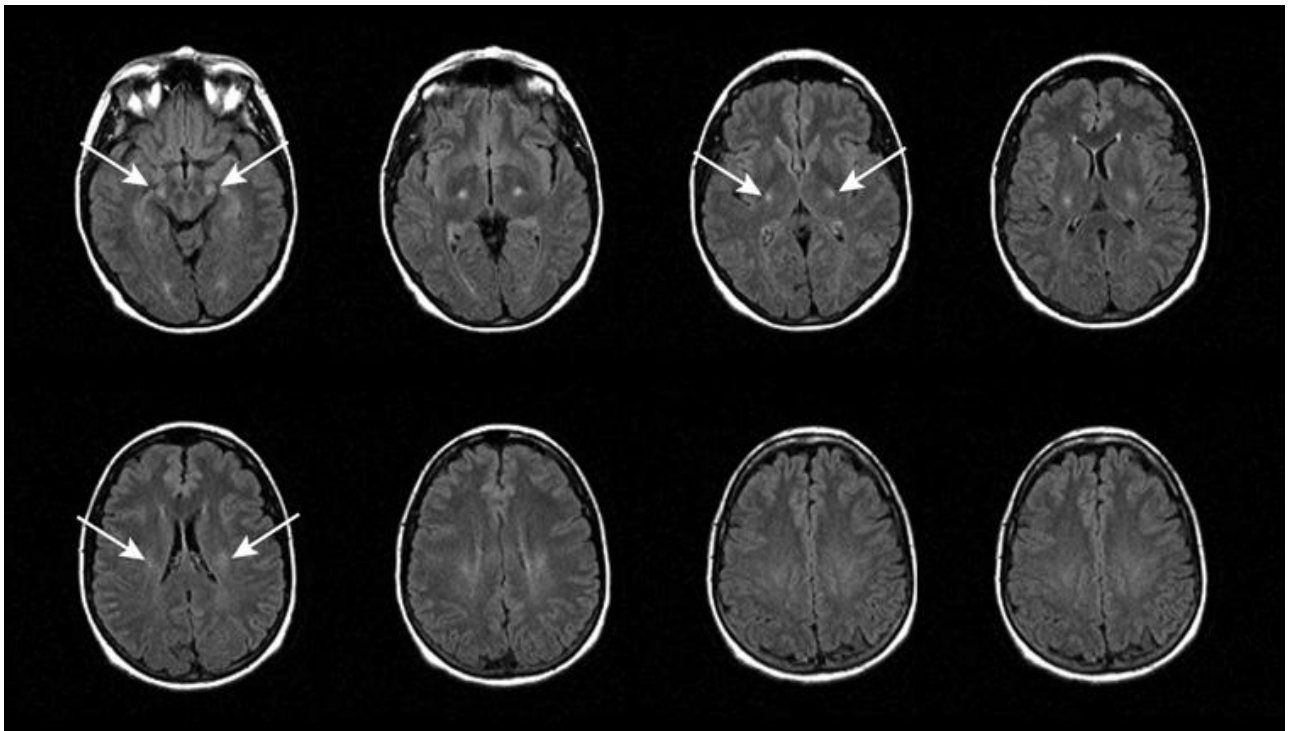
a. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et médullaire permet d'écartier d'autres diagnostics, comme une myélopathie cervicarthrosique ou, plus rarement, un aspect en hypersignal des cornes antérieures de la moelle d'origine possiblement ischémique [115].

Dans la SLA, une atteinte du faisceau pyramidal peut être mise en évidence (hypersignal rond symétrique siégeant le long du faisceau pyramidal sur les séquences T2,

peu spécifique) [94], un hypersignal des cordons antérieurs de la moelle, un hyposignal linéaire du cortex précentral, des hyperintensités de la substance blanche sous corticale localisée dans le gyrus précentral ou une atrophie corticofrontale qui peut être présente même en l'absence d'atteinte des fonctions cognitives [116].

FIGURE N°12 : IRM en séquence fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) chez un patient souffrant de sclérose latérale amyotrophique : hypersignal du faisceau pyramidal détendant des pédoncules cérébraux aux centres semi-ovales (flèches) [44]



L'imagerie médullaire présente plusieurs avantages pour l'évaluation de la SLA, car elle permet d'analyser à la fois l'atteinte du faisceau corticospinal et celle des motoneurones périphériques dans les cornes antérieures de la moelle. Toutefois, son utilisation a été limitée pendant longtemps par des difficultés techniques importantes.

Récemment, grâce à l'optimisation des séquences d'imagerie et aux progrès dans les méthodes de traitement des images, il est possible de quantifier l'atteinte du faisceau corticospinal dans la moelle à l'aide de l'IRM médullaire.

En outre, la détection d'altérations des cordons postérieurs sensitifs en IRM médullaire, corrélée à la détection d'anomalies infracliniques des voies sensitives en physiologie, constitue une preuve supplémentaire de la sensibilité de cette méthode.

b. Autres techniques d'imagerie :

En effet, ces différentes techniques d'imagerie sont à l'étude dans le cadre de la SLA, mais leur utilisation en pratique clinique n'est pas encore validée, telle la spectroscopie par résonance magnétique SRM ; l'IRM de diffusion ; l'IRM fonctionnelle ; la TEP et la Tomographie d' Emission Monophotonique [44].

I. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire :

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) est une méthode d'imagerie non invasive qui permet de mesurer les concentrations de métabolites dans le cerveau, y compris dans la SLA. En effet, plusieurs études ont montré une baisse des taux de N-acétyl-aspartate (NAA), qui est considéré comme un marqueur de l'intégrité neuronale, ainsi que des ratios de NAA/choline (NAA/Cho) et NAA/créatine (NAA/Cr) dans le cortex moteur et la moelle épinière des patients atteints de SLA. Une autre étude a permis de détecter une baisse du rapport NAA/Cr au niveau de la moelle épinière de porteurs d'une mutation SOD1 au stade présymptomatique.

De plus, il existe également une diminution des taux cérébraux de GABA chez les patients SLA. Ces résultats suggèrent que la spectroscopie RMN pourrait être utile pour le diagnostic et le suivi de la progression de la maladie.

II. Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle :

C'est essentiellement un outil de recherche, utilisé notamment pour étudier l'activation des aires corticales lors de tâches motrices de la main. Les régions mises en jeu chez les patients SLA sont plus étendues que chez les témoins, avec une activation du cortex controlatéral suggérant la mise en jeu d'une compensation fonctionnelle. Des modifications précoces de l'activité neuronale étaient corrélées au taux de progression de la maladie à un an et à la survie. Plus récemment, des études utilisant l'IRM fonctionnelle au repos (resting state) ont permis d'étudier la réorganisation de différents réseaux cérébraux [44].

Cependant, il convient de noter que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est encore un outil de recherche et n'est pas couramment utilisée en pratique clinique

pour le diagnostic ou la surveillance de la SLA. Elle est principalement utilisée pour mieux comprendre les mécanismes cérébraux de la SLA et pour développer de nouvelles stratégies de traitement.

III. Imagerie nucléaire :

La tomographie d'émission monophotonique (single photon emission tomography (SPECT) objective une diminution du débit sanguin cérébral du cortex moteur primaire des patients pouvant s'étendre dans les lobes frontaux, notamment en cas de troubles cognitifs associés. La TEP, reposant sur la mesure de la consommation cérébrale de glucose, est plus sensible pour détecter des anomalies du métabolisme cérébral dans la SLA. L'utilisation d'un ligand se fixant sur la microglie activée a montré in vivo l'existence d'une activation gliale, ce qui pourrait constituer une mesure d'évaluation dans des essais de molécules visant à contrôler l'inflammation [44].

3. Bilan biologique :

Le bilan biologique de base comprend la recherche d'un syndrome lymphoprolifératif (numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, CRP et électrophorèse des protéines sériques), d'une hyperparathyroïdie (dosage du calcium Ca et du phosphore P), d'une pathologie thyroïdienne (dosage de la TSH), d'une pathologie infectieuse (sérologies HIV , le syphilis , le HTLV1 et la maladie de Lyme) , des pathologies métaboliques avec le dosage de l'hexoaminidase A pour les gangliosidoses GM2, dosage des acides gras à très longue chaîne pour l'adrénoleucodystrophie, dosages de la vitamine B12 et folates pour la sclérose combinée de la moelle), d'un syndrome de Gougerot Sjogren (dosage des Ac anti nucléaires) et la recherche d'un syndrome paranéoplasique (dosage des Ac anti-onconeuronaux) [117].

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

En présence d'une forme bulbaire pure, il convient de rechercher de façon systématique une myasthénie. En présence d'un tableau clinique atypique où le déficit moteur prédomine sur les fléchisseurs des doigts et les quadriceps, il faut éliminer le diagnostic de myosite à inclusions par la réalisation d'une biopsie musculaire [117].

4. Enquête génétique :

Une enquête génétique est recommandée dans les cas de SLA familiales ou dans les formes cliniques inhabituelles ou associées à d'autres signes cliniques. Dans ces cas, l'enquête génétique peut aider à identifier une mutation responsable de la maladie, ce qui peut être utile pour le conseil génétique et la prise en charge clinique. À l'heure actuelle, une seule mutation, située dans le gène SOD1, a été identifiée dans environ 10 à 20 % des cas de SLA familiales.

Cependant, il existe probablement d'autres gènes impliqués dans la SLA, car des formes familiales sans mutation SOD1 ont été décrites. La recherche génétique dans la SLA est donc en constante évolution.

Il est recommandé de faire une enquête génétique devant :

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

Tableau N°09 : Proposition de bilan complémentaire devant une suspicion de sclérose latérale amyotrophique (SLA) [44]

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

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

XI. SLA et autres pathologies :

1. SLA et démence :

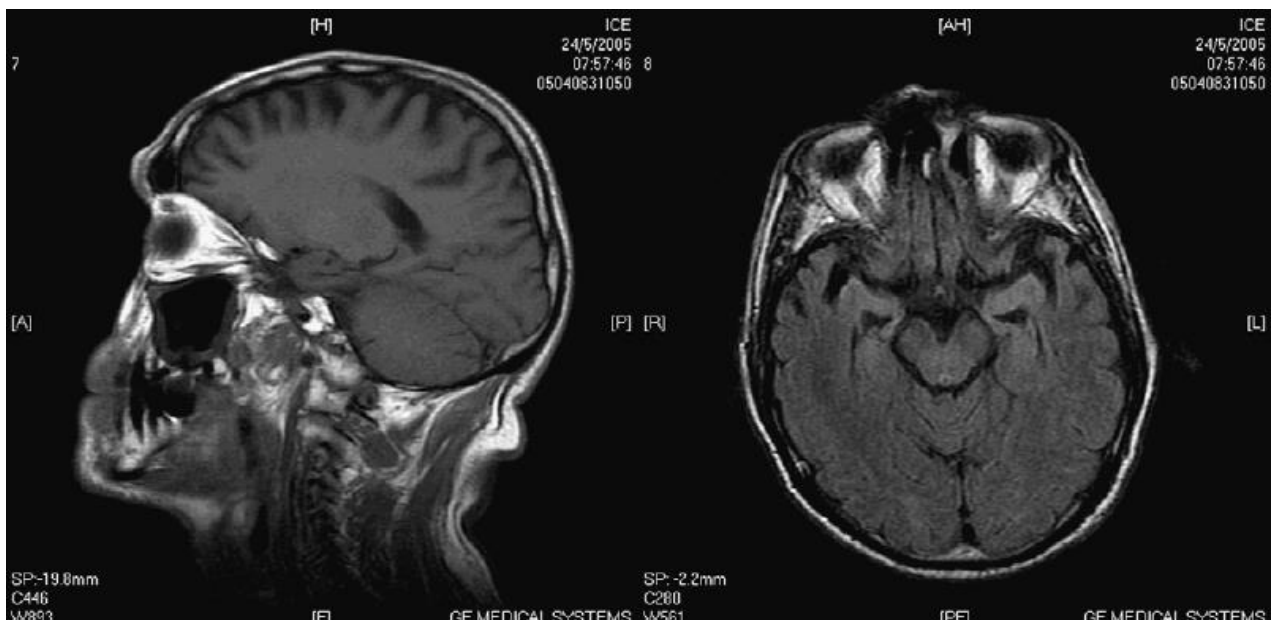
La SLA peut être associée à des troubles cognitifs, mais ces troubles sont généralement liés à une démence fronto-temporale avec syndrome frontal cognitif et

comportemental.

Les formes langagières de la démence lobaire frontotemporale, telles que l'aphasie primaire progressive et la démence sémantique, sont rarement associées à une SLA cliniquement exprimée. Environ 15% des patients atteints de DLFT développent une SLA.

Les associations entre APP-SLA ou DS-SLA sont rares, avec seulement quelques cas rapportés dans la littérature [118]. Les associations DS-SLA sont encore plus exceptionnelles puisque, à notre connaissance, seules cinq observations ont été rapportées [119]

FIGURE N°13 : IRM cérébrale montrant une atrophie bilatérale des régions temporales antérieures (pôles temporaux) et du cortex temporal latéral [120].



2. SLA et maladies de système :

a. SLA et syndrome de de Gougerot-Sjögren :

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une maladie auto-immune chronique qui se caractérise par une atteinte des glandes exocrines, en particulier les glandes salivaires et lacrymales, entraînant une sécheresse buccale et oculaire (syndrome sec).

Cependant, des manifestations neurologiques périphériques peuvent également être observées chez 10 à 30 % des patients atteints de SGS. Il s'agit principalement de

neuropathies, telles que la neuropathie sensitive ataxiante, mais aussi de neuropathies autonomes et de l'atteinte des nerfs crâniens. [121]

L'atteinte isolée de la corne antérieure est rarement rapportée dans le cadre du SGS, mais cela reste possible et souligne l'importance de rechercher un SGS devant tout syndrome de corne antérieure inexpliqué.

