

La sclérose latérale amyotrophique: données actuelles ; étude du suivi sous traitement par riluzole ; à propos de 54 patients

Sophie Bermont

▶ **To cite this version:**

Sophie Bermont. La sclérose latérale amyotrophique: données actuelles ; étude du suivi sous traitement par riluzole ; à propos de 54 patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2000. hal-01733662

HAL Id: hal-01733662
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733662

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

135002

Double.

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
2000

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 22

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

BERMONT Sophie

le 18 février 2000

LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

DONNEES ACTUELLES

ETUDE DU SUIVI SOUS TRAITEMENT PAR RILUZOLE A PROPOS DE 54 PATIENTS

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 162352 9

Examinateurs de la thèse :

M. M. WEBER	Professeur	Président
M. J.M. ANDRE	Professeur	Juge
M. J.F. CHABOT	Professeur	Juge
M. M. DEBOUVERIE	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
2000 N°

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

BERMONT Sophie

le 18 février 2000

LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

DONNEES ACTUELLES

ETUDE DU SUIVI SOUS TRAITEMENT PAR RILUZOLE A PROPOS DE 54 PATIENTS

Examinateurs de la thèse :

M. M. WEBER	Professeur	Président
M. J.M. ANDRE	Professeur	Juge
M. J.F. CHABOT	Professeur	Juge
M. M. DEBOUVERIE	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs	
du 1er Cycle :	**Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle :	**Mme le Professeur Michèle KESSLER**
du 3ème Cycle :	**Mr le Professeur Jacques POUREL**
de la Vie Facultaire :	**Mr le Professeur Philippe HARTEMANN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON
Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY -François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT
Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET
Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Max WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Histologie, Embryologie, Cytogénétique)*

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT
Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et traitement de l'image)*

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT
Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et Biologie Moléculaire)*

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Francine NABET
Professeur Jean-Louis GUEANT

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : *(Biologie cellulaire)*

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : *(Bactériologie, Virologie-Hygiène)*

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses - maladies tropicales)*

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : *(Médecine du travail et des risques professionnels)*

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : *(Médecine légale)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (Biostatistiques et informatique médicale)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : *(Hématologie)*

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre LEDERLIN

(Génie biologique et médical)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : *(Cancérologie)*

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(Radiothérapie)

Professeur Pierre BEY

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : *(Réanimation médicale)*

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME
Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique)*

Professeur René-Jean ROYER - Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique)*

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur Michel MERLE - Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : ***(Cardiologie et maladies vasculaires)***

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Nicolas DANCHIN - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire)***

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Hépatologie, gastro-entérologie)***

Professeur Pierre GAUCHER - Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : ***(Gynécologie et obstétrique)***

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : ***(Biologie du développement et de la reproduction)***

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : ***(Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale)***

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : ***(Histologie, Embryologie, cytogénétique)***

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET
Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et traitement de l'image)*

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : *(Bactériologie, Virologie-Hygiène)*

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*

-

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : *(Hématologie)*

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : *(Génétique)*

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique)*

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Gilbert ALIN
Docteur Louis FRANCO

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC – Professeur Michel WAYOFF

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. WEBER
PROFESSEUR DE NEUROLOGIE
CHEVALIER DANS L'ORDRE DES PALMES ACADEMIQUES

Vous nous avez fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Nous n'oublierons pas la qualité de l'enseignement que vous nous avez dispensé.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE
MONSIEUR LE PROFESSEUR J.M. ANDRE
PROFESSEUR DE MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION

Vous nous avez fait l'honneur de s'intéresser à notre travail et nous avons trouvé auprès de vous un accueil chaleureux et bienveillant.

Pour cela, nous vous prions de trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE
MONSIEUR LE PROFESSEUR J.F. CHABOT
PROFESSEUR DE PNEUMOLOGIE

Vous avez accepté avec gentillesse de vous pencher sur notre travail et de nous faire l'honneur de le juger.

Nous vous en remercions très respectueusement.

A NOTRE JUGE
MONSIEUR LE DOCTEUR M. DEBOUVERIE
MEDECIN DES HOPITAUX

Nous avons pu travailler à vos côtés et apprécier vos qualités humaines et scientifiques.

Vous nous avez guidé et soutenu dans notre travail.

Trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour vos nombreux conseils et votre bienveillante attention.

EN SOUVENIR DE MES GRANDS-PARENTS

qui ont apporté à ma jeunesse un goût inoubliable.

EN SOUVENIR DE FLORENCE

qui, j'en suis sûre, aurait été fière de sa petite soeur.

A MES PARENTS

qui ont su m'accompagner et me soutenir à chaque instant ; pour leur gentillesse et leur dévouement, qu'ils trouvent ici l'expression de ma très grande reconnaissance et de ma très profonde affection.

A JOSE

qui partage ma vie ; pour sa patience et son soutien de tous les jours.

A MON FRERE

A MA BELLE SOEUR

A MES NIECES JULIE et MARGAUX

avec toute mon affection.

A MES ONCLES et A MES TANTES

A Christine

pour son amitié de toujours.

A Patrick

pour tous les bons moments passés ensemble.

A tous mes amis d'hier et d'aujourd'hui.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES 25

LISTE DES ABREVIATIONS 26

INTRODUCTION 27

Première partie : LA SLA : DONNEES ACTUELLES 29

I. EPIDEMIOLOGIE 30

1. Incidence - Prévalence - Mortalité 30

1.1. Incidence 30

1.1.1. Incidence et répartition géographique 30
1.1.2. Incidence selon le sexe 31
1.1.3. Incidence selon l'âge - Age de survenue 31
1.1.4. Evolution de l'incidence 32

1.2. Prévalence 32

1.3. Mortalité 32

1.3.1. Taux de mortalité et répartition géographique 32
1.3.2. Evolution des taux de mortalité 33

2. Facteurs de risque étiologiques 33

2.1. Hypothèse virale 33

2.2. Hypothèse génétique 34

2.3. Hypothèse d'une exposition à un toxique de l'environnement 34

2.4. Le travail 35

2.5. Association SLA et antécédents médicaux 35

2.6. Hypothèse d'un traumatisme physique 36

3. Conclusion 36

II. MISE AU POINT SUR LES DONNEES ETIOPATHOGENIQUES 37

1. Introduction 37

2. Mutations du gène SOD_1 codant pour l'enzyme superoxyde dismutase cuivre-zinc 38

2.1. Structure et fonctions des enzymes SOD_1 normales 39

2.2. Preuve du rôle des mutations de l'enzyme SOD_1 dans la pathogénie de la SLA grâce aux modèles de souris transgéniques 41

2.3. Mécanismes envisagés pour expliquer la toxicité de l'enzyme SOD_1 mutée pour les motoneurones 42

2.4. Conclusion 43

3. Hypothèse d'excitotoxicité du glutamate 44

3.1. Neurotransmission normale du glutamate 45
3.1.1. Le cycle du glutamate 45
3.1.2. Données sur les récepteurs post-synaptiques spécifiques du glutamate 46
3.1.3. Données sur les transporteurs du glutamate 48

3.2. Théorie d'excitotoxicité du glutamate 48
3.2.1. Excitotoxicité aiguë classique 49
3.2.2. Excitotoxicité secondaire ou faible 49
3.2.3. Inhibition du transport de la cystine 50
3.2.4. Production de radicaux libres 50
3.2.5. Excitotoxicité chronique 51

3.3. Preuves du dysfonctionnement du système neurotransmetteur du glutamate dans la SLA 51
3.3.1. Niveaux en acides aminés dans les tissus du SNC et dans le LCR des partients atteints de SLA 51
3.3.2. Anomalies du transport du glutamate dans la SLA 52
3.3.3. Etudes expérimentales 54
3.3.4. Excitotoxines exogènes 55
3.3.5. Etudes tomographiques par émission de positons 55
3.3.6. Etudes neurophysiologiques 56
3.3.7. Modulation thérapeutique de la neurotransmission du glutamate 56

3.4. Vulnérabilité sélective des motoneurones 57

4. Hypothèse auto-immune 58

4.1. Développement de l'hypothèse auto-immune pour la SLA sporadique 58

4.2. Modèles animaux de la maladie du motoneurone à médiation immune 59

4.3. Ions calciques, canaux calciques voltage-dépendant (CCVD) et SLA sporadique 60

4.4. Ac anti CCVD et mort cellulaire calcium-dépendant 62

4.5. Vulnérabilité sélective des motoneurones humains en relation avec l'hypothèse auto-immune 63

4.6. Conclusion 63

5. Rôle des neurofilaments dans la SLA 64

5.1. Structure et fonction des neurofilaments 64

5.2. Données sur les neurofilaments et les maladies neurodégénératives 66

5.3. Modèles de souris transgéniques comme premier support expérimental pour l'hypothèse de la participation potentielle des neurofilaments dans la pathogénie de la SLA 67

5.3.1. Modèles de souris transgéniques avec des accumulations de neurofilaments 67

5.3.2. Sélectivité de la dégénérescence des motoneurones de la moelle épinière 68

5.3.3. Etude du transport axonal chez les souris surexprimant le gène NF-H humain 69

5.3.4. Conclusion 69

5.4. Découverte de mutations dans le gène codant pour NF-H chez des patients atteints de SLA sporadique 70

5.5. Conclusion 71

6. Liens pouvant être établis entre ces différentes hypothèses et pouvant conduire à la dégénérescence des motoneurones 71

6.1. Excitotoxicité du glutamate, mutations du gène SOD_1 et dommages médiés par les radicaux libres 71

6.2. Lien entre les neurofilaments et l'activité anormale de l'enzyme SOD_1 mutée 75

6.3. Hypothèse auto-immune et excitotoxicité du glutamate 76

7. Mort apoptotique des motoneurones dans la SLA ? 76

7.1. Présentation générale de l'apoptose 76

7.2. Caractéristiques cellulaires de l'apoptose et déroulement du processus apoptotique 77

7.3. Apoptose et SLA 78

8. Conclusion 80

III. ETUDE CLINIQUE DE LA SLA A PARTIR DES CRITERES DE "EL ESCORIAL" 82

1. Critères de "El Escorial" pour le diagnostic de SLA 82

2. Etude clinique 83

2.1. L'atteinte du motoneurone central 83

2.2. L'atteinte du motoneurone périphérique 83
2.2.1. Le syndrome neurogène périphérique 83
2.2.2. L'électromyographie 85

2.3. Le critère évolutif 85

2.4. Les formes cliniques de la SLA 86
2.4.1. La forme commune à début brachial 86
2.4.2. La forme bulbaire 87
2.4.3. La forme pseudopolynévritique 88

3. Classification de la SLA 88

4. Diagnostics différentiels 89

4.1. Maladies infectieuses 90

4.2. Maladies métaboliques et endocriniennes 90
4.2.1. Le syndrome SLA réversible de l'hypertyroïdie 90
4.2.2. Autres maladies métaboliques et endocriniennes 91

4.3. Intoxication par les métaux lourds 91

4.4. Neuropathie motrice multifocale avec bloc de conduction et anticorps antiganglioside GM1 91

4.5. La maladie des neurones moteurs avec gammapathie monoclonale 92

4.6. La maladie des neurones moteurs paranéoplasique 93

4.7. Fasciculations bénignes et crampes 93

4.8. L'atrophie musculaire spinale monomyelique ou Maladie d'Hirayama 93

4.9. Le syndrome post-poliomyélite 94

4.10. Le syndrome de Kennedy 94

4.11. La neuropathie radique 95

4.12. Les compressions médullaires lentes non traumatiques 95
4.12.1. Les myélopathies cervicarthrosiques 96
4.12.2. Autres causes de compressions médullaires lentes non traumatiques 97

4.13. La sclérose en plaques (SEP) 97

4.14. La myasthénie 98

4.15. Les polymyosites 99

IV. LES AUTRES FORMES DE LA MALADIE DES NEURONES MOTEURS 100

1. Syndromes considérés comme des variantes de la SLA pour certains, et comme des maladies séparées pour d'autres 100

1.1. Les atrophies musculaires spinales progressives de l'adulte 100

1.2. La paralysie bulbaire progressive de l'adulte 100

1.3. La sclérose latérale primitive 101

2. Formes particulières de la maladie des neurones moteurs 101

2.1. La SLA familiale 101

2.2. Associations SLA-démence et SLA-syndrome parkinsonien 102

2.3. Syndrome de Fazio-Londe 103

2.4. SLA et associations inhabituelles 103

V. DONNEES EVOLUTIVES - FACTEURS PRONOSTIQUES ? 105

1. Données évolutives 105

1.1. Modalités évolutives topographiques et rythmiques 105

1.2. Modalités évolutives cliniques 105

1.3. Durée de survie en dehors de la trachéotomie 106

2. Facteurs pronostiques ? 106

VI. DONNEES THERAPEUTIQUES 108

1. Traitement de fond 108

1.1. Un antiglutamate : le riluzole 108

1.1.1. Mécanisme d'action 108

1.1.2. Présentation et résultats des deux premiers essais cliniques pour le riluzole 109

1.1.2.1. Premier essai clinique 109

1.1.2.2. Deuxième essai clinique 110

1.1.3. Le riluzole (RILUTEK) : le premier traitement disponible pour la SLA 111

1.2. Perspectives thérapeutiques 111

1.2.1. Les facteurs neurotrophiques 112

1.2.1.1. Rôle des facteurs neurotrophiques 112

1.2.1.2. Les facteurs trophiques des motoneurones 113

1.2.1.3. Résultats des premiers essais cliniques : limites et perspectives 114

1.2.1.3.1. LE CNTF 114

1.2.1.3.2. L'IGF-1 115

1.2.1.3.3. Le BDNF 115

1.2.1.3.4. Conclusion 115

1.2.2. Thérapeutiques envisagées pour cibler les processus suspectés de la mort des motoneurones dans la SLA 116

1.2.2.1. Thérapeutique antiapoptotique 116

1.2.2.2. Thérapeutiques anti-oxydantes 119

1.2.2.3. Agents chélateurs du cuivre pour les formes familiales de SLA liées aux mutations du gène SOD_1 119

1.2.3. Conclusion 120

VI. DONNEES THERAPEUTIQUES 121

2. Prise en charge symptomatique 121

2.1. L'information au patient 121
2.1.1. Qui informe ? 121
2.1.2. Les préalables à l'information 122
2.1.3. L'information SLA 122
2.1.4. Qui informer ? 123
2.1.5. Conclusion 123

2.2. Le traitement des symptômes 123
2.2.1. Symptômes liés à une atteinte du motoneurone cortical 124
2.2.1.1. La spasticité 124
2.2.1.1.1. Mesures physiques 124
2.2.1.1.2. Traitements médicamenteux 124
2.2.1.2. Les symptômes pseudobulbaires 125
2.2.1.3. L'hypersalivation 125
2.2.2. Symptômes liés à une atteinte du motoneurone spinal 126
2.2.2.1. Les crampes 126
2.2.2.2. Les fasciculations 127
2.2.3. Symptômes généraux 127
2.2.3.1. La douleur 127
2.2.3.2. Anxiété et dépression 128
2.2.3.3. La constipation 129
2.2.3.4. Oedèmes et troubles vasomoteurs 130
2.2.3.4.1. Les troubles vasomoteurs 130
2.2.3.4.2. Les oedèmes 130
2.2.4. Gestes et médicaments à éviter 130

2.3. Rôle de la rééducation 131
2.3.1. Particularités cliniques de la SLA et éléments à prendre en charge en rééducation 131
2.3.1.1. Déficit moteur et atrophie musculaire 131
2.3.1.2. Douleurs et crampes musculaires 132
2.3.1.3. La spasticité 132
2.3.1.4. Les rétractions musculo-tendineuses 132
2.3.1.5. L'insuffisance ventilatoire 132
2.3.1.6. La fatigabilité 132

2.3.2. Eléments du bilan de rééducation et de réadaptation fonctionnelle dans la SLA 133

2.3.3. Principes généraux de la prise en charge en rééducation des différents aspects de la SLA 133
2.3.3.1. Déficit moteur et atrophie musculaire 133
2.3.3.2. La douleur : techniques antalgiques 134
2.3.3.3. La spasticité 134
2.3.3.4. Lutte contre les rétractions musculotendineuses et l'enraidissement en position vicieuse 134
2.3.3.5. La fonction ventilatoire 135
2.3.3.6. Retentissement fonctionnel : maintien de l'autonomie par le biais des orthèses de fonctions et des aides techniques 135

2.3.3.6.1. La marche 135
2.3.3.6.2. Le fauteuil roulant 136
2.3.3.6.3. La facilitation des prises 136
2.3.3.6.4. L'adaptation du domicile 136
2.3.3.6.5. Contrôle de l'environnement : rôle de l'ergothérapeute 136
2.3.3.7. Auto entretien et exercices physiques 137

2.3.4. Adaptation de la rééducation et de la réadaptation fonctionnelle selon le stade évolutif 137

2.4. Prise en charge orthophonique 139

2.4.1. Modalités de la rééducation orthophonique 139
2.4.2. Aides à la parole 140
2.4.3. Conseils techniques à l'alimentation 140

2.5. Prise en charge des troubles nutritionnels 141

2.5.1. La consultation spécialisée de diététique 142
2.5.2. La gastrostomie 142

2.6. Prise en charge respiratoire 143

2.6.1. Eléments de surveillance de la fonction respiratoire 144

2.6.2. Prise en charge des éventuels facteurs aggravants de la fonction respiratoire 145
2.6.2.1. Prise en charge des pathologies cardiorespiratoires pré-existantes à la SLA - Mesures de prévention 145
2.6.2.2. Prise en charge des causes extradiaphragmatiques d'aggravation de la fonction ventilatoire 145

2.6.3. La ventilation au masque 146

2.6.4. Trachéotomie avec ventilation assistée 147

2.7. Soins infirmiers et SLA 148

2.7.1. Les soins d'hygiène corporelle 148
2.7.2. Les soins de gastrostomie 149
2.7.3. Les problèmes de mobilisation 149
2.7.4. Conclusion 149

2.8. Prise en charge de la fin de vie 150

2.9. Rôle des associations 151

2.10. Conclusion 151

Deuxième partie :

ETUDE DU SUIVI SOUS TRAITEMENT PAR RILUZOLE A PROPOS DE 54 PATIENTS 152

I. PRESENTATION 153

1. Présentation de la population étudiée 153

2. Caractéristiques du suivi effectué pour notre étude 154

3. Objectif de notre étude 155

II. DESCRIPTIF DE LA POPULATION D'ETUDE PAR VARIABLE 156

1. L'âge à l'entrée dans l'étude 156

2. Le sexe 156

3. La forme clinique 156

4. Le début clinique 156

5. L'ancienneté du diagnostic 156

6. Antécédents familiaux de SLA 156

III. DUREE DE SURVIE EN MOIS POUR LES PATIENTS DECEDES AVANT 36 MOIS DEPUIS LE DEBUT DU TRAITEMENT 157

1. Moyenne de survie en mois depuis le début de traitement pour les 36 patients décédés avant 36 mois 157

2. Comparaison des moyennes de survie depuis le début de traitement pour chaque variable 157

2.1.Selon le sexe 158
2.2. Selon la forme clinique 158
2.3. Selon le début clinique 158
2.4. Selon l'ancienneté du diagnostic 159
2.5. Selon l'âge 160

3. Récapitulatif des résultats et interprétation 161

3.1. Tableau récapitulatif 161
3.2. Interprétation des résultats 161

IV. POURCENTAGE DE SUJETS VIVANTS A 36 MOIS DEPUIS LE DEBUT DU TRAITEMENT : ETUDE COMPARATIVE POUR CHAQUE VARIABLE 162

1. Selon le sexe 163

2. Selon la forme clinique 163

3. Selon le début clinique 164

4. Selon l'ancienneté du diagnostic 165

5. Selon l'âge 166

6. Récapitulatif des résultats et interprétation 168

6.1. Tableau récapitulatif 168

6.2. Interprétation des résultats 168

V. POURCENTAGE DE SUJETS AYANT PERDU 10 POINTS OU PLUS AU NIVEAU DE L'ECHELLE BULBAIRE EN 6 MOIS 169

1. Parmi les sujets décédés avant 36 mois 169

2. Parmi les sujets vivants à 36 mois 169

3. Comparaison des deux pourcentages 170

4. Conclusion 170

VI. POURCENTAGE DE SUJETS AYANT PERDU 10 POINTS OU PLUS AU NIVEAU DE L'ECHELLE FONCTIONNELLE DES MEMBRES EN 6 MOIS 171

1. Parmi les sujets décédés avant 36 mois 171
2. Parmi les sujets vivants à 36 mois 171
3. Comparaison des deux pourcentages 171
4. Conclusion 172

VII. CONCLUSION 173

BIBLIOGRAPHIE 174

ANNEXES 193

LISTE DES FIGURES

Figure 1	:	Neurotransmission normale du glutamate	45
Figure 2	:	Classification des récepteurs du glutamate	46
Figure 3	:	Structure schématique des trois protéines des neurofilaments	65
Figure 4	:	Les mécanismes de la dégénérescence motoneuronale dans la SLA peuvent impliquer une série d'altérations cellulaires faisant suite à un facteur primaire ou initiateur	74

LISTE DES ABREVIATIONS

- Ac anti CCVD : Anticorps anti canaux calciques voltage-dépendant.
- ADN : Acide désoxyribonucléique.
- Ag : Antigène.
- ALAT : Alanine amino-transferase.
- ASAT : Aspartate amino-transferase.
- AMPA : alpha-amino-3 hydroxyl - 5 méthyl - 4 isoxazole acide propionique.
- ARN_m : Acide ribonucléique messager.
- BDNF : Brain-derived neurotrophic factor.
- CCVD : Canaux calciques voltage-dépendant.
- CNTF : Ciliary neurotrophic factor.
- EAAT : Transporteur des acides aminés excitateurs.
- ELISA : Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay.
- EMG : Electromyogramme.
- IGF-1 : Insuline-like growth factor 1
- IgG : Immunoglobuline G
- kDa : kiloDalton.
- LCR : Liquide céphalorachidien.
- NF-L : Chaîne légère des neurofilaments.
- NF-M : Chaîne moyenne des neurofilaments.
- NF-H : Chaîne lourde des neurofilaments.
- NMDA : N-methyl-D-aspartate.
- p.m.n. : progressive motor neuronopathy.
- SLA : Sclérose latérale amyotrophique.
- SNC : Système nerveux central.
- SOD : Superoxyde dismutase.
- SOD_1 : Superoxyde dismutase cuivre-zinc.

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

INTRODUCTION

La Sclérose Latérale Amyotrophique est une affection dégénérative du système nerveux central, qui se caractérise par une dégénérescence progressive à la fois des motoneurones centraux et des mononeurones périphériques. Cette double atteinte est caractéristique de cette affection. Dans l'esprit de Jean-Martin CHARCOT qui en formalise la description il y a plus de 120 ans, cette affection se distingue par ses caractéristiques anatomocliniques, des atrophies spinales, qui touchent seulement les motoneurones périphériques, et des atteintes de la voie pyramidale qui entrainent une sclérose des cordons latéraux de la moelle, d'où le nom de Sclérose Latérale Amyotrophique ou Maladie de Charcot.

Son incidence apparait relativement uniforme à travers le monde et est en moyenne de 1,5 cas pour 100 000 habitants et par an, ce qui représente en France environ 800 nouveaux cas par an ou 2 nouveaux cas par jour. Celle-ci s'est accrue d'environ 40 % depuis ces trentes dernières années et ce, dans l'ensemble des pays industrialisés, pour des raisons actuellement inconnues, si ce n'est l'augmentation de la durée de vie. La SLA touche plus souvent l'homme que la femme et survient dans la majorité des cas entre 40 et 70 ans, avec un âge moyen de survenue de 61 ans. Il s'agit essentiellement d'une affection sporadique pour 90 à 95 % des cas. Il existe des formes familiales de la maladie, de transmission autosomique dominant, représentant 5 à 10 % des cas; les formes familiales reproduisent totalement le phénotype des formes sporadiques tant dans la forme clinique que dans la durée d'évolution.

Quelque soit sa forme de début, bulbaire ou spinale, la SLA se manifeste cliniquement par l'apparition de déficits moteurs irréversibles, concernant les muscles des membres, de la phonation, de la mastication, de la déglutition et de la respiration. Aux déficits moteurs, s'associent une atrophie musculaire, des fasciculations et un syndrome pyramidal. L'évolution est progressive, imprévisible, et conduit à des déficits multiples et finalement au

décès, habituellement par troubles respiratoires, dans un délai moyen de 36 mois.

Si l'origine de la SLA reste toujours actuellement une énigme, sa perception a changé progressivement durant ces vingts dernières années grâce à une meilleure compréhension des mécanismes de la mort cellulaire et grâce aux progrès effectués dans le domaine de la génétique. Un tournant important a été réalisé à la fois suite à la découverte d'une cause de SLA familiale, portant sur des mutations du gène codant pour l'enzyme superoxyde dismutase cuivre-zinc retrouvées dans 20 % des formes familiales, et également suite à la disponibilité début 1996 du premier médicament pour la SLA, le riluzole (RILUTEK), un antiglutamate permettant de modifier l'allure évolutive de la maladie. Ceci ouvre la voie vers de nouvelles perspectives thérapeutiques, même si l'étiologie de la SLA, probablement multifactorielle, reste inconnue jusqu'à présent.

Cependant, malgré ces avancées, la prise en charge symptomatique de chaque patient reste une priorité, et est essentielle afin de maintenir une indépendance fonctionnelle le plus longtemps possible, et de garantir une qualité de vie acceptable tout au long de l'évolution de la maladie.

Cette thèse comprend deux parties : la première partie effectue une mise au point sur les données actuelles de la SLA, et la seconde partie présente une étude effectuée dans le cadre du suivi sous traitement par riluzole de 54 patients atteints de SLA.

Première partie

LA SLA : DONNÉES ACTUELLES

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

L'intérêt épidémiologique de la SLA date du début des années 1950 suite à l'identification de deux foyers de forte incidence d'une forme particulière de la SLA associée à une maladie de Parkinson et/ou à une démence sur l'île de Guam dans le Pacifique et sur la péninsule de Kii au Japon (Tillema S, Wijnberg CJ, 1953 ; Garruto RM, Tanaghiara R, Gajdusek DC, 1985).

La SLA est une affection sporadique dans 90 à 95 % des cas, et familiale dans 5 à 10 % des cas, de transmission autosomique dominant. Aucune caractéristique clinique ne permet de différencier les deux formes.

Cependant, si l'origine familiale est clairement établie pour un petit nombre de cas de SLA, l'étiologie de la SLA sporadique reste une énigme malgré les nombreuses enquêtes épidémiologiques réalisées sur cette maladie.

Les données épidémiologiques développées dans ce chapitre concernent la forme sporadique de la maladie, la forme familiale sera considérée comme une forme particulière de la maladie et sera abordée dans le chapitre IV concernant les autres formes de la maladie des neurones moteurs.

1. Incidence - Prévalence - Mortalité

1.1. Incidence

1.1.1. Incidence et répartition géographique

Bien que beaucoup d'études montrent une apparente uniformité de l'incidence de la SLA à travers le monde avec un taux moyen compris entre 1 à 2 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an (Bodowick AR, Brody JA, 1973 ; de Pedro-Cuesta J, Litvan I, 1991), certaines études, toutefois, retrouvent des zones à forte incidence comme à Varland en Suède avec un taux d'incidence de 2,6 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an, et des zones à faible incidence comme à Poznan en Pologne avec un taux d'incidence de 0,22 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an. Aucune explication n'a pu être encore apportée face à ces foyers de plus forte incidence. Les chiffres les plus bas

du taux d'incidence peuvent être, par contre, une sous-estimation liée certainement à un recensement incomplet du nombre de cas (Lilienfeld DE, 1994).