Des infiltrats inflammatoires ont été observés dans les ganglions rachidiens postérieurs lors de la neuropathie sensitive ataxiante, suggérant un processus auto-immun. Le traitement des manifestations neurologiques du SGS repose sur la prise en charge de la maladie auto-immune sous-jacente.

b. SLA et pathologie néoplasique :

L'origine paranéoplasique de l'atteinte de la corne antérieure est rare mais possible. Il peut s'agir d'une atteinte isolée ou associée à un autre tableau neurologique.

Bien que des études de cas aient suggéré une association positive entre SLA et cancer [122], la plupart des études épidémiologiques ont réfuté l'existence de ce lien.[123], [124]

Cependant, il existe un risque important de la survenue de SLA au cours de la 01ère année après un diagnostic d'une leucémie [125]. Le mélanome a également été impliqué dans la survenue de la maladie [124], [126], mais cela a été contredit par des études récentes [125], [127]. Des tableaux d'atteinte du motoneurone périphérique ont été rapportés avec des lymphomes [128].

Il a été décrit des cas d'atteintes du premier motoneurone chez des femmes avec un cancer du sein (05 cas selon Forsyth et Al) [129], mais cette atteinte neurologique ne répondait pas au traitement à visée carcinologique.

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

XII. Diagnostic différentiel

Les signes cliniques de la SLA ne sont pas spécifiques, ce qui explique la fréquence relative des diagnostics erronés (entre 6 et 10 %), qu'ils soient positifs ou négatifs. Les erreurs de diagnostic peuvent entraîner des traitements inutiles, voire dangereux, tels que la laminectomie dans les cas de suspicion de myélopathie cervicarthrosique, qui peut aggraver la progression des symptômes. Ces difficultés diagnostiques entraînent un retard dans la prise en charge spécifique de la SLA et l'initiation d'un traitement neuroprotecteur. Le diagnostic différentiel revêt une importance particulière en raison de l'existence de causes potentiellement curables et de l'impact psychologique qu'un diagnostic erroné peut avoir.

Les principaux diagnostics différentiels de la SLA en fonction de la localisation anatomique de l'atteinte du système nerveux, ainsi que des propositions de bilans complémentaires, sont présentés dans le Tableau N°10.

Tableau N°10 : Principaux diagnostics différentiels de la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

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

IRM : imagerie par résonance magnétique ; HTLV-1 : *human T-cell lymphotropic virus* de type 1 ; VIH : virus d'immunodéficience humaine.

XIII. Evolution et pronostic

La SLA est une maladie incurable, caractérisée par une évolution généralement progressive mais inévitablement fatale. Elle se manifeste par des paralysies étendues qui conduisent le plus souvent au décès par insuffisance respiratoire (dans 77% des cas) [130]

Selon les études, la médiane de survie sans recours à la trachéotomie dans le cas de la SLA varie de 23 à 36 mois à partir du début des symptômes, et de 12 à 23 mois à partir du diagnostic [131].

La mortalité de la SLA peut varier d'un pays à l'autre. Ces dernières années, de nombreux auteurs ont observé une augmentation des taux de mortalité liés à la SLA dans les pays occidentaux [132]. En revanche, les taux de mortalité semblent être plus bas en Amérique du Sud et en Asie, avec des estimations variant entre 0,3 et 1,0 décès pour 100 000 personnes-année, tandis qu'en Europe et en Amérique du Nord, les taux se situent entre 1,5 et 2,5 décès pour 100 000 personnes-année [133]

Tableau N°11 : Mortalité des patients ayant une SLA dans différents pays [48]

Auteurs	Période	Pays	Taux annuel Moyen (/100 000)
Annegers	1980-1988	USA	0,94
Durrleman Alperovitch	1968-1982	France	1,15
Guidetti	1980-1992	Italie	1,30
Gunnarsson	1961-1085	Suède	1,90
Hudson	1978-1982	Canada	1,52
Imaizumi	1986	Japon	0,55
Scarpa	1976-1986	Italie	0,55

La recherche de facteurs pronostiques associés à la SLA a été étudiée de manière approfondie. De nombreuses études ont identifié deux facteurs pronostiques majeurs qui influencent la survie des patients atteints de SLA : un âge de début tardif et une atteinte bulbaire initiale [134], [135].

Un âge de début tardif, c'est-à-dire l'apparition des symptômes de la SLA à un âge plus avancé, est généralement associé à une meilleure survie. Les patients qui développent la maladie à un âge plus avancé ont tendance à avoir une progression plus lente de la maladie et une survie prolongée par rapport à ceux qui sont atteints à un âge plus jeune.

L'atteinte bulbaire initiale, qui se réfère à l'implication précoce des muscles impliqués dans la parole et la déglutition, est également associée à un pronostic moins favorable. Les patients présentant une atteinte bulbaire initiale ont tendance à présenter une progression plus rapide de la maladie et une survie plus courte.

Il convient de noter que ces facteurs pronostiques ne sont pas les seuls déterminants de l'évolution de la SLA, et d'autres facteurs tels que le sexe, la fonction respiratoire initiale, la progression des symptômes et la réponse au traitement peuvent également jouer un rôle dans le pronostic individuel des patients atteints de SLA.

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

- L'âge aux premiers symptômes,
- L'âge au diagnostic,
- Le mode de début de la maladie (bulbaire/spinal),
- Le délai diagnostique,
- L'atteinte respiratoire,
- La perte de poids,
- L'atteinte fonctionnelle,
- La vitesse de progression des symptômes
- L'utilisation de l'aide à la ventilation [136].

Tableau N°12 : Principaux facteurs pronostiques de la SLA

Facteur	Associés avec une longue survie	Associés avec une courte survie
Phénotype	<ul style="list-style-type: none"> - Variante "Flail leg" [137] - Prédominance MNP de la maladie [138] - Prédominance MNS de la maladie [139] - Long délai de diagnostic [25] - SLA à début spinale [140] - AMP et flail arm [141] 	<ul style="list-style-type: none"> - SLA à début bulbaire [142], [143] - SLA à début respiratoire [144] - Troubles cognitifs [145] - Altération de l'état nutritionnel [146] - Atteinte du cou [147]
Caractéristiques démographiques	<ul style="list-style-type: none"> - Jeune âge au diagnostic [148] 	<ul style="list-style-type: none"> - Âge avancé au moment du diagnostic [148] - Faible statut économique [149] - Tabagisme [150]
Influences génétiques	<ul style="list-style-type: none"> - Mutations E21G, G37R, D90A G93C, et I113T dans SOD1 [151] - Expression du gène "reduced KIFAP3" [152] - Expression du gène "reduced EPHA4" [153] 	<ul style="list-style-type: none"> - Mutation A4V dans SOD1 [154] - Mutation FUS avec inclusions de basophiles [155]

Traitement	<ul style="list-style-type: none"> -Riluzole [156] -Ventilation noninvasive [157] -Alimentation entérale [158] -Exercice modéré [159] -Soins de clinique multidisciplinaire[131] 	-Topiramate [160]
Autres	<ul style="list-style-type: none"> - Sexe masculin - SLA suspecte [155] 	<ul style="list-style-type: none"> -Perte de poids supérieure à 5%du poids prémorbide au diagnostic [156] -Diminution de la masse maigre [154] - Carence en vitamine D [157]

L'évaluation de l'atteinte fonctionnelle dans la SLA peut être réalisée à l'aide d'échelles spécifiques. L'une des échelles les plus couramment utilisées est l'échelle de notation fonctionnelle de la sclérose latérale amyotrophique (ALSFRS) [161].

L'ALSFRS évalue la fonction motrice et la capacité d'exécution de certaines tâches chez les patients atteints de SLA. Elle est composée de 12 items portant sur des domaines tels que la mobilité des membres, la capacité à manger et à boire, la parole, la salivation, la respiration et l'usage des toilettes. Chaque item est noté sur une échelle de 0 à 4, où 0 représente une incapacité totale et 4 une fonction normale [162].

L'ALSFRS-R est une version révisée de l'ALSFRS qui inclut 4 items supplémentaires pour une évaluation plus détaillée de la fonction respiratoire [130]. Elle comprend donc un total de 16 items notés sur la même échelle de 0 à 4.

Ces échelles permettent de suivre l'évolution de la fonction motrice et respiratoire des patients au fil du temps, de mesurer l'impact de la maladie sur leur capacité fonctionnelle et d'évaluer l'efficacité des interventions thérapeutiques. Elles sont largement utilisées dans la recherche clinique et dans la pratique médicale pour évaluer la progression de la maladie et adapter les stratégies de prise en charge en fonction des besoins individuels des patients [162]

Tableau N°13 :Echelle ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised)

1 Parole	4- Normale 3- Perturbations détectables 2- Intelligible avec répétition 1- Utilise occasionnellement une communication non verbale 0- Perte de la parole
2 Salivation	4- Normale 3- Hypersialorrhée discrète avec bavage nocturne 2- Hypersialorrhée modérée mais permanente 1- Hypersialorrhée gênante 0- Bavage continu nécessitant l'utilisation d'un mouchoir
3 Déglutition	4- Alimentation normale 3- Quelques fausses routes 2- Consistance des aliments modifiée 1- Suppléments alimentaires 0- Alimentation parentérale exclusive
4 Ecriture	4- Normale 3- Lente et imprécise mais compréhensible 2- Tous les mots ne sont pas compréhensibles 1- Tient un stylo mais incapable d'écrire 0- Incapable de tenir un stylo
5 Hygiène	4- Normale 3- Autonome mais avec efficacité diminuée 2- Assistance occasionnelle ou substitution 1- Assistance d'une tierce personne requise 0- Assistance permanente totale
6a Préparation des aliments	4- Normale 3- Lente et maladroite mais seul 2- Aide occasionnelle pour couper les aliments 1- Les aliments sont préparés mais mange seul 0- Doit être nourri
6b Préparation des aliments en cas de gastrostomie	4- Utilisation normalement autonome 3- Maladroit mais toutes les manipulations sont effectuées seul 2- Aide nécessaire pour la mise en place 1- Fourni une aide minimale aux soignants 0- Doit être nourri
7 Mobilisation au lit	4- Normale 3- Lente et maladresse mais autonome 2- Ajuste les draps avec difficulté 1- Peut bouger mais pas se retourner dans le lit 0- Dépendant
8 Marche	4- Normale 3- Difficultés de déambulation 2- Marche avec assistance 1- Mouvements sans déambulation 0- Pas de mouvement des jambes
9 Montée d'escaliers	4- Normale 3- Lente 2- Fatigue 1- Aide nécessaire 0- Impossible

10 Dyspnée	4- Absente 3- A la marche 2- Dans une ou plus des situations suivantes : repas, toilette, habillage 1- Au repos, difficultés respiratoires en position assise ou allongée 0- Difficulté importante, envisage l'utilisation d'un appareil de ventilation mécanique
11 Orthopnée	4- Absente 3- Quelques difficultés pour dormir la nuit en raison d'un souffle court, n'utilise habituellement pas plus de 2 oreillers 2- Besoin de plus de 2 oreillers pour dormir 1- Ne peut dormir qu'assis 0- Ne peut pas dormir
12 Insuffisance respiratoire	4- Absente 3- Utilisation intermittente d'une assistance ventilatoire 2- Utilisation continue d'une VNI la nuit 1- Utilisation continue d'une VNI jour et nuit 0- Ventilation mécanique invasive par intubation ou trachéotomie

XIV. Traitement :

1. Traitement symptomatique :

Il a pour objectif de prendre en charge les conséquences ou les complications de la maladie. Il sera crucial d'agir rapidement afin d'éviter l'aggravation de troubles graves (Tableau N°14). Parmi ces troubles, on peut mentionner :

- ✓ Il est essentiel de prévenir la constipation en suivant une alimentation appropriée et en utilisant divers laxatifs, qu'ils soient administrés par voie orale ou sous forme de lavements et de suppositoires.
- ✓ Les douleurs, qui peuvent parfois être extrêmement invalidantes en provoquant l'insomnie, nécessitent une intervention rapide avec l'utilisation de médicaments analgésiques, d'antispasmodiques, d'antidépresseurs, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, et dans certains cas, des opioïdes peuvent être prescrits.
- ✓ Plusieurs approches peuvent être utilisées pour traiter la spasticité et les crampes :
- ✓ Le Baclofène (Lioréal®) est initialement prescrit à une dose de 5 mg par voie orale et peut être augmenté jusqu'à 80 mg en fonction de la gravité des spasmes et de la tolérance du patient. Dans les cas où la prise orale est mal tolérée, l'implantation de pompes à Baclofène dans le liquide céphalorachidien peut être

envisagée, notamment pour les patients atteints de sclérose en plaques.

- ✓ La Tizanidine est initialement prescrite à une dose de 2 mg et peut être augmentée jusqu'à 12 mg en fonction de la tolérance et des besoins. Son association avec le Baclofène est inutile.¹¹³
- ✓ Le Diazépam est initialement prescrit à une dose de 2 mg et peut être augmenté jusqu'à 10 mg en fonction de la tolérance et des besoins.
- ✓ La toxine botulique peut être utilisée en complément ou en remplacement du traitement médicamenteux, en particulier dans les cas de spasticité localisée ou avec un objectif spécifique.
- ✓ La Quinine, le Dantrolène (Dantrium®) et d'autres médicaments anti-spastiques ou myorelaxants peuvent également être utilisés.
- ✓ La stase salivaire est généralement traitée avec des antidépresseurs tricycliques ou des patchs de scopolamine. Cependant, ces traitements sont souvent peu efficaces et peuvent entraîner des effets secondaires indésirables. Dans certains centres, l'injection de toxine botulique dans les glandes salivaires est pratiquée, mais cela comporte également des risques d'effets secondaires. Une alternative sans effets secondaires importants est la radiothérapie des glandes salivaires, qui permet de réduire la sécrétion salivaire [114].
- ✓ Le rire et les pleurs spasmodiques répondent généralement favorablement aux antidépresseurs, qu'ils soient de la classe des tricycliques ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Tableau N°14: Traitements médicamenteux symptomatiques proposés dans la SLA >

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

1) Kinésithérapie :

Son objectif est de prévenir l'aggravation de l'état du patient en évitant toute activité inadaptée. Par conséquent, le patient doit réduire son niveau d'activité afin de minimiser la sensation de fatigue. D'autres objectifs consistent à prévenir l'algodystrophie et la thrombose veineuse.

Le traitement de kinésithérapie comprend des techniques de relaxation musculaire, de massages et de mobilisation passive des articulations. Il ne comprend pas de travail musculaire actif ni d'utilisation d'électrothérapie.

La kinésithérapie sera appliquée sur toutes les zones présentant des déficits, y compris au niveau respiratoire avec un drainage systématique pour prévenir l'encombrement bronchique.

2) Orthophonie :

Tout patient présentant une atteinte bulbaire, que ce soit une atteinte bulbaire initiale ou survenue au cours de l'évolution [44] , devra se voir proposer une rééducation spécifique de la parole, de la déglutition et de la coordination pneumo-phonique. Cette rééducation vise à maintenir une phonation efficace et une déglutition satisfaisante, tout en favorisant la relaxation.

3) Nutrition :

La dénutrition a un impact significatif sur le pronostic et notamment sur la masse musculaire, l'autonomie et la qualité de vie du patient. L'objectif d'un dépistage précoce est de sensibiliser le patient et son entourage aux recommandations nutritionnelles, ainsi qu'aux conséquences des troubles sous-jacents tels que les fausses routes, la constipation, la déshydratation, etc....

La prise en charge alimentaire comprend l'adaptation des textures, l'enrichissement et le fractionnement des repas. Si les difficultés s'aggravent, des compléments nutritionnels hypercaloriques peuvent être recommandés. Si ces mesures simples ne suffisent pas à stabiliser le poids, il est important d'informer le patient de l'utilité de recourir à une nutrition entérale. La sonde nasogastrique, qui est mal tolérée au-delà de deux mois, est rarement utilisée, sauf en attendant la mise en place d'une gastrostomie. La gastrostomie demeure la méthode privilégiée et peut être réalisée par voie percutanée endoscopique ou radiologique. La méthode radiologique présente l'avantage de ne pas nécessiter d'anesthésie générale, ce qui la rend recommandée pour les patients présentant un risque de décompensation respiratoire. Le bouton de gastrostomie, qui présente des avantages pratiques et physiques, est mieux accepté par les patients et les soignants, et peut permettre une pose plus précoce. Si la pose de gastrostomie est contre-indiquée ou refusée par le patient, la nutrition parentérale peut constituer une alternative [44].

a. Principes de la nutrition entérale :

L'administration de la nutrition entérale se fait généralement pendant la journée. Dans certains cas, elle peut également être administrée pendant la nuit, à condition que le patient puisse maintenir une position semi-assise (30-45°) sans risque d'inhalation en cas de repas par voie orale. Il est recommandé d'utiliser un régulateur de débit, avec un débit moyen lent d'environ 180 mL/h et un débit maximum de 300 ml/h [141].

b. Choix des produits :

Le volume total de la nutrition entérale est limité en raison de contraintes organisationnelles, du nombre élevé d'intervenants à domicile, du maintien d'une alimentation par voie orale et des troubles de la vidange gastrique.

Les produits hypercaloriques et hyperprotéinés sont privilégiés dans la nutrition entérale, éventuellement accompagnés d'une boisson hyperprotéinée et hypercalorique. Ils peuvent être administrés par seringue en une à deux fois pour compléter les apports nécessaires [163].

c. Hydratation :

Le volume théorique total recommandé est de 2 à 2,5 litres par jour (25-35 ml/kg/jour). Cependant, dans la pratique, ce volume est souvent réduit en raison de problèmes de tolérance digestive, de dysphagie ou de confort du patient [163].

d. Syndrome de renutrition inappropriée :

En l'absence de recommandations spécifiques pour ces patients, il est raisonnable de prendre des mesures préventives contre le syndrome de renutrition inappropriée dans un contexte de dénutrition, de sous-alimentation chronique ou même de jeûne prolongé [163].

4) Prise en charge respiratoire :

Le handicap respiratoire est une cause majeure pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Cette atteinte respiratoire nécessite une surveillance régulière et rapproché ainsi qu'une kinésithérapie respiratoire très bien réalisée.

Lorsque le handicap respiratoire devient significatif, plusieurs options peuvent être envisagées :

a. Ventilation non invasive :

En pratique, selon une conférence de consensus, les critères pour envisager la ventilation non invasive (VNI) chez un patient symptomatique sont les suivants :

- Une chute de la capacité vitale (CV) en dessous de 50% de sa valeur théorique.
- Une hypercapnie diurne (augmentation du taux de dioxyde de carbone dans le sang) ou une désaturation nocturne (baisse du taux d'oxygène dans le sang) inférieure à 88% pendant plus de 5 minutes consécutives (Tableau N°15) [164].

Des études ont démontré un bénéfice en termes de survie chez les patients sous ventilation non invasive (VNI) lorsque celle-ci est appliquée pendant au moins 4 heures par jour, avec un gain de survie supérieur à 1 an [165]. Cependant, l'impact de la VNI sur la qualité de vie des patients est difficile à évaluer en raison de l'évolution du déficit moteur qui peut affecter la qualité de vie globale. Certaines études ont toutefois montré des effets positifs sur la qualité de vie des patients [166].

Tableau N°15 : Critères de mise en route d'une ventilation non invasive [44]

<p>I- Critères cliniques : Symptômes d'hypoventilation alvéolaire nocturne ou diurne : dyspnée, orthopnée, fragmentation du sommeil, ronflements, apnées nocturnes, Réveils brusques avec sensation d'étouffement, somnolence diurne, fatigue, céphalées matinales, détérioration cognitive inexplicée.</p> <p>II- Un des critères suivants :</p> <p>A) PaCO₂ > 6 kPa (45 mm Hg).</p> <p>B) Saturation en oxygène < 88 % pendant 5 minutes consécutives sur une oxymétrie Nocturne.</p> <p>C) Capacité vitale < 50 % de la valeur prédite ou pression au cours d'une inspiration maximale < 60 cm de H₂O.</p>

b. Ventilation artificielle avec trachéotomie :

Les indications pour la ventilation non invasive (VNI) sont rares et nécessitent une information claire et complète du patient ainsi que de la personne de confiance. Il est important d'expliquer les bénéfices potentiels de la VNI, ainsi que les risques et les contraintes associés à son utilisation. Une discussion approfondie avec le patient et sa personne de confiance permet de prendre une décision éclairée concernant la mise en place de la VNI.

5) Prise en charge psychologique :

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) peut s'accompagner de troubles du contrôle émotionnel, tels qu'une baisse du seuil émotionnel, des phénomènes de pleurs ou de rires réflexes. Il est important d'expliquer ces symptômes au patient et à son entourage. Il peut également y avoir une association avec un syndrome dépressif.

Dans de tels cas, l'utilisation de certains médicaments psychotropes, tels que l'amitriptyline et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, est souvent bénéfique

Il est essentiel de ne pas confondre ces signes avec de véritables troubles cognitifs qui modifient le comportement, car leur prise en charge nécessite une approche différente.

6) Prise en charge en soins palliatifs :

Les soins palliatifs doivent être pris en compte tout au long de la maladie, dès le

moment du diagnostic et jusqu'à la phase terminale. Il est essentiel d'établir une planification qui vise à rassurer le patient et sa famille tout au long de l'évolution de la maladie. Ces soins palliatifs sont basés sur les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2006 [167].

2. Traitement étiologique :

Pas de traitement curatif, Les thérapies et le suivie ont pour objectif d'accompagné le patient tout au long de l'évolution de la maladie afin d'apporter un confort et un soutien optimaux

1) Traitement actuel :

➤ Le riluzol (Rilutek®) :

Le riluzole est en effet un médicament de la classe des benzothiazoles qui agit en modulant l'influx calcique et en bloquant les récepteurs du glutamate de type NMDA. Il est utilisé pour réduire les dommages causés par l'excès de glutamate, un neurotransmetteur impliqué dans la mort des cellules nerveuses dans la SLA. Le riluzole peut également augmenter la synthèse de facteurs de croissance par les astrocytes, des cellules du système nerveux central qui jouent un rôle de soutien et de protection des neurones. L'objectif du traitement par le riluzole est de ralentir la progression de la maladie et de prolonger la survie des patients atteints de SLA.

La posologie recommandée est généralement de 100 mg par jour, répartis en deux prises de 50 mg chacune. Il est important de respecter cette posologie prescrite par le médecin.

Dans l'ensemble, le traitement par le riluzole est bien toléré par la plupart des patients. Cependant, des nausées peuvent survenir chez environ 10 à 20 % des personnes traitées. Heureusement, ces nausées tendent à disparaître d'elles-mêmes après une période d'adaptation initiale au médicament. Si les nausées persistent ou deviennent gênantes, il est recommandé d'en informer le médecin traitant qui pourra évaluer la situation et éventuellement ajuster la posologie ou proposer des mesures pour atténuer cet effet indésirable.

Lors de l'utilisation du riluzole, une surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée. Cela implique généralement des analyses sanguines pour mesurer les taux des enzymes hépatiques, notamment la transaminase glutamique oxalacétique (TGO ou AST) et la transaminase glutamique pyruvique (TGP ou ALT).

Pendant les trois premiers mois de traitement, il est recommandé de surveiller la fonction hépatique de manière plus rapprochée, avec des analyses sanguines mensuelles. Cette surveillance permet de détecter précocement toute anomalie hépatique éventuelle liée à l'utilisation du médicament. Après cette période initiale, si les résultats des analyses sont stables et dans les limites normales, la fréquence des contrôles peut être espacée, conformément aux recommandations du médecin.

Les recherches ont révélé que les patients tirent davantage de bénéfices du traitement lorsqu'il est entamé précocement. C'est pourquoi il est essentiel de détecter la maladie le plus tôt possible.

Le principal effet du Riluzole est de prolonger la période de la maladie pendant laquelle le patient conserve une certaine indépendance. Les études sur ce traitement ont démontré une diminution de la mortalité de 23% à 6 mois et de 15% à 12 mois. Cependant, il convient de noter que la prolongation de la survie est relativement modeste, avec une moyenne de 4 mois selon différentes séries [131].

Pour ses propriétés antioxydantes, l'alphatocophérol, également connu sous le nom de vitamine E (Toco 500), est utilisé en association avec le riluzole à une dose de 1 g par jour.

L'étude réalisée par Desnuelle en 2001 a révélé, après 12 mois de traitement chez des patients déjà sous riluzole, une réduction de la sévérité de la maladie et une diminution du stress oxydatif dans le groupe traité [168].

➤ Edaravone :

Edaravone est un médicament utilisé dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Il est commercialisé sous le nom de marque "Radicava" dans certains pays, notamment aux États-Unis.

Edaravone est un antioxydant qui agit en réduisant le stress oxydatif dans le corps. On pense que le stress oxydatif joue un rôle dans la progression de la SLA. En réduisant le stress oxydatif, l'edaravone peut aider à ralentir le déclin des fonctions physiques associé à la maladie.

Le mécanisme d'action exact de l'edaravone n'est pas entièrement compris, mais on pense qu'il agit en inhibant la production de radicaux libres et en protégeant les cellules nerveuses des dommages. Les radicaux libres sont des molécules très réactives qui peuvent endommager les cellules et les tissus du corps.

L'edaravone est administré par voie intraveineuse, généralement sur une période de 60 minutes, et le traitement est généralement administré par cycles. Le cycle initial consiste en une administration quotidienne pendant 14 jours, suivie d'une période de 14 jours sans médicament. Les cycles suivants sont administrés pendant 10 jours sur 14, avec une période de 14 jours sans médicament.

Il est important de noter que l'edaravone n'est pas un remède contre la SLA, mais il a été démontré qu'il ralentit le déclin des fonctions physiques chez certains patients. L'efficacité de l'edaravone peut varier d'une personne à l'autre, et son utilisation doit être discutée avec un professionnel de la santé qui peut évaluer les avantages et les risques potentiels pour chaque individu.

Il a été retiré du marché européen en 2019 (selon EMA avec un rapport bénéfice-risque défavorable).

➤ Relyvrio :[169]

Relyvrio est un nouveau médicament pour le traitement des adultes atteints de SLA, qui aide à ralentir la progression de la maladie,

Relyvrio est développé par Amylyx Pharmaceuticals, également connu sous le nom AMX0035 et formulé dans une suspension en poudre, il vise à inhiber le dysfonctionnement et la mort des motoneurones

Ce médicament a significativement ralenti la perte de fonction physique et il a augmenté le taux de survie global chez les personnes atteintes de la SLA lors des essais cliniques.

Canada est devenu le premier pays au monde à approuver ce traitement à mi-juin 2022 commercialisé sous le nom ALBRIOZA, il deviendra désormais la 3ème option de traitement chez les patients présentant une SLA

En 29 septembre 2022, Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé Relyvrio sur la base d'un essai clinique de 2 phases CENTAUR

Relyvrio est toujours à l'étude en Europe dans le cadre d'un essai de 3 phases appelé PHOENIX

C'est une combinaison orale de deux médicaments déjà utilisés :

-Phénylbutyrate de sodium (PB) :

Le PB est commercialisé sous le nom Ammonaps pour traiter les troubles du cycle de l'urée où il permet la stimulation d'une voie alternative d'élimination de l'azote.

L'intérêt d'utiliser le PB pour traiter les maladies neurodégénératives découle de son action en tant que chaperon chimique (aide au repliement moléculaire correct d'autres protéines), qui inhibe les réponses au stress du réticulum endoplasmique et la mort des cellules neuronales induites par l'accumulation des protéines mal repliées ou mutantes

-L'acide tauro-ursodésoxycholique (TUDCA) :

TUDCA est un acide biliaire naturel aux effets anti-apoptotiques et neuroprotecteurs. Il est utilisé en clinique pour aider à dissoudre les calculs biliaires et traiter certaines maladies du foie. Il inhibe l'apoptose médiée par les mitochondries, et bloque l'apoptose causée par le stress du RE

Les deux composés présentent une activité dans des modèles murins de neurodégénérescence.

Le mécanisme d'action exact du médicament n'est pas entièrement compris, Mais les hypothèses pensaient que ses deux composés agissent ensemble pour prévenir la mort des cellules nerveuses en bloquant les signaux de stress, en particulier au niveau des mitochondries et du réticulum endoplasmique.