1.1.2. Incidence selon le sexe

Le taux d'incidence de la SLA chez l'homme est supérieur à celui de la femme, avec un sexe ratio compris entre 1,1 et 2,09 selon les populations et après ajustement de l'âge. Cependant, cette proportion a tendance à diminuer quelque peu depuis les années 1960 (de Pedro-Cuesta J, Litvan I, 1991).

1.1.3. Incidence selon l'âge. Age de survenue

Pour l'homme et la femme, le taux d'incidence selon l'âge pour la SLA augmente avec l'âge jusque tard dans la vie (jusqu'à 70 ans et plus), puis se stabilise ou décroît (de Pedro-Cuesta J, Litvan I, 1991). Cependant, cette donnée évolutive reste contreversée puisqu'elle n'est pas retrouvée par tous, et pour certains, l'incidence de la maladie chez la personne âgée après 70 ans continue à augmenter linéairement avec l'âge (Lilienfeld DE, 1994).

L'âge moyen de survenue de la maldie est de 61 ans, la maladie survenant plus tard chez la femme (63 ans) que chez l'homme (58 ans) (Lilienfeld DE, 1994).

La répartition de l'âge de survenue de la maladie peut être établie ainsi:

- 80 % des cas surviennent entre 40 et 70 ans
- 10 % des cas surviennent avant 40 ans
- 10 % des cas surviennent après 70 ans (Bonduelle M, 1975).

1.1.4. Evolution de l'incidence

Une augmentation de l'incidence est constatée depuis les années 1960, de 40 % depuis 30 ans, et ce phénomène est commun à tous les pays industrialisés (de Pedro-Cuesta J, Litvan I, 1991). Aucune explication n'a pu être jusqu'à présent apportée à cette croissance de l'incidence, si ce n'est l'augmentation de la durée de vie.

1.2. Prévalence

La prévalence d'une maladie correspond au nombre de nouveaux cas observés à un moment donné pour 100 000 habitants. Elle est donc fonction de l'incidence et de la durée de survie de la maladie. La durée moyenne de survie pour la SLA est de 24 à 36 mois et par conséquent, la prévalence de la SLA correspond à 2 à 3 fois le taux d'incidence (Bodowick AR, Brody JA, 1973 ; Yoshida S, Mulder DW, Kurland LT, et al, 1986).

L'évolution de la prévalence depuis les années 1960 suit celle de l'incidence (Kurtzke JF, 1982 ; de Pedro-Cuesta J, Litvan I, 1991), puisque la durée de survie n'a pas évolué (Mortara P, Chio A, Rosso MG, et al, 1984 ; Kurtzke JF, 1982 ; Yoshida S, Mulder DW, Kurland LT, et al, 1986).

1.3. Mortalité

1.3.1. Taux de mortalité et répartition géographique

Il existe des variations géographiques des taux de mortalité selon les pays, avec des taux de mortalité de la SLA annuels ajustés à l'âge et pour 100 000 habitants compris entre 0,2 et 1,2 (Golberg ID, Kurland LT, 1962). On constate également des variations géographiques des taux de mortalité à l'intérieur même de nombreux pays (Bharucha NE, Schoenberg BS, Raven RH, et al 1983 ; Buckley J, Warlow C, Smith P, et al, 1983 ; Kondo K, 1979 ; Jokelainen M, 1976 ; Gunnarsson LG, Lindberg G, Sodorfelt B, et al, 1990 ; Kurtzke JF, 1982). Cependant, les variations géographiques retrouvées restent

des constatations puisqu'aucun facteur n'a été retrouvé permettant d'expliquer ces différences.

1.3.2. Evolution des taux de mortalité

Des rapports sur la mortalité de la SLA montrent une augmentation des taux de mortalité depuis les années 1960-1970 dans de nombreux pays (Durrleman S, Alperovitch A, 1989). Cette évolution des taux de mortalité suit celle de l'incidence et, mis à part un meilleur recensement des cas, aucun autre facteur n'a pu être mis en évidence pour expliquer cette croissance.

2. Facteurs de risque étiologiques

Un certain nombre de facteurs de risque étiologiques hypothétiques pour la SLA sporadique ont été étudiés dans un contexte épidémiologique.

2.1. Hypothèse virale

Le rôle possible d'un virus dans le développement de la SLA a été le centre d'intérêt de beaucoup d'études épidémiologiques. De nombreuses hypothèses virales ont été examinées, et particulièrement le virus de la poliomyélite antérieure aiguë pour son affinité pour les cellules de la corne antérieure de la moelle épinière (Johnson RT, Brooks BR, 1984 ; Mulder DW, Rosembaum RA, Layten DDJr, 1972). Les résultats de ces études sont variés et aucune certitude quant à une étiologie virale n'a été établie jusqu'à présent. La situation actuelle est résumée par Williams DB et Windebank AJ (1991) : *"peu de preuves sont disponibles pour soutenir la cause virale de la SLA, mais l'absence de preuve ne peut pas complètement exclure la possibilité que la dégénérescence du système moteur neuronal est une conséquence tardive d'une infection antérieure."*

2.2. Hypothèse génétique

Plusieurs hypothèses pour un rôle de la génétique dans l'étiologie de la SLA sporadique ont été proposées, comme la possibilité d'un gène autosomique dominant avec pénétrance variable (Mudler DW, Kurland MT, Offord KP, et al, 1986 ; Johnson WG, Morrone LC, Furman Y, 1988 ; Williams DB, Floate DA, Leicester J, 1988), ou bien encore l'exposition familiale à un agent environnemental. L'identification d'un marqueur génétique est restée infructueuse jusqu'à présent. D'autres ont proposé une susceptibilité génétique à un facteur environnemental, mais aucune anomalie biochimique génétiquement acquise n'a pu être identifiée dans la SLA sporadique (Lilienfeld DE, 1994).

Les différentes voies de recherche d'un facteur génétique dans la SLA sporadique n'ont toujours pas permis d'apporter une preuve pour un rôle de la génétique dans la SLA sporadique, mais cette hypothèse n'est pas pour autant écartée et suscite actuellement de nombreux travaux et notamment, depuis la découverte par Rosen DR et al. en 1993 de certains cas de SLA familiale liés à des mutations du gène codant pour l'enzyme superoxyde dismutase cuivre-zinc (Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al., 1993). De plus, la découverte récente de mutations du gène codant pour la chaîne lourde des neurofilaments des monoteurones dans quelques cas de SLA sporadique et non retrouvées dans les groupes témoins pourrait peut-être expliquer un petit nombre de SLA et être compatible avec l'hypothèse d'un rôle des neurofilaments dans la pathogénie de la SLA, mais le mécanisme induit par ces mutations n'a pas encore été élucidé (Figlewicz DA, Krizus A, Martinoli MG, et al, 1994).

2.3. Hypothèse d'une exposition à un toxique de l'environnement

Le rôle possible de toxiques de l'environnement dans le développement de la SLA est étudié depuis de nombreuses années et cherche à

mettre en évidence une association entre l'exposition à un toxique et la SLA. De nombreux métaux ont été incriminés comme le plomb, le mercure, l'aluminium, le sélénium, le manganèse, mais aucun n'est apparu comme facteur de risque pour la SLA. L'exposition à des produits chimiques utilisés dans l'agriculture, à des solvants dans certaines industries, ou à tout autre toxique industriel, est recherchée par les épidémiologistes, mais jusqu'à ce jour, aucun toxique n'est apparu clairement comme un facteur de risque de la SLA, mais suggère uniquement une association possible dans certaines études (Lilienfeld DE, 1994).

2.4. Le travail

Le travail a été aussi proposé comme un facteur de risque de la SLA (Bharucha NE, Schoenberg BS, Raven RH, et al, 1983 ; Hyser CL, Kissel JT, Mendell JR, 1987 ; Gunnarsson LG, Lindberg G, Sodorfelt B, et al, 1991). Des emplois spécifiques ont été associés à une augmentation du risque incluant les agriculteurs et les emplois demandant un important travail physique. Cependant, ces résultats ont été inconstamment retrouvés. Bien que le sexe ratio pour la SLA sporadique suggère des expositions professionnelles comme circonstance étiologique, l'uniformité de la maladie à travers le monde et le manque de concordance entre des expositions professionnelles spécifiques et le risque de SLA dans les analyses épidémiologiques, associés à des résultats inégaux des études d'observation, indiquent que l'exposition professionnelle probablement ne joue pas un rôle majeur dans le développement de la maladie.

2.5. Association SLA et antécédents médicaux

L'association d'antécédents médicaux avec la SLA a été étudiée pour essayer d'identifier de possibles facteurs de risque de la maladie (Gawel M, Zaiwalla Z, Rose FC, 1983 ; Felmus MT, Patten BM, Swanke J, 1976 ; Armon C, Kurland LT, O'Brien PC, et al, 1991). Cependant, malgré la considération d'un

large éventail d'antécédents médicaux incluant l'hypertension artérielle, les coronaropathies, l'obèsité, le diabète, les affections vasculaires cérébrales et périphériques, les pathologies thyroïdiennes, il n'y a eu que peu régulièrement d'associations positives avec la SLA. Actuellement, aucune relation entre la SLA et d'autres maladies n'a été établie, autres que celles liées apparemment au hasard.

2.6. Hypothèse d'un traumatisme

Des études épidémiologiques ont retrouvé une élévation du risque de SLA chez les patients ayant subi par le passé un traumatisme physique ou une opération chirurgicale (Kurtzke JF, Beebe GW, 1980 ; Kondo K, Tsubaki T, 1981 ; Kurtzke JF, 1982 ; de Pedro-Cuesta J, Litvan I, 1991). Cependant, ces résultats n'ont pas toujours été reproduits (Deapen DM, Henderson BE, 1986), et un traumatisme physique reste un facteur de risque hypothétique pour la SLA.

3. Conclusion

Le taux d'incidence moyen de la SLA est de 1 à 2 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an, et apparaît uniforme à travers le monde, malgré l'existence de variations selon les zones géographiques, sans que l'on ne puisse en donner d'explication.

Dans 80 % des cas, l'âge de survenue de l'affection se situe entre 40 et 70 ans, et les hommes ont plus de risque de développer la maladie que les femmes.

On constate une augmentation croissante de l'incidence depuis les années 1960, et ce, dans l'ensemble des pays industrialisés, et la mortalité par SLA suit la croissance de l'incidence.

Des études épidémiologiques ont analysé un certain nombre de facteurs de risque étiologiques hypothétiques pour la SLA, mais les résultats sont inégaux, et jusqu'à présent, il n'a été établi aucun facteur de risque pour la forme sporadique de la SLA, mise à part l'avancement dans l'âge et le sexe masculin.

II. MISE AU POINT SUR LES DONNÉES ÉTIOPATHOGÉNIQUES

1. Introduction

L'étiologie de la SLA reste actuellement une énigme, mise à part pour 20 % des formes familiales de la maladie où des mutations du gène codant pour l'enzyme superoxyde dismutase cuivre-zinc ont été mises en évidence et incriminées dans la pathogénie (Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al, 1993).

Toutes les données récentes suggèrent une origine probablement multifactorielle de la maladie et il apparaît donc que des agressions primitives différentes soient à l'origine du phénotype final de dégénérescence sélective des motoneurones centraux et périphériques caractérisant la SLA (Rothstein J.D., 1996).

La participation d'infections virales, d'anomalies hormonales, de facteurs environnementaux, de facteurs toxiques ou de métaux comme le plomb et le mercure dans la pathogénie de la SLA est étudiée depuis de nombreuses années, mais aucune preuve jusqu'à présent n'a permis d'apporter une réponse pour un rôle potentiel de ces différents facteurs dans le développement de la SLA (leigh P.N., 1994). Cependant, l'absence actuelle de preuve n'exclut pas une participation de l'un ou l'autre de ces facteurs dans la pathogénie de la SLA, et de nombreuses recherches dans ce sens sont toujours en cours.

Les connaissances sur la SLA ont particulièrement été rehaussées durant ces vingts dernières années grâce aux progrès effectués dans le domaine de la génétique, ainsi que par une meilleure compréhension des mécanismes conduisant à la mort cellulaire.

Actuellement, quatre hypothèses majeures tentent d'expliquer la dégénérescence sélective des motoneurones dans la SLA (Rothstein J.D., 1996). Il s'agit :

- des mutations du gène codant pour l'enzyme superoxyde dismutase cuivre-zinc, retrouvées dans 20 % des formes familiales ;

- de l'excitotoxicité du glutamate ;

- d'un mécanisme autoimmun ;

- d'un rôle des neurofilaments.

Ce chapitre va se consacrer à ces quatres principales hypothèses, de façon à montrer le cheminement qui a conduit chacune d'elles à être impliquée dans la dégénérescence des motoneurones.

Cependant, ces différents mécanismes ne sont probablement pas des processus indépendants, et nous envisagerons ensuite de quelle façon des liens peuvent être établis entre eux réalisant un processus cellulaire étroitement entrelacé ayant pour conséquence la dégénérescence motoneuronale.

Une dernière partie s'intéressera au processus apoptotique, ou de mort cellulaire programmée, qui pourrait être le ou un des mécanismes ultime de la mort des motoneurones dans la SLA.

2. Mutations du gène SOD_1 codant pour l'enzyme superoxyde dismutase cuivre-zinc

Une avancée capitale dans la compréhension de la SLA arrive avec la découverte récente que des cas de SLA familiale sont associés avec des mutations du gène SOD_1 qui code pour l'enzyme superoxyde dismutase cuivre-zinc (Rosen D.R., Siddique T., Patterson D., et al., 1993). De telles mutations sont retrouvées dans environ 20 % de l'ensemble des SLA familiales et environ 50 mutations différentes ont été rapportées jusqu'à présent. Il s'agit de façon prédominante de mutations qui échangent un acide aminé par un autre, et ces mutations représentent actuellement la seule cause primaire prouvée pour la SLA (Deng H.X., Hentati A., Tainer J.A. et al., 1993).

La première partie s'intéressera à l'enzyme SOD_1 normale d'un point de vue structurel et fonctionnel, puis sera envisagée la preuve du rôle

des mutations du gène SOD_1 dans la pathogénie de la SLA grâce aux modèles de souris transgéniques, et enfin une troisième partie abordera les mécanismes envisagés pour expliquer la toxicité de l'enzyme SOD_1 mutée pour les motoneurones.

2.1. Structure et fonctions des enzymes SOD_1 normales

Les enzymes superoxydes dismutases sont un groupe d'enzymes qui catalysent la conversion de l'anion superoxyde (O_2^-) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et en oxygène (O_2) ; donc, les enzymes SOD fournissent une défense cellulaire contre O_2^- produit par la respiration mitochondriale et par d'autres processus biochimiques et ses dérivés toxiques. Il existe trois isoformes de l'enzyme SOD chez l'homme :

- l'enzyme SOD cuivre-zinc cytosolique (SOD_1, CuZn SOD)
- l'enzyme SOD manganèse mitochondriale (SOD_2, Mn SOD)
- l'enzyme SOD extracellulaire (SOD_3, EC SOD).

Chaque enzyme est codée par un gène différent sur respectivement les chromosomes 21q21, 6q27 et 4 p. (Groner Y, Gieman-Hurwitz J., Dafri N., et al., 1986). Aucune anomalie dans les enzymes SOD_2 ou SOD_3 n'a été rapportée dans la SLA familiale.

L'enzyme SOD_1 est présente dans le cytoplasme de nombreuses cellules incluant les globules rouges, et est particulièrement abondante dans les neurones (Pardo C.A., XU Z., Borchelt D.R., et al., 1995). Chaque monomère SOD_1 est composé de 153 acides aminés, a un poids moléculaire de 16 kilodaltons et contient chacun un atome de cuivre et de zinc. Des dimères stables sont formés par des interactions hydrophobes solides entre deux monomères. L'anion superoxyde O_2^- est guidé de façon électrostatique vers un site actif contenant le cuivre à travers un canal chargé positivement. L'accès au site actif est limité par la taille et la charge du canal, ce qui favorise l'accès des petites molécules chargées négativement telles que O_2^- et exclut les molécules

chargées positivement ou de grande taille. La réaction dismutase se produit à vitesse rapide, en deux étapes de la façon suivante:

$$O_2^- + Enz - Cu^{++} + H^+ \rightarrow O_2 + Enz\ Cu^+ \quad (1)$$

$$\underline{O_2^- + Enz - Cu^{++} + H^+ \rightarrow H_2O_2 + Enz\ Cu^{++}} \quad (2)$$

$$2\ O_2^- + 2\ H^+ \rightarrow SOD_1 \rightarrow H_2O_2 + O_2 \quad (3)$$

(Tainer J.A., Hallewell R.A., Roberts V.R., et al., 1989 ; Getzoff E.D., Tainer J.A., Stempien M.M., et al., 1989).

En plus de l'activité dismutase, SOD_1 possède une activité peroxydase accessoire : H_2O_2, qui est le produit de la réaction dismutase, inactive SOD_1 (Hodgson E.K., Friedovich I, 1975). In vivo, l'activité peroxydase pourrait être significative devant la présence d'un excès de production de H_2O_2, pouvant résulter d'un excès brutal de molécules O_2^- (Yim M.B., Chock P.B., Stadtman E.R., 1993).

2.2. Preuve du rôle des mutations de l'enzyme SOD_1 dans la pathogénie de la SLA grâce aux modèles de souris transgéniques

Pour tester si les mutations du gène SOD_1 liées à certaines SLA familiales peuvent causer la maladie de façon dominante chez la souris, de multiples lignées de souris transgéniques furent produites, qui expriment différentes mutations du gène SOD_1. (Gurney M.E., Pu H., Chiu A.Y., et al., 1994).

Ces souris montrent le développement d'un déficit musculaire et d'une paralysie. Ces symptômes sont semblables à ceux des patients atteints de SLA, ils progressent rapidement et causent la mort à des vitesses variables selon les différentes lignées. L'étude pathologique des souris affectées confirme que la paralysie est due à la dégénérescence des motoneurones de la moelle épinière. (Dal Canto M.C., Gurney M.E., 1994).

Les analyses en microscopie électronique montrent une dégénérescence vacuolaire des motoneurones. Des vacuoles provenant du reticulum endoplasmique granuleux et des mitochondries à un stade précoce de la maladie furent observées. Les vacuoles remplacent progressivement les structures normales des motoneurones et l'appareil de Golgi est fragmenté. A un stade plus tardif, les mitochondries dégénèrent, et on retrouve parfois un dépôt fibrillaire dans les axones des motoneurones qui dégénèrent. A ce stade, une diminution substantielle du nombre de motoneurones se produit. Ces analyses montrent des différences comparé à l'atteinte des motoneurones dans la SLA humaine. En effet, la dégénérescence vacuolaire vue chez la souris n'est pas un élément reconnu dans la SLA sporadique ou familiale, et l'accumulation de neurofilaments dans le corps cellulaire et dans les axones proximaux, caractéristique dans la SLA humaine, n'est vue que quelque fois chez les souris transgéniques. Une explication plausible pour ces différences pourrait être globalement qu'il existe une accélération du processus pathologique chez les souris, résultant de niveaux élevés en protéines mutantes toxiques et entraînant une augmentation de la quantité d'altérations médiées par l'enzyme. (Dal Canto M.C., Gurney M.E., 1995).

Bien que ces différences neuropathologiques soient importantes à reconnaître, les souris transgéniques exprimant différentes mutations du gène SOD_1 retrouvées dans certains cas de SLA familiale, développent cliniquement une symptomatologie semblable à celle de la SLA liée à une dégénérescence des motoneurones de la moelle épinière, et apportent donc la preuve que ces mutations participent au développement de la maladie chez l'homme.

2.3. Mécanismes envisagés pour expliquer la toxicité de l'enzyme SOD_1 mutée pour les motoneurones

Initialement, on a supposé que la maladie était liée à une perte ou à une augmentation de l'activité dismutase de l'enzyme SOD_1 mutée. Cependant, l'absence de l'enzyme SOD_1 chez les souris homozygotes par délétion du gène SOD1 ne cause pas la maladie des motoneurones (Reaume A.G., Sosa P.A. de, Kulkarni S., et al., 1996), et aucune délétion du gène SOD_1 n'a été décrite chez les patients ayant une SLA familiale. De même, des lignées de souris exprimant l'enzyme SOD_1 normale à des niveaux d'activité élevée n'ont pas développé la maladie des motoneurones (Gurney M.E., Pu H., Chiu A.Y., et al., 1994).

Par la suite, des études de souris transgéniques exprimant la mutation humaine ont apporté l'hypothèse que la maladie des motoneurones est causée par un gain de fonction par la mutation du gène SOD_1. Le gain d'une nouvelle propriété a été favorisé entre autre par l'identification de mutations SOD_1 gardant une activité dismutase normale, telles que la mutation Asp 90 Ala (Andersen P.M., Nilson P., Ala-Hurula V., et al., 1995).

Plusieurs hypothèses ont donc été proposées pour tenter d'expliquer l'activité toxique de l'enzyme SOD_1 mutante :

– une de ces hypothèses serait que le site catalyseur du cuivre de l'enzyme SOD_1 deviendrait plus accessible aux peroxynitrites ($ONOO^-$) pour former des radicaux conduisant à la nitration de la tyrosine sur les protéines, responsable d'altérations des protéines (Beckman J.S., Chen J., Crow J.P., Ye Y.Z., 1994) ;

cependant, la nitration de protéines tyrosine des SLA familiales humaines ou des SLA familiales des souris transgéniques n'a pas été démontrée ;

- une autre hypothèse serait que les enzymes SOD_1 mutantes pourraient agir comme des peroxydases qui catalyseraient la formation de radicaux hydroxyls à partir du peroxyde d'hydrogène (Yim M.B., Chock P.B., Stadtman, E.R., 1990 ; Yim M.B., Kang J.H., Yim H.S. et al., 1996). Ce radical hydroxyl pourrait avoir trois actions potentielles :

- il pourrait agir avec un des sites actifs de l'enzyme SOD_1 conduisant à son inactivation ;

- il pourrait interagir avec d'autres molécules de l'enzyme ;

- il pourrait réagir avec de petits anions à l'intérieur du site actif du canal et produire des radicaux libres
(Yim M.B., Chock P.B., Stadtman E.R., 1993).

Il n'existe pas encore in vivo de rapports pour chacune des propriétés toxiques supposées. Cependant, les souris transgéniques fournissent des modèles puissants pour tester ces hypothèses, et pour identifier les protéines de membrane qui sont ciblées par l'enzyme SOD_1 mutante. De nombreuses études sont actuellement en cours dans ce sens.

2.4. Conclusion

L'identification de mutations du gène codant pour l'enzyme SOD_1 dans la SLA familiale a ouvert un nouveau domaine de recherche dans la pathogénie de la SLA. Les modèles de souris transgéniques ont prouvé que des propriétés toxiques de l'enzyme mutante SOD_1 causent la mort sélective des motoneurones, et des changements vacuolaires inattendus dans les motoneurones ont été montrés dans ces modèles, apparemment dérivés de la dégénérescence des mitochondries.

Même si actuellement les mécanismes conduisant à la mort sélective des motoneurones ne sont pas élucidés, ces modèles de souris transgéniques représentent un système expérimental puissant pour déchiffrer

ces mécanismes et également pour entreprendre des interventions thérapeutiques.

3. Hypothèse d'excitotoxicité du glutamate

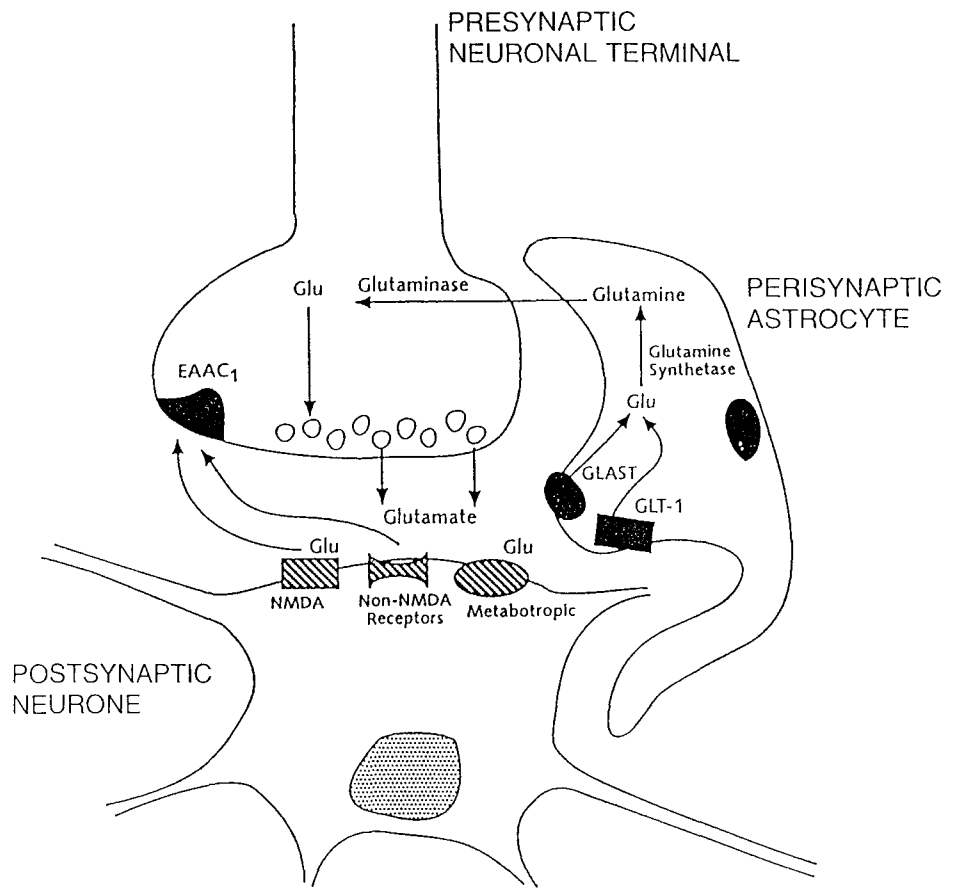
Des recherches durant le passé ont montré que le glutamate, un acide aminé excitateur, est un neurotransmetteur principal du système nerveux des mammifères. L'intérêt dans la SLA est la probabilité que le glutamate est un important neurotransmetteur dans plusieurs voies du système nerveux moteur humain, incluant le tractus corticospinal, les voies d'excitation interneuronales dans la moelle épinière et les voies associées corticospinales (Storm - Mathisen J., Otterson O.P. ; 1988).

L'activation anormale des récepteurs du glutamate est actuellement une des principales candidates comme chemin final pour la mort des motoneurones dans SLA. Nous aborderons ici les différentes approches permettant de mieux comprendre ce mécanisme d'excitotoxicité et comment ce dernier peut être appliqué à une maladie neurodégénérative telle que la SLA.