Les effets secondaires les plus fréquemment signalés sont :

- Diarrhée
- Nausées
- Hypersécrétion salivaire
- Douleurs abdominales
- Infections des voies respiratoires supérieure
- Fatigue
- Vertige

3. SLA et Perspective d'avenir :

Quelques molécules testées au cours des essais thérapeutiques :

Talempanel ; VEGF ; Lithium ; AIMSPRO ; Ceftriaxone ; Topiramate
Pentoxifylline ; Arimoclomol ; Glatiramer ; Minocycline ; Pyriméthamine ; Memantine ;
Thalidomide ; Olesoxime

Jusqu'à présent, nous sommes encore loin de lutter contre cette maladie mortelle, mais l'espoir demeure possible avec les recherches continues.

Pour l'avenir de la SLA les chercheurs s'appuient principalement sur trois objectifs :

- Ralentir/Stopper SLA (RILUZOLE, EDARAVONE, RELYVRIO)
- PRÉVENIR SLA (thérapie génique pour les formes familiales)
- Inverser SLA !!

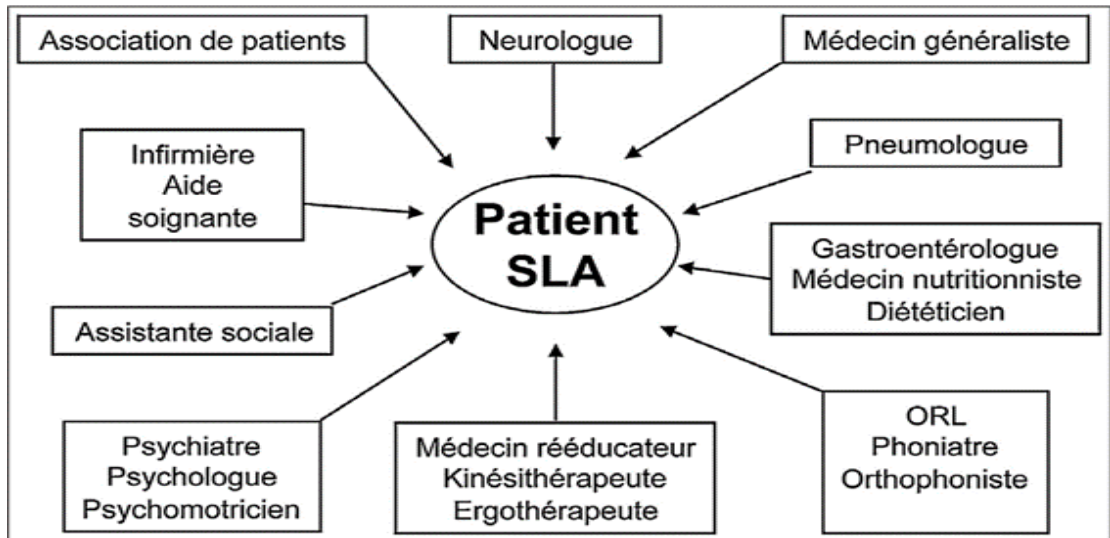


FIGURE N°14 : Prise en charge multidisciplinaire de la SLA [163]

Partie Pratique

I. L'objectif de l'étude :

L'objectif de notre étude est de décrire le profil épidémiologique et clinique de la sclérose latérale amyotrophique chez les patients suivis au service de neurologie du centre hospitalo-universitaire Dr Tidjani Damerdji de Tlemcen.

II. Patients et méthodes :

1. Type et le cadre de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective faite sur les dossiers des malades hospitalisés pendant l'année 2022 au sein de service de neurologie CHU TLEMCEN.

2. Recrutement :

Les sujets recrutés sont les patients qui ont la maladie de SLA demeurant Tlemcen ou hors la wilaya de Tlemcen et qui ont un dossier au niveau de service.

3. Population de l'étude :

a. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette série tous les patients présentant des signes cliniques et électriques de la SLA et hospitalisés au service de neurologie CHU TLEMCEN :

- Tout âge confondu
- Tous les types confondus
- Tous antécédents confondus
- Tout profil évolutif confondu
- Toute wilaya confondue

b. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de cette série tous les patients présentant une clinique ressemblant au celle de SLA mais dont la maladie n'a pas été confirmée.

4. Recueil des données :

Nous avons recueilli les données de notre série rétrospectivement à partir des dossiers des patients ayant la SLA et qui sont déjà hospitalisés au service de neurologie CHU TLEMCEN.

5. Variables étudiées :

a. Profil épidémiologique :

- La fréquence
- L'âge
- Le sexe
- La région géographique
- La profession
- Les antécédents personnels et familiaux

b. Profil clinique :

- L'âge de début
- Mode de début
- Délai de consultation
- Les signes fonctionnels d'appel
- Les formes cliniques de début
- Les données de l'examen neurologique

6. Analyses des données

Les graphes sont tracés par le logiciel Microsoft office Excel 2016.
Les variables sont représentées en termes d'effectif et/ou pourcentage.

III. Résultats :

1. Profilé épidémiologique :

a. La fréquence :

Pendant l'année 2022, le service de neurologie du CHU Tlemcen a reçu 15 nouveau cas de patients atteints de SLA, dont nous avons trouvé les dossiers médicaux de 11 patients que nous allons détailler dans cette recherche.

b. Répartition des patients selon l'âge :

Dans notre étude, la moyenne d'âge de nos patients était de 52,45 ans, avec des valeurs extrêmes allant de 40 ans à 66 ans, ce qui représente une étendue de 26 ans.

L'âge moyen des hommes était de 53,7 ans. Le plus jeune avait 42 ans et le plus âgé avait 66 ans.

L'âge moyen des femmes était de 51 ans. La plus jeune avait 40 ans et la plus âgée avait 58 ans.

Selon les résultats, on constate que la population âgée de plus de 51 ans est prédominante et représente 63,6% de l'échantillon, avec un pic entre 51 et 60 ans représentant 45,6% de la population.

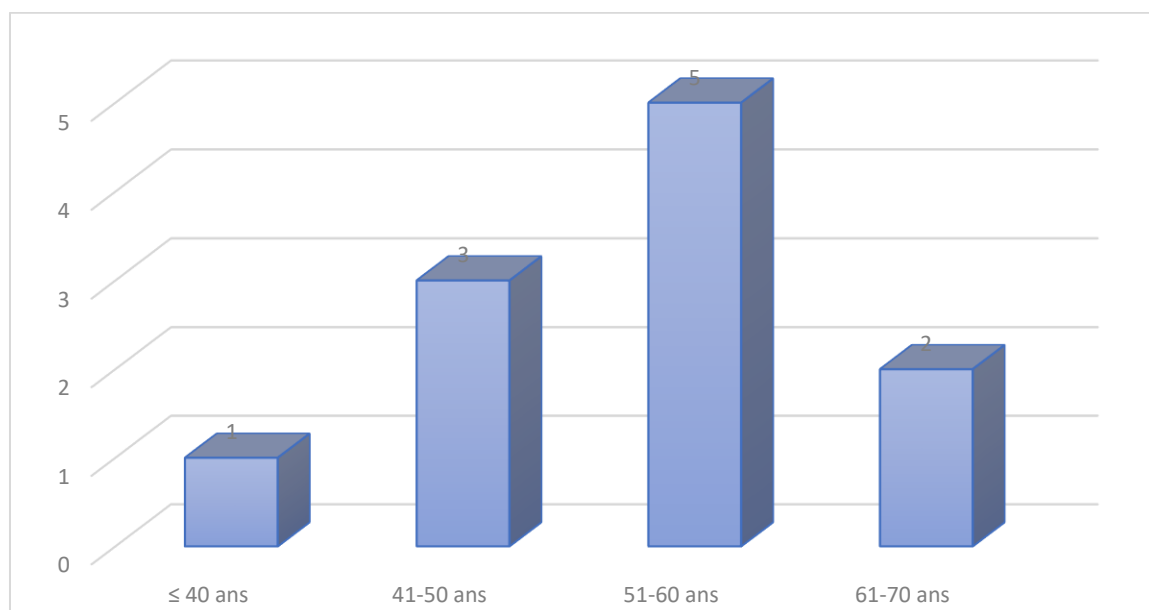


Figure N°15 : Répartition des patients ayant SLA selon l'âge

c. Répartition des patients selon le sexe :

Cette étude a inclus 6 hommes et 5 femmes, avec une légère prédominance masculine, soit une fréquence de 55% de participants et un sexe ratio Homme/Femme de 1,2.

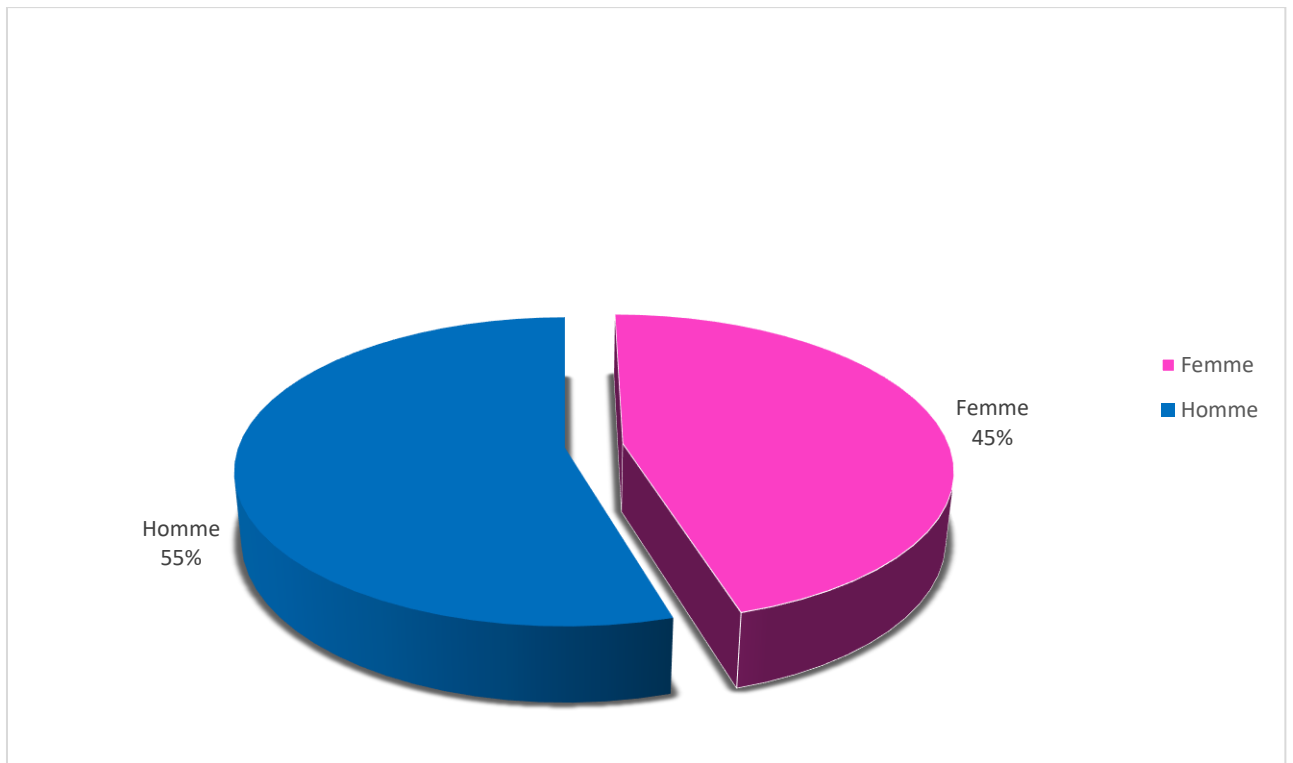


Figure N°16: Répartition des patients avant SLA selon le sexe

d. Répartition des patients selon l'origine :

La majorité des patients dans cette étude étaient originaires du nord, représentant une fréquence de 73% des cas (8 patients), répartis principalement sur la Wilaya de Tlemcen dans 63% des cas (7 patients) ; tandis que 27% des cas (3 patients) venaient du sud.

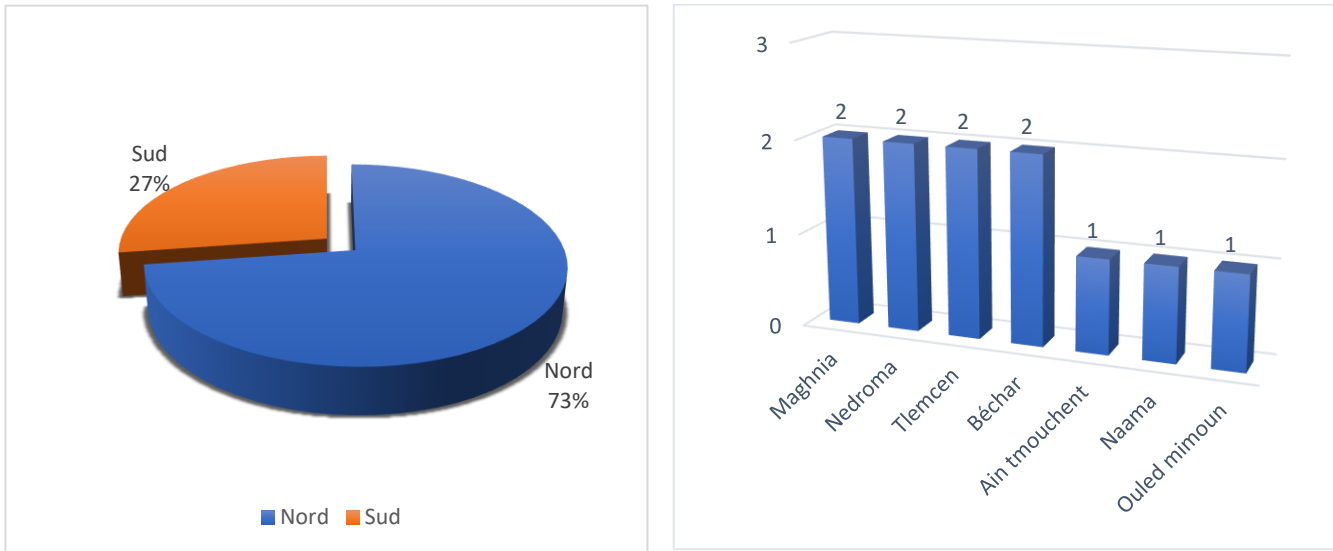


Figure N°17: Répartition des patients selon l'origine

e. Profession et les patients atteints d'SLA :

Les patients sans profession étaient prédominants avec 55% des cas (6 patients) ; alors que 45% des cas (5 patients) étaient avec une profession.