3.1. Neurotransmission normale du glutamate

3.1.1. Le cycle du glutamate (Figure 1)

Figure 1 : Neurotransmission normale du glutamate
(Shaw P.J., Ince P.G. ; 1997)



Dans des conditions normales, lorsque la terminaison présynaptique du neurone est dépolarisée, le glutamate est libéré par un processus calcium-dépendant. Le glutamate ainsi libéré diffuse d'un côté et de l'autre de la fente synaptique où il peut activer des récepteurs spécifiques, situés sur le neurone

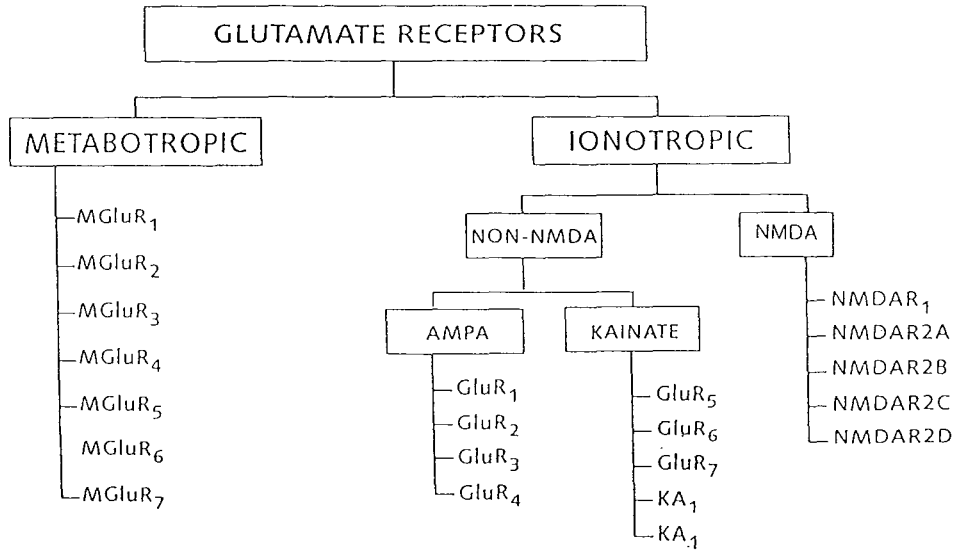
post-synaptique, qui permettent normalement l'entrée de Na^+, également de Ca^{++} et de protéines G couplées à certains récepteurs. Le signal excitateur se termine par la recapture active du glutamate de l'environnement synaptique et extracellulaire par des protéines transporteuses du glutamate, localisées sur l'astrocyte périsynaptique et le neurone terminal présynaptique. Le glutamate synaptique est transporté dans l'astrocyte où il est converti en glutamine par l'enzyme glutamine synthétase. La glutamine se retrouve ensuite au niveau du neurone terminal où elle est reconvertie en glutamate par l'action enzymatique de la glutaminase.

Le transport du glutamate est un processus couplé au Na^+ et au K^+, et qui est capable de concentrer le glutamate intracellulaire 10 000 fois plus que dans l'environnement extracellulaire (Nicholls DG, Attwell D, 1990 ; Kanner BI, Schuldiner S, 1987).

Le cycle glutamate-glutamine représente donc un mécanisme important pour réapprovisionner les niveaux de glutamate neurotransmetteur à l'intérieur des terminaisons neuronales (Laak JH, Slyngstad TA, Haug F-MS, Ottersen OP, 1995).

3.1.2. Données sur les récepteurs post-synaptiques spécifiques du glutamate (Figure 2)

Figure 2 : Classification des récepteurs du glutamate
(Shaw PJ, Ince PG ; 1997).



Ils sont traditionnellement classifiés en deux catégories principales : les récepteurs à tropisme ionique liés aux canaux ioniques et les récepteurs à tropisme métabolique, qui sont couplés à des protéines G, celles-ci ayant une fonction de deuxième messager.

Les récepteurs à tropisme ionique sont divisés en trois sous-types par rapport à leur spécificité pharmacologique pour leurs agonistes spécifiques :

– les récepteurs N-methyl-D-aspartate ou NMDA

– les récepteurs non NMDA, comprenant deux sous-groupes :

- les récepteurs AMPA (alpha-amino-3 hydroxyl-5 methyl-4 isoxazole acide propionique)

- les récepteurs Kainate (Hollmann M, Heinemann S, 1994).

Quatorze gènes ont été identifiés qui codent pour les différentes sous-unités des récepteurs au glutamate à tropisme ionique (Boulter J, Hollmann M, O'Shea-Greenfield A, et al, 1990 ; Kutsuwada T, Kashiwahuchi N, Mori H, et al, 1992). In vivo, chaque récepteur au glutamate à tropisme ionique est considéré être composé de 4 ou 5 sous-unités arrangées comme des hétéro au homo-oligomères. Leurs propriétés fonctionnelles, incluant par exemple la perméabilité ionique, dépend de la combinaison des sous-unités des récepteurs exprimés (Sommer B, Seeburg PH, 1992). Aussi, l'existence de multiples sous-unités de gènes et les variations de l'assemblage des sous-unités des récepteurs in vivo contribuent à la diversité des récepteurs (Sommer B, Keinanen K, Verdoorn T, et al, 1990). Le nombre potentiel de sous-types différents de récepteurs au glutamate à tropisme ionique qui peut résulter de la combinaison de la production de gènes connus et de leur codage variable est donc très large, et il semble assez concevable qu'une population donnée de neurones à l'intérieur du SNC, tels que les motoneurones, sera caractérisée par un profil moléculaire relativement unique de récepteurs au glutamate. Dans ce sens, des données ont commencé à émerger sur la structure fine moléculaire des récepteurs au glutamate des motoneurones humains, et particulièrement sur les récepteurs AMPA composés de quatre sous unités qui sont $GluR_1$, $GLuR_2$, $GLuR_3$ et $GLuR_4$ (Figure 2). Des études retrouvent un profil

relativement distinct des récepteurs AMPA des motoneurones humains avec un manque d'expression de la sous-unité $GLuR_2$ (Williams TL, Day NC, Ince PG, et al, 1997). Ceci, comme nous le verrons plus loin, pourrait potentiellement expliquer la vulnérabilité sélective des motoneurones à l'excitotoxicité du glutamate.

3.1.3. Données sur les transporteurs du glutamate

(Figure 1)

Quatre transporteurs d'amino-acides excitateurs humains (EAAT) ayant une haute affinité pour le glutamate ont été identifiés dans le système nerveux central. Il s'agit de :

- $EAAT_1$ (ou GLAST), spécifique des astrocytes et ayant une localisation préférentielle dans le cortex cérébelleux
- $EAAT_2$ (ou GLT-1), spécifique des astrocytes
- $EAAT_3$ (ou $EAAC_1$), spécifique des neurones
- $EAAT_4$, spécifique des neurones et ayant une localisation restreinte au niveau du cortex cérébelleux

(Rothstein JD, Martin L, Levey AI, and al, 1994 ; Lebre KP, Levy LM, Ottersen OP, and al, 1995).

3.2. Théorie d'excitotoxicité du glutamate

L'activation anormale des récepteurs au glutamate est l'une des principales hypothèses actuelles comme voie finale pour la mort des motoneurones dans la SLA.

Les travaux de Lucas DR et Newhouse JP en 1957 ont montré les premiers que le glutamate peut avoir des effets létaux sur les neurones du système nerveux central. Par la suite, le terme "exitotoxicité fut invoqué pour décrire les changements dégénératifs des neurones résultant de l'exposition au glutamate et aux amino-acides excitateurs analogues (Olney JW, 1978).

Les mécanismes moléculaires de l'atteinte neuronale causée par stimulation excessive des récepteurs au glutamate ont commencé à être élucidés, et il est maintenant clair que le glutamate peut être toxique pour les neurones de différentes façons, qui sont détaillées ici.

3.2.1. Excitotoxicité aiguë classique

Des études sur des neurones en culture ont montré que l'excès aigu de glutamate peut conduire à la dégénérescence neuronale. Typiquement, cette dégénérescence est nécrotique, caractérisée par un gonflement cellulaire et une vacuolisation des mitochondries et du reticulum endoplasmique. De façon occasionnelle, l'excès aigu de glutamate peut également provoquer une dégénérescence neuronale de type apoptotique. Ce processus peut se produire aussi bien par l'activation des récepteurs au glutamate NMDA ou non NMDA. L'activation excessive des récepteurs au glutamate entraîne un afflux excessif d'ions Ca^{++} à l'intérieur de la cellule, directement à travers les canaux à tropisme ionique des récepteurs au glutamate et à travers les canaux calciques voltage-dépendant suite à la dépolarisation du neurone. L'excès de Ca^{++} intracellulaire active une cascade d'évènements biochimiques cytotoxiques incluant l'activation inappropriée de plusieurs systèmes enzymatiques. Ces processus peuvent blesser le neurone à la fois directement et à travers la production de radicaux libres (Choi DW, 1988).

3.2.2. Excitotoxicité secondaire ou faible

Suite aux observations de Novelli A et al (1988), l'excitotoxicité peut être vue non seulement comme un mécanisme primaire de la maladie, mais également comme un phénomène secondaire déclenché par des troubles du statut énergétique du neurone. En effet, de nombreuses études ont documenté la capacité de concentrations normales en glutamate à devenir neurotoxique lorsqu'un neurone est métaboliquement compromis (Beal MF, Hyman BT, Koroshétz W, 1993).

Ce mécanisme pourrait conduire à l'activation toxique des récepteurs au glutamate sans qu'il n'existe d'anomalies dans le niveau de glutamate ou d'altération des récepteurs au glutamate. Il pourrait également expliquer la relative spécificité anatomique de la SLA, et une large variété d'anomalies primaires dans la physiologie du neurone moteur pourrait conduire à une susceptibilité aux effets toxiques du glutamate (Beal MF, 1993).

3.2.3. Inhibition du transport de la cystine

Récemment, il a semblé que le glutamate pourrait avoir un effet toxique indirect faisant suite à la déplétion de la glutathione intracellulaire (Murphy TH, Miyamoto M, Sastre A et al, 1989).

Les transporteurs de la cystine transportent cette dernière dans la cellule et transportent également le glutamate en dehors de la cellule, la force produite pour cet échange résultant du gradien en glutamate. La cystine et le glutamate sont en compétition pour le lien au transporteur et une élévation extracellulaire de glutamate conduit à une diminution du transport de la cystine à l'intérieur de la cellule. Hors, la cystine est un précurseur vital de la glutathione intracellulaire qui protège la cellule des agressions oxydatives, et qui a également un effet direct sur l'excitotoxicité neuronale par un effet sur la ductance K^+ (Meister A, Anderson ME, 1983).

3.2.4. Production de radicaux libres

L'activation des récepteurs au glutamate est une des principales voies de production de radicaux libres à l'intérieur des neurones, par l'activation calcium dépendant de systèmes enzymatiques. L'action des radicaux libres peut conduire à des atteintes cellulaires multiples et à la mort de la cellule, par altération de la constitution des protéines, des lipides et de l'ADN, avec détérioration de la fonction des macromolécules essentielles de la cellule (Pellegrini-Giampietro DE, 1994).

3.2.5. Excitotoxicité chronique

De nombreuses preuves expérimentales ont montré que des mécanismes excitotoxiques peuvent potentiellement produire une pathologie chronique neurodégénérative, ce qui conforte l'hypothèse excitotoxique pour une maladie telle que la SLA (Whetsell WO, Schwartz R, 1989 ; Susel Z, Engher TM, Kuo S, Chase TN, 1991 ; Rothstein JD, Lin L, Dykes-Hoberg M, Kuncl RW, 1993).

3.3. Preuves du dysfonctionnement du système neurotransmetteur du glutamate dans la SLA

3.3.1. Niveaux en acides aminés dans les tissus du SNC et dans le LCR des patients atteints de SLA

Plusieurs travaux ont montré une diminution significative des niveaux de glutamate dans plusieurs régions du SNC de patients atteints de SLA. (Plaitakis A, Constantakakis E, Smith J, 1988 ; Tsai G, Stauch-Slusler B, Sim L, et al, 1991). Des diminutions des niveaux d'aspartate, de N-acetyl-aspartyl-glutamate et de N-acetylaspartate dans la moelle épinière de patients atteints de SLA ont aussi été rapportées (Tsai G, Stauch-Slusler B, Sim L, et al, 1991). Ces premières constatations ont conduit à l'hypothèse qu'il existe peut-être une défaillance sous-jacente dans le métabolisme, le transport ou le stockage du glutamate dans la SLA.

D'autres travaux ont montré une augmentation en moyenne trois fois plus élevée des niveaux de glutamate et d'aspartate dans le LCR des patients atteints de SLA comparé aux cas témoins à âge égal (Shaw PJ, Forrest V, Ince PG et al, 1995). Cependant, toutes les études ne confirment pas cette augmentation (Perry TL, Krieger C, Hansen S, Eisen A, 1990). Une étude récente indique que l'élévation du glutamate est seulement présente chez approximativement 30 % des patients atteints de SLA et donc ces anomalies ne

concerneraient en fait qu'un sous-ensemble de patients atteints de SLA (Shaw PJ, Forrest V, Ince PG et al, 1995).

Une première hypothèse a proposé que l'augmentation extracellulaire du glutamate et de l'aspartate pouvait être secondaire à la dégénérescence des motoneurones, mais dans ce cas, d'autres acides aminés ayant une grande concentration intracellulaire pourraient de la même façon être retrouvés dans le LCR à des niveaux plus élevés, ce qui n'a pas été observé.

Une deuxième hypothèse propose que l'élévation sélective à la fois de l'aspartate et du glutamate dans le LCR des patients atteints de SLA pourrait être due à une déficience des transporteurs du glutamate. En effet, le glutamate et l'aspartate sont retirés de l'espace extracellulaire par les mêmes protéines transporteuses et sont ensemble transportés sélectivement par les transporteurs du glutamate.

3.3.2. Anomalies du transport du glutamate dans la SLA

La fonction transport du glutamate a été tout d'abord évaluée en mesurant l'accumulation de glutamate radio-marqué dans des préparations de tissus post-mortem de patients atteints de SLA. Une perte importante du transport glutamate fut observée seulement dans le cortex moteur et dans la moelle épinière, régions les plus affectées neuropathologiquement dans la SLA. (Rothstein JD, Martin LJ, Kuncl RW, 1992 ; Shaw PJ, Chinnery RM, Ince PG, 1994).

Suite à la détermination de trois transporteurs du glutamate humains, $EAAT_1$, $EAAT_2$, $EAAT_3$ en 1992, des anticorps furent utilisés pour évaluer la nature du défaut du transport du glutamate dans le tissu neuronal de patients atteints de SLA. Des régions multiples du cerveau et de la moelle épinière furent évaluées pour chaque sous-type de transporteur du glutamate. Aucun changement dans le sous-type neuronal $EAAT_3$ et dans le sous-type astroglial $EAAT_1$ n'a été retrouvé mais une diminution des protéines immunoréactives pour le sous-type astroglial $EAAT_2$ dans le cortex moteur et dans la moelle épinière des patients atteints de SLA a été constatée, mais pas

dans d'autres régions du cerveau (Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI et al, 1995). Ces constatations suggèrent clairement qu'une anomalie majeure de la neurotransmission du glutamate peut exister dans la SLA. la raison de la perte sélective du transporteur astroglial $EAAT_2$ dans le cortex moteur et dans la moelle épinière des patients atteints de SLA est actuellement inconnue et il n'a pas été établi que l'anomalie du transport du glutamate est un facteur pathogénique primaire. Cependant, plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer la détérioration sélective du transporteur $EAAT_2$ dans la SLA et comportent :

- une dérégulation faisant suite à la détérioration des motoneurones ;

- une diminution de l'expression du gène par un défaut du processus de transcription (ARNm) ;

- un défaut de translation de l'ARNm ;

- des mécanismes post-translationnels (par exemple : une agression oxydative) ;

- un point de mutation conduisant à la diminution de la stabilité de la protéine.

(Rothstein JD, 1996).

Un modèle expérimental utilisant des cultures de moelle épinière organotopique a permis de montrer que le blocage chronique du transport du glutamate in vitro conduit à une augmentation du glutamate extracellulaire, peut-être analogue à l'augmentation du glutamate dans le LCR de certains patients atteints de SLA, et à une détérioration lente sélective des motoneurones (Rothstein JD, Jin L, Dykes-Hoberg M, Kuncl RW, 1993). De plus, il a été montré que le "knockout" des transporteurs du glutamate astrogliaux $EAAT_1$ et $EAAT_2$ en utilisant l'administration chronique d'un oligonucléotide anti-sens in vivo, chez le rat, entraîne une augmentation des niveaux extracellulaires du glutamate, des changements cellulaires excitotoxiques neurodégénératifs et une paralysie progressive (Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA et al, 1996).

En résumé, l'ensemble de ces études apporte une preuve convaincante qui suggère un rôle central pour les transporteurs de la glie dans le maintien du glutamate extracellulaire et dans l'excitotoxicité. Par ailleurs, le syndrome moteur qui se développe chez le rat suite à laperte des transporteurs gliaux apporte une preuve supplémentaire suggérant un lien entre un dysfonctionnement des transporteurs du glutamate et la dégénérescence des motoneurones.

3.3.3. Etudes expérimentales

De nombreuses études expérimentales ont apporté la preuve que les agonistes des récepteurs glutamate peuvent contribuer à la destruction des motoneurones.

Par exemple, l'injection intrathécale d'un agoniste des récepteurs du glutamate chez la souris provoque préférentiellement une altération des cellules de la corne antérieure et induit à l'intérieur des cellules la formation anormale de neurofilaments phosphorylés, anomalie du cytosquelette qui a été documentée dans la SLA. (Hugon J, Vallat JM, 1990).

Une autre expérimentation a consisté à maintenir une moelle épinière de rat dans des conditions d'inhibition chronique de recapture du glutamate ; une toxicité pour les motoneurones s'est produite avec un temps d'évolution subaigu (Rothstein JD, Jin L, Dykes-Hoberg M, Kuncl RW, 1993). Dans cette expérimentation, des agents thérapeutiques ont été évalués pour leurs effets neuroprotecteurs des motoneurones. Il semble que les substances qui inhibent la libération du glutamate, qui bloquent la synthèse du glutamate ou qui agissent comme des agonistes des récepteurs du glutamate non NMDA sont des agents qui sont le plus potentiellement neuroprotecteurs, et certains antioxydants ou inhibiteurs de la synthèse des oxydes nitriques peuvent aussi exercer un effet modeste neuroprotecteur (Rothstein JD, Kuncl RW, 1995).

3.3.4. Excitotoxines exogènes

Des excitotoxines exogènes ont été impliquées dans l'étiologie de formes spécifiques de dégénérescence du système nerveux moteur humain, et ceci a conduit à la suggestion qu'un mécanisme similaire excitotoxique pouvait être à la base de la SLA. Ceci a été le cas pour une forme particulière de SLA dans les îles du Pacifique Ouest associée à une démence et à un syndrome parkinsonien, et ayant un taux d'incidence particulièrement élevé. Jusque récemment, une des principales hypothèses était que la neurotoxicité pouvait résulter de l'utilisation de farine de graines de cycade, graines faisant partie de l'alimentation traditionnelle de ces îles (Spencer PS, Nunn PB, Hugon J, et al, 1987). Un des constituants des graines de cycade est le B-N-methyl-amino-L-alanine (BMAA), un acide aminé excitateur capable d'activer plusieurs types de récepteurs glutamate. Cependant, une preuve récente suggère que le BMAA agissant comme une excitotoxine n'est probablement pas la cause de la maladie humaine (Duncan MW, Steele JC, Kopin IJ, Markey SP, 1990). Une des hypothèses actuelles suggère le rôle d'un déficit chronique depuis la naissance en calcium, magnésium, zinc, conduisant à une absorption excessive de cations bivalents, accélérant la dégénérescence neuronale à médiation oxydative, ceci dans une population génétiquement susceptible (Chen KM, 1995).

3.3.5. Etudes tomographiques par émission de positons

Cet examen permet de mesurer dans le cerveau le débit sanguin local et également la consommation d'oxygène et de glucose. On obtient ainsi un reflet du couplage entre perfusion et métabolisme.

Des mouvements d'un membre supérieur entraînent des anomalies (flux cérébral augmenté) dans le cortex controlatéral chez les patients atteints de SLA comparés aux cas contrôles ; dans le groupe SLA, il existait significativement une plus grande activité dans plusieurs aires corticales, impliquant l'activité inappropriée des neurones du tractus pyramidal. Ceci suggère donc l'existence d'un déséquilibre entre excitation et inhibition de la

neurotransmission dans le cortex des patients atteints de SLA (Kew JJM, Leigh PN, Playford ED, et al, 1993).

3.3.6. Etudes neurophysiologiques

La stimulation magnétique transcraniale du cortex moteur a montré des anomalies dans une proportion de patients atteints de SLA, indiquant la présence d'une hyperexcitabilité des motoneurones chez ces patients (Eisen A, Pant B, Stewart H, 1993 ; Mills KR, 1995).

3.3.7. Modulation thérapeutique de la neurotransmission du glutamate

Une molécule, le riluzole, a montré des effets neuroprotecteurs dans les modèles expérimentaux de la maladie neurodegénérative aiguë et chronique, par inhibition de la libération du glutamate. (Estevez AG, Stutzmann JM, Barbeito L, 1995 ; Stutzmann JM, Doble A, 1994). Le riluzole interfère avec la neurotransmission du glutamate pré et post-synaptique par un mécanisme d'action complexe concernant le blocage des canaux Na^+, le flux ionique à travers les canaux NMDA et probablement aussi l'interaction avec les protéines G (Hubert JP, Delumeau JC, Glowinski J, et al, 1994).

Deux essais cliniques ont montré des effets bénéfiques du riluzole en terme d'amélioration de la survie des patients atteints de SLA (Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V and the ALS / Riluzole Study Group, 1994 ; Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V, for the Amyotrophic Lateral Sclerosis / Riluzole Study Groupe II, 1996), ce qui a conduit le riluzole (RILUTEK) a être le premier médicament pour le traitement de la SLA, mis sur le marché en Europe et aux Etats-Unis dès 1996.

3.4. Vulnérabilité sélective des motoneurones

Pour être plausible, l'hypothèse d'excitotoxicité du glutamate dans l'atteinte des motoneurones doit expliquer comment ceux-ci peuvent être endommagés sélectivement par une altération du système de la neurotransmission du glutamate, étant donné le fait que les récepteurs des aminoacides excitateurs sont largement distribués au travers du SNC.

En relation avec la toxicité du glutamate, deux caractéristiques moléculaires spécifiques des motoneurones humains ont été identifiées, qui pourraient rendre ce groupe de cellules excessivement susceptible aux évènements toxiques médiés par le calcium faisant suite à l'activation des récepteurs du glutamate :

- Première caractéristique : la basse expression de la sous-unité $GLuR_2$ des récepteurs du glutamate AMPA des motoneurones humains.

(Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI et al, 1995).

Les récepteurs du glutamate AMPA des motoneurones sont composés de quatre sous-unités qui sont $GLuR_1$, $GLuR_2$, $GLuR_3$ et $GLuR_4$ (Figure 2). Une basse expression de la sous-unité $GLuR_2$, mais pas pour les autres sous-unités, a été retrouvée pour les motoneurones. La sous-unité $GLuR_2$ a un rôle très important dans la détermination de la perméabilité du calcium des récepteurs AMPA. Aussi, le manque d'expression de $GLuR_2$ des motoneurones humains, et la perméabilité probable des récepteurs AMPA qui en résulte, pourrait potentiellement rendre ce groupe de cellules vulnérable à l'atteinte excitotoxique par l'augmentation de l'afflux calcique durant l'activation des récepteurs AMPA du glutamate (Brorson JR, Manzolillo PA, Gibbons SJ, Miller RJ, 1995).

- Deuxième caractéristique : les protéines parvalbumine et calbindine D 28 K fixant le calcium, ne sont pas exprimées dans les motoneurones humains.

(Ince PG, Stout N, Shaw PJ, et al, 1993).

Ces protéines tamponnent le calcium intracellulaire et peuvent jouer un rôle important dans la protection des neurones des atteintes médiées par le calcium faisant suite à l'activation des récepteurs du glutamate.

Ces deux caractéristiques moléculaires peuvent, en combinaison, rendre les motoneurones humains particulièrement vulnérables à la toxicité du calcium faisant suite à l'activation des récepteurs AMPA du glutamate. Aussi, une explication plausible commence à émerger par laquelle des anomalies de la neurotransmission du glutamate dans la SLA peuvent causer l'atteinte sélective des motoneurones.

4. Hypothèse auto-immune

4.1. Développement de l'hypothèse auto-immune pour la SLA sporadique

L'hypothèse auto-immune pour la SLA sporadique a été développée initialement devant l'existence d'une augmentation de l'incidence pour certaines maladies auto-immunes, principalement thyroïdiennes, chez les patients atteints de SLA sporadique ou chez leurs parents du premier degré (Appel SH, Stockton-Appel V, Stewart SS, 1986), et également face à la découverte fréquente d'une paraprotéinémie ou d'une gammapathie monoclonale dans le sérum de patients atteints de SLA sporadique (Meininger V, Duarte F, Binet S, et al, 1990 ; Younger DS, Rowland LP, Latov N, et al, 1990).

De plus, l'identification post-mortem de dépôts de complexes immuns, extracellulaires, à la jonction neuromusculaire, dans la moelle épinière et dans le cortex moteur de patients atteints de SLA sporadique (Donnenfeld H, Kascsak RJ, Bartfeld H, 1984), ainsi que l'internalisation d'IgG dans les compartiments extralysosomials à l'intérieur des motoneurones à un stade final de la maladie (Engelhardt JI, Appel SH, 1990), suggèrent une association possible entre les IgG et la dégénérescence des motoneurones dans certains cas de SLA sporadique.

D'autres observations retrouvent des infiltrats mononucléaires significatifs dans la moelle épinière de 80 % des patients atteints de SLA

sporadique, avec la présence de nombreux lymphocytes dans le tractus corticospinal et dans les cornes antérieures de la moelle épinière, principalement des lymphocytes T cytotoxiques. Par ailleurs, une aggrégation microgliale a été observée autour des motoneurones qui dégénèrent dans la moelle épinière de patients atteints de SLA sporadique à un stade avancé, sans savoir si cette microglie est activée pour participer à la mort des motoneurones ou est simplement impliquée dans le transfert d'éléments conduisant à la dégénérescence motoneuronale (Engelhardt JI, Tajti J, Appel SH, 1993).

Face à ces nombreuses constatations, l'hypothèse d'un mécanisme auto-immun participant au développement de SLA sporadique a été posée, et des modèles animaux de la maladie du motoneurone à médiation immune ont été créés.

4.2. Modèles animaux de la maladie du motoneurone à médiation immune

Comme support pour un rôle potentiel de l'auto-immunité dans la pathogénie de la SLA, deux modèles distincts de porcs de Guinée ont été développés.

Le premier modèle porte sur l'immunisation de porcs de Guinée par une préparation purifiée de neurones moteurs de moelle épinière de bovins présentant une faiblesse progressive des membres antérieurs. Ce modèle est caractérisé par la dégénérescence des motoneurones de la moelle épinière, associée à une atrophie musculaire neurogène (Engelhardt JI, Appel SH, Killian JM, 1989).