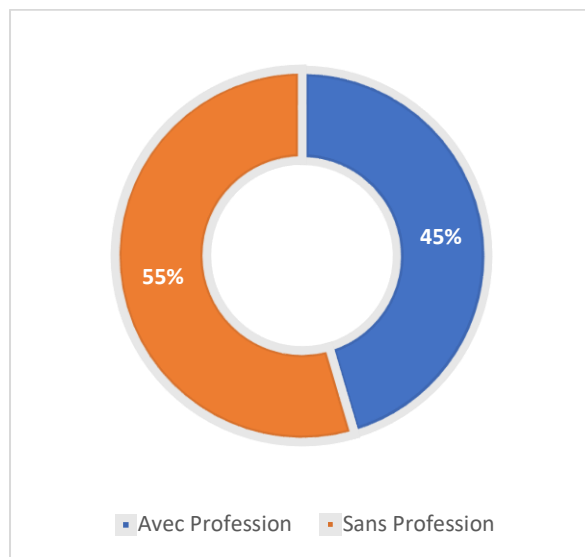


Figure N°18: Répartitions des patients selon la profession

Parmi les patients avec profession, on note que l'exposition aux charges lourdes était la plus fréquemment retrouvée.

Tableau N°16 : Antécédents d'exposition professionnelle retrouvés chez les patients de cette étude

Exposition	Nombre	Source deposition
Exposition aux charges lourdes/ Manutention	3	Ancien Maçon Chauffeur routier poids lourd Commerçant
Expositions aux agents solvants	1	Mécanicien
Exposition aux stress psychologiques	1	Entrepreneur

f. Répartition de la SLA selon les antécédents des malades :

i. Antécédents personnels :

L'absence des antécédents particuliers était le cas pour 55% de notre échantillon (6 patients),

Pour le reste, l'exposition au tabac, le diabète et l'HTA étaient les antécédents les plus fréquemment rapportés chez 9% des cas (2 patients) pour chacune d'entre elles.

Tableau N°17 : Antécédents retrouvés chez les patients de cette étude

Antécédents	Nombre	Pourcentage
Tabagisme	2	9%
HTA	2	9%
Diabète	2	9%
Hernie discale	1	3%
Hyperthyroïdie	1	3%
Anémie carencielle	1	3%
Chirurgicale	2	9%
Sans antécédents	6	55%

ii. Antécédents familiaux :

Dans cette série, il n'y avait aucun patient présentant une SLA familiale.

2. Profile clinique :

a. Age de début :

L'âge moyen de début dans cette étude était de 51 ans, avec des valeurs extrêmes allant de 37 ans à 65 ans.

L'âge moyen de début pour les hommes était de 52 ans, avec des valeurs extrêmes allant de 37 ans à 65 ans.

L'âge moyen de début pour les femmes était de 50 ans, avec des valeurs extrêmes allant de 38 ans à 57 ans.

b. Mode de début :

Le mode de début progressif prédomine dans 64% des cas (7 patients) ; et rapidement progressif dans 36% de l'échantillon (4 patients).

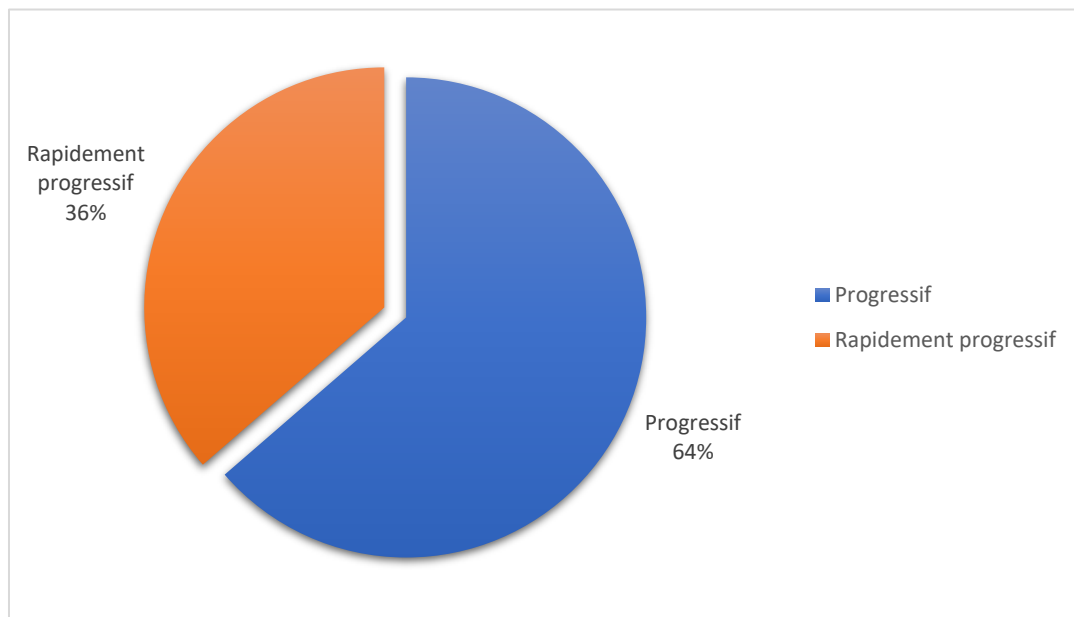


Figure N°19: Mode de début de la maladie chez les patients

c. Délai de consultation :

Le délai entre le début des premiers symptômes et la consultation chez nos patients était compris entre 03 mois et 05 ans, avec un délai moyen de 17 mois.

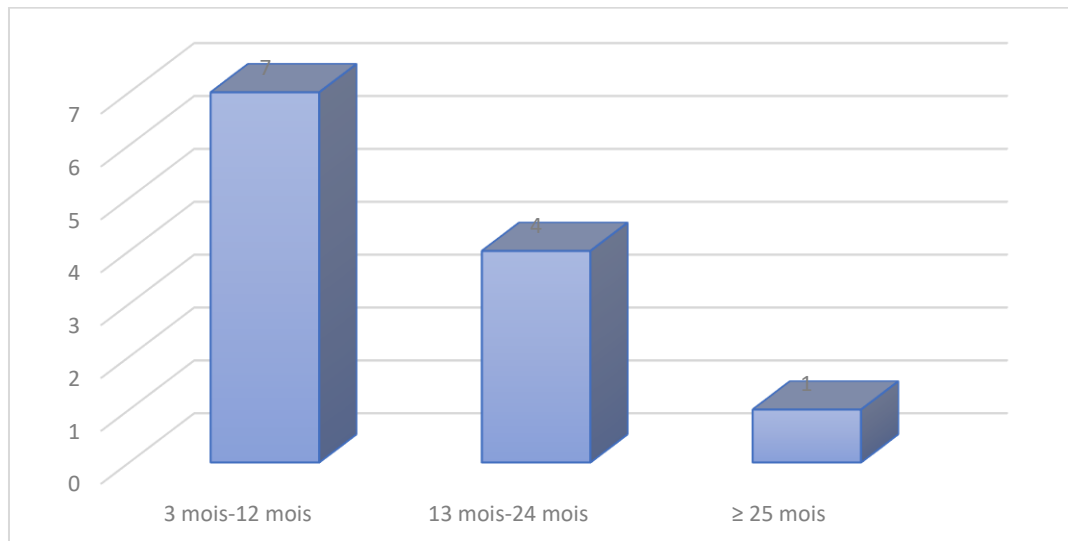


Figure N°20 : Délai de consultation dans cette étude

d. Signes fonctionnels révélateurs :

Le principal signe fonctionnel révélateur de la SLA dans notre série était le déficit moteur qui était présent chez tous nos patients.

Les crampes étaient le deuxième signe révélateur chez 81,82% des cas (soit 9 patients)

En dernier, on note les troubles de phonation qui étaient présents chez 54,55% des cas (5 patients).

Tableau N°18 : Les signes fonctionnels révélateurs chez les patients ayant SLA

Signes révélateurs	Nombre des patients	Pourcentage
Deficit moteur	11	100%
Difficulté de la marche	7	63.64%
Crampes	9	81.82%
Trouble de phonation	5	45.45%
Trouble de déglutition	6	54.55%

e. Forme de début :

La forme la plus fréquente dans notre série était la forme pseudopolynévritique qui était présente chez plus de la moitié de nos patients dans 54.55 % des cas (soit 6 patients).

Suivi par la forme classique en deuxième position avec une fréquence de 27.27% (soit 3 patients)

La forme la plus rare était la forme bulbaire avec un pourcentage de 18.18% des cas (soit 2 patients).

Tableau N°19 : La forme de début de SLA dans cette étude

Formes de SLA	Nombre de patients	Pourcentage
Forme classique	3	27.27
Forme pseudopolynévritique	6	54.55
Forme bulbaire	2	18.18

f. Stade de la maladie au moment du diagnostic :

60% de nos patients ont été diagnostiqués à un stade précoce, c'est-à-dire avant l'arrivée au stade de trouble respiratoire et la paralysie motrice totale, alors que 40% d'eux ont été diagnostiqués à un stade tardif.

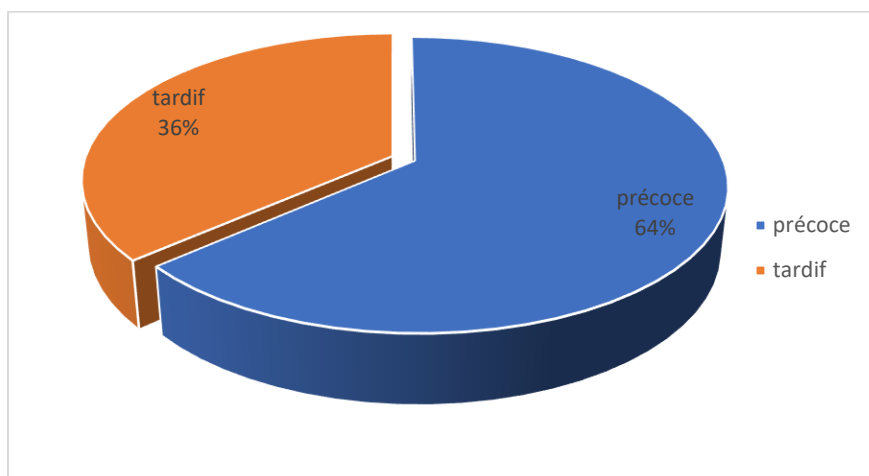


Figure N°21 : Stade de la maladie au moment du diagnostic

g. Examen Clinique :

i. Trouble de la marche :

Les troubles de marche ont été trouvés chez 73% de notre échantillon (8 patients), dont 27% d'entre eux étaient en fauteuil roulant.

Tableau N°19 : Trouble de la marche chez notre patient :

Trouble de la marche	Nombre	Pourcentage
Difficultés (diminution du périmètre de marche ; steppage...)	5	46%
Impossibilité (confiné au fauteuil roulant)	3	27%

ii. Déficit moteur aux membres :

Un déficit moteur est observé chez tous nos patients, se manifeste par une Tétraparésie.

Ce déficit concerne principalement à la fois les parties distales et proximales des membres dans 54.5% des cas (6 patients).

iii. Amyotrophie :

A l'examen clinique, une amyotrophie a été constatée chez 90.9% des malades (10 patients), celle affectant les mains était prédominante dans 54.6% des cas (6 patients), suivi par l'amyotrophie de la langue dans 36% des cas (4 patients), et celle des membres représentait 27% des cas (3 patients), avec un seul patient présentant une amyotrophie généralisée.

Tableau N°20 : Amyotrophie selon la localisation

Amyotrophie	Nombre	Pourcentage
Mains	6	54.6%
Langue	4	36%
Membres	3	27%
Généralisée	1	9.1%

iv. Fasciculations :

Elles ont été présentes chez 72,73% des patients de notre série avec une prédominance chez le sexe masculin (62,5%).

Selon les territoires étudiés, on a noté que les fasciculations de membre inférieur étaient les plus fréquentes (63,64%) puis suivies par celles de la langue et de membre supérieur avec des pourcentages égaux (36,36%).

Les fasciculations de membre inférieur et de la langue étaient prédominantes chez le sexe masculin avec un pourcentage de 36,36% pour celle de membre inférieur et de 27,27% pour celle de la langue.

On a noté un pourcentage de 18,18% pour le territoire du membre supérieur chez les deux sexes.

Tableau N°21 : Les territoires des fasciculations

Territoires des fasciculations	Nombre de cas	Pourcentage
Membre supérieur	4	36,36%
Membre inférieur	7	63,64%
Langue	4	36,36%

v. Les troubles de déglutition :

Ils ont été observés chez 54,54% de nos malades (7 patients), avec une prédominance de type dysphagie dans 36,4% des cas (4 patients), les fausses routes ont été présentes chez 27,3% des cas (3 patients).

Tableau N°22 : Trouble de déglutition chez nos patients

Trouble de déglutition	Nombre de cas	Pourcentage
Dysphagie	4	36.4%
Fausse route	3	27.3%

vi. Les troubles de phonation :

Ils ont été notés chez 36,36% des cas (4 patients) avec une prédominance masculine (27,27%).

vii. L'étude des réflexes :

Au cours de l'examen neurologique, on a constaté que tous les patients ont présenté des troubles des réflexes.

Un syndrome pyramidal avec des réflexes ostéotendineux vifs représentait un pourcentage de 72,72% de notre série.

Une abolition des ROT a été observée chez 18,18% de nos patients.

Un Babinski bilatéral a été présent chez 03 patients (27,27%) et un signe de Hoffmann chez 02 patients (18,18%).

IV. Discussion :

Selon notre étude, une augmentation significative de la fréquence de la SLA a été observée en 2022 par rapport à l'étude de 2013 menée au sein du service. En 2022, on a enregistré environ 15 nouveaux cas, tandis que la moyenne annuelle était de 3 nouveaux cas en 2013.[170] Cependant, ces résultats diffèrent de l'étude de Marrakech réalisée en 2017, où la moyenne annuelle des nouveaux cas de SLA était de 8.[171]

L'âge moyen des patients de notre échantillon était de 52,45 ans avec un pic entre 50 ans et 60 ans, ce résultat était compatible avec l'étude de Marrakech faite en 2017 [171].Cependant, selon l'étude réalisée à Tlemcen en 2013 ; un âge légèrement plus avancé, estimé à 62 ans.[170]

Dans notre étude , il y avait une légère prédominance masculine avec un sex ratio de 1,2 ; résultat semblable à l'étude de Marrakech , et différent de l'étude réalisée en 2013 au sein du même service , où la prédominance était féminine avec un sex ratio de 0,4.[170]

En ce qui concerne la répartition géographique de la maladie, la majorité de nos patients habitaient dans le nord, représentant 73% de l'échantillon. Environ 55% de ces

patients étaient sans profession, ce qui est en accord avec l'étude de 2013. Parmi les patients ayant une profession, une exposition aux charges lourdes a été observée chez 3 d'entre eux.

Parmi nos patients, 55% n'avaient aucun antécédent personnel particulier, et il n'y avait pas de notion de SLA familiale chez tous les cas. Ce résultat est similaire à l'étude menée en 2013 à Tlemcen et à Marrakech en 2017, où seulement 2 cas de SLA familiale ont été trouvés dans une série de 111 patients [171]. Par conséquent, on peut dire que la composante génétique de la SLA est exceptionnelle au Maghreb, et qu'il n'y a pas de relation entre la maladie et d'autres pathologie fréquentes telles que le diabète et l'HTA.

On a constaté que l'âge moyen de début de SLA dans notre échantillon était de 51ans avec un mode de début progressif pour 64% et rapidement progressif pour le reste, ces résultats sont identiques à ceux trouvés lors l'étude de Marrakech 2017.[171]

Selon notre étude, la période moyenne entre l'apparition des premiers symptômes et le début de la consultation était de 17 mois, ce qui est similaire à celle trouvée dans l'étude de Marrakech en 2017, où le délai moyen était estimé à 21 mois [171], soit près de 2 ans dans les deux études.

Le principal signe fonctionnel révélateur de SLA était le déficit moteur avec un taux estimé à 100%, un résultat tout à fait compatible avec l'étude de Marrakech 2017.

La forme pseudopolynévritique était la plus fréquente, avec un taux de 54,55% chez 6 patients, suivie de la forme classique trouvée chez 3 patients. Cela diffère des résultats de l'étude de Marrakech en 2017, où ils ont trouvé que la forme classique était la plus fréquente.[171] Cependant, pour l'étude du service de neurologie de Tlemcen réalisée en 2013, ils n'ont pas précisé la forme de début la plus fréquente et ont seulement mentionné que la forme neurogène périphérique était la plus fréquente [170], ce qui reste ambigu.

On a également remarqué que 64% des patients ont été diagnostiqués à un stade précoce, avant l'altération de la fonction respiratoire ou le recours aux chaises roulantes. Cette constatation est en accord avec les résultats de l'étude menée à Marrakech en 2017 [171].

En ce qui concerne l'examen clinique, nous avons observé les éléments suivants :

- Troubles de la marche : Nous avons constaté un taux plus élevé de troubles par rapport à l'étude de Marrakech, où le taux était estimé à 40%. Dans le service de Tlemcen, ce taux était estimé à 76%.

- Le déficit moteur était présent chez tous nos patients et se manifestait par une tétraparésie proximo-distale. Cependant, dans l'étude de Marrakech, le taux de déficit des membres supérieurs était plus élevé que celui des membres inférieurs.[171]
- L'amyotrophie était présente dans 90,9% des cas, avec une prédominance estimée à 54,6% au niveau des mains, en accord avec l'étude menée à Marrakech.
- Les fasciculations ont été observées chez 72,73% de nos patients, principalement au niveau des membres inférieurs avec un taux estimé à 63,64%. En revanche, dans l'étude de Marrakech, une fréquence plus élevée que celle de Tlemcen a été trouvée, avec les fasciculations principalement localisées au niveau des membres supérieurs.[171]
- En ce qui concerne les signes bulbaires, des troubles de la déglutition ont été observés chez 54,54% des patients, avec une prédominance de la dysphagie chez 36,4%, ce qui est compatible avec l'étude de Marrakech. La présence de troubles de la phonation était moins fréquente, observée chez 36,36% des patients, ce qui diffère de l'étude de Marrakech où la dysarthrie était plus fréquente.[171]
- L'étude des réflexes a révélé une prédominance du syndrome pyramidal, avec un taux estimé à 72,72%, un résultat très similaire à celui de l'étude de Marrakech

Conclusion

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), communément appelée maladie de Charcot, est une maladie neurodégénérative rare et actuellement incurable, qui touche les motoneurones supérieure et inférieure, ce qui entraîne une paralysie progressive dans les

mouvements musculaires volontaires. Son diagnostic repose sur les données cliniques et électroneuromyographiques.

Le mécanisme exact du déclenchement de la maladie reste inconnu, cependant de nombreuses hypothèses suggèrent l'association de plusieurs facteurs qui conduisent à la mort des cellules neuronales.

La SLA est une maladie qui touche principalement les sujets âgés de 55 à 65 ans, avec une légère prédominance masculine qui se rapproche de l'égalité selon la littérature.

La SLA est une maladie potentiellement mortelle où les patients atteints meurent habituellement dans les 2 à 5 ans suivant son diagnostic. Cependant la progression de la SLA varie considérablement d'une personne à l'autre, et certaines personnes peuvent vivre plus longtemps avec la maladie.

Dans la majorité des cas la SLA est sporadique, seulement dans 5 des cas, on observe une composante héréditaire.

La forme la plus fréquente de la SLA est la forme classique à début brachiale.

L'examen neurologique de la SLA montre généralement une association de symptômes de syndrome pyramidal, de syndrome neurogène périphérique et de syndrome bulbaire, tels que la faiblesse musculaire, la spasticité avec raideur et augmentation du tonus musculaire, l'hyperréflexie et l'hyporéflexie, l'amyotrophie, les crampes et les secousses musculaires, les troubles de la phonation et, plus rarement de la déglutition.

Dans des rare cas, les signes bulbaires sont les premiers signes de la maladie.

L'évolution de la SLA est généralement caractérisée par une détérioration progressive de la fonction musculaire. La SLA entraîne une paralysie graduelle des muscles, souvent de manière asymétrique. Elle peut commencer dans une région spécifique du corps, puis se propager à d'autres parties. Au fur et à mesure de la progression de la maladie, la paralysie s'aggrave, entraînant des difficultés croissantes pour marcher, se tenir debout, parler, avaler et respirer.

La vitesse d'évolution de la paralysie peut varier d'une personne à l'autre, et la maladie n'affectera pas nécessairement toutes les régions du corps au cours de son évolution.

Jusqu'à présent, il n'y a pas de traitement curatif pour la SLA, car la physiopathologie de la maladie reste inconnue, malheureusement. Cela présente un véritable défi pour les scientifiques et les chercheurs qui ne cessent de travailler pour mieux comprendre les processus pathologiques impliqués dans la SLA afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

Actuellement, les recherches se concentrent sur les causes potentielles de la SLA, notamment les facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que sur le développement de méthodes de diagnostic plus précises et de traitements visant à ralentir la progression de la maladie et à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de SLA.

Plusieurs approches étaient explorées, notamment l'utilisation de médicaments pour traiter les symptômes, la thérapie génique pour corriger les mutations génétiques liées à la SLA, ainsi que des techniques de neurostimulation pour stimuler les cellules nerveuses et améliorer la fonction musculaire.

La recherche sur la SLA a également bénéficié de progrès dans le domaine des neurosciences et de la compréhension des mécanismes sous-jacents des maladies neurodégénératives

Malgré le fait que la SLA soit considérée comme la maladie « la plus cruelle » selon l'OMS, l'être humain a toujours tendance à trouver de l'espoir dans les situations les plus difficiles.

"Chaque instant compte. J'apprécie les petites joies de la vie et je trouve la force dans les moments simples." dit un des patients.

BIBLIOGRAPHIE :

- [1] M. C. Kiernan *et al.*, « Amyotrophic lateral sclerosis », *The Lancet*, vol. 377, n° 9769, p. 942-955, mars 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61156-7.
- [2] B. Hamidou, « Epidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique: Facteurs de risque, incidence et phénotypes ».
- [3] Michael BENATAR, MBChB, MS, DPhil, « Neuromuscular Disease Evidence and Analysis in Clinical Neurology », *Humana Press Inc*, 2006.
- [4] M.M. Berger, N. Kopp, C. Vital, B. Redl, M. Aymard, et B. Lina, « Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord of patients with ALS », *Neurology*, 2000.
- [5] Andrew S. Blum, MD, PhD Seward B. Rutkove, « The Clinical Neurophysiology Primer », 2007.
- [6] Nicholas J. Maragakis, MD Jeffrey D. Rothstein, MD, PhD, « Amyotrophic Lateral Sclerosis: Idiopathic and Inherited Neurobiology of Disease », 2007.
- [7] « Maladie de Charcot : les premières descriptions cliniques par Jean-Martin Charcot », *Institut du Cerveau*. <https://institutducerveau-icm.org/fr/actualite/retour-premieres-descriptions-cliniques-detaillees-de-sclerose-laterale-amyotrophique-jean-martin-charcot/> (consulté le 16 juin 2023).
- [8] « Lou Gehrig and the History of ALS », *The ALS Association*. <https://www.als.org/understanding-als/lou-gehrig> (consulté le 16 juin 2023).
- [9] Brown, R.H., & Al-Chalabi, A., « Amyotrophic lateral sclerosis », *The New England Journal of Medicine*, 2017.
- [10] C. Alzheimer, Éd., *Molecular and cellular biology of neuroprotection in the CNS*. in *Advances in experimental medicine and biology*, no. 513. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2003.
- [11] Rosen, D.R., et al., « Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis », *Nature*, 1993.
- [12] Miller RG, Mitchell JD, Moore DH, « Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND) », *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012.
- [13] Ling, S.C., & Polymenidou, M, « Pathological TDP-43 in ALS and FTL: Insights into mechanisms and therapeutics », *Neurobiology of Disease*, p. 137-148, 2013.
- [14] P. M. Worms, « The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies », *J. Neurol. Sci.*, vol. 191, n° 1-2, p. 3-9, 2001.
- [15] B. Traynor, M. Codd, B. Corr, C. Forde, E. Frost, et O. Hardiman, « Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995–1997: a population-based study », *Neurology*, vol. 52, n° 3, p. 504-504, 1999.
- [16] A. M. Chancellor, J. M. Slattery, H. Fraser, R. J. Swingle, S. M. Holloway, et C. P. Warlow, « The prognosis of adult-onset motor neuron disease: a prospective study based on the Scottish Motor Neuron Disease Register », *J. Neurol.*, vol. 240, p. 339-346, 1993.
- [17] C. A. Johnston *et al.*, « Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting: a population based study of inner city London », *J. Neurol.*, vol. 253, p. 1642-1643, 2006.
- [18] Office for National Statistics, « Deaths by age, sex and underlying cause, 2004 registrations », *Health Stat. Q.*, vol. 26, p. 6, 2005.
- [19] G. Logroscino *et al.*, « Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 79, n° 1, p. 6-11, 2008.
- [20] K. Abhinav *et al.*, « Amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: a population-based study », *Neuroepidemiology*, vol. 29, n° 1-2, p. 44-48, 2007.
- [21] C. Armon, « An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis », *Neuroepidemiology*, vol. 22, n° 4, p. 217-228, 2003.