Dans le second modèle, l'immunisation de porcs de Guinée est réalisée à partir de substance grise de corne antérieure de moelle épinière de bovins présentant ici un syndrome de dégénérescence combinée des neurones moteurs corticaux et spinaux. Ce modèle montre à la fois une dégénérescence des motoneurones corticaux et spinaux (Engelhardt JI, Appel SH, Killian JM, 1990).

Ces deux modèles apportent donc la preuve que la perte sélective des motoneurones à médiation immune se produit chez les mammifères, qui

décrivent des changements supposés pour une telle maladie, incluant des titres élevés d'anticorps dans le serum contre des antigènes spécifiques des motoneurones, des IgG précitées identifiées aux jonctions neuromusculaires et dans les motoneurones, et l'existence concommitante de cellules T et de la perte des motoneurones à l'intérieur de la moelle épinière. Ces observations ont fait suggérer que les anticorps dirigés contre les motoneurones se sont mis à la jonction neuromusculaire, où ils ont peut-être une action toxique locale, ou bien alors, ils sont peut-être transportés de façon rétrograde en direction des corps des motoneurones, où, par des mécanismes inconnus, ils peuvent précipiter des altérations motoneuronales et la mort cellulaire.

Par la suite, l'injection chez la souris d'IgG de patients ayant une SLA sporadique, ou d'IgG des modèles de porcs de Guinée, a mis en évidence de nouveaux éléments : tout d'abord, on constate le transfert passif de ces IgG de façon sélective aux jonctions neuromusculaires associé à une augmentation des potentiels de la plaque terminale, traduisant une augmentation de libération d'acetylcholine ; l'injection locale chronique de ces IgG au niveau de la jonction neuromusculaire induit une dégénérescence axonale du motoneurone (Appel SH, Engelhardt JI, Garcia J, et al, 1991 ; Uchited OD, Scornik F, Protti DA, et al, 1992).

Ces dernières constatations vont permettre d'aborder une nouvelle approche pour l'hypothèse auto-immune de la SLA sporadique, mettant en évidence un rôle potentiel des ions calciques et des canaux calciques voltage-dépendant dans le développement de la dégénérescence des motoneurones.

4.3. Ions calciques, canaux calciques voltage-dépendant (CCVD) et SLA sporadique

Parce que la libération d'acétylcholine à la jonction neuromusculaire est dépendante de l'activation des CCVD et suit l'augmentation transitoire des concentrations intracellulaires en ions calciques (Robitaille R, Adler EM, Charlton MP, 1990), il a été présumé que l'augmentation d'acétylcholine et la dégénérescence axonale constatée chez la souris après injection d'IgG de

patients atteints de SLA sporadique ou des modèles de porcs de Guinée, pourraient résulter de l'activation des courants des CCVD à médiation immune, avec pour conséquence une augmentation des concentrations intracellulaires d'ions calciques présynaptiques.

Une preuve pour cette hypothèse a été apportée par la constatation en microscopie électronique de modifications motoneuronales faisant suite au transfert passif d'IgG de patients ayant une SLA sporadique à la jonction neuromusculaire chez la souris. Ces modifications comprennent une augmentation de dépôts d'ions calciques à l'intérieur des mitochondries et des vésicules au niveau de l'axone moteur terminal spinal, une augmentation de dépôts d'ions calciques dans les axones des motoneurones en association avec les neurofilaments et dans les mitochondries du corps des motoneurones, dans l'appareil de Golgi et dans le reticulum endoplasmique, et également un gonflement et une fragmentation de l'appareil de Golgi dans le corps des motoneurones (Engelhardt JI, Siklos L, Komuves L, et al, 1995). Certains ce ces résultats sont presque identiques à ceux observés dans les axones terminaux à la jonction neuromusculaire chez les patients ayant une SLA sporadique. En effet, l'étude des jonctions neuromusculaires de patients avec une maladie clinique débutante montre une augmentation du nombre de vésicules et de leur densité dans la région synaptique terminale, une augmentation de volume des mitochondries synaptiques, une augmentation en ions calciques intra-mitochondriaux à la jonction neuromusculaire ainsi qu'une fragmentation de l'appareil de Golgi.

D'avantage de preuves pour les effets dépendants des IgG dans la SLA sporadique sur la fonction des CCVD se sont accumulées depuis les expérimentations in vitro. Utilisant des Ag purifiés de CCVD de type L, des Ac anti CCVD furent identifiés par technique ELISA sélectivement dans le seum de 75 % des patients testés ayant une SLA sporadique, chez deux tiers des patients testés ayant un syndrome myasthénique de Lambert Eaton (une maladie neuromusculaire auto-immune) et chez un sixième des patients testés ayant un syndrome de Guillain Barré (Smith RG, Hamilton S, Hoffman F, et al, 1992). Des Ac anti CCVD de type P ou Q furent mis en évidence par

immuno précipitation chez 23 % des patients testés ayant une SLA sporadique et chez 95 % des patients testés ayant un syndrome myasthénique de Lambert Eaton (Lennon VA, Kryzer TJ, Griessmann GE, et al, 1995). Les titres d'Ac anti CCVD de type L semblent correlés avec la vitesse de progression de la SLA sporadique plus qu'avec le stade de la maladie (Smith RG, Hamilton S, Hoffmann F, et al, 1992). Les IgG des patients ayant une SLA sporadique se lient sélectivement à la sous-unité alpha 1 des CCVD tandis que les IgG des patients ayant un syndrôme myasthénique de Lambert Eaton se lient à la fois aux sous-unités alpha 1 et béta des CCVD (Kimura F, Smith RG, Delbono O, et al, 1994). Les IgG de patients ayant une SLA familiale, un syndrôme de Guillain Barré, et d'autres maladies neurologiques ne montrent pas d'immunoréaction au niveau des CCVD.

4.4. Ac anti CCVD et mort cellulaire calcium dépendant

La mise en évidence d'Ac anti CCVD chez un certain nombre de patients ayant une SLA sporadique ne préjuge en rien de leur participation à la dégénérescence motoneuronale, et actuellement, on ne sait pas si ces Ac anti CCVD induisent la dégénérescence des motoneurones in vivo.

Cependant, de nouvelles preuves ont été apportées suite à l'utilisation d'une lignée différenciée de cellules hybrides motoneuronales. L'addition d'IgG de patients ayant une SLA sporadique à ces cellules induit une augmentation du courant des CCVD (Mosier DR, Baldelli P, Delbono O, et al, 1995), l'entrée d'ions calciques dans ces cellules, l'activation de protéases calcium-dépendante, une agression oxydative (Smith RG, La Bella V, Le WD, et al, 1995), et la mort cellulaire par apoptose de façon retardée avec fragmentation apoptotique de l'ADN dans les 12 heures (Alexianu ME, Mohamed AH, Smith RG, et al, 1994). Bien que le mécanisme de production de radicaux libres soit pauvrement compris, le stress oxydatif et l'activation de protéases calcium-dépendante sont des conséquences importantes de l'addition d'IgG dans ces modèles de lignées cellulaires.

4.5. Vulnérabilité sélective des motoneurones humains en relation avec l'hypothèse auto-immune

En faisant l'hypothèse d'une altération des motoneurones à médiation immune dans la SLA sporadique, comment expliquer la perte sélective des motoneurones par des Ac anti CCVD. Parce que les CCVD sont présents sur tous les neurones, des différences dans les mécanismes protecteurs faisant suite aux changements immédiats induits par des anticorps dans la transmission du calcium doivent être nécessaires pour la détermination de la vulnérabilité sélective de la population motoneuronale.

Une des caractéristiques des motoneurones humains, comme nous l'avons déjà évoqué pour l'hypothèse d'excitotoxicité du glutamate, est le manque d'expression des protéines transporteurs des ions calciques que sont la parvalbumine et la calbindine D 28 K (Ince PG, Stout N, Shaw PJ, et al, 1993), intervenant dans la régulation des concentrations des ions calciques intra cellulaires. Ainsi, les motoneurones apparaissent comme une population de cellules vulnérables à la toxicité médiée par une augmentation d'ions calciques intracellulaires (Alexianu ME, Ho B-K, Mohamed AH, et al, 1994).

4.6. Conclusion

Beaucoup de preuves expérimentales supportent un rôle pour des processus à médiation immune dans la pathogénie d'une partie des formes sporadiques de SLA. Des Ac anti CCVD sont observés chez des patients ayant une SLA sporadique et peuvent induire l'apoptose calcium-dépendant dans une lignée cellulaire hybride de motoneurones par un mécanisme comportant des agressions oxydatives. Cependant, on ne sait pas encore si ces Ac anti CCVD produisent la dégénérescence motoneuronale in vivo.

Par ailleurs, aucune thérapeutique immuno suppressive n'a, jusqu'à présent, montré une efficacité dans le traitement de la SLA, ce qui n'exclut en rien une hypothèse auto-immune pour cette maladie puisqu'une inefficacité de ces thérapies existe pour beaucoup de maladies auto-immunes qui

induisent la mort des cellules affectées (Smith RG, Siklos L, Alexianu ME, et al, 1996).

De nombreuses questions restent donc posées et des travaux en cours permettront probablement d'apporter de nouveaux éléments pour cette hypothèse auto-immune.

5. Rôle des neurofilaments dans la SLA

L'accumulation anormale de neurofilaments dans les motoneurones représente une des caractéristiques pathologiques de la SLA (Hirano A, Donnenfeld H, Sasaki S, Nakano I, 1984). On la détecte chez plus de 70 % des patients atteints. Ces dépôts apparaissent à un stade précoce de la maladie et ils furent considérés pendant longtemps comme un effet secondaire de la dégénérescence des motoneurones, résultant probablement d'un transport axonal défectueux. Mais, des données récentes, abordées dans ce chapitre, suggèrent que les neurofilaments pourraient jouer un rôle dans la pathogénie de la SLA.

5.1. Structure et fonction des neurofilaments

Les neurofilaments sont formés par la co-polymérisation de trois protéines de la famille des filaments intermédiaires qui sont :

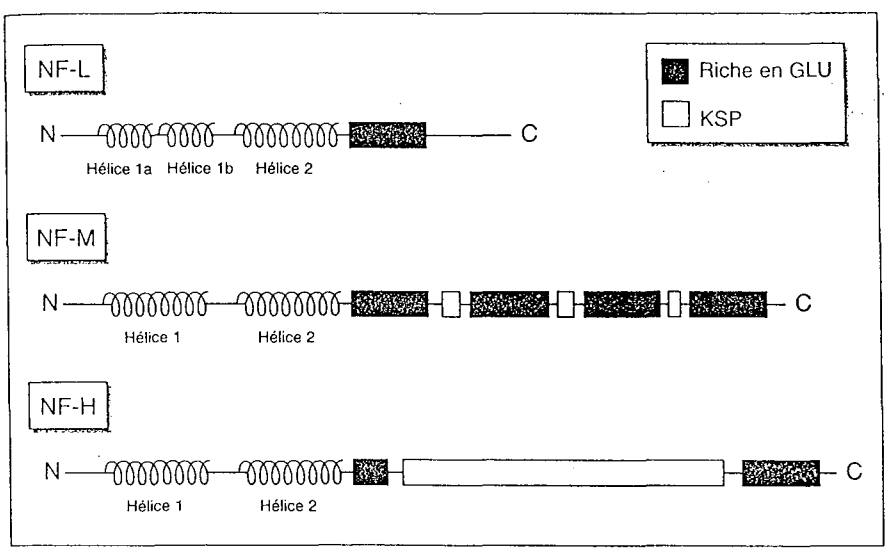
- la NF-L ou chaîne légère des neurofilaments (61 kDa)
- la NF-M ou chaîne moyenne de neurofilaments (90 kDa)
- la NF-H ou chaîne lourde des neurofilaments (110 kDa).

Ils sont particulièrement abondants dans les gros axones des motoneurones et dans certains neurones des ganglions de la racine dorsale. Ils ont un rôle de soutien mécanique, et sont également impliqués dans le contrôle du calibre des axones des nerfs périphériques.

Les trois protéines des neurofilaments possèdent un domaine riche en hélices alpha d'environ 310 acides aminés qui est impliqué dans la formation de filaments intermédiaires (Figure 3).

La sous-unité NF-L est essentielle pour l'assemblage des filaments. D'autre part, les régions carboxy-terminales des sous-unités NF-M et NF-H forment des projections latérales à la surface des neurofilaments. Cette région de la protéine NF-H est particulière du fait de sa teneur élevée en acides aminés chargés et une répétition de 43 ou 44 sites de phosphorylation Lys-Ser-Pro (KSP) chez l'homme. (Figlewicz DA, Krizus A, Martinoli MG, et al, 1994 ; Lee VMY, Otros L, Carden MJ, et al, 1988).

Figure 3



Structure schématique des trois protéines des neurofilaments (Julien JP, 1997) : les trois protéines NF-L, NF-M et NF-H ont un domaine homologue en hélices alpha suivi d'une région carboxy-terminale riche en acides aminés chargés comme l'acide glutamique (GLU). On estime qu'un filament de 10 nanomètres est formé par la co-polymérisation d'environ 32 sous-unités. la région carboxy-terminale de la protéine NH-H, qui forme des projections latérales à la surface

du filament , contient de multiples sites de phosphorylation incluant la séquence Lys-Ser-Pro (KSP)

5.2. Données sur les neurofilaments et les maladies neurodégénératives

Des accumulations anormales de neurofilaments, souvent appelées corps de Lewy, sont retrouvées dans plusieurs maladies neurodégénératives autres que la SLA, telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la maladie "des corps de Lewy" (démence avec corps de Lewy dans le cortex) (Schmidt ML, Murray JM, Lee VMY, et al, 1991). Ces dépôts de neurofilaments sont généralement considérés comme une conséquence d'un dysfonctionnement neuronal, mais on ignore à quel point les neurofilaments peuvent directement contribuer à la neurodégénérescence dans ces maladies humaines.

On a constaté que l'accumulation anormale de neurofilaments dans les neurones lésés s'accompagne souvent de la diminution de la concentration de l'ARNm codant pour la sous-unité NF-L. Notamment, une diminution de 60 % de l'ARNm de NF-L fut rapportée dans les motoneurones de patients atteints de SLA (Bergeron C, Beric-Maskared K, Muntasser S, et al, 1994). Une telle réduction dans la synthèse des neurofilaments pourrait entraîner une plus grande fragilité des axones et une diminution de leur calibre. En outre, il est possible que la réduction de synthèse de NF-L dans la SLA, perturbant la stoechiométrie des protéines des neurofilaments, contribue à la formation de dépôts de neurofilaments (Julien JP, 1997).

L'hypothèse que des changements de la stoechiométrie des sous-unités des neurofilaments peut induire une accumulation de neurofilaments dans les motoneurones a donc été expérimentée dans différents modèles de souris transgéniques.

5.3. Modèles de souris transgéniques comme premier support expérimental pour l'hypothèse de la participation potentielle des neurofilaments dans la pathogénie de la SLA

5.1.3. Modèles de souris transgéniques avec des accumulations de neurofilaments

Une lignée de souris transgéniques surexprimant le gène humain de la sous-unité NF-H a été produite, conduisant à une synthèse de la protéine humaine NF-H multipliée par 2 à 3. Ces souris développent une maladie neurologique progressive ressemblant à la SLA. Les souris transgéniques sont normales à la naissance mais leur vieillissement s'accompagne d'un ralentissement progressif de l'activité motrice. Après 12 mois, certaines ont des paralysies. Cependant, la plupart des souris sont capables de vivre deux ans sans paralysie complète. Une des caractéristiques pathologiques chez ces souris est la présence d'accumulations anormales de neurofilaments dans les motoneurones de la moelle épinière. L'examen de la racine ventrale L5 des souris âgées de 2 ans a montré une dégénérescence importante des axones (Côté F, Collard JF, Julien JP, 1993).

Une autre lignée de souris transgéniques, cette fois surexprimant le gène humain de la sous-unité NF-L, a été créé, avec une synthèse de la protéine humaine NF-L multipliée par 4. Ici, des accumulations importantes de neurofilaments par rapport à la normale dans les motoneurones accompagnées d'une dégénérescence de ces derniers dans les premières semaines après la naissance furent observées (Xu Z, Cork LC, Griffin JW, Cleveland DW, 1993).

Enfin, une lignée de souris transgéniques exprimant une protéine NF-L mutée qui interfère avec l'assemblage des filaments a été produite. Il s'agit de la substitution d'un résidu leucine à un résidu proline, localisé à la fin de la région riche en hélices alpha de NF-L. Le phénotype de ces souris est très prononcé. En effet, en moins de 4 semaines, elles développent des accumulations massives de neurofilaments dans les motoneurones de la

moelle épinière. La maladie s'accompagne aussi de la mort précoce des motoneurones et d'une dénervation importante des muscles squelettiques (Lee MK, Marszalek JR, Cleweland DW, 1994).

Les changements pathologiques chez les souris transgéniques NF-L ressemblent beaucoup à ceux retrouvés chez les souris transgéniques exprimant le gène NF-H humain. La différence entre ces deux modèles animaux se situe principalement dans la précocité et la progression très rapide de la maladie chez les souris NF-L (Julien JP, 1997).

Ces modèles de souris transgéniques apportent donc la preuve que l'accumulation anormale de neurofilaments dans les motoneurones conduit à la dégénérescence des motoneurones, et cliniquement à une maladie neurologique progressive ressemblant à la SLA. Cependant, il faut noter que des accumulations anormales de neurofilaments ne produisent pas toujours de phénotype apparent ni de dégénérescence axonale dans certains types de souris transgéniques (Eyer J, Peterson A, 1994).

5.3.2. Sélectivité de la dégénérescence des motoneurones de la moelle épinière

Il s'agit d'une des caractéristiques retrouvée dans ces modèles de souris transgéniques, bien que les transgènes NF-L ou NF-H soient exprimés partout dans le système nerveux. Il apparaît logique que les motoneurones soient particulièrement susceptibles à développer de telles accumulations de neurofilaments à cause de leur teneur naturellement élevée en neurofilaments. Mais ceci n'exclut pas que d'autres facteurs puissent aussi influer sur la sélectivité cellulaire. De plus, des accumulations de neurofilaments se retrouvent aussi dans les neurones des ganglions rachidiens chez les souris transgéniques, mais ils n'entraînent pas leur dégénérescence (Côté F, Collard JF, Julien JP, 1993 ; Lee MK, Marszalek JR, Cleveland DW, 1994).

Aussi, chez les souris transgéniques, les motoneurones du cortex ne subissent pas de changements pathologiques, contrairement à ce qui se produit

chez les patients atteints de SLA. L'hypothèse pour expliquer cette différence, est que chez la souris, la population de motoneurones corticaux est épargnée car, du fait de leur petite taille, leur production de neurofilaments est plus faible que celle des motoneurones correspondant chez l'homme (Julien JP, 1997).

5.3.3. Etude du transport axonal chez les souris surexprimant le gène NF-H humain

Cette étude du transport axonal a permis de mettre en évidence deux éléments :

- tout d'abord, elle retrouve un transport axonal réduit de façon importante, non seulement pour les protéines des neurofilaments, mais également pour d'autres protéines du cytosquelette, dont la tubuline et l'actine ;

- et l'examen microscopique retrouve une pénurie de mitochondries dans les axones.

(Collard JP, Côté F, Julien JP, 1995).

Ces résultats démontrent donc que l'accumulation de neurofilaments peut parfois interférer avec le transport axonal d'éléments essentiels au maintien de l'axone, et qu'un mécanisme analogue pourrait contribuer à la pathogénie de la SLA chez l'homme.

5.3.4. Conclusion

Les modèles de souris transgéniques apportent la preuve que l'accumulation excessive des neurofilaments dans les motoneurones peut conduire à la dégénérescence de ceux-ci. L'accumulation des neurofilaments entrainerait une réduction du transport axonal de plusieurs protéines de structure et d'organites. On retrouve dans les fibres nerveuses une réduction

du nombre de mitochondries, qui pourrait entraîner des anomalies du métabolisme énergétique de la cellule.

5.4. Découverte de mutations dans le gène codant pour NF-H chez des patients atteints de SLA sporadique

La découverte de mutations dans le gène codant pour NF-H dans quelques cas sporadiques de SLA est venue renforcer la thèse d'un rôle des neurofilaments dans la pathogénie de la SLA. En effet, une équipe de l'université McGill à Montréal a identifié des pertes de codons chez 5 des 356 cas de SLA sporadiques examinés (Figlewicz DA, Krizus A, Martinoli MG, et al, 1994). Aucune de ces mutations n'a été trouvée dans un groupe témoin de 306 individus. Une autre équipe, londonienne, a également identifié des pertes de codons chez 2 des 196 cas de SLA étudiés (Al-Chalahi A, Powel JF, Russ C, Leigh PN, résultats non publiés), et aucune mutation ne fut détectée dans le groupe témoin de 188 personnes. Pour 6 de ces 7 cas, il s'agit de mutations concernant la séquence Lys-Ser-Pro (KSP) de phosphorylation.

L'ensemble de ces résultats indique que des mutations dans le gène codant pour NF-H peuvent contribuer directement à la SLA, dans un petit nombre de cas (1,3 % des cas de SLA). Les recherches pour identifier des mutations dans les gènes codant pour NF-H, NF-L ou NF-M dans plus de 100 cas familiaux de SLA se sont avérées infructueuses (Rocke K, Figlewicz DA, Han F, Rouleau GA, 1996 ; Vechio JD, Bruijn LI, Xu Z, et al, 1996). On peut donc conclure que les mutations dans les gènes de neurofilaments ne sont responsables que d'une faible proportion de cas sporadiques de SLA.

Bien que le mécanisme pathogénique induit par des mutations dans la protéine NF-H n'ait pas encore été élucidé, il est probable que les pertes de codons dans la région phosphorylée puissent modifier les propriétés de la protéine NF-H et peut-être perturber le transport axonal, l'assemblage ou les interactions des neurofilaments. Quoiqu'il en soit, la découverte de mutations dans le domaine Lys-Ser-Pro (KSP) de phosphorylation de NF-H souligne l'importance de la phosphorylation de cette protéine (Julien JP, 1997).

5.5. Conclusion

L'accumulation anormale de neurofilaments dans les motoneurones est une des caractéristiques de la SLA sporadique et familiale. Les études sur des modèles de souris transgéniques ont montré que cette accumulation est capable de causer la dégénérescence et la mort sélective des motoneurones en perturbant le transport axonal. La thèse que les neurofilaments contribuent à la pathogénie s'appuie aussi sur la découverte récente de mutations dans le gène codant pour NF-H dans quelques cas de SLA sporadique.

6. Liens pouvant être établis entre ces différentes hypothèses et pouvant conduire à la dégénérescence des motoneurones

6.1. Excitotoxicité du glutamate, mutations du gène SOD_1 et dommages médiés par les radicaux libres

Les radicaux libres sont une des causes potentielles principales de l'altération liée à l'âge des neurones, et l'accumulation d'agressions oxydatives dans les motoneurones est l'un des mécanismes envisagés conduisant à leur dégénérescence dans la SLA et pourrait expliquer le début tardif et la nature progressive de la SLA (Reiter RJ, 1995).

Un intérêt considérable pour le rôle des radicaux libres dans l'altération des motoneurones a fait suite à la découverte chez certains patients présentant une SLA familiale d'un point de mutation sur le gène codant pour l'enzyme superoxyde dismutase cuivre-zinc (Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al, 1993). Le rôle normal de SOD_1 est de catalyser la suppression des radicaux superoxydes qui peuvent contribuer aux dommages oxydatifs cellulaires (Halliwell B, 1992). Cependant, une preuve récente suggère que la protéine SOD_1 mutante a acquis une fonction toxique (Ripps ME, Huntley GW, Hof PR, et al, 1995). Une hypothèse pour cet effet toxique est que l'enzyme SOD_1 mutante pourrait altérer la neurotransmission du glutamate, par

altération de ces protéines transporteurs ou de ces récepteurs (Brown RH, 1995). En effet, les motoneurones spinaux dans des modèles de souris transgéniques SOD_1 développent des changements pathologiques ressemblant aux effets excitotoxiques (Ikonomidou C, Qin Y, La Bruyère J, Olney JW, 1996), et le riluzole, un antiglutamate, prolonge la survie des animaux affectés (Gurney ME, Cutting FB, Zhai P, et al, 1996).

Par ailleurs, l'activation des récepteurs au glutamate et par la suite des systèmes de deuxième messager calcium-dépendant a montré être une voie importante pour la production de radicaux libres à l'intérieur des neurones (Coyle JT, Puttfarcken P, 1993).

De plus, il existe une preuve émergente que le stress oxydatif peut contribuer à l'atteinte des motoneurones dans la forme sporadique de la SLA. En effet :

– les niveaux de protéine carbonyle (un index du dommage oxydatif des protéines) sont augmentés dans la moelle épinière et le cortex frontal des patients atteints de SLA comparés aux cas contrôles (Bowling AL, Schultz JB, Brown RH, Beal MF, 1993) ;

– l'activité de l'enzyme glutathione peroxydase, "éboueur" des radicaux libres (Ince PG, Shaw PJ, Candy JM, et al, 1994), l'expression des protéines SOD_1, SODMn mitochondriale et catalase, sont toutes augmentées dans la moelle épinière de patients atteints de SLA (Shaw PJ, Chinnery RM, Thageson H, et al, 1997), comme l'est l'expression de l'ARNm de SOD_1 dans les motoneurones spinaux (Bergeron C, Muntasser S, Somerville MJ, et al, 1994) ; ces changements peuvent refléter une réponse compensatrice au stress oxydatif ;

– le niveau en fer est augmenté dans la moelle épinière des patients atteints de SLA sporadique, ce qui pourrait potentiellement constribuer à l'atteinte oxydative cellulaire (Markesbery WR, Ebmann WD, Candy JM, et al, 1995) ;

– les astrocytes de la moelle épinière dans la SLA montrent une augmentation de l'expression des metallothionines (Sillevis-Smitt PAE, Mulder PPJ, Verspagel HW, et al, 1994) ;

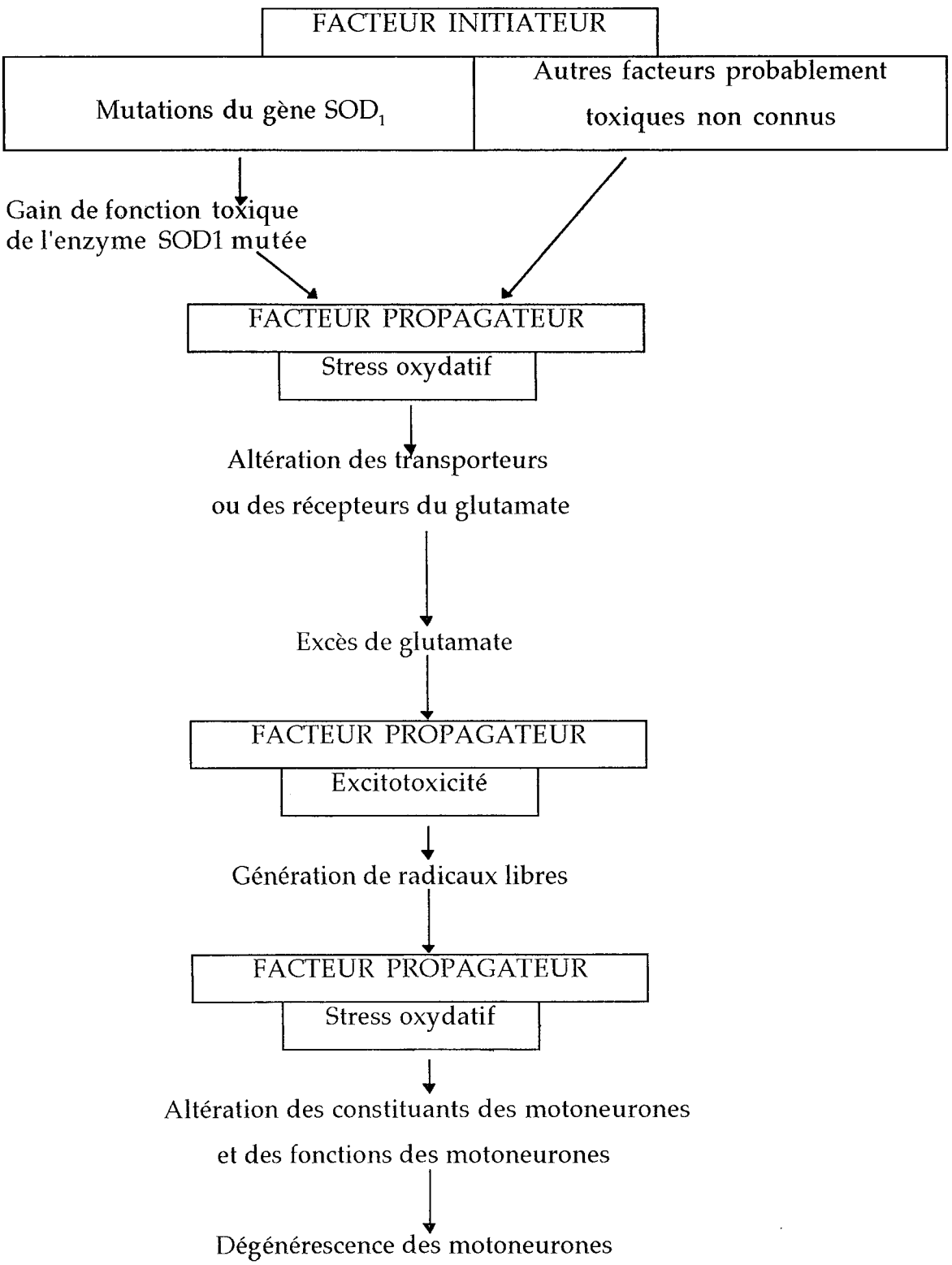
– une thérapie antioxydante peut avoir un effet bénéfique modeste sur l'évolution clinique de la forme sporadique de la SLA (Lowerse ES, Weverling GJ, Bussuyt PMM, 1995).