- [22] L. M. Nelson, V. McGuire, W. Longstreth Jr, et C. Matkin, « Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 151, n° 2, p. 156-163, 2000.
- [23] J. J. Sejvar, R. C. Holman, J. S. Bresee, K. D. Kochanek, et L. B. Schonberger, « Amyotrophic lateral sclerosis mortality in the United States, 1979–2001 », *Neuroepidemiology*, vol. 25, n° 3, p. 144-152, 2005.
- [24] P. N. Leigh, « Amyotrophic lateral sclerosis », in *Handbook of clinical neurology*, Elsevier, 2007, p. 249-278.
- [25] L. J. Haverkamp, V. Appel, et S. H. Appel, « Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population Validation of a scoring system and a model for survival prediction », *Brain*, vol. 118, n° 3, p. 707-719, 1995.
- [26] R. B. Forbes, S. Colville, et R. J. Swingler, « The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over », *Age Ageing*, vol. 33, n° 2, p. 131-134, 2004.
- [27] E. Beghi, A. Millul, A. Micheli, E. Vitelli, et G. Logroscino, « Incidence of ALS in lombardy, Italy », *Neurology*, vol. 68, n° 2, p. 141-145, 2007.
- [28] P. M. Andersen, « Genetic aspects of amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease », in *Blue Books of Practical Neurology*, Elsevier, 2003, p. 207-235.
- [29] D. W. Mulder, L. Kurland, K. Offord, et C. Beard, « Familial adult motor neuron disease: amyotrophic lateral sclerosis. », *Neurology*, vol. 36, n° 4, p. 511-517, 1986.
- [30] F. Gros-Louis, C. Gaspar, et G. A. Rouleau, « Genetics of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis », *Biochim. Biophys. Acta BBA-Mol. Basis Dis.*, vol. 1762, n° 11-12, p. 956-972, 2006.
- [31] T.-M. Li, E. Alberman, et M. Swash, « Comparison of sporadic and familial disease amongst 580 cases of motor neuron disease. », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 51, n° 6, p. 778-784, 1988.
- [32] A. Veltema, R. Roos, et G. Bruyn, « Autosomal dominant adult amyotrophic lateral sclerosis: a six generation Dutch family », *J. Neurol. Sci.*, vol. 97, n° 1, p. 93-115, 1990.
- [33] M. Strong, A. Hudson, et W. Alvord, « Familial amyotrophic lateral sclerosis, 1850-1989: a statistical analysis of the world literature », *Can. J. Neurol. Sci.*, vol. 18, n° 1, p. 45-58, 1991.
- [34] M. B. HAMIDA, F. HENTATI, et C. B. HAMIDA, « Hereditary motor system diseases (chronic juvenile amyotrophic lateral sclerosis) Conditions combining a bilateral pyramidal syndrome with limb and bulbar amyotrophy », *Brain*, vol. 113, n° 2, p. 347-363, 1990.
- [35] P. F. Chance *et al.*, « Linkage of the gene for an autosomal dominant form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 9q34 », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 62, n° 3, p. 633-640, 1998.
- [36] A. Hentati *et al.*, « Linkage of recessive familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 2q33–q35 », *Nat. Genet.*, vol. 7, n° 3, p. 425-428, 1994.
- [37] A. Hentati *et al.*, « Linkage of a commoner form of recessive amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 15q15-q22 markers », *Neurogenetics*, vol. 2, n° 1, p. 55, 1998.
- [38] J. C. Steele et P. L. McGeer, « The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis », *Neurology*, vol. 70, n° 21, p. 1984-1990, 2008.
- [39] Shaw CE, Arechavala-Gomez V, Al-Chalabi A, « Familial amyotrophic lateral sclerosis. In Motor Neuron Disorders and Related Diseases », p. 279-280, 2007.
- [40] J. D. Trobe, « Localization in Clinical Neurology », 2007.
- [41] D. H. Durrant et J. M. True, *Myelopathy, radiculopathy and peripheral entrapment syndromes*. Boca Raton (Fla.): CRC Press, 2002.
- [42] E. Davis Larry, M. K. King, et J. L. Schultz, « Carpal tunnel syndrome in Fundamentals of Neurologic Disease », 2005.
- [43] J. Hansen et B. Koeppe, *Atlas of neuroanatomy and neurophysiology*. Aubrey Durkin, 2002.
- [44] P.-F. Pradat, P. Corcia, et V. Meininger, « Sclérose latérale amyotrophique », *Neurol. Com*, vol. 1, n° 4, p. 0-0, 2009.
- [45] C. Haberland, *Clinical neuropathology: text and color atlas*. Demos Medical Publishing, 2006.

- [46] C.-B. Rivara, « Les cellules de Betz du cortex moteur primaire: analyse stéréologique et fonctionnelle », 2003.
- [47] C. Ellis *et al.*, « Volumetric analysis reveals corticospinal tract degeneration and extramotor involvement in ALS », *Neurology*, vol. 57, n° 9, p. 1571-1578, 2001.
- [48] P. J. Shaw, P. G. Ince, G. Falkous, et D. Mantle, « Oxidative damage to protein in sporadic motor neuron disease spinal cord », *Ann. Neurol. Off. J. Am. Neurol. Assoc. Child Neurol. Soc.*, vol. 38, n° 4, p. 691-695, 1995.
- [49] H. Tohgi, T. Abe, K. Yamazaki, T. Murata, E. Ishizaki, et C. Isobe, « Remarkable increase in cerebrospinal fluid 3-nitrotyrosine in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis », *Ann. Neurol.*, vol. 46, n° 1, p. 129-131, 1999.
- [50] T. Aguirre *et al.*, « Increased sensitivity of fibroblasts from amyotrophic lateral sclerosis patients to oxidative stress », *Ann. Neurol.*, vol. 43, n° 4, p. 452-457, 1998.
- [51] J. D. Rothstein *et al.*, « Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis », *Ann. Neurol.*, vol. 28, n° 1, p. 18-25, 1990.
- [52] P. J. Shaw, V. Forrest, P. G. Ince, J. P. Richardson, et H. J. Wastell, « CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients », *Neurodegeneration*, vol. 4, n° 2, p. 209-216, 1995.
- [53] J. D. Rothstein, M. Van Kammen, A. I. Levey, L. J. Martin, et R. W. Kuncl, « Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis », *Ann. Neurol. Off. J. Am. Neurol. Assoc. Child Neurol. Soc.*, vol. 38, n° 1, p. 73-84, 1995.
- [54] E. P. Pioro, A. Majors, H. Mitsumoto, D. Nelson, et T. Ng, « 1H-MRS evidence of neurodegeneration and excess glutamate glutamine in ALS medulla », *Neurology*, vol. 53, n° 1, p. 71-71, 1999.
- [55] B. Mackenzie et J. D. Erickson, « Sodium-coupled neutral amino acid (System N/A) transporters of the SLC38 gene family », *Pflug. Arch.*, vol. 447, p. 784-795, 2004.
- [56] S. Hadano *et al.*, « A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2 », *Nat. Genet.*, vol. 29, n° 2, p. 166-173, 2001.
- [57] S. Maekawa *et al.*, « Cortical selective vulnerability in motor neuron disease: a morphometric study », *Brain*, vol. 127, n° 6, p. 1237-1251, 2004.
- [58] T. Atsumi, « The ultrastructure of intramuscular nerves in amyotrophic lateral sclerosis », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 55, n° 3, p. 193-198, 1981.
- [59] M. Hirano *et al.*, « Amyotrophic lateral sclerosis with ragged-red fibers », *Arch. Neurol.*, vol. 65, n° 3, p. 403-406, 2008.
- [60] L. Siklós, J. Engelhardt, Y. Harati, R. G. Smith, F. Joó, et S. H. Appel, « Ultrastructural evidence for altered calcium in motor nerve terminals in amyotrophic lateral sclerosis », *Ann. Neurol.*, vol. 39, n° 2, p. 203-216, 1996.
- [61] F. R. Wiedemann *et al.*, « Impairment of mitochondrial function in skeletal muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis », *J. Neurol. Sci.*, vol. 156, n° 1, p. 65-72, 1998.
- [62] G. K. Dhaliwal et R. P. Grewal, « Mitochondrial DNA deletion mutation levels are elevated in ALS brains », *Neuroreport*, vol. 11, n° 11, p. 2507-2509, 2000.
- [63] L. Ro, S. Lai, C. Chen, et S. Chen, « Deleted 4977-bp mitochondrial DNA mutation is associated with sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a hospital-based case-control study », *Muscle Nerve*, vol. 28, n° 6, p. 737-743, 2003.
- [64] T. L. Williamson et D. W. Cleveland, « Slowing of axonal transport is a very early event in the toxicity of ALS-linked SOD1 mutants to motor neurons », *Nat. Neurosci.*, vol. 2, n° 1, p. 50-56, 1999.
- [65] K. J. De Vos, A. J. Grierson, S. Ackerley, et C. C. Miller, « Role of axonal transport in neurodegenerative diseases », *Annu Rev Neurosci*, vol. 31, p. 151-173, 2008.
- [66] E. Reid *et al.*, « A kinesin heavy chain (KIF5A) mutation in hereditary spastic paraplegia (SPG10) », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 71, n° 5, p. 1189-1194, 2002.
- [67] C. Zhao *et al.*, « Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1B β », *Cell*, vol. 105, n° 5, p. 587-597, 2001.

- [68] I. Puls *et al.*, « Mutant dynactin in motor neuron disease », *Nat. Genet.*, vol. 33, n° 4, p. 455-456, 2003.
- [69] A. Hirano, H. Donnenfeld, S. Sasaki, et I. Nakano, « Fine structural observations of neurofilamentous changes in amyotrophic lateral sclerosis », *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 43, n° 5, p. 461-470, 1984.
- [70] S. Carpenter, « Proximal axonal enlargement in motor neuron disease », *Neurology*, vol. 18, n° 9, p. 841-841, 1968.
- [71] A. Hirano, I. Nakano, L. T. Kurland, D. W. Mulder, P. W. Holley, et G. Saccomanno, « Fine structural study of neurofibrillary changes in a family with amyotrophic lateral sclerosis », *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 43, n° 5, p. 471-480, 1984.
- [72] D. A. Figlewicz *et al.*, « Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 3, n° 10, p. 1757-1761, 1994.
- [73] J. Tomkins *et al.*, « Novel insertion in the KSP region of the neurofilament heavy gene in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) », *Neuroreport*, vol. 9, n° 17, p. 3967-3970, 1998.
- [74] M. Corbo et A. P. Hays, « Peripherin and neurofilament protein coexist in spinal spheroids of motor neuron disease », *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 51, n° 5, p. 531-537, 1992.
- [75] J. Robertson *et al.*, « A neurotoxic peripherin splice variant in a mouse model of ALS », *J. Cell Biol.*, vol. 160, n° 6, p. 939-949, 2003.
- [76] Y.-Z. Chen *et al.*, « DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4) », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 74, n° 6, p. 1128-1135, 2004.
- [77] A. L. Nishimura *et al.*, « A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 75, n° 5, p. 822-831, 2004.
- [78] M. Greenway *et al.*, « A novel candidate region for ALS on chromosome 14q11. 2 », *Neurology*, vol. 63, n° 10, p. 1936-1938, 2004.
- [79] A. Yokoseki *et al.*, « TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis », *Ann. Neurol. Off. J. Am. Neurol. Assoc. Child Neurol. Soc.*, vol. 63, n° 4, p. 538-542, 2008.
- [80] E. Kabashi *et al.*, « TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis », *Nat. Genet.*, vol. 40, n° 5, p. 572-574, 2008.
- [81] A. Al-Chalabi *et al.*, « Association of apolipoprotein Eε4 allele with bulbar-onset motor neuron disease », *The Lancet*, vol. 347, n° 8995, p. 159-160, 1996.
- [82] T. Meyer *et al.*, « The RNA of the glutamate transporter EAAT2 is variably spliced in amyotrophic lateral sclerosis and normal individuals », *J. Neurol. Sci.*, vol. 170, n° 1, p. 45-50, 1999.
- [83] D. Trotti *et al.*, « Amyotrophic lateral sclerosis-linked glutamate transporter mutant has impaired glutamate clearance capacity », *J. Biol. Chem.*, vol. 276, n° 1, p. 576-582, 2001.
- [84] D. Lambrechts *et al.*, « VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death », *Nat. Genet.*, vol. 34, n° 4, p. 383-394, 2003.
- [85] P. Shaw, « Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neuron disease », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 76, n° 8, p. 1046-1057, 2005.
- [86] M. Cozzolino, A. Ferri, et M. Teresa Carri, « Amyotrophic lateral sclerosis: from current developments in the laboratory to clinical implications », *Antioxid. Redox Signal.*, vol. 10, n° 3, p. 405-444, 2008.
- [87] D. Troost, J. Van den Oord, J. De Jong, et D. Swaab, « Lymphocytic infiltration in the spinal cord of patients with amyotrophic lateral sclerosis », *Clin. Neuropathol.*, vol. 8, p. 289-294, 1989.
- [88] E. D. Hall, J. A. Oostveen, et M. E. Gurney, « Relationship of microglial and astrocytic activation to disease onset and progression in a transgenic model of familial ALS », *Glia*, vol. 23, n° 3, p. 249-256, 1998.

- [89] G. Almer *et al.*, « Increased expression of the pro-inflammatory enzyme cyclooxygenase-2 in amyotrophic lateral sclerosis », *Ann. Neurol. Off. J. Am. Neurol. Assoc. Child Neurol. Soc.*, vol. 49, n° 2, p. 176-185, 2001.
- [90] H. Wilms, J. Sievers, R. Dengler, J. Bufler, G. Deuschl, et R. Lucius, « Intrathecal synthesis of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in amyotrophic lateral sclerosis: further evidence for microglial activation in neurodegeneration », *J. Neuroimmunol.*, vol. 144, n° 1-2, p. 139-142, 2003.
- [91] P. Anand *et al.*, « Regional changes of ciliary neurotrophic factor and nerve growth factor levels in post mortem spinal cord and cerebral cortex from patients with motor disease », *Nat. Med.*, vol. 1, n° 2, p. 168-172, 1995.
- [92] R. W. Oppenheim, « Neurotrophic survival molecules for motoneurons: an embarrassment of riches », *Neuron*, vol. 17, n° 2, p. 195-197, 1996.
- [93] B. Oosthuyse *et al.*, « Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration », *Nat. Genet.*, vol. 28, n° 2, p. 131-138, 2001.
- [94] D. Lambrechts *et al.*, « Meta-analysis of VEGF variations in ALS: increased susceptibility in male carriers of the-2578AA genotype », *J. Med. Genet.*, 2008.
- [95] B. R. Brooks, R. G. Miller, M. Swash, et T. L. Munsat, « El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis », *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.*, vol. 1, n° 5, p. 293-299, 2000.
- [96] C. Vial, « Quels sont les critères cliniques de SLA en fonction des formes cliniques? », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 162, p. 25-28, 2006.
- [97] P. Bouche et N. Le Forestier, « Scélérose latérale amyotrophique (I). Aspects cliniques », *Encycl Méd Chir Elsevier Paris Neurol. 17-078--10 1999 10 P*, 1999.
- [98] P. Couratier, M. Druet-Cabanac, C. Truong, P. Bernet-Bernady, M. Dumas, et J. Vallat, « Intérêts d'une base de données informatisée dans le diagnostic et le suivi de patients atteints de scélérose latérale amyotrophique », *Rev. Neurol. Paris*, vol. 156, n° 4, p. 357-363, 2000.
- [99] B. J. Traynor, M. B. Codd, B. Corr, C. Forde, E. Frost, et O. M. Hardiman, « Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study », *Arch. Neurol.*, vol. 57, n° 8, p. 1171-1176, 2000.
- [100] P. Pradat *et al.*, « Extrapyrámidal stiffness in patients with amyotrophic lateral sclerosis », *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 24, n° 14, p. 2143-2148, 2009.
- [101] Y. Riku *et al.*, « Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: a comparative study with amyotrophic lateral sclerosis », *BMJ Open*, vol. 4, n° 5, p. e005213, 2014.
- [102] H. Mitsumoto, D. Chad, et E. Piore, « Amyotrophic Lateral Sclerosis (Philadelphia: Davis) », 1998.
- [103] S. Zoccollella *et al.*, « Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study », *J. Neurol. Sci.*, vol. 268, n° 1-2, p. 28-32, 2008.
- [104] J. Desai et M. Swash, « Extrapyrámidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: backward falls and retropulsion », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 67, n° 2, p. 214-216, 1999.
- [105] N. Schimke, K. Krampfl, S. Petri, R. Dengler, et J. Bufler, « Cerebellar symptoms in motor neuron diseases. Special form of amyotrophic lateral sclerosis plus syndrome », *Nervenarzt*, vol. 73, n° 8, p. 751-753, 2002.
- [106] M. Ohki, R. Kanayama, T. Nakamura, T. Okuyama, Y. Kimura, et Y. Koike, « Ocular abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis », *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, vol. 114, n° sup511, p. 138-142, 1994.
- [107] A. Palmowski *et al.*, « Eye movement in amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study. », *Ger. J. Ophthalmol.*, vol. 4, n° 6, p. 355-362, 1995.
- [108] M. de Carvalho, A. Nogueira, A. Pinto, J. Miguens, et M. S. Luís, « Reflex sympathetic dystrophy associated with amyotrophic lateral sclerosis », *J. Neurol. Sci.*, vol. 169, n° 1-2, p. 80-83, 1999.