Une dernière considération importante est que certaines protéines qui semblent particulièrement sensibles aux dommages des radicaux libres sont très importantes dans la régulation de la neurotransmission du glutamate. Il s'agit principalement de la glutamine synthétase (Schor NF, 1988), et du transporteur glial du glutamate $EAAT^2$ (Volterra A, Trotti D, Tromba C, et al, 1994). En effet, l'exposition de cultures d'astrocytes à de bas niveaux de stress oxydatif montre une altération sélective de haute affinité pour le système transporteur du glutamate sans cytotoxicité significative.

L'ensemble de ces constatations permet d'évoquer un processus pathogénique possible pour la SLA, faisant intervenir au départ un facteur initiateur, probablement toxique, puis secondairement, des facteurs propagateurs entraînant une cascade cyclique de dommages au niveau des motoneurones et conduisant à leur dégénérescence, comme le représente la figure 4.

Figure 4

Les mécanismes de la dégénérescence motoneuronale dans la SLA peuvent impliquer une série d'altérations cellulaires faisant suire à un facteur primaire ou initiateur (Rothstein JD, 1996).



6.2. Lien entre les neurofilaments et l'activité anormale de l'enzyme SOD_1 mutée

Plusieurs observations permettent de penser qu'un lien existe entre l'activité de l'enzyme SOD_1 mutée et les neurofilaments.

Tout d'abord, des accumulations anormales de neurofilaments ont été observées dans des cas familiaux de SLA avec différentes mutations de l'enzyme SOD_1 (Rouleau GA, Clark AW, Rocke K, et al, 1996).

Deuxièmement, des souris transgéniques porteuses d'un gène SOD_1 muté développent aussi des dépôts de neurofilaments dans les axones des motoneurones (Tu PH, Raju O, Robinson KA, et al, 1996).

Troisièmement, on sait maintenant que certaines mutations de la SOD_1 associées à la SLA affectent peu l'activité superoxyde dismutase et que la toxicité est causée par un gain de nouvelles activités enzymatiques ; deux mécanismes ont été proposés jusqu'à présent pour expliquer la toxicité de l'enzyme mutée : le premier est que le site catalyseur du cuivre l'enzyme SOD_1 deviendrait plus accessible au peroxynitrite pour former des radicaux conduisant à la nitration de la tyrosine sur les protéines (Beckman JS, Chen J, Crow JP, Ye YZ, 1994), et le second mécanisme est que les mutations favoriseraient la production de radicaux hydroxyls à partir du peroxyde d'hydrogène (Yim MB, Kang JH, Yim HS, et al, 1996). Ces deux activités anormales de la SOD_1 pourraient endommager des composants des motoneurones, dont les protéines des neurofilaments.

De plus, les protéines des neurofilaments représentent des cibles de choix en raison de leur abondance et de leur longue demi-vie dans les motoneurones. D'ailleurs, cette idée est appuyée par une publication récente démontrant la détection par méthode immunohistochimique de nitrotyrosine associée à la protéine NF-L dans les accumulations anormales des neurofilaments dans certains cas des SLA familiale (Chou SM, Wang HS, Komai K, 1996). Une des hypothèses actuellement à l'étude est que la nitration de la protéine NF-L pourrait empêcher son assemblage et conduire à la désorganisation des neurofilaments (Chou SM, Wang HS, Komai K, 1996).

6.3. Hypothèse auto-immune et excitotoxicité du glutamate

Beaucoup de preuves expérimentales supportent un rôle pour un processus à médiation immune dans la SLA sporadique, impliquant la participation d'Ac anti CCVD responsables d'une altération de l'homéostasie des ions calciques (Première partie, Chapitre II.4.4.).

Cependant, un mécanisme auto-immum n'exclut pas un rôle pour d'autres mécanismes de mort cellulaire, en particulier celui de l'excitotoxicité du glutamate. En effet, le glutamate est libéré dans la fente synaptique par un processus calcium-dépendant lors de la dépolarisation neuronale (Première partie, Chapitre II.3.1.1.), donc l'augmentation de l'entrée intracellulaire d'ions calciques induit par les IgG de patients atteints de SLA sporadique dans les terminaisons présynaptiques des motoneurones (Première partie, Chapitre II.4.3.) pourrait induire une augmentation de la libération du glutamate extracellulaire qui serait suivie par une cascade cyclique de dommages propagée par l'excitotoxicité du glutamate. Aussi, il est possible que des processus à médiation immune pourraient induire secondairement une agression excitotoxique au motoneurone (Smith RG, Siklos L, Alexianu ME, et al, 1996).

7. Mort apoptotique des motoneurones dans la SLA ?

7.1. Présentation générale de l'apoptose

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est un processus normal, se produisant durant le développement et dans divers tissus de l'organisme adulte, et joue un rôle déterminant au cours de processus physiologiques aussi différents que le développement, le fonctionnement de l'homéostasie du système immunitaire, le contrôle des tissus hormonodépendant ou du renouvellement cellulaire (White E, 1996 ; Martins LM, Earnshaw WC, 1997).

En outre, il apparaît de plus en plus clairement que les mécanismes de l'apoptose sont impliqués dans de nombreux aspects des maladies humaines : d'une part, les manifestations cliniques d'un grand nombre de désordres sont vus comme la conséquence d'une stimulation anormale de l'apoptose ; c'est le cas pour la SLA, mais également pour la maladie d'Alzheimer, la maladie de Huntington, l'infarctus du myocarde, le syndrôme d'immunodéficience acquise ; d'autre part, une inactivation de l'apoptose peut aboutir à une augmentation du nombre de cellules et en conséquence, à une prolifération cellulaire incontrôlée. Il est très vraissemblable que certaines tumeurs malignes soient, en fait, la conséquence de facteurs qui suppriment l'apoptose (Thompson CB, 1995).

7.2. Caractéristiques cellulaires de l'apoptose et déroulement du processus apoptotique

L'apoptose est un processus actif de mort cellulaire qui est caractérisé morphologiquement par :

- une condensation du cytoplasme
- une formation de protubérances au niveau de la membrane plasmique
- une condensation de la chromatine nucléaire en périphérie du noyau
- une fragmentation internucléosomique de l'ADN.

De façon schématique, le processus apoptotique se déroule en cascade composée de trois phases, faisant intervenir une multitude de facteurs :

- une première phase d'activation, pouvant par exemple conserver les radicaux libres, les facteurs neurotrophiques ;
- une seconde phase de propagation, où sont concernées les protéines de la famille Bcl-2 pro ou anti-apoptotiques et les protéines mitochondriales (le cytochrome C et le AIF ou Apoptosis Inducting Factor) ;
- une troisième phase d'exécution, où sont concernées les protéases à cystéine appelées caspases.

(Ellis RE, Yuan JY, Horvitz MR, 1991 ; Steller H, 1995).

De nombreux signaux très différents, physiologiques comme pathologiques, intracellulaires ou extracellulaires, ont été identifiés comme pouvant déclencher des processus apoptotiques. Ainsi, la privation en facteurs de croissance, le traitement par des substances cytotoxiques ou des glucocorticoïdes, la protéine P53 ou encore des agents agonistes de la voie Fas (récepteurs membranaires exprimés à la surface de très nombreuses cellules) peuvent induire l'apoptose dans de très nombreux types cellulaires (White E, 1996).

Toutes les cellules engagées dans le processus apoptotique montrent donc des modifications morphologiques et biochimiques similaires, suggérant l'existence d'une phase effectrice commune à tous les types cellulaires : tous ces signaux aboutissent pour finir à l'activation irréversible d'un tronc commun, constitué par les caspases (Martin SJ, Green DR, 1995), et orchestré par la mitochondrie (Henkart PA, Grinstein S, 1996.)

7.3. Apoptose et SLA

L'apoptose est un processus essentiel du développement du système nerveux servant à ajuster le nombre des populations neuronales. Pendant la période embryonnaire, les motoneurones sont initialement engendrés en excès et sont ensuite en partie éliminés. Ainsi, les motoneurones dont les axones n'ont pas établi les connexions synaptiques correctes avec leurs cibles d'innervation (muscle squelettique), meurent (Oppenheim RW, 1991).

L'inhibition expérimentale de certaines caspases, soit par des inhibiteurs peptidiques de la caspase 1, soit par invalidation de leur gène comme cela a été démontré pour le gène de la caspase 3, peut aboutir à une apoptose neuronale réduite et à des sous-populations neuronales en excès. (Milligan CE, Prevette D, Yaginuma H, et al, 1995).

En revanche, dans les affections dégénératives des motoneurones comme la SLA, on suspecte depuis plusieurs années une suractivation de

l'apoptose. Un certain nombre de données apporte des éléments permettant d'envisager la mort apoptotique des motoneurones dans la SLA :

- chez des patients décédés de SLA, on retrouve des signes de fragmentation de l'ADN dans la moelle épinière (Yoshiyama Y, Yamada T, Asanuma K, Asahi T, 1994), tout comme dans la moelle épinière des souris p.m.n., un modèle génétique de dégénérescence motoneuronale progressive (Sendtner M, Götz R, Holtmann B, Thoenen H, 1997) ; seule une petite fraction des motoneurones montre des stigmates d'apoptose à un moment donné, lorsque probablement d'autres motoneurones sont déjà éliminés, soit encore épargnés par le processus dégénératif ;

- dans une lignée de cellules hybrides de motoneurones, l'addition d'IgG de patients atteints de SLA sporadique a induit la mort cellulaire par apoptose (Alexianu ME, Mohamed AH, Smith RG, et al, 1994) ;

- l'étude de cellules neuronales exprimant le gène SOD1 muté montre une réponse proapoptotique de ces cellules (Rabizadeh S, Gralla EB, Borcheld DR, et al, 1995) ;

- l'excès de production de radicaux libres est un des mécanismes envisagé pouvant contribuer au dommage des motoneurones dans la SLA, et on sait maintenant que la production de radicaux libres intracellulaires est un puissant inducteur d'apoptose (Ratan RR, Murphy TH, Baraban JM, 1994 ; Buttke TM, Sandstrom PA, 1994).

Si les preuves s'accumulent pour un processus apoptotique, les signaux responsables d'une suractivation de l'apoptose dans la SLA restent inconnus, même si de nombreuses hypothèses sont envisagées, comme l'excès de radicaux libres, l'excitotoxicité, l'excès de nitrotyrosines, ou encore la privation en facteurs de croissance (Holtzman DM, Deshmukh M, 1997).

Cependant, les connaissances actuelles ne permettent pas de dire de façon certaine de quelle façon dégénèrent les motoneurones dans la SLA, sur le mode apoptotique, sur le mode nécrotique, ou les deux ? L'apoptose est une réponse et la cellule peut commettre son suicide en réponse à une agression. Si cette dernière est modérée, elle permet à la cellule de répondre par apoptose, si

l'agression est plus sévère, la réponse est la nécrose ; si l'agression n'est pas trop sévère, il est probable qu'il y ait les deux, apoptose et nécrose. Il apparaît dans la SLA que probablement à la fois apoptose et nécrose seront concernées, mais ceci reste incertain (Bredesen DE, Wiedau-Pazos M, Gotto JJ, et al, 1996).

Enfin, l'intérêt principal porté à cette hypothèse d'une suractivation de l'apoptose dans la SLA est de développer des thérapeutiques antiapoptotiques en vue d'assurer la survie des motoneurones ; ceci passera par une meilleure connaissance des mécanismes et des intervenants du processus apoptotique.

8. Conclusion

L'ensemble de ces données apporte de nouvelles connaissances sur les mécanismes de dégénérescence sélective des motoneurones dans la SLA, et le rôle potentiel de l'excitotoxicité du glutamate a permis de développer le premier médicament mis sur le marché pour la SLA, le riluzole, un antiglutamate permettant une prolongation de la survie des patients atteints de SLA.

Cependant, en dehors des 20 % des formes familiales où une mutation du gène codant pour l'enzyme SOD1 est responsable de la maladie, et de la découverte récente de mutations dans le gène codant pour la sous-unité NF-H des neurofilaments dans un petit nombre de cas de SLA sporadique, aucune autre cause primaire n'a jusqu'à présent été mise en évidence permettant d'expliquer les autres formes familiales et sporadiques de la maladie.

La théorie actuelle envisage qu'une variété d'agressions primitives différentes conduit au phénotype final de dégénérescence des motoneurones, et le développement lent et le système étendu de la dégénérescence motoneuronale dans la SLA peuvent refléter un processus d'étapes multiples depuis un évènement initiateur, suivi d'une propagation de cascades cycliques responsables d'altérations fonctionnelles et structurelles des motoneurones les conduisant à leur dégénérescence.

Les différents mécanismes pouvant participer à la mort des motoneurones ouvrent des perspectives thérapeutiques nouvelles en représentant des cibles de choix pour évaluer de nouveaux agents thérapeutiques visant à s'opposer aux différents processus incriminés et par conséquent à protéger la cellule. De plus, l'identification de mutations du gène codant pour l'enzyme SOD1 a permis de développer des modèles de souris transgéniques exprimant l'enzyme SOD1 mutée, qui sont probablement les modèles les plus proches de la SLA, et qui permettent de tester ces agents thérapeutiques.

Bien qu'il existe encore beaucoup d'inconnus, un grand pas en avant a été effectué dans la compréhension de la SLA, permettant d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques.

III. ETUDE CLINIQUE DE LA SLA A PARTIR DES CRITERES DE *"EL ESCORIAL"*

Une définition opérationnelle de la SLA a été développée en 1988 par *"the World Federation and Neurology Committee on Neuromuscular diseases"* et les critères de *"El Escorial"* sont depuis utilisés comme base pour le diagnostic de la SLA.

1. Critères de *"El Escorial"* pour le diagnostic de SLA (Brooks BR, 1994)

Le diagnostic de SLA nécessite :

- la présence des trois éléments suivants :
  - une atteinte du motoneurone central
  - une atteinte du motoneurone périphérique
  - une évolution vers l'aggravation.
- l'absence :
  - d'atteinte sensitive ou sensorielle
  - d'atteinte sphinctérienne
  - d'atteinte de la motricité oculaire
  - de Maladie de Parkinson probable
  - d'atteinte significative du système nerveux autonome
  - de démence probable
  - de signes en faveur d'une maladie du motoneurone autre que la SLA.

2. Etude clinique

2.1. L'atteinte du motoneurone central

L'atteinte du motoneurone central se traduit cliniquement par la présence d'un syndrome pyramidal. Au niveau des territoires atteints, les réflexes ostéotendineux sont non seulement conservés, mais vifs, exagérés et parfois polycinétiques. A cette exagération des réflexes ostéotendineux s'associe, dans les cas les plus typiques, une hypertonie spastique. L'atteinte bulbaire sera responsable d'une exagération des réflexes masseterins et nasopalpébraux. Ce syndrome pyramidal de la SLA présente des caractères particuliers puisque dans la moitié des cas, il ne s'accompagne pas d'un signe de Babinski et que les réflexes cutanés abdominaux sont souvent conservés. En revanche, le réflexe palmomentonnier est remarquable dans la SLA par la diffusion de la zone réflexogène et l'amplitude de la réponse.

2.2. L'atteinte du motoneurone périphérique

L'atteinte du motoneurone périphérique est cliniquement identifiée par la présence d'un syndrome neurogène périphérique, qui sera étudié dans un premier temps, mais est également mise en évidence et confirmée par l'électromyographie dont les critères seront envisagés dans un second temps.

2.2.1. Le syndrome neurogène périphérique

Il se traduit essentiellement par une atrophie musculaire progressive, et associe une amyotrophie, un déficit moteur et des fasciculations.

Lorsque les lésions intéressent la moelle cervicale, l'atrophie musculaire débute habituellement à l'extrémité distale des membres supérieurs et suit une évolution ascendante progressive, de proche en proche, *"en tache d'huile"*. Cette atrophie graduelle ne peut être systématisée en une

topographie radiculaire ou tronculaire. Elle entraîne une diminution de la force musculaire qui lui est directement proportionnelle. Au niveau bulbaire, le syndrome neurogène périphérique se traduit par une atteinte progressive des noyaux des nerfs crâniens, notamment des dernières paires comprenant le nerf pneumogastrique, le nerf spinal et le nerf grand hypoglosse, respectant la moitié supérieure de la face et la motilité oculaire. La langue est la première atteinte, suivie par le voile du palais, le larynx, les muscles péribuccaux, masticateurs ; cet ensemble constitue la paralysie labio-glosso-pharyngée, responsable de troubles de la phonation, la voix devenant mal articulée, puis de troubles de la déglution avec fausses routes alimentaires, dysphagie, stase salivaire, et des difficultés pour tirer la langue, gonfler les joues et siffler. Parfois, il existe un certain degré de gène respiratoire dû à une parésie des dilatateurs de la glotte.

La présence de fasciculations représente un élément esentiel au diagnostic. Secousses d'un certain nombre de fibres musculaires, elles correspondent à des décharges asynchrones et arythmiques des fibres nerveuses motrices. Il est fréquent de les observer spontanément dès le premier examen, soit sur des muscles des membres et notamment au niveau des groupes musculaires apparemment indemnes, soit au niveau de la langue. L'exposition au froid ou la percussion directe du muscle sont des méthodes classiques pour les rechercher. Elles ont tendance à diminuer puis à disparaître quand progresse l'amyotrophie, mais peuvent quelquefois persister jusqu'à la fin.

Les crampes musculaires sont à noter dans plus de la moitié des observations dès le début de l'évolution, souvent avant l'apparition de l'amyotrophie et du déficit musculaire. Elles tendent, tout comme les fasciculations, à devenir moins fréquentes au fur et à mesure que la maladie progresse.

2.2.2. L'électromyographie

L'étude électromyographique est essentielle pour confirmer l'atteinte neurogène périphérique et pour préciser sa diffusion. Elle est également utile pour le diagnostic différentiel. Il s'agit du seul examen paraclinique permettant de confirmer ou de réfuter le diagnostic de SLA. L'examen électromyographique conventionnel de détection sera complété systématiquement par la mesure des vitesses de conduction nerveuse sensitive et motrice.

Il n'existe pas de signes électriques pathognomoniques de ce type d'affection, mais un ensemble d'arguments permettant d'évoquer une lésion du motoneurone périphérique. Ceci a conduit à l'établissement de critères électromyographiques pour le diagnostic de SLA.
(Daube JR 1985 ; Eisen A, McComas AJ, 1993).

* Preuve d'une dysfonction des cellules de la corne antérieure indiquée par :

- des fibrillations ou potentiels lents de dénervation
- des fasciculations
- et des changements chroniques du potentiel neurogénique de l'unité motrice dans une distribution multisegmentaire concernant au moins trois membres, les muscles paraspinaux et la face.

* Vitesses de conduction motrices normales ou faiblement ralenties sans preuve de bloc de conduction multifocal.

* Anomalies des potentiels évoqués moteurs (MEPs) obtenus par stimulation magnétique transcraniale.

* Potentiels d'action des nerfs senitifs normaux.

2.3. Le critère évolutif

Le mode évolutif de la SLA, c'est-à-dire vers l'aggravation progressive, est le troisième critère de *"El Escorial"* pour le diagnostic de SLA.

En effet, toute affection du motoneurone qui ne s'aggrave pas dans une période de douze mois doit faire douter du diagnostic.

2.4. Les formes cliniques de la SLA

La façon dont apparaissent et se répartissent les deux éléments cliniques essentiels que sont le syndrome neurogène périphérique et le syndrome pyramidal, permet de distinguer trois formes cliniques :

- la forme commune à début brachial
- la forme bulbaire
- la forme pseudo-polynévritique.

2.4.1. La forme commune à début brachial

Il s'agit de la forme la plus fréquente qui représente environ 56 % des cas. Elle débute par une atrophie musculaire des mains, habituellement unilatérale, mais qui se bilatéralise toujours rapidement. L'amyotrophie se marque d'abord au niveau du court adducteur du pouce, puis progressivement gagne toute l'éminence thénar, rejetant le pouce en arrière et le mettant sur le même plan que les autres doigts de la main, conduisant à une déformation caractéristique dite *"en main de singe"*. Puis les interosseux sont à leur tour atteints, réalisant un aspect creusé des espaces interosseux, et ce n'est que plus tard que la main se déforme en griffe. L'amyotrophie gagne ensuite progressivement les muscles de l'avant bras, du bras, et de l'épaule, selon une marche habituellement ascendante, de proche en proche, parfois aberrante. A l'atrophie s'associe des fasciculations musculaires pouvant même parfois la précéder. C'est dire l'intérêt de leur recherche dans les territoires non atrophiés tant aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs et au niveau de la langue. A l'examen neurologique, on retrouve une diminution de la force musculaire dans les territoires atrophiques, associée à une vivacité des réflexes ostéotendineux, qui peuvent être franchement vifs, polycinétiques et diffusés,

ou simplement présents ou un peu vifs, ce qui confère une singularité clinique à l'amyotrophie. L'hypertonie pyramidale est souvent discrète, surtout au début.

Il est indispensable dans cette forme à début brachial d'explorer avec une particulière attention les membres inférieurs, à la recherche d'un syndrome pyramidal, de fasciculations, et la région céphalique à la recherche de troubles fonctionnels à type de dysarthrie ou de dysphagie, d'un début d'amyotrophie des bords de la langue, d'une vivacité du réflexe masseterin. Le reste de l'examen neurologique est habituellement normal et ne montre pas de troubles sensitifs déficitaires. Par contre, des douleurs et des crampes peuvent être retrouvées à l'interrogatoire.

2.4.2. La forme bulbaire

Le début bulbaire de la SLA est une éventualité relativement fréquente puisqu'elle représente environ 28 % des cas. Elle débute par une paralysie labio-glosso-pharyngée progressive entraînant des troubles fonctionnels très rapidement invalidants que sont la dysarthrie, la dysphagie et parfois une gêne respiratoire. A l'examen, on retrouve au début une atteinte de la langue, parétique, amyotrophique, animée de mouvements fasciculaires. L'amyotrophie peut prédominer sur les bords et être difficile à apprécier. Plus tard, le voile du palais devient parétique, tombant, puis le larynx, le pharynx et les muscles péribuccaux. On recherchera l'atteinte atrophique et les fasciculations de la houppe du menton, de l'orbiculaire des lèvres, des masseters. Cette atteinte labio-glosso-pharngée s'accompagne d'une vivacité des réflexes masseterins et nasopalpébraux qui deviennent polycinétiques et diffusés. Le réflexe vélopharyngien reste présent pendant les stades initiaux de l'évolution. Dans cette forme bulbaire, l'association parésie-amyotrophie-fasciculations-réflexes vifs est évocatrice du diagnostic, même si l'examen ne retrouve aucun signe patent au niveau des membres inférieurs et supérieurs.

Dans plus de la moitié des cas, on retrouve, associé à cette forme bulbaire, un syndrome pseudobulbaire révélé par une labilité émotionnelle

avec rires et pleurs spasmodiques et qui est lié à des lésions bilatérales des voies geniculées.

L'atteinte secondaire des muscles des membres supérieurs, éventuellement du tronc et des membres inférieurs est presque constante.

2.4.3. La forme pseudopolynévritique

Elle représente environ 16 % des cas et se caractérise par un déficit distal des membres inférieurs, souvent précédé à ce niveau par des troubles sensitifs subjectifs à type d'engourdissements ou de paresthésies. Elle débute par une atteinte des releveurs du pied et des gros orteils, souvent initialement unilatérale, entraînant rapidement un steppage à la marche, et s'accompagne d'une amyotrophie des muscles de la loge antero-externe de la jambe. Puis, progressivment, amyotrophie et parésie s'installent à l'ensemble des membres inférieurs. Les réflexes ostéotendineux sont abolis initialement, surtout les achilléens, parfois également les rotuliens, mais peuvent quelquefois réapparaître secondairement. Devant l'absence d'atteinte au niveau des membres supérieurs et au niveau bulbaire, des éléments cliniques comprenant l'asymétrie de l'atteinte, l'existence de fasciculations, une hypertonie spastique, la présence d'un signe de Babinski, l'absence de signes sensitifs objectifs et de troubles sphinctériens, permettant d'envisager alors de diagnostic de SLA.

3. Classification de la SLA

(Brooks BR, 1994)

Selon la présence ou l'absence de certaines atteintes, une classification de la SLA a été établie, et le diagnostic de SLA pourra alors être qualifié de certain, probable, possible ou suspecté :

- SLA certaine : signes d'atteinte du motoneurone central et du motoneurone périphérique dans trois régions* différentes.
- SLA probable : signes d'atteinte des motoneurones centraux et périphériques dans deux régions* différentes et atteinte du motoneurone central dans la région* restante
- SLA possible : signes d'atteinte du motoneurone périphérique et central dans une région ou signes d'atteinte du motoneurone central dans deux ou trois régions*
- SLA suspectée : signes d'atteinte du motoneurone périphérique dans deux ou trois régions*

Région * : il s'agit du tronc cérébral, de la région cervicale et de la région lombosacrée.

Le diagnostic de SLA reste un diagnostic essentiellement clinique, reposant sur un faisceau d'arguments, devant l'absence d'éléments pathognomoniques. Aucun examen biologique ou radiologique ne permet d'affirmer le diagnostic. Seule l'électromyographie avec mesure des vitesses de conduction nerveuse permet souvent de confirmer le diagnostic.

Cependant, devant une symptomatologie débutante ou atypique, avant d'affirmer le diagnostic de SLA, dont l'évolution et le pronostic, comme nous le verrons plus loin restent redoutables, il convient d'éliminer un certain nombre d'affections dont le pronostic et la prise en charge sont tout autre.

4. Diagnostics différentiels

De nombreuses affections, très variées comme nous le verrons ici, peuvent simuler ou faire respecter à leur début une SLA. Il convient donc de les rechercher selon les circonstances cliniques, avant d'envisager le diagnostic de SLA.

4.1. Maladies infectieuses

La maladie de Lyme (Finkel MJ, Malperin JJ, 1992), la syhilis (Alaqui-Faris ME, Medejel A, Zemmoui KA, et al, 1992), l'infection par le virus lymphotrophique T humain de type 1 (HTLV-1) (Kuroda Y, Sugihara H, 1991), ont montré donner des tableaux cliniques ressemblant à la SLA, et en cas de suspicion pour l'une ou l'autre de ses maladies, des sérologies seront effectuées.

L'infection par le virus d'immunodéficience humaine (HIV) donne fréquemment des manifestations neurologiques, et il s'agit habituellement d'un syndrome démentiel, de syndromes méningés, d'une myelopathie vacuolaire ou encore d'une polynévrite des membres inférieurs à prédominance sensitive et douloureuse. Cependant, et bien qu'inhabituelles, une atteinte du tractus corticospinal aussi bien que du neurone moteur (Horoupian DS, Pick P, Spigland I, et al, 1984), et une motoneuropathie sans atteinte sensitive (Cornblath DR, Mc Arthur JC, Kennedy RGE, et al, 1987) ont été rapportées chez des patients présentant un syndrome d'immunodéficience acquise. Ici encore, au moindre doute, une sérologie sera effectuée.

4.2. Maladies métaboliques et endocriniennes

4.2.1. Le syndrome SLA réversible de l'hyperthyroïdie

Parmi les cas de myopathie thyrotoxique, il en a été rapporté ressemblant à la maladie du motoneurone (Serradell AP, Gonzalez JR, Torres JMC, et al, 1990). Cliniquement, il existe un déficit musculaire associé à des fasciculations, impliquant les neurones moteurs périphériques. Les réflexes ortéotendineux sont hyperactifs et il peut exister un signe de Babinski ou un clonus. L'ensemble des manifestations neurologiques a toujours disparu avec le traitement de l'hyperthyroïdie.

4.2.2. Autres maladies métaboliques ou endocriniennes

Un diabète, une hypothyroïdie, une hyperparathyroïdie seront dans certaines circonstances recherchés, principalement devant des formes débutantes et exclusivement périphériques. Les manifestations cliniques de ces affections pouvant parfois initialement poser un problème diagnostic sont les neuropathies motrices amyotrophiantes diabétiques et les myopathies de l'hypothyroïdie et de l'hyperparathyroïdie.

4.3. Intoxication par les métaux lourds

L'intoxication par le plomb a montré qu'elle pouvait donner un syndrome de type SLA, réversible après traitement chélateur, avec atteinte du motoneurone central et du motoneurone périphérique (Boothby JA, de Jesus PV, Rowland LP, 1974).
Devant une suspicion de saturnisme, une plomburie provoquée et un dosage de l'acide delta-aminolévulinique (ALA) urinaire seront effectués et constituent de bons éléments d'orientation.

D'autres métaux, comme le mercure (Kantarijian AD, 1961 ; Adams CR, Ziegler DK, Lin JT, 1983), peuvent provoquer un syndrome de type SLA. les données de l'interrogatoire sont alors essentielles, à la recherche d'une éventuelle exposition toxique.

4.4. Neuropathie motrice multifocale avec bloc de conduction et anticorps antiganglioside GM1

Elle doit être évoquée devant :

- une atrophie musculaire tardive
- une systématisation tronculaire ou radiculaire du déficit
- la présence de blocs de conduction à l'électromyogramme dans plus d'un nerf

- des anticorps antigangliosides GM1 positifs (plus spécifique à taux élevé)
- l'absence d'atteinte bulbaire et pyramidale.

Mais la présence d'anticorps anti GM1 chez des patients ayant une SLA définie rigidement a été constatée et ces anticorps ne sont pas présents chez tous les patients ayant un bloc de conduction (Sanders KA, Rowland LP, Younger DS, et al, 1993).

Il s'agit donc de patients ayant une forme de maladie des neurones moteurs mais qui est potentiellement réversible par la thérapie immuno-suppressive. Néanmoins, les possibilités d'amélioration chez ces patients nécessitent d'avantage d'études pour déterminer lesquels répondront à une thérapie immunosuppressive. Pour cette affection, une lente progression et une durée d'évolution supérieure à quatre ans sont constatées (Lange DJ, Trojaborg W, Latov N, et al, 1992).

4.5. La maladie des neurones moteurs avec gammapathie monoclonale

Une gammapathie monoclonale bénigne est retrouvée à l'immunoélectrophorère des protéines dans 5 à 10 % des cas de SLA. Il est également très habituel et sans signification, ni diagnostic , ni pronostic, d'observer une augmentation polyclonale d'une ou plusieurs classes d'immunoglobulines. Cependant, la découverte d'une telle anomalie doit faire rechercher une cause possible (Rowland LP, 1994).

Par ailleurs, une gammapathie monoclonale est retrouvée dans environ 30 % des SLA associées à un lymphome (Younger DS, Rowland LP, Latov N, et al, 1991). Cette association n'étant pas rare, il faudra donc rechercher dans certains cas des signes en faveur d'un lymphome, puisqu'une amélioration sur le plan neurologique peut parfois être obtenue avec le traitement du lymphome (Rowland LP, 1994).

4.6. La maladie des neurones moteurs paranéoplasique

En épidémiologie formelle, il n'existe pas d'augmentation du risque de malignité chez les patients atteints de la maladie des motoneurones. Cependant, Rosenfeld MR et Posner JB (1991) ont rapporté le cas de cinq patients ayant une maladie des neurones moteurs associée à un cancer ; quand la tumeur fut traitée, les désordres neurologiques disparurent partiellement ou complètement. Il s'agissait de trois carcinomes pulmonaires et de deux carcinomes des cellules rénales.

L'association SLA et lymphome, comme nous l'avons évoqué précédemment, n'est pas rare, et sera importante à dépister du fait d'une amélioration possible de la symptomatologie neurologique avec le traitement du lymphome.

4.7. Fasciculations bénignes et crampes

Crampes et fasciculations musculaires sont des signes communs de la maladie des neurones moteurs. Ils peuvent être vus isolément sans déficit ni atrophie musculaires. Il s'agit de troubles bénins pouvant durer plusieurs années. La cause est inconnue, mais plusieurs cas ont été décrits semblant débuter avec une affection aiguë comme une myélite aiguë. Ce syndrome porte le nom de Denny Brown et Foley, premiers à en décrire les caractéristiques essentielles en 1948. Ces symptômes peuvent être soulagés par la quinine, la carbamazépine ou encore la phénytoïne (Rowland LP, 1985).

Indépendamment de ce phénomène, des fasciculations bénignes isolées peuvent survenir chez des patients anxieux.

4.8. L'atrophie musculaire spinale monomyélique ou maladie d'Hirayama

• Ce syndrome a été décrit pour la première fois au Japon en 1959, et a depuis été vu à travers le monde (Hirayama K, 1991). Il atteint presque

toujours l'homme et débute vers l'âge de 20 ans, avec un déficit et une atrophie musculaire d'une main ou d'un bras. Il n'existe pas de preuve d'une lésion intraspinale ou d'une compression radiculaire. Des fasciculations existent dans la plupart des cas et les réflexes ostéotendineux sont habituellement abolis mais peuvent être préservés. L'étude des conductions nerveuses est normale. Après une progression de deux ans, le trouble disparaît. Un syndrome similaire peut affecter une jambe. (Serratrice G, 1991).

La connaissance de ce syndrome peut être utilisée pour rassurer les jeunes hommes qui présentent ce trouble, tout en restant vigilant sur l'évolutivité.

4.9. Le syndrome post-poliomyélite

Il s'agit d'un déficit et d'une atrophie musculaire, survenant en moyenne 37 après l'affection de poliomyélite antérieure aiguë. Ce nouveau déficit touche principalement les muscles les plus sévèrement affectés lors de l'épisode antérieur. Ce syndrome diffère de la SLA et est rarement un problème de diagnostic différentiel. En effet, sa vitesse de progression est plus lente, il n'est pratiquement jamais fatal, des fasciculations visibles sont exceptionnelles et il n'existe pas de signes d'atteinte des motoneurones centraux. L'incidence de ce syndrome n'est pas connue, et peu de cas ont été identifiés (Mulder DW, 1991).

4.10. Le syndrome de Kennedy

Il s'agit d'une variété d'amyotrophie bulbospinale, progressive, héréditaire, liée à l'X (Sobue G, Hashizuma Y, Mukai E, et al, 1989), pour laquelle une mutation du gène codant pour les récepteurs aux androgènes a été identifiée (La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, et al, 1991). Au tableau neurologique, s'associe un hypogonadisme, une gynécomastie, et les hommes affectés sont fertiles, ce qui laisse supposer que les récepteurs aux androgènes sont fonctionnels et que, peut-être, la mutation identifiée peut altérer la

régulation de la transcription (La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, et al, 1991). Une lente évolution est retrouvée pour ce syndrome.

4.11. La neuropathie radique

Essentiellement motrice, la neuropathie radique survient après irradiation du petit bassin. Son délai d'apparition après irradiation est très variable et peut aller jusqu'à plusieurs années (20 ans a été signalé). Elle entraîne une amyotrophie au niveau des membres inférieurs, progressant sur un ou deux ans, restant ensuite stable. Il peut être parfois difficile de différencier ce syndrome d'un désordre des neurones moteurs paranéoplasique ou d'une maladie des motoneurones vraie. Cependant, le pronostic est tellement meilleur que celui de la SLA, qu'il est important de le reconnaître ; les circonstances de l'irradiation, la mise en évidence d'une dermite radique, l'absence de signes neurologiques au-dessus de l'irradiation et l'absence de signes neurologiques centraux sont des éléments permettant son diagnostic. Il n'existe pas de traitement spécifique. Chez les patients présentant un lymphome, il peut être difficile de déterminer si la symptomatologie neurologique est paranéoplasique ou si elle fait suite à l'irradiation (Bradley WG, Tohison SH, Tandan R, Besser D., 1991).

4.12. Les compressions médullaires lentes non traumatiques

Classiquement, elles réalisent un tableau clinique associant trois syndromes :

- un syndrome lésionnel ; il traduit l'atteinte d'une ou plusieurs racines au niveau de la compression, et est marqué par des douleurs radiculaires pouvant être associées à un déficit musculaire avec amyotrophie de topographie radiculaire et à une abolition ou inversion du réflexe tendineux correspondant.

- un syndrome sous-lésionnel : il traduit l'interruption fonctionnelle des faisceaux médullaires descendants ou ascendants, et est marqué par des troubles moteurs initialement à type de claudication médullaire intermittente pouvant aller jusqu'à une paraplégie ou une tétraplégie spasmodique selon le niveau de la lésion, par des signes sensitifs sous la forme de douleurs en étau, de paresthésies, de troubles sensitifs objectifs, et par des troubles sphinctériens habituellement relativement tardifs.

- un syndrome rachidien ; il peut être marqué par une raideur segmentaire du rachis, une déformation douloureuse du rachis, ou une douleur provoquée par la pression des apophyses épineuses et des muscles paravertébraux.

Lorsque cette triple sémiologie est bien caractérisée, le diagnostic de compression médullaire est aisé, mais l'ensemble est loin d'être toujours aussi caractéristique et certaines formes peuvent être trompeuses et peuvent dans certains cas faire suspecter une SLA.

4.12.1. Les myélopathies cervicarthrosiques

Elles résultent du retentissement sur la moelle cervicale d'une étroitesse anormale du canal rachidien. Le diagnostic est habituellement aisé face à un tableau clinique typique. Classiquement, elles concernent des sujets de plus de cinquante ans, présentant souvent des antécédents de névralgie cervico-brachiale et qui se plaignent d'une fatigabilité des mains ou des paresthésies des membres. Ces troubles ont débuté soit aux membres supérieurs, soit aux membres inférieurs et se sont lentement aggravés. Aux membres inférieurs, le syndrome pyramidal réalise une paraplégie prédominant à la racine et très franchement spasmodique avec hyperéflectivité tendineuse et signe de Babinski bilatéral. Aux membres supérieurs, le syndrome pyramidal manifesté par des réflexes ostéotendineux anormalement vifs peut être associé à une atteinte radiculaire avec déficit moteur de topographie radiculaire, amyotrophie et abolition ou inversion d'un réflexe tendineux. Alors que les paresthésies sont très fréquentes et qu'on découvre

souvent un signe de Lhermitte (sensation de décharge électrique lors de la flexion de la nuque), les signes sensitifs objectifs sont habituellement peu marqués, voire absents. Les troubles sphinctériens sont inconstants et en général peu marqués.

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

4.12.2. Autres causes de compressions médullaires lentes non traumatiques

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

4.13. La sclérose en plaques (SEP)

La sclérose en plaques est une affection neurologique débutant chez l'adulte jeune et est caractérisée anatomiquement par des lésions de

dimensions limitées dispersées dans l'espace et le temps qui siègent exclusivement dans la substance blanche du système nerveux central, ayant pour conséquence un polymorphisme clinique et un rythme évolutif classiquement discontinu par poussées.

La sclérose en plaques est rarement un problème de diagnostic différentiel pour la SLA. Cependant, la possibilité de rencontrer une amyotrophie et des fasciculations musculaires aux membres supérieurs associées à un syndrome pyramidal, en l'absence de troubles sensitifs, peut faire discuter une SLA.

En cas de doute diagnostic, on effectuera alors des examens complémentaires qui contribueront le plus souvent à poser le diagnostic de SEP. Il s'agit :

- de l'étude du liquide céphalorachidien qui met en évidence une protéinorachie augmentée dans environ 40 % des cas, une augmentation des gammaglobulines de distribution oligoclonale dans les trois quarts des cas, et une lymphocytose modérée dans un tiers des cas ;

- de l'enregistrement des potentiels évoqués visuels, auditifs et somesthésiques, permettant de déceler le retard infligé à la transmission d'un message sensoriel ou sensitif par les lésions disséminées sur les voies de conduction, se traduisant par un allongement des latences ;

- de l'imagerie par résonance magnétique encéphalique, centrée sur la forme postérieure, permettant de mettre en évidence des plages étendues d'hypersignal périventriculaire et des foyers d'hypersignal disséminés dans la substance blanche, bien visibles dans le tronc cérébral et le cervelet.

4.14. La myasthénie

Principalement face à une atteinte bulbaire isolée débutante, le diagnostic de myasthénie pourra être évoqué initialement. Cependant, même en l'absence d'atteinte oculaire, son diagnostic sera effectué aisément devant le caractère de fatigabilité, l'absence d'amyotrophie et l'étude

électromyographique de stimulation révèlant l'existence du bloc myasthénique.

4.15. Les polymyosites

Le problème diagnostic peut se poser dans les formes atypiques, particulièrement dans les atteintes prédominantes ou exclusives du motoneurone périphérique, et s'il existe une syndrome inflammatoire biologique. Dans ce cas, on recherchera une augmentation des enzymes musculaires, notamment de la créatine phosphokinase (CPK) et une biopsie neuromusculaire sera effectuée à la recherche de signes anatomopathologiques de vascularite.

IV. LES AUTRES FORMES DE LA MALADIE DES NEURONES MOTEURS

1. Syndromes considérés comme des variantes de la SLA pour certains, et comme des maladies séparées pour d'autres

1.1. Les atrophies musculaires spinales progressives de l'adulte

Il s'agit cliniquement d'un trouble progressif débutant chez l'adulte, caractérisé uniquement par des signes des motoneurones périphériques, réalisant une forme amyotrophique pure. Histologiquement, les motoneurones périphériques sont affectés de la même façon que dans la SLA mais le système pyramidal est épargné (Norris FH Jr, 1991).

Il existe des affections similaires dans l'enfance et l'adolescence qui sont considérées faire partie d'un groupe séparé de maladies et qui sont des affections héréditaires familiales (maladie de Werdnig-Hoffmann et maladie de Kugelberg-Welander).

1.2. La paralysie bulbaire progressive de l'adulte

Ce terme est utilisé pour décrire un syndrome dominé par une dysarthrie, une dysphagie, une atrophie et un déficit musculaire de la langue et une paralysie du voile du palais. Cependant, il est exceptionnel de rencontrer une paralysie bulbaire progressive pure sur les bases cliniques. Le plus souvent, le symptôme dominant est la dysarthrie sans déficit ni atrophie musculaire des membres, mais la présence de fasciculations répandues est parfois retrouvée impliquant une maladie généralisée, ou bien encore, on peut parfois constater une hyperactivité des réflexes ostéotendineux, une labilité émotionnelle, un signe de Bahinski ou un clonus impliquant que presque tous les cas sont en réalité une SLA. Histologiquement, les changements des motoneurones s'étendent toujours au-delà des noyaux des nerfs crâniens (Bruyn GW, 1991).

1.3. La sclérose latérale primitive

Il s'agit cliniquement d'un trouble progressif débutant chez l'adulte, caractérisé uniquement par des signes des motoneurones centraux, réalisant une paraplégie spastique. La relation entre cette forme pyramidale pure et la SLA continue à poser problème, puisque dans certains cas il existe des changements concernant les cellules de la corne antérieure de la moelle épinière en post-mortem, et dans d'autres non. cependant, la sclérose latérale primitive semble avoir un meilleur pronostic que la SLA puisqu'une survie supérieure à 10 ans est fréquemment retrouvée (Pringle CE, Hudson AJ, Munoz DG, et al, 1992).

2. Formes particulières de la maladie des neurones moteurs

2.1. La SLA familiale

La SLA familiale représente 5 à 10 % de l'ensemble des SLA, se transmet sur un mode autosomique dominant, et est cliniquement indistingable de la forme sporadique de la SLA (Williams DB, 1991).

De rares cas de SLA familiale de transmission autosomique récessive ont été rapportés dans le cadre d'une haute consanguinité (Ben Hamida M, Hentati F, Ben Hamida C, 1990). Il s'agit alors de formes juvéniles, les symptômes apparaissant en moyenne vers l'âge de 12 ans ; la durée de survie est de 15 à 20 ans avec une symptomatologie clinique différente de la SLA typique.

Des études génétiques ont mis en évidence que des mutations du gène codant pour l'enzyme superoxyde dismutase cuivre-zinc, situé sur le chromosome 21, sont responsables de 20 % des cas familiaux de SLA, ce qui représente environ 2 % de tous les cas de SLA. Plus de 50 mutations ont déjà été identifiées, mais le mécanisme responsable de la dégénérescence sélective des motoneurones par des mutations de l'enzyme SOD_1 n'a pas encore été élucidé. Le locus génique pour les 80 % des formes familiales restantes de SLA

n'a pas encore été identifié (Siddique T, Figlewicz DA, Pericak-Vance MA, et al, 1991 ; Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al, 1993).

L'âge moyen de début de la maladie est de 46 ans, approximativement 10 ans plus tôt que la forme sporadique, le sexe ratio se situe aux alentours de 1, et la durée de survie peut être tout aussi brève (Williams DB, 1991). Des variabilités intrafamiliales des manifestations cliniques ont été constatées, ce qui peut être pris comme une indication pour l'intervention de facteurs environnementaux dans la pathogénie (Li TM, Alberman E, Swash M, 1988).

2.2. Associations SLA-démence et SLA-syndrome parkinsonien

Les associations SLA-démence, en général de type frontal, ou SLA-syndrome parkinsonien, peuvent se rencontrer, sans que nous ne connaissions de liens entre ces maladies. Il s'agit de trois affections liées au vieillissement du système nerveux, et par conséquent, elles pourraient se produire ensemble, de façon fortuite. Dans ces associations, les caractéristiques cliniques et l'évolution de la SLA n'apparaissent pas différentes de la SLA typique, et les analyses histologiques post-mortem sont typiques de la SLA. En revanche, les résultats des analyses histologiques au niveau cérébral sont variées et près de 14 pathologies différentes ont déjà été identifiées (Rowland LP, 1991). Cependant, certaines données peuvent laisser penser que ces associations ne sont pas obligatoirement fortuites. Tout d'abord, il existe de nombreuses observations montrant ces associations chez plusieurs membres d'une même famille, habituellement impliquant un mode de transmission autosomique dominant (Rowland LP, 1991). On sait également que dans la SLA comme dans la maladie d'Alzheimer et probablement aussi dans la maladie de Parkinson, 5 à 10 % des cas sont familiaux avec un mode de transmission autosomique dominant (Rowland LP, 1991). De plus, certains ont trouvé que la prévalence de démence avec ou sans syndrome parkinsonien est plus élevée pour la forme familiale de SLA par rapport à la forme sporadique (Hudson AJ, 1981), mais ceci n'a pas été confirmé par tous (Mulder DW, Kurland LT, Offord KP, et al, 1986).

Aucun lien entre ces associations n'a pu être établi jusqu'à présent, et nous ne savons pas si ces associations sont fortuites, liées au hasard, ou si elles sont déterminées par un ou plusieurs facteurs, peut être génétiques.

Une forme particulière associant SLA-démence et syndrome parkinsonien est fréquemment rencontrée dans deux foyers de haute incidence pour la SLA que sont l'île de Guam dans le Pacifique Ouest et la Péninsule de Kii au Japon. Des cas voisins ont été rapportés en Europe où ils se présentent souvent sous forme familiale. La pathogénie de cette association demeure une énigme, la première hypothèse du rôle d'une excitotoxine exogène étant actuellement abandonnée (Duncan MW, Steele JC, Kopin IJ, Markey SP, 1990), les recherches s'orientant vers un rôle d'un facteur de l'environnement dans une population génétiquement susceptible.

2.3. Syndrome de Fazio-Londe

Il s'agit d'une paralysie bulbaire progressive de l'enfance, extrèmement rare, avec seulement 4 cas vérifiés enregistrés et pas plus de 15 rapports cliniques réalisés (Gomez MR, 1991). Dans les cas prouvés, les symptômes débutent entre l'âge de 2 à 5 ans avec une durée de vie de 24 mois. Dans les cas non vérifiés, les symptômes débutent entre l'âge de 2 à 10 ans. Une forme juvénile a été décrite, ainsi qu'un cas où les symptômes ont débuté à l'âge de 18 ans. Les cas à début plus tardif semblent associés à une survie plus prolongée.

Ce syndrome peut comporter d'autres manifestations cliniques comme la perte de l'ouie, une atrophie du nerf optique, une pigmentation rétinienne ou une ataxie cérébelleuse (Li TM, Alberman E, Swash M, 1988).

2.4. SLA et associations inhabituelles

Des associations à des anomalies des potentiels évoqués sensitifs traduisant une atteinte sensitive infraclinique, ou à des anomalies

oculomotrices telles une ophtalmoplégie ou un nystagmus (Kushner M, Parrish M, Burke A, et al, 1984) ont été observées.

V. DONNEES EVOLUTIVES - FACTEURS PRONOSTIQUES ?

1. Données évolutives

1.1. Modalités évolutives topographiques et rythmiques

Quelque soit la localisation initiale de la maladie, la SLA évolue le plus souvent vers une atteinte des trois territoires que sont le tronc cérébral, la région cervicale et la région lombosacrée, avec une diffusion totalement aléatoire dans sa topographie et dans son rythme.

L'évolution est vers l'aggravation progressive, habituellement de façon linéaire. cependant, pour certains, il existe des paliers évolutifs avec des phases brutales d'aggravation évoquant des "poussées" liées à une accentuation brutale du déficit fonctionnel entraînée par des pertes musculaires de muscles fonctionnels importants comme les muscles proximaux des membres. En dehors de ces "poussées", on peut parfois constater des arrêts évolutifs, sortes de paliers pendant lesquels la maladie paraît stabilisée.

1.2. Modalités évolutives cliniques

Sur le plan clinique, la SLA conduit à des handicaps fonctionnels d'aggravation progressive. L'atteinte bulbaire s'accompagne plus ou moins rapidement d'une hypersalivation, de troubles de la déglution et de la parole. L'atteinte des membres entraîne un handicap moteur plus ou moins important. Un amaigrissement est fréquemment retrouvé, mais pas toujours ; dans les formes de début bulbaire, il peut s'expliquer en partie par une diminution des apports alimentaires, conséquence de la dysphagie ; dans les formes de début périphérique, avec peu ou pas de troubles de la déglution, cet amaigrissement, qui ne préjuge en rien de l'atrophie musculaire, est

probablement lié à une surconsommation énergétique qui existe pour des raisons encore mal connues au cours de la SLA. l'atteinte des muscles respiratoires est à l'origine d'un syndrome restrictif pulmonaire, d'aggravation progressive le plus souvent. Cependant, il existe des cas où la dyspnée est le premier symptôme dominant.

La course finale de la maladie conduit, dans un délai variable, au décès. Pour environ 80 % des cas, il s'agit d'un décès par troubles respiratoires aggravés par une surinfection bronchique. Une possibilité de décès par trouble cardiaque est envisagée mais est actuellement encore mal documentée.

1.3. Durée de survie en dehors de la trachéotomie

La durée de survie est en moyenne de 3 ans (2 à 4 ans) pour environ 50 % des cas, et le taux de survie moyen à 5 ans est d'environ 20 % et celui à 10 ans d'environ 10 % (Mulder D W, 1982 ; Preux PM, Couratier PH, Boutros-Toni F, et al, 1996). Il existe par ailleurs d'authentiques SLA qui restent stables sur plus de 25 ans (Lawyer T, Netsky MG, 1953 ; Assmus H, Thiele RM, 1973).

2. Facteurs pronostiques ?

La question posée ici est, existe-t-il des facteurs pronostiques pour la SLA, permettant de prévoir, lors de la pose du diagnostic de la maladie, son évolution plus ou moins rapide ?

L'ensemble des études rapporte que un âge élevé lors de la survenue de la maladie, habituellement supérieur à 60 ans, et les formes de début bulbaire sont des facteurs de mauvais pronostic pour la SLA (Gubbay SS, Kahana E, Zilber N, et al, 1985 ; Preux PM, Couratier PH, Boutros-Toni F, et al, 1996).

Récemment, une équipe de neurologues américains s'est intéressé à cette question, en suivant 245 patients au cours d'une étude en double aveugle testant l'efficacité d'un facteur de croissance, le CNTF ; 20,4 % des patients sont décédés dans les 9 mois. Une plus courte survie semble associée à un âge plus

avancé (moyenne de 60 ans lors du diagnostic pour les évolutions rapides contre 53 ans pour les "longs survivants"), des chiffres bas des capacités vitales pulmonaires prédictives à l'entrée dans l'étude. L'importance de la perte de poids, mais pas de l'amyotrophie, 2 mois avant l'entrée dans l'étude, et la rapidité entre le début de la maladie et la pause du diagnostic, étaient aussi des éléments de mauvais pronostic. Le degré d'acidose respiratoire mesuré par le taux de bicarbonate, était proportionnel à la gravité de la maladie. Les formes de début périphérique étaient de meilleur pronostic, avec une survie bien plus longue que les formes de début bulbaire. Cette étude met donc en évidence qu'une atteinte de la fonction respiratoire, un âge supérieur à 60 ans, une altération de l'état général et les formes de début bulbaire de la maladie sont des facteurs de mauvais pronostic synonyme d'une évolution rapide de la SLA (Stambler N, Charatan M, Cedarbaum JM and the ALS CNTF Treatment Study Group, 1998).

Cependant, malgré les résultats retrouvés dans cette étude, face à un rythme évolutif très variable, le plus souvent rapide mais parfois pouvant s'étendre sur plusieurs années, il semble essentiel de ne pas aborder la prise en charge thérapeutique d'un patient avec des à priori négatifs, et aucun pronostic tant sur la durée de survie que sur les modalités évolutives ne peut être donné de façon déterminée lors de la pose du diagnostic de SLA. Le suivi évolutif de chaque patient sera le seul témoin de l'évolution.

VI. DONNEES THERAPEUTIQUES

1. Traitement de fond

Un grand nombre d'essais cliniques ont été réalisés dans la SLA, et jusque récemment, tous se sont avèrés sans efficacité sur la maladie, incluant plus d'une douzaine d'essais contrôlés durant les quinzes dernières années avec plus de 2 500 patients (Miller RG, Bouchard JP, Duquette P, et al, 1996).

Cependant, un agent antiglutamate le riluzole, a apporté un bénéfice dans la prolongation de la survie lors de deux essais cliniques, ce qui a conduit à sa disponibilité sur le marché par *"The Food and Drug Administration"* aux Etats-unis début 1996. La première partie de ce chapitre est consacrée à cet antiglutamate, premier médicament disponible pour le traitement de la SLA, qui représente un tournant important dans la prise en charge de cette maladie.

Par ailleurs, de nouvelles voies d'approche thérapeutique se développent et ouvrent des perspectives nouvelles pour le traitement de la SLA, comme nous le verrons dans une seconde partie.

1.1. Un antiglutamate : le riluzole

1.1.1. Mécanisme d'action

L'excitotoxicité du glutamate est une des principales hypothèses actuellement développée pour expliquer la dégénérescence des motoneurones dans la SLA (Première partie, Chapitre II.3).

Dans un certain nombre de modèles expérimentaux, le riluzole a montré une action neuroprotectrice par inhibition de la transmission glutamatergique en bloquant de façon non compétitive la réponse des récepteurs NMDA et en bloquant directement les canaux sodium (Hubert JP, Delumeau JC, Glowinski J, et al, 1994).

L'ensemble de ces données a fait suggérer que les propriétés antiglutamate du riluzole pourraient avoir une action bénéfique chez les patients atteints de SLA, et des essais cliniques ont été entrepris.

1.1.2. Présentation et résultats des deux premiers essais cliniques pour le riluzole

1.1.2.1. Premier essai clinique

(Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V and the ALS / Riluzole Study Group, 1994).

Le premier essai clinique, randomisé, en double aveugle, a inclu 155 patients ayant une SLA certaine ou probable, de moins de 5 ans d'évolution, qui ont reçu soit du riluzole à la dose de 100 mg par jour (50 mg 2 fois par jour), soit du placebo, et qui ont été suivis pendant une période de 12 à 21 mois.

Les résultats publiés en 1994 ont montré une augmentation modeste mais significative de la survie en dehors de la trachéotomie chez les patients recevant le riluzole, comparé au groupe placebo. La médiane de survie a été de 17,7 mois pour le groupe recevant le riluzole comparé à 14,9 mois pour le groupe recevant le placebo. Le bénéfice sur la survie était maximal à 12 mois, puis diminuait avec le temps et n'était pas maintenu à 18 mois. Un ralentissement significatif de la détérioration de la force musculaire fut également constaté après 12 mois pour le groupe recevant le riluzole, suggérant un effet direct du médicament sur le processus de la maladie elle-même. Cependant, plusieurs questions furent levées car la prolongation de survie chez les patients prenant le riluzole était plus grande pour les patients avec un début de la maladie bulbaire, et le nombre de patients avec un début bulbaire de la maladie était peu important.

Un deuxième essai incluant un plus grand nombre de patients a donc été entrepris.

1.1.2.2. Deuxième essai clinique

(Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V, for the Amyotrophic Lateral Sclerosis / Riluzole Study Groupe II, 1996).

Dans ce deuxième essai, 959 patients atteints de SLA certaine ou probable, de moins de 5 ans d'évolution, ont été randomisés en 4 groupes :

- un groupe recevant 50 mg par jour de riluzole
- un groupe recevant 100 mg par jour de riluzole
- un groupe recevant 200 mg par jour de riluzole
- un groupe recevant du placebo

et ont été suivis pendant 18 mois.

Le groupe recevant 100 mg/j de riluzole montre une augmentation significative de la survie comparée au groupe placebo avec une médiane de survie de 16,5 mois contre 13,5 mois pour le groupe placebo. A 50 mg par jour, les chiffres retrouvés sont comparables au groupe placebo et à 200 mg/j, les chiffres sont comparables au groupe recevant 100 mg par jour. Cet essai montre un effet significatif dose-dépendant du riluzole sur la survie à 12 mois, avec un bénéfice sur la survie diminuant avec le temps comme dans le premier essai, mais étant ici maintenu à 18 mois. Aucun effet sur le statut fonctionnel et sur la capacité vitale n'a été mis en évidence dans cet essai, et les formes d'apparition bulbaire ou périphérique répondent ici de la même façon au riluzole.

D'une façon générale, le riluzole a été bien toléré. les effets indésirables cliniques les plus souvent rencontrés comportent une asthénie, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des céphalées, des vertiges, une somnolence, des paresthésies péribuccales. Au niveau biologique, une augmentation des transaminases hépatiques (ALAT) a été observée chez 11 patients durant le premier trimestre, habituellement transitoire avec régression en 2 à 6 mois.

Les résultats sur l'efficacité et la sécurité suggèrent que le riluzole à la dose de 100 mg par jour en deux prises offre un rapport bénéfice-risque

optimal. Cependant, ces résultats n'ont pas été retrouvés pour les états les plus sévères de la maladie ce qui fait suggérer l'intérêt d'une intervention thérapeutique précoce dans la SLA.

1.1.3. Le riluzole (RILUTEK) : le premier traitement disponible dans la SLA

Au total, les résultats de ces deux essais cliniques, qui ont englobé 1 114 patients, retrouvent un bénéfice modeste mais statistiquement significatif du riluzole sur la survie des patients atteints de SLA en-dehors des stades avancés de la maladie, à la dose de 100 mg/jour, associé d'une façon générale à un bonne tolérance. Ils ont conduit le riluzole à être le premier médicament disponible pour le SLA, ce qui représente une avancée importante pour la recherche, supporte que l'hypothèse excitotoxique est un mécanisme important dans la SLA, apporte un espoir pour les patients et leurs familles, et ouvre la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques.

1.2. Perspectives thérapeutiques

De nombreux essais thérapeutiques par le passé ont été réalisés testant différents types d'agents thérapeutiques dans le cadre d'hypothèses étiopathogéniques supposées pour la SLA. Il s'agit de thérapeutiques antivirales, d'agents chélateurs de métaux tels que le plomb, le mercure, de thérapeutiques hormonales et de thérapeutiques immunosuppressives. Cependant, jusqu'à présent, elles se sont avérées toutes inefficaces (Appel SH, Appel LV 1994).

Actuellement, un intérêt grandissant est porté aux facteurs neurotrophiques, qui ont montré des effets bénéfiques sur la dégénérescence des motoneurones en expérimentation animale, ainsi qu'aux agents susceptibles d'interférer avec le processus de mort des motoneurones.

1.2.1. Les facteurs neurotrophiques

Actuellement, il n'existe aucune preuve qu'une déficience d'un facteur neurotrophique peut jouer un rôle dans la pathogénie de la SLA. Cependant, l'intérêt principal porté aux facteurs neurotrophiques est de savoir s'ils peuvent avoir un rôle dans la prévention du dommage motoneuronal dans la SLA, et des données récentes suggèrent qu'ils constituent probablement un espoir thérapeutique pour la SLA.

1.2.1.1. Rôle des facteurs neurotrophiques

Les facteurs neurotrophiques sont des facteurs de croissance actifs sur les neurones ou les cellules gliales dont ils règlent la croissance, la prolifération et la différenciation. Certains sont spécifiques de populations neuronales particulières alors que d'autres agissent également sur les populations cellulaires non neuronales du SNC (Barde B, 1989).

Leurs principaux rôles physiologiques s'exercent à plusieurs niveaux :

- la croissance neuronale normale ;
- le maintien des capacités de stimulation ou de réponses des neurones ;
- et probablement, l'inhibition de l'apoptose.

Ils contrôlent le développement du système nerveux et sont également essentiels au maintien des fonctions cérébrales nerveuses (Heyd B, Aebisher P, 1995).

Le premier facteur neurotrophique a été mis en évidence dans les années 1950 et a valu à Rita Levi-Montalcini et Stanley Cohen le prix Nobel pour la découverte du NGF (Nerve growth Factor). Ces chercheurs ont montré que le NGF améliorait la survie de certaines populations neuronales et permettait l'expansion de neurites et leurs connexions avec leurs cibles (Levi-Montalcini R, 1987). Cependant, de nombreux neurones échappent à l'action

de ce premier facteur neurotrophique, ce qui a fait postuler l'existence d'autres facteurs.

Ce n'est qu'en fait, au cours de ces quinze dernières années, que de nouveaux facteurs neurotrophiques ont été découverts, et caractérisés par leurs populations neuronales cibles et leur appartenance à divers "superfamilles" de molécules, et notamment, un certain nombre de facteurs neurotrophiques sont considérés comme des facteurs trophiques des motoneurones.

1.2.1.2. Les facteurs trophiques des motoneurones

Ils comportent :

- le CNTF (Ciliary neurotrophic factor)
- le BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)
- l'IGF 1 (Insuline - like growth factor 1)
- le NT -3 (Neurotrophin 3)
- le NT - 4/5 (Neurotrophin 4/5)
- le GDNF (Glial cell-derived neurothrophic factor)

(Elliott JL, Snider WD, 1996).

Ces facteurs remplissent tous les conditions pour être considérés comme facteurs trophiques des motoneurones, et notamment leur efficacité a été clairement établie sur des modèles animaux de la SLA, tels que la souris mutante Wobbler ou la souris p.m.n. (progressive motor neuronopathy), pour lesquelles, par exemple, l'administration sous-cutanée est associée à une prolongation de la survie et une amélioration du comportement moteur (Henderson C., 1995).

Par ailleurs, certaines associations de facteurs neurotrophiques, telles que la thérapie combinée comportant le CNTF et le BDNF, ont montré d'avantage d'efficacité sur la progression de la perte des motoneurones chez la souris génétique Wobbler comparé aux résultats obtenus en utilisant seul l'un ou l'autre des facteurs neurotrophiques, ce qui met en évidence l'action additive ou synergique de certains facteurs de croissance et ouvre la voie pour

un intérêt probable d'associations thérapeutiques pour la SLA (Mitsumoto H, Ikeda K, Klinkosz B, et al, 1994).

Ces résultats ont alors rapidement débouché sur les premiers essais thérapeutiques chez l'homme.

1.2.1.3. Résultats des premiers essais cliniques : limites et perspectives

1.2.1.3.1. Le CNTF

Deux études en double aveugle avec injection sous cutanée de CNTF ou de placebo durant respectivement 9 mois et 6 mois n'ont pas démontré d'influence du CNTF sur la progression de la SLA, évaluée par la mesure de la capacité vitale forcée et de la force musculaire isomètrique, et l'appréciation d'un éventuel bénéfice a été rendu particulièrement difficile devant l'existence d'importants effets secondaires dose-dépendants. (ALS CNTF Treatment Study Group, 1996 ; Miller RG, Petajan JM, Bryan WW, et al. 1996).

Suite à ces premiers résultats, l'administration de CNTF, dont la demi-vie est courte et qui passe difficilement la barrière hémato-encéphalique, a été envisagée directement dans le SNC, ce qui devrait permettre d'éviter ces effets secondaires dûs à ces effets périphériques, tout en ayant de plus hautes doses de CNTF intrathécal. Deux techniques ont été tentées jusqu'à présent. La première consiste en l'administration intrathécale de CNTF à l'aide d'une pompe. La seconde consiste en l'implantation intrathécale de cellules xénogéniques transformées génétiquement, capables de secréter du CNTF humain et encapsulées dans des membranes sélectivement perméables. Ces membranes permettent la diffusion, bidirectionnelle, des nutriments nécessaires à la survie et à la prolifération des cellules xénogéniques et du CNTF produit par ces cellules, tout en limitant les interactions entre le transplant et le système immunitaire de l'hôte. Un essai de phase I d'évaluation clinique chez 12 patients atteints de SLA montre d'ores et déjà l'absence des effets secondaires observés lors de l'administration sous cutanée du CNTF (Aebischer P, Schluep M, Deglon N, et al, 1996).

1.2.1.3.2. L'IGF - 1

Deux essais cliniques, l'un Nord Américain et l'autre Européen, randomisés, en double aveugle, contre placebo, ont testé l'administration sous-cutanée de l'IGF-1 recombinante humaine (rh IGF-1 ou MYOTROPHIN) à la dose de 0,1 mg par kilo et par jour et ont montré un bénéfice clinique du traitement par rh IGF-1 pour la SLA avec une ralentissement de la progression de la maladie, et peu d'effets secondaires (Leigh N, The Nord American and Européan ALS/IGF-1 Study Groups, London, UK, 1997).

1.2.1.3.3. Le BDNF

Un premier essai clinique de phase I et II, en double aveugle, contre placebo, a testé l'administration sous-cutanée de BDNF et a montré une bonne tolérance et une bonne sécurité du BDNF, ainsi qu'un ralentissement significatif du déclin de la fonction respiratoire, mesuré par la capacité vitale forcée, et un ralentissement significatif de la vitesse de progression de la maladie chez les patients atteints de la SLA (Bradley WG, 1995).

Un essai clinique de phase III a donc été entrepris (Kasarskis EJ and the BDNF Study Groupe (Phase III), 1999) utilisant un protocole similaire à l'étude de phase I et II. Cet essai retrouve des résultats identiques pour la tolérance et la sécurité du BDNF, mais cependant, pour des raisons mal expliquées, il ne détecte pas un effet du traitement par BDNF significatif sur la fonction respiratoire, et la vitesse de progression de la maladie chez les patients atteints de la SLA.

Plusieurs essais cliniques pour le BDNF utilisant soit une délivrance intrathécale, soit de hautes doses sous-cutanées sont actuellement en cours.

1.2.1.3.4. Conclusion

Les résultats de ces premiers essais cliniques montrent à la fois que les facteurs neurotrophiques constituent probablement un espoir

thérapeutique futur pour la SLA, mais également soulignent certaines difficultés comme les problèmes liés à la voie d'administration pour le CNTF ou encore ceux à obtenir un nombre suffisamment important de patients pour les essais cliniques. Néanmoins, des essais thérapeutiques sont en cours, d'autres techniques d'administration se développent, et les facteurs neurotrophiques représentent pour beaucoup un enjeu important pour le traitement de la SLA.

1.2.2. Thérapeutiques envisagées pour cibler les processus suspectés de la mort des motoneurones dans la SLA

1.2.2.1. Thérapeutique antiapoptotique

Une des hypothèses pour la mort des motoneurones dans la SLA est la suractivation de l'apoptose dont le déclenchement reste incertain mais pourrait concerner l'augmentation des radicaux libres, l'excitotoxicité, l'augmentation de nitrotyrosine ou encore une privation en facteur de croissance (Holtzman DM, Deshmukh M, 1997).

L'amélioration des connaissances sur les mécanismes mêmes de l'apoptose apporte de nombreuses données pour envisager des thérapeutiques antiapoptotiques dans le but d'assurer la survie motoneuronale. On connaît maintenant le rôle des membres de la famille Bcl-2 dans le processus apoptotique comprenant une quinzaine de gènes à activité soit pro-apoptotique comme bax, bik, bak ou à activité antiapoptotique comme bcl-2, bcl-xL ou bcl-w. En effet , tous les signaux inducteurs d'apoptose semblent devoir être modulés par les gènes de cette famille (Kroemer G, 1997). Cette modulation se situe en amont de l'activation du tronc commun des caspases, et ne présente pas de spécificité pour les différents types de caspases. L'activation des caspases est irréversible et le clivage protéolytique qui en résulte apparaît comme une étape clée du processus apoptotique, un point de non retour. Par ailleurs, la famille Bcl-2 a montré avoir des influences cruciales non seulement sur la survie neuronale en général, mais aussi sur la survie des motoneurones. Beaucoup

de membres de cette famille sont exprimés dans le développement et la maturation des motoneurones. Les motoneurones expriment donc durant tout leur temps de vie un armement de gènes de la famille Bcl-2 qui peut, selon les circonstances, soit favoriser, soit inhiber leur mort.

Des approches en expérimentation animale apportent d'avantage de preuves pour une rôle des processus apoptotiques et antiapoptotiques dans la dégénérescence des motoneurones et ouvrent également des perspectives nouvelles pour leur futur traitement.

– En effet, une première expérimentation a montré que des souris transgéniques surexprimant la protéine bcl-2 dans les cellules neuronales étaient protégées de la dégénérescence motoneuronale aiguë induite par section d'un nerf périphérique (Dubois-Dauphin M, Frankowski H, Tsujimoto Y, et al, 1994).

– Par la suite, ces souris transgéniques surexprimeant bcl-2 ont été croisées avec différents mutants de dégénérescence motoneuronale progressive, les souris p.m.n., les souris Wobbler ou des souris transgéniques pour une mutation de SOD_1 (G 93 A). Comparées aux souris transgéniques SOD_1 (G 93 A), les souris doublement transgéniques bcl-2 / SOD_1 (G 93 A) ont une apparition retardée des signes cliniques et une survie significativement prolongée (Kostic V, Jackson-Lewis V, de Bilbao F, et al, 1997). La protéine bcl-2 réduit la perte des motoneurones de la moelle épinière et de leurs axones dans le nerf phrénique, et préserve les terminaisons nerveuses dans le muscle. En revanche, le processus de réinnervation musculaire par repousse de collatérales terminales, déjà important chez la souris SOD_1 (G 93 A), n'est pas modifié.

– Une autre stratégie a été de surexprimer un inhibiteur dominant négatif de la caspase 1 (Friedlander RM, Brown RM, Gagliardini V, et al, 1997). Bien que chez les animaux doublement transgéniques SOD_1 (G 93 A) / inhibiteur de la caspase 1 l'apparition des premiers signes cliniques n'ait pas été retardée, leur survie a été prolongée de 20 jours en moyenne.

- Dans le modèle souris p.m.n., la surexpression de la protéine bcl-2 protège contre la perte des motoneurones au niveau des corps cellulaires mais non au niveau axonal et reste sans effet sur la survie des animaux (Sagot Y, Dubois-Dauphin M, Tan SA, et al, 1995).

- Chez les souris doublement transgéniques Wobbler / bcl-2, une réduction de la mort au cours du développement et après axotomie a été notée mais aucune protection contre la dégénérescence liée au contexte génétique n'a été observée (Coulpier M, Junier MP, Peschanski M, Dreyfus PA, 1996).

L'ensemble de ces résultats pourrait refléter différents phénomènes:

- il existerait différents mécanismes de mort motoneuronale modulables ou non par bcl-2 et les caspases ;

- les niveaux de protection requis contre l'apoptose seraient eux-mêmes différents ;

- la susceptibilité de sous-populations motoneuronales à l'apoptose pourrait être variable ;

- des mécanismes pathologiques impliquant d'autres types cellulaires, tels que les fibres musculaires, les cellules de Schwann ou les cellules gliales, pourraient intervenir dans l'apoptose motoneuronale.

Certaines dégénérescences motoneuronales pourraient donc être des cibles plus faciles que d'autres pour un traitement antiapoptotique.

Cependant, assurer la survie n'est pas tout ; un motoneurone doit fonctionner. De ce fait, une intervention antiapoptotique pourrait agir en synergie avec d'autres approches comme, par exemple, la délivrance de facteurs neurotrophiques. Ainsi, l'expression de molécules antiapoptotiques pourraient maintenir en vie les motoneurones et leurs cibles d'innervation, tandis que certains facteurs neurotrophiques contribueraient à restaurer un environnement trophique normal ou à rétablir les interactions cellulaires.

1.2.2.2. Thérapeutiques anti-oxydantes

L'excès de radicaux libres intracellulaire et le stress oxydatif qui en résulte est l'un des mécanismes évoqué pour participer à la dégénérescence des motoneurones dans la SLA (Reiter RJ, 1995), et par conséquent, des thérapeutiques anti-oxydantes pourraient avoir un effet bénéfique dans la SLA.

Une première expérimentation animale a consisté en l'administration de vitamine E, un anti-oxydant, chez un modèle de souris transgéniques de la SLA familiale, et a montré que la vitamine E était capable de retarder le début de la maladie et de ralentir sa progression, mais aucun bénéfice sur la survie n'a été constaté. Dans ce même modèle de souris, les agents antiglutamates ont montré qu'ils étaient capables de prolonger la survie, mais étaient inefficaces sur le début de la maladie (Gurney ME, Cutting FB, Zhai P, et al, 1996). Aussi, ces résultats sont compatibles avec un processus à étapes multiples pour la dégénérescence des motoneurones, apportent un lien entre les théories oxydative et excitotoxique, et soulignent la probable importance des combinaisons de traitement ayant des actions différentes dans le processus de mort motoneuronale.

1.2.2.3. Agents chélateurs du cuivre pour les formes familiales de SLA liées aux mutations du gène SOD_1

Une des hypothèses pour l'activité toxique de l'enzyme SOD_1 mutante est qu'elle pourrait agir comme une peroxydase en catalysant des réactions d'oxydation de substances par le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 (Yim MB, Chock PB, Stadtman ER, 1990 ; Yim MB, Kang JH, Yim HS, et al, 1996).

Deux chélateurs du cuivre, la penicillamine et le diéthyldithiocarbonate, ont montré inhiber à la fois la capacité des enzymes SOD_1 mutantes à catalyser l'oxydation de substrats par H_2O_2 in vitro, et les effets pro-apoptotiques de tels mutants en culture cellulaire (Bredesen DE, Wiedau-Pazos M, Gotto JJ, et al, 1996).

Il reste maintenant à tester ces chélateurs du cuivre, bien que potentiellement toxiques, dans des modèles animaux de SLA familiale.

1.2.3. Conclusion

L'ensemble de ces données montre à quel point de nombreuses voies de recherche prometteuses existent maintenant pour le traitement de la SLA, et met en évidence l'intérêt probable de thérapeutiques combinées pour une telle maladie (Mitsumoto H, Olney RK, 1996). Par là même, la combinaison d'agents trophiques améliorant la réparation et la régénération motoneuronales, peut garantir que les patients atteints de SLA auront un meilleur futur.

VI. DONNEES THERAPEUTIQUES

2. Prise en charge symptomatique

Devant l'absence de traitement définitif, le traitement de la SLA reste avant tout symptomatique et nécessite l'action de nombreux intervenants. Son rôle majeur est d'assurer le meilleur confort de vie en traitant les symptômes et les handicaps au fur et à mesure de leur apparition, mais consiste également à apporter un soutien moral aux patients et à leur famille.

Ce chapitre passe en revue les différents niveaux de prise en charge symptomatique des patients atteints de SLA.

2.1. L'information au patient

(Groupe français d'étude des maladies du motoneurone, 1998).

La prise en charge de la SLA, commence, dès le diagnostic établi, par l'information au patient et à sa famille. Cette étape est un moment délicat mais primordial pour assurer la meilleure prise en charge à venir.

Les différents points abordés ici ne sont pas là pour établir une conduite à tenir rigide de l'annonce du diagnostic mais apportent des éléments importants à prendre en compte pour préparer au mieux chaque patient à sa maladie.

2.1.1. Qui informe ?

Ce rôle revient sans aucun doute au neurologue qui a établi le diagnostic. Cependant, le médecin généraliste, le kinésithérapeute, l'orthophoniste, l'ergothérapeute, l'infirmière, ont une place complémentaire, permettent des questions, un commentaire, une confirmation, contribuent à la réalité de l'information.

2.1.2. Les préalables à l'information

Pour préparer au mieux l'information au patient, différents points sont importants à envisager et à connaître :

- un diagnostic fermement établi
- un contexte médical personnel et familial précisé
- des idées suffisantes sur la personnalité et de la biographie du patient
- un contexte familial et socio professionnel précisé
- un positionnement par rapport aux essais thérapeutiques (demande ou non ; faisabilité ou non).

2.1.3. L'information SLA

Donner d'emblée une information consistante à un caractère impérieux, mais patients et soignants en ont besoin, et faute de le faire, la prise en charge sera ni vraie, ni tenable.

L'information SLA passe par l'abord de plusieurs grands points :

- le mot SLA est à imployer

mais avec une mise en garde sur ce que l'on peut lire dans les dictionnaires, sur Internet...

- les points cruciaux de l'information initiale sont :
  - hétérogénéité évolutive
  - le déficit existant ne régressera pas
  - le fait que le déficit actuel a toutes le chances de s'accroître.
- la question de la mort :

il est souhaitable et généralement possible de ne pas l'aborder au moins au début ; si la question émerge, la donner comme n'étant pas "d'actualité", sans solution, puisque le pronostic est aléatoire et qu'il faut se mobiliser sur autre chose, spéculer sur la recherche.

– autres points importants :

- une explication sur la maladie et la recherche
- les aides techniques
- l'existence d'associations de malades atteints de SLA.

2.1.4. Qui informer ?

Rien ne permet de dire s'il faut mieux informer le patient ou son conjoint en premier, ou les deux ensemble en même temps ; le choix se fera selon la personnalité de chacun et selon les circonstances.

2.1.5. Conclusion

La connaissance du diagnostic par le patient et sa famille, la compréhension de la maladie, l'absence de données pronostiques certaines, sont des points essentiels pour pouvoir débuter au mieux la prise en charge du patient et faire face aux difficultés actuelles que celui-ci rencontre. Dans ces conditions, le malade peut faire face à sa maladie sans avoir le sentiment d'être leurré et tenu à l'écart, et l'absence de secret replace les intervenants et la famille à leur place réelle.

2.2. Le traitement des symptômes

(Appel SH, Appel LV, 1994 ; Groupe français d'étude des maladies du motoneurone, 1998).

Un certain nombre de symptômes accompagnent la maladie et sont importants à dépister puisqu'une prise en charge thérapeutique est possible pour chacun d'entre eux.

Nous envisageons tout d'abord les symptômes liés à une atteinte du motoneurone cortical constitués par la spasticité, les signes pseudobulbaires, l'hypersalivation puis les symptômes liés à une atteinte du motoneurone

spinal comprenant les crampes, les fasciculations, et dans une dernière partie, les symptômes plus généraux.

2.2.1. Symptômes liés à une atteinte du motoneurone cortical

2.2.1.1. La spasticité

Ce symptôme est plus ou moins important au cours de la SLA et peut être gênant pour le patient, bien que cette hypertonie puisse être bénéfique et permette de faciliter certaines attitudes fonctionnelles comme la station debout et la marche.

Son traitement reste difficile et fait appel à des mesures physiques et à des moyens médicamenteux :

2.2.1.1.1. Mesures physiques

Elles consistent en l'étirement passif plusieurs fois par jour du membre concerné et en l'utilisation de bains froids.

2.2.1.1.2. Traitements médicamenteux

Il s'agit essentiellement de trois médicaments à savoir le diazepam, le dantrolène et le baclofène :

- *le diazepam*

Il s'agit d'une benzodiazepine qui se fixe sur les récepteurs GABA de la moelle épinière. La dose initiale préconisée est de 2 mg 3 fois par jour jusqu'à une posologie de 15 mg 3 fois par jour. Le clonazepam est également une alternative thérapeutique en préférant la forme buvable qui permet une adaptation de la posologie goutte à goutte.

- *le dantrolène*

Il supprime la libération de calcium du réticulum sarcoplasmique. Il peut induire une fatigabilité et reste assez peu utilisé dans le traitement de la SLA.

La dose initiale est de 25 mg par jour en 2 ou 3 prises jusqu'à 100 mg par jour. Il existe une risque hépatotoxique qui nécessite la surveillance des enzymes hépatiques (surtout en cas de traitement associé au riluzole).

- *le baclofène*

Il s'agit d'un agoniste GABAergique. La dose initiale préconisée est de 5 mg 3 fois par jour en augmentant de façon progressive les doses jusqu'à 30 à 75 mg par jour. Ses effets indésirables sont nombreux comme l'asthénie, la sédation, des symptômes gastro-intestinaux, des tremblements, une insomnie, des céphalées, une hypotension. Il doit être arrêté de façon progressive afin d'éviter le risque d'hallucinations et de crise comitiale.

- il existe un *effet thérapeutique additif* lorsque le diazepam et le baclofène sont associés.

2.2.1.2. Les symptômes pseudobulbaires

Ils associent une labilité émotionnelle caractérisée par des accès incontrôlés de rires et de pleurs spasmodiques et des baillements.

L'amitriptyline à la posologie de 50 à 150 mg par jour peut améliorer la labilité émotionnelle. Certains auteurs préconisent l'utilisation d'inhibiteurs de la recapture de la serotonine. Le carbonate de lithium à faible dose (300 mg 3 fois par jour) de même que la levodopa à la posologie de 25 à 125 mg 3 fois par jour peuvent être des thérapeutiques alternatives.

2.2.1.3. L'hypersalivation

Il s'agit d'une symptôme précoce en cas d'atteinte bulbaire. Elle est liée à une accumulation de sécrétions oropharyngées responsable de toux et de laryngospasmes. Il ne s'agit pas d'une hyperproduction de salive mais d'une stase salivaire dans la bouche dûe à une incapacité à avaler la salive.

Le traitement comporte des mesures diététiques en évitant les aliments acides et des médicaments à action atropinique tels que :

– l'amitriptyline à des posologies de 25 à 100 mg par jour

– l'imipramine à des posologies de 25 à 100 mg par jour

– le sulfate d'atropine par voie sub-linguale à une posologie de 0,4 mg toutes les 6 heures.

En cas de sécrétions salivaires importantes, il est possible d'avoir recours à des appareils d'aspiration des sécrétions. D'autres thérapeutiques plus agressives telles que la section des nerfs tympaniques ou l'irradiation des glandes parotides restent peu utilisées.

De façon opposée, une xérostomie peut se rencontrer dûe aux effets indésirables des traitements anticholinergiques et favorisée par la respiration bouche ouverte. Elle peut être traitée par de l'eau glacée en spray et par l'utilisation de tampons de glycérine citronnée.

2.2.2. Symptômes liés à une atteinte du motoneurone spinal

2.2.2.1. Les crampes

Elles sont fréquentes, essentiellement pour les formes à début périphérique, et sont source de douleurs.

Le traitement est essentiellement médicamenteux et repose sur le sulfate de quinine. On peut également utiliser des traitements anticonvulsivants tels que la phenytoine à la posologie de 300 mg par jour, la carbamazépine à la posologie de 200 mg 3 fois par jour et le diazepam à la posologie de 2 à 10 mg 3 fois par jour.

L'étirement des muscles présentant des crampes, 3 ou 4 fois par jour, a une action prophylactique en diminuant la fréquence et la sévérité des crampes. L'utilisation de compresses chaudes en application locale peut être également bénéfique.

2.2.2.2. Les fasciculations

Elles sont fréquentes mais rarement douloureuses, et ne reflètent pas l'évolution de la maladie.

Il faut éviter la prise d'excitants, en particulier la caféine et la nicotine. Le lorazepam peut avoir un effet efficace. Le riluzole réduit en général la fréquence des fasciculations.

2.2.3. Symptômes généraux

2.2.3.1. La douleur

Bien que les symptômes sensitifs soient absents chez la plupart des patients, la douleur est un symptôme assez fréquent, de sources variées.

Les crampes, comme nous l'avons vu sont source de douleurs, et doivent être prises en charge.

Des douleurs articulaires se rencontrent fréquemment. Elles peuvent être liées à la diminution du tonus musculaire autour des articulations, principalement au niveau de la ceinture scapulaire, qui entraîne un stress excessif sur les ligaments, mais également secondairement un enraidissement. Le traitement de ces douleurs articulaires est essentiellement préventif par la kinésithérapie, les massages et l'utilisation d'orthèses. Une mobilisation passive des membres permet de prévenir les contractures douloureuses et évite la plupart du temps l'apparition d'une capsulite rétractile en particulier au niveau de l'épaule. Il est nécessaire également d'apprendre au patient et à son entourage à mobiliser sans soulever par les aisselles et sans tirer sur les bras.

Quand les mesures préventives deviennent insuffisantes pour prévenir ces douleurs, il est alors possible d'avoir recours aux traitements antalgiques, que l'on ajustera en fonction de l'intensité de la douleur. Les antalgiques de palier 1, tels que l'acide acetylsalicilique, le paracétamol, voire des antiinflammatoires non steroïdiens tels que l'ibuprophène, la naprosyne, seront utilisés en cas de

syndromes douloureux modérés. Les douleurs plus intenses seront traitées par des antalgiques de palier 2 telles que l'association paracetamol-dextropropoxyphène, voire si besoin par des antalgiques de palier 3, en particulier les morphiniques à libération prolongée comme le Skenan LP et le Moscontin. En revanche, le Dolosal, le Palfium, le Fortal sont à éviter car ils possèdent une demi-vie courte, ainsi que le Temgesic qui a un effet plafond limitant son utilisation dans le cadre de douleurs chroniques.

Un autre type de douleurs musculosquelettiques rencontré fréquemment chez les patients atteints de SLA résulte de la pression, essentiellement en restant alité.

Un individu normal change généralement de position 25 à 35 fois par nuit sans se réveiller. Sans force suffisante pour changer de position, les patients restent dans une même position pendant 2 à 3 heures jusqu'à ce que la douleur les réveille et les force à réveiller leur conjoint ou une tierce personne qui les aidera à changer de position. L'utilisation de matelas à eau est utile pour diminuer les points de pression, tout comme l'utilisation de lits médicalisés qui permettent des changements de position et ainsi la variation des points de pression. Ces phénomènes douloureux sont également source d'insomnie, et l'utilisation d'hypnotiques peut s'avérer utile.

En l'absence de causes évidentes de douleurs par excès de nociception, il est possible d'utiliser dans le cadre du traitement de la douleur par déafférentation, des anticonvulsivants tels que la phenytoine, la carbamazépine ou le clonazepam, voire des antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline ou la nortriptyline.

2.2.3.2. Anxiété et dépression

Il est très fréquent de voir émerger des phénomènes anxieux voire dépressifs au cours de l'évolution de la maladie. Leur prise en charge doit être précoce, et le plus souvent un traitement médicamenteux est nécessaire.

Les benzodiazépines à longue durée d'action sont à préférer car le risque de dépendance est moindre. Il s'agit du chlordiazépoxide, du

chlorazépate, du diazepam et du fluazepam. La posologie est répartie en plusieurs prises. Si elles sont mal tolérées, on peut utiliser la buspirone en sachant que son efficacité thérapeutique ne débute que 4 à 6 semaines après son instauration. Si un traitement antidépresseur s'avère nécessaire, on priviligiéra les tricycliques à action anxiolytique ; les inhibiteurs de la recapture de la serotonine pourront être également utilisés.

2.2.3.3. La constipation

Il s'agit d'un symptôme à rechercher systématiquement à l'interrogatoire et à traiter dès son apparition. La constipation résulte d'une diminution des apports alimentaires liée à la dysphagie, et par conséquent d'une diminution en fibres et en liquides, mais également d'une activité physique réduite et d'une diminution du peristaltisme intestinal liée à la faiblesse des muscles abdominaux et également à la prise de certains médicaments.

Son traitement est important à prendre en compte car un météorisme abdominal peut entraîner une hyperpression diaphragmatique limitant son amplitude. Il associe :

- des règles hygiéno-diététiques avec apport de fibres et de liquides en quantité suffisante ;

- un traitement médicamenteux symptomatique qui ne doit pas être agressif pour le tube digestif, tel que le lactulose, des suppositoires de glycérine ou d'éductyl ;

- des massages abdominaux effectués par un membre de la famille ou le kinésithérapeute qui peuvent augmenter le peristaltisme intestinal ;

- l'utilisation au minimum si possible de médicaments pouvant aggraver le phénomène.

2.2.3.4. Oedèmes et troubles vasomoteurs

Ils sont pratiquement constants.

2.2.3.4.1. Les troubles vasomoteurs

Ce sont les plus fréquents avec des difficultés souvent importantes pour se réchauffer les extrémités. Il faut alors insister sur la nécessité de masser régulièrement les pieds et les mains et de les protéger avec des vêtements chauds et des couvertures.

2.2.3.4.2. Les oedèmes

Ils peuvent toucher les mains et les membres inférieurs et sont déclenchés ou augmentés par l'immobilisation surtout en fauteuil roulant. Il faut alors insister sur l'importance des massages réguliers, de la position surélevée des pieds et des mains durant la nuit, d'une verticalisation régulière, soit par une aide physique, soit par une aide mécanique comme une table de verticalisation ou un fauteuil verticalisateur.

La pressothérapie peut également apporter un bénéfice dans le traitement des oedèmes des membres inférieurs.

2.2.4. Gestes et médicaments à éviter

Ils sont importants à connaître par les patients et par les soignants.

- Les injections intramusculaires

Elles sont à éviter et doivent se limiter au strict nécessaire. Il faut éviter les vitaminothérapies intramusculaires qui peuvent être traumatisantes et aggravantes.

- les injections intraarticulaires

Elles sont à proscrire.

- les médicaments

Certains peuvent influer le rythme évolutif de la maladie en l'aggravant : les anticholinestérasiques, les corticoïdes à forte dose, les acides aminés excitateurs (Arginine, Gluatamate, Glycocolle). Or, beaucoup de ces traitements sont utilisés pour lutter contre la fatigue. L'asthénie est un des symptômes les plus gênant et le plus difficile à faire accepter au patient. Il faut alors insister sur la nécessité d'un repos régulier, et sur l'importance d'éviter tout traitement qui peuvent donner "un coup de fouet" mais aggraver secondairement le rythme évolutif de la maladie.

2.3. Rôle de la rééducation

(Appel SH, Appel LV, 1994 ; Groupe français d'étude des maladies du motoneurone, 1998 ; Schiano A, Hevin D, Vie F, 1999 ; Francis K, Back JR, Delisa JA, 1999).

La SLA entraîne des handicaps évolutifs se présentant sous des aspects parfois très différents. Le rôle de la rééducation est essentiel afin de préserver un capital fonctionnel le plus longtemps possible, la réadaptation permettant de conserver un maximum d'autonomie, d'améliorer la qualité de vie et le maintien à domicile.

Cette partie aborde les principes généraux de la prise en charge en rééducation des différents aspects de la SLA, ainsi que l'adaptation de cette rééducation selon les stades évolutifs de la maladie.

2.3.1. Particularités cliniques de la SLA et éléments à prendre en charge en rééducation

2.3.1.1. Déficit moteur et atrophie musculaire

De topographie variable, ils débutent le plus souvent aux extrémités des membres et évoluent en proximal, associés à plus ou moins long terme à

une atteinte des muscles du tronc, rachidiens, respiratoires accessoires et diaphragmatiques.

2.3.1.2. Douleurs et crampes musculaires

Spontanées ou déclenchées par un effort souvent minime, elles gênent la rééducation.

2.3.1.3. La spasticité

Parfois gênante, elle peut être utile, permettant au patient une verticalisation et une marche malgré le déficit moteur ; elle doit être évaluée soigneusement.

2.3.1.4. Les rétractions musculo-tendineuses

Elles sont la conséquence des déficits moteurs et de la spasticité ; elles sont responsables d'enraidissements en position vicieuse, aggravant l'état fonctionnel. Elles sont responsables de douleurs parfois intenses.

2.3.1.5. L'insuffisance ventilatoire

Elément du pronostic vital, la prise en charge de la fonction ventilatoire doit être débutée tôt.

2.3.1.6. La fatigabilité

Pratiquement constante, même lorsque le déficit est discret. Elle entraîne une réduction spontanée de l'activité du patient et sera à prendre en compte dans le déroulement de la séance de rééducation.

2.3.2. Eléments du bilan de rééducation et réadaptation fonctionnelle dans la SLA

Il s'agit :

- d'un bilan articulaire (amplitudes)
- d'un bilan musculaire (cotation de 0 à 5, évaluation globale)
- d'un bilan de la spasticité (Echelle Asbworth...)
- d'un bilan spirométrique et du sniff test
- d'une pesée, mesure et impedancemetrie
- de la mesure d'indépendance fonctionnelle
- d'un entretien professionnel et de loisirs
- d'une évaluation sociale.

2.3.3. Principes généraux de la prise en charge en rééducation des différents aspects de la SLA

La fréquence des séances de rééducation est adaptée à l'évolution de la maladie, allant de 2 à 3 séances par semaine au début, elles seront quotidiennes si un enraidissement apparaît en position vicieuse ou si la fonction respiratoire s'altère. Dans tous les cas, elles ne devront pas atteindre le seuil de la fatigue.

2.3.3.1. Déficit moteur et atrophie musculaire

La rééducation ne doit pas comporter de véritable renforcement musculaire mais consiste en un entretien musculaire. Tout travail contre résistance est à proscrire. La rééducation ne doit pas être fatigante. L'entretien musculaire est à adapter au stade du patient. La réadaptation n'utilise pas d'excitomoteurs ni de mécanothérapie. La balnéothérapie permet un exercice actif global modéré et elle est parfois proposée en début de maladie, mais reste

toutefois assez fatigante. Les massages abdominaux favorisent le transit. Des massages à visée circulatoires sont également proposés.

2.3.3.2. La douleur : techniques antalgiques

Les massages peuvent être proposés en début de la séance, ils seront décontracturants, antalgiques et doux. La fangothérapie peut être également utilisée.

Les orthèses de soutien, lombaires ou cervicales seront proposées lorsque le déficit débutant provoque des contractures douloureuses. Les TENS, réglés en stimulation infra-contractile, seront parfois utilisés.

2.3.3.3. La spasticité

Outre les thérapeutiques médicamenteuses classiques et après recherche d'épine irritative, la rééducation se fait en position d'inhibition spécifique sur les groupes musculaires spastiques. La cryothérapie locale, si elle est supportée, diminue la spasticité.

2.3.3.4. Lutte contre les rétractions musculotendineuses et l'enraidissement en position vicieuse

Les mobilisations passives, les étirements en infra-douloureux se font dès l'apparition d'une perte d'amplitude articulaire, en évitant d'exagérer la spasticité. On surveillera essentiellement l'apparition :

- à l'épaule d'une rétraction en adduction avec perte de la rotation externe
- au coude d'un flexum
- aux poignets et aux doigts d'une rétraction en flexion avec fermeture de la première commissure, et griffe des doigts
- à la hanche d'une rétraction des fléchisseurs et des adducteurs

- au genou d'un flexum par rétraction des ischiojambiers

- au pied d'un varus equin et d'une rétraction du triceps sural.

Les rétractions et déformations du membre inférieur sont favorisées par la position assise prolongée au fauteuil, la perte de la marche et de la verticalisation. Les postures, les attelles de repos et les orthèses de prévention sont proposées dès l'apparition des premières déformations, en position de fonctions :

- attelle main-poignet, poignet en extension, pouce en opposition ;

- attelle anti-equin type astep

en matériaux thermoformables légers, confortables, de mise en place facile, port nocturne et dans la journée pendant les heures de repos.

2.3.3.5. La fonction ventilatoire

Elle sera surveillée par les explorations de la fonction respiratoire, par la clinique à l'interrogatoire et le sniff test. Le déficit des muscles respiratoires et des muscles du tronc entraîne une diminution de la capacité vitale, une faiblesse de la toux et de l'expectoration.

La rééducation comporte le travail de l'expansion thoracique et diaphragmatique, les techniques de désencombrement et l'apprentissage par les patients de manoeuvre d'aide à la toux.

2.3.3.6. Retentissement fonctionnel : maintien de l'autonomie par le biais des orthèses de fonctions et des aides techniques

2.3.3.6.1. La marche

Elle nécessite l'entretien d'un bon état orthopédique. Il faut lutter contre le varus équin et le flexum de genou et de hanche. On utilise les attelles antisteppage légères. Des attelles de stabilisation du genou peuvent être utilisées. Lorsque la marche est instable sans être réellement déficitaire, les

aides au déplacement de type cannes anglaises, cannes tripodes ou déambulateurs sont préconisés.

2.3.3.6.2. Le fauteuil roulant

Il est considéré au début comme un moyen d'économie musculaire sur les longs trajets à l'extérieur, puis est employé au cours de l'évolution à l'intérieur. Il doit être "évolutif" avec possibilité d'adjonction de palettes, d'appui-tête ou d'extension de dossier, d'appui-bras type gouttière, d'un dossier inclinable. Il est important d'accompagner le patient dans le choix de son fauteuil. En cas de location du fauteuil roulant, le passage au fauteuil électrique est plus facile à négocier auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie.

2.3.3.6.3. La facilitation des prises

Les orthèses de fonction et l'utilisation d'objets usuels à manche élargi favorisant la prise, adaptés par une ergothérapeute, maintiennent l'autonomie. Des dispositifs de mouvements assistés par glissière permettent l'utilisation d'un clavier d'ordinateur en cas de déficit du membre supérieur.

2.3.3.6.4. L'adaptation du domicile

L'adaptation des toilettes (surélévateur de toilettes, barres d'appui), de la salle de bain (siège, douche, système de siège pivotant) ainsi que les ascenseurs ou système de siège permettant de monter un escalier favorisent le maintien à domicile.

2.3.3.6.5. Contrôle de l'environnement : rôle de l'ergothérapeute

Il est important, tant dans la préservation de l'autonomie que dans le maintien au domicile. Il intervient dans le choix et la fabrication des aides

techniques et également dans les conseils d'adaptation de l'habitat après visite du domicile.

2.3.3.7. Autoentretien et exercices physiques

Un programme d'autorééducation quotidien peut être proposé au patient, guidé par le kinésithérapeute, dans un but d'entretien musculaire et de prévention des déformations articulaires. Toutefois, celui-ci doit être parfaitement bien compris par le patient et se fera sans résistance.

La pratique du sport peut être encouragée (marche, natation) mais de façon modérée et adaptée à la fatigabilité du patient. Les sports nécessitant un effort physique intensif ou pratiqués dans une ambiance de compétition sont déconseillés.

2.3.4. Adaptation de la rééducation et de la réadaptation fonctionnelle selon le stade évolutif

La classification de SINAKI présente six stades évolutifs de la maladie, et à chaque stade correspond des techniques de rééducation différentes

• Stade I

Le patient est capable de réaliser les activités de la vie quotidienne.

• Stade II

Le patient est ambulatoire malgré une fatigabilité de certains muscles

Un bilan complet est réalisé ; il s'agit d'un premier contact avec l'équipe pluridisciplinaire de rééducation. A ce stade, la prescription de séances de rééducation n'est pas toujours nécessaire. Par contre, il est important de donner aux patients des conseils, de le prévenir des risques d'autoentretien trop intensif ou "de la musculation" que les patients pratiquent volontiers en espérant récupérer leurs forces.

• Stade III

Le patient est toujours ambulatoire mais présente un déficit dans certains muscles.

Un bilan complet est réalisé. Les principes de la rééducation restent l'entretien articulaire, les mobilisations actives aidées et passives, manuelles, la prévention des rétractions. la fréquence des séances est à adapter à l'évolutivité. La balnéothérapie peut être utilisée pour la marche en eau profonde avec l'effet bénéfique d'assistance en mouvement, la chaleur de l'eau et la fatigabilité du patient du patient restant un élément limitant. Il est important à ce stade de développer les suppléances, l'ergothérapeute participe à l'adaptation du domicile, à la recherche des aides techniques fonctionnelles, des aides aux déplacements, à la préservation de l'indépendance. La conduite automobile devient difficile à ce stade et il faudra mettre en garde le patient contre les transformations de véhicule coûteuses, qui très rapidement ne sont plus adaptées.

• Stade IV

Il y a perte de la marche.

La rééducation se fait après bilan, comme dans le stade III, en progression. L'approche du fauteuil roulant, déjà évoqué au stade III, devient indispensable. Le fauteuil roulant manuel doit être évolutif, et il faut conseiller le patient dans cette recherche.

• Stade V

Il correspond à l'apparition des difficultés dans les transports et dans le positionnement du patient. La rééducation garde les mêmes principes, elle est de plus en plus passive, le maintien de l'autonomie est à privilégier, les aides techniques sont à proposer (lit médicalisé, lève-malade, standing permettant la verticalisation du patient), l'entretien articulaire et la lutte contre les rétractions, outre les mobilisations passives, se fait par postures et par appareillage. La rééducation respiratoire est importante.

• Stade VI

Le patient est complètement dépendant.

La rééducation d'entretien est à poursuivre, la rééducation respiratoire est primordiale, les massages abdominaux favorisant le transit et les techniques de nursing trouvent leur place.

2.4. Prise en charge orthophonique

(Appel SH, Appel LV, 1994 ; Groupe français d'étude des maladies du motoneurone, 1998 ; Manin F, Queudot M, Achard E, 1991 ; Lissandre JP, Dudogno N, Labrousse C, 1991 ; Couture G, Martin F, Eyoum I, 1996).

La prise en charge orthophonique apporte une aide considérable pour le patient qui se retrouve confronté à l'apparition progressive d'une dysarthrie, symptôme handicapant puisqu'il va être à l'origine de difficultés à communiquer, et va lui permettre ainsi de maintenir une relation aux autres. Son autre rôle, tout aussi important, sera d'apporter au patient des conseils techniques à l'alimentation face à l'apparition d'une dysphagie.

2.4.1. Modalités de la rééducation orthophonique

Il semble que la précocité de la rééducation orthophonique permette une meilleure prévention, en particulier vis-à-vis de la dysphagie. Mais ceci pose le problème de l'information précoce de façon directe ou indirecte du patient sur la potentialité évolutive de la maladie sur le plan bulbaire.

La prescription initiale de rééducation orthophonique comprend un bilan et trente séances renouvelées par groupes de 20 séances. Chaque séance dure globalement 45 minutes et sera entrecoupée par de la relaxation. La fréquence la mieux adaptée semble être de 4 séances par semaine, qui pourra être réduite à un stade avancé à une ou deux séances par semaine. Le protocole de rééducation doit comprendre relaxation, toux, voix, praxie, communication et souffle.

2.4.2. Aides à la parole

La difficulté ou l'incapacité à communiquer avec autrui est un problème majeur des patients atteints de SLA, bien que leur intellect reste intact. De nombreux moyens sont proposés pour permettre la communication, celle-ci étant essentielle à ces patients pour luttter contre l'isolement et garder une vie relationnelle.

Il existe de nombreux appareils électroniques d'aide à la parole qui devront être présentés aux patients lorsque la parole devient difficile. Il s'agit essentiellement d'appareils de synthèse de parole permettant de constituer des messages vocaux. Une aide dans le choix de ces appareils devra être apportée au patient face à la multitude de modèles sur le marché et dans le but de déterminer l'appareil le plus adapté à son handicap.

Pour les patients qui gardent la possibilité d'écrire, une simple ardoise magique ou un crayon et du papier peuvent être préférés. Quand le patient ne peut plus écrire longtemps, des tableaux de communication contenant des mots clés et l'alphabet peuvent être utilisés. Si le pointage manuel est impossible, un petit stylo attaché à la tête peut permettre de montrer des lettres ou des mots.

Un autre moyen d'aide à la parole est l'utilisation de l'ordinateur qui permet de réaliser des textes, soit à l'aide d'un clavier, d'une souris ou des yeux. Ces appareillages s'adressent essentiellement aux grands handicapés et représentent un des seuls moyens d'une réelle communication. Mais leur utilisation est souvent limitée par leur coût élevé et une prise en charge encore médiocre voire inexistante par la Sécurité Sociale, malgré les bénéfices indéniables en terme de qualité de vie que ces techniques apportent à des patients qui se retrouvent dans l'incapacité de se déplacer et de s'exprimer.

2.4.3. Conseils techniques à l'alimentation

Les problèmes d'alimentation, et particulièrement les troubles de la déglutition, sont sources de beaucoup d'angoisse pour les patients, et il faut

essayer de les dédramatiser le plus possible, tout en suivant régulièrement le poids despatients. Le rôle de la prise en charge alimentaire effectuée par l'orthophoniste sera d'apporter un certain nombre de conseils techniques à l'alimentation afin de prévenir et d'éviter les troubles de la déglutition ; cette prise en charge se fera avec la collaboration d'une diététicienne permettant d'adapter au mieux les apports nutritionnels, tant au niveau quantitatif que qualificatif.

Un certain nombre de conseils à l'alimentation sont à retenir : il faut éviter les alimentations pour bébés, éviter les gélules ; les repas doivent être pris dans une ambiance détendue, calme ; il faut manger lentement, par petites bouchées, et ne pas parler pendant le repas ; il faut expliquer au patient qu'il doit avaler les aliments sytématiquement avant de faire une inspiration, et faire le repas la tête droite ou légèrement penchée en avant, en position bien assise, dans le but d'éviter au maximum les fausses routes ; il faut éviter d'avaler les aliments la bouche ouverte et si les patients présentent une amyotrophie linguale, il faut placer les aliments du bon côté et mastiquer de ce côté. Cette liste de conseils n'est pas exhaustive, il est nécessaire de pouvoir s'adapter à chaque patient pour leur permettre d'appréhender au mieux les difficultés d'alimentation.

2.5. Prise en charge des troubles nutritionnels

(Appel SH, Appel LV, 1994 ; Groupe français d'étude des maladies du motoneurone, 1998 ; Kasarskis EJ, Neville HE, 1996 ; Mazzini L, Corra T, Zaccala M, et al, 1995).

D'une façon générale, tous les patients atteints de SLA présenteront des problèmes nutritionnels avec perte de poids.

Dans