- [109] B. R. Brooks, « El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial" Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors », *J. Neurol. Sci.*, vol. 124, p. 96-107, 1994.
- [110] S. Bresch, E. Delmont, M.-H. Soriani, et C. Desnuelle, « Apport de l'électromyogramme dans le diagnostic précoce des SLA à début bulbaire: comparaison des critères d'El Escorial, d'El Escorial modifiés et d'Awaji », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 170, n° 2, p. 134-139, 2014.
- [111] M. de Carvalho et M. Swash, « Fasciculation potentials and earliest changes in motor unit physiology in ALS », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 84, n° 9, p. 963-968, 2013.
- [112] P.-F. Pradat, « Atrophie bulbo-spinale liée à l'X: une maladie rare mais un diagnostic différentiel fréquent de la sclérose latérale amyotrophique », *Presse Médicale*, vol. 43, n° 5, p. 580-586, 2014.
- [113] M. de Carvalho *et al.*, « Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS », *Clin. Neurophysiol.*, vol. 119, n° 3, p. 497-503, 2008.
- [114] C. Iglesias, S. Sangari, M.-M. El Mendili, H. Benali, V. Marchand-Pauvert, et P.-F. Pradat, « Electrophysiological and spinal imaging evidences for sensory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis », *BMJ Open*, vol. 5, n° 2, p. e007659, 2015.
- [115] S. Sasaki, « Sporadic lower motor neuron disease with a snake eyes appearance on the cervical anterior horns by MRI », *Clin. Neurol. Neurosurg.*, vol. 136, p. 122-131, 2015.
- [116] L. Zhang, A. M. Uluğ, R. D. Zimmerman, M. T. Lin, M. Rubin, et M. F. Beal, « The diagnostic utility of FLAIR imaging in clinically verified amyotrophic lateral sclerosis », *J. Magn. Reson. Imaging Off. J. Int. Soc. Magn. Reson. Med.*, vol. 17, n° 5, p. 521-527, 2003.
- [117] C. Tranchant, « Quelle est la place des autres examens complémentaires? », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 162, p. 50-56, 2006.
- [118] A. Malaspina *et al.*, « Activation transcription factor-3 activation and the development of spinal cord degeneration in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis », *Neuroscience*, vol. 169, n° 2, p. 812-827, 2010.
- [119] P. Verstichel, « False recognition of faces associated with fronto-temporal dementia with prosopagnosia », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 161, n° 8-9, p. 804-816, 2005.
- [120] L. De Souza *et al.*, « Démence sémantique associée à une sclérose latérale amyotrophique », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 165, n° 3, p. 278-281, 2009.
- [121] M. A. Rafai *et al.*, « Neurological manifestations revealing primitive Gougerot-Sjogren syndrome: 9 cases », *Joint Bone Spine*, vol. 76, n° 2, p. 139-145, 2009.
- [122] E. Sadot, L. Carluer, P. Corcia, Y. Delozier, C. Levy, et F. Viader, « Breast cancer and motor neuron disease: clinical study of seven cases », *Amyotroph. Lateral Scler.*, vol. 8, n° 5, p. 288-291, 2007.
- [123] A. F. Fois, C. J. Wotton, D. Yeates, M. R. Turner, et M. J. Goldacre, « Cancer in patients with motor neuron disease, multiple sclerosis and Parkinson's disease: record linkage studies », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 81, n° 2, p. 215-221, 2010.
- [124] D. M. Freedman, R. E. Curtis, S. E. Daugherty, J. J. Goedert, R. W. Kuncel, et M. A. Tucker, « The association between cancer and amyotrophic lateral sclerosis », *Cancer Causes Control*, vol. 24, p. 55-60, 2013.
- [125] D. M. Freedman, J. Wu, S. E. Daugherty, R. W. Kuncel, L. R. Enewold, et R. M. Pfeiffer, « The risk of amyotrophic lateral sclerosis after cancer in US elderly adults: a population-based prospective study », *Int. J. Cancer*, vol. 135, n° 7, p. 1745-1750, 2014.
- [126] M. Seelen *et al.*, « Prior medical conditions and the risk of amyotrophic lateral sclerosis », *J. Neurol.*, vol. 261, p. 1949-1956, 2014.
- [127] F. Fang *et al.*, « Amyotrophic lateral sclerosis and cancer: a register-based study in Sweden », *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.*, vol. 14, n° 5-6, p. 362-368, 2013.
- [128] S. Cartalat-Carel, J.-P. Camdessanché, J.-C. Antoine, et J. Honnorat, « Syndromes neurologiques paranéoplasiques », *EMC-Neurol.*, vol. 2, n° 2, p. 191-203, 2005.

- [129] P. Forsyth, J. Dalmau, F. Graus, V. Cwik, M. Rosenblum, et J. Posner, « Motor neuron syndromes in cancer patients », *Ann. Neurol.*, vol. 41, n° 6, p. 722-730, 1997.
- [130] M.-H. Soriani et C. Desnuelle, « Épidémiologie de la SLA », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 165, n° 8-9, p. 627-640, 2009.
- [131] B. J. Traynor, M. Alexander, B. Corr, E. Frost, et O. Hardiman, « An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Ireland, 1996–2000 », *J. Neurol.*, vol. 250, p. 473-479, 2003.
- [132] Y. M. Seljeseth, S. E. Vollset, et O.-B. Tysnes, « Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway? », *Neurology*, vol. 55, n° 9, p. 1262-1266, 2000.
- [133] S. Cronin, O. Hardiman, et B. J. Traynor, « Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review », *Neurology*, vol. 68, n° 13, p. 1002-1007, 2007.
- [134] A. Czaplinski, A. A. Yen, et S. H. Appel, « Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival », *J. Neurol.*, vol. 253, p. 1428-1436, 2006.
- [135] S. Zoccollella *et al.*, « Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 79, n° 1, p. 33-37, 2008.
- [136] A. Chiò *et al.*, « Prevalence of SOD1 mutations in the Italian ALS population », *Neurology*, vol. 70, n° 7, p. 533-537, 2008.
- [137] S. Vucic et M. C. Kiernan, « Pathophysiologic insights into motor axonal function in Kennedy disease », *Neurology*, vol. 69, n° 19, p. 1828-1835, 2007.
- [138] K. Talbot, « Motor neuron disease: the bare essentials », *Pract. Neurol.*, vol. 9, n° 5, p. 303-309, 2009.
- [139] M. Sabatelli *et al.*, « Uncovering amyotrophic lateral sclerosis phenotypes: clinical features and long-term follow-up of upper motor neuron-dominant ALS », *Amyotroph. Lateral Scler.*, vol. 12, n° 4, p. 278-282, 2011.
- [140] E. Pupillo, P. Messina, G. Logroscino, E. Beghi, et SLALOM Group, « Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study », *Ann. Neurol.*, vol. 75, n° 2, p. 287-297, 2014.
- [141] P.-M. Preux *et al.*, « Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis », *Neuroepidemiology*, vol. 15, n° 3, p. 153-160, 1996.
- [142] C. Fujimura-Kiyono *et al.*, « Onset and spreading patterns of lower motor neuron involvements predict survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 82, n° 11, p. 1244-1249, 2011.
- [143] E. Georgouloupoulou *et al.*, « The impact of clinical factors, riluzole and therapeutic interventions on ALS survival: a population based study in Modena, Italy », *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.*, vol. 14, n° 5-6, p. 338-345, 2013.
- [144] S. C. Bourke, M. Tomlinson, T. L. Williams, R. E. Bullock, P. J. Shaw, et G. J. Gibson, « Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial », *Lancet Neurol.*, vol. 5, n° 2, p. 140-147, 2006.
- [145] W. T. Hu *et al.*, « Behavior matters—cognitive predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis », *PLoS One*, vol. 8, n° 2, p. e57584, 2013.
- [146] B. Marin *et al.*, « Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 82, n° 6, p. 628-634, 2011.
- [147] R. Nakamura *et al.*, « Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 84, n° 12, p. 1365-1371, 2013.
- [148] K. Traxinger, C. Kelly, B. A. Johnson, R. H. Lyles, et J. D. Glass, « Prognosis and epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: analysis of a clinic population, 1997–2011 », *Neurol. Clin. Pract.*, vol. 3, n° 4, p. 313-320, 2013.
- [149] C. T.-C. Lee *et al.*, « Riluzole and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis long-term and short-term survival: a population-based study of 1149 cases in Taiwan », *J. Epidemiol.*, vol. 23, n° 1, p. 35-40, 2013.

- [150] S. W. De Jong *et al.*, « Smoking, alcohol consumption, and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 176, n° 3, p. 233-239, 2012.
- [151] M. Weisskopf, M. McCullough, E. Calle, M. Thun, M. Cudkowicz, et A. Ascherio, « Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 160, n° 1, p. 26-33, 2004.
- [152] J. E. Landers *et al.*, « Reduced expression of the Kinesin-Associated Protein 3 (KIFAP3) gene increases survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 106, n° 22, p. 9004-9009, 2009.
- [153] A. Van Hoecke *et al.*, « EPHA4 is a disease modifier of amyotrophic lateral sclerosis in animal models and in humans », *Nat. Med.*, vol. 18, n° 9, p. 1418-1422, 2012.
- [154] T. Juneja, M. A. Pericak-Vance, N. G. Laing, S. Dave, et T. Siddique, « Prognosis in familial amyotrophic lateral sclerosis: progression and survival in patients with glu100gly and ala4val mutations in Cu, Zn superoxide dismutase », *Neurology*, vol. 48, n° 1, p. 55-57, 1997.
- [155] D. Bäumer *et al.*, « Juvenile ALS with basophilic inclusions is a FUS proteinopathy with FUS mutations », *Neurology*, vol. 75, n° 7, p. 611-618, 2010.
- [156] W. J. Scotton *et al.*, « Prognostic categories for amyotrophic lateral sclerosis », *Amyotroph. Lateral Scler.*, vol. 13, n° 6, p. 502-508, 2012.
- [157] A. Pinto, M. de Carvalho, T. Evangelista, A. Lopes, et L. Sales-Luís, « Nocturnal pulse oximetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive ventilation in ALS patients », *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.*, vol. 4, n° 1, p. 31-35, 2003.
- [158] R. Spataro, L. Ficano, F. Piccoli, et V. La Bella, « Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: effect on survival », *J. Neurol. Sci.*, vol. 304, n° 1-2, p. 44-48, 2011.
- [159] V. Dal Bello-Haas et J. M. Florence, « Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 5, 2013.
- [160] V. Roubeau, H. Blasco, F. Maillot, P. Corcia, et J. Praline, « Nutritional assessment of amyotrophic lateral sclerosis in routine practice: value of weighing and bioelectrical impedance analysis », *Muscle Nerve*, vol. 51, n° 4, p. 479-484, 2015.
- [161] J. M. Cedarbaum *et al.*, « The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function », *J. Neurol. Sci.*, vol. 169, n° 1-2, p. 13-21, 1999.
- [162] P. Couratier, F. Tornay, et M. Lacoste, « Échelles fonctionnelles de la sclérose latérale amyotrophique », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 162, n° 4, p. 502-507, 2006.
- [163] P.-F. Pradat et L. Dupuis, « Traitements de la SLA: actualités en 2014 et perspectives », *Presse Médicale*, vol. 43, n° 5, p. 595-602, 2014.
- [164] A. Goldberg, « Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a... », *Chest*, vol. 116, n° 2, p. 521, 1999.
- [165] J. R. Bach et A. Hon, « Amyotrophic lateral sclerosis: noninvasive ventilation, uncuffed tracheostomy tubes, and mechanically assisted coughing », *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 89, n° 5, p. 412-414, 2010.
- [166] R. Lyall *et al.*, « A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation », *Neurology*, vol. 57, n° 1, p. 153-156, 2001.
- [167] R. PROFESSIONNELLES, « Prise en charge des personnes atteintes de sclérose latérale amyotrophique », 2006.
- [168] C. Desnuelle, M. Dib, C. Garrel, et A. Favier, « A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of α -tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis », *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.*, vol. 2, n° 1, p. 9-18, 2001.
- [169] G. E. ALLAITEMENT, « Relyvrio pour traiter la SLA », *Euro Surveill*, vol. 24, p. 1900170, 2019.
- [170] A. ZERRIAHEN, W. SI ABDELKADER, F. CHEIKH, O. TAHRAOUI, et A. MEJABRI, « sclérose laterale amyotrophique », Université ABOU BEKR BELKAID DE TLEMEN, Tlemcen, 2014. [En ligne]. Disponible sur: <http://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/6529>

- [171] I. SOTI, « Sclérose latérale amyotrophique : Expérience du service de neurologie au CHU Mohammed VI Marrakech », Université cadi ayyad, Marrakech, 2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2017/these129-17.pdf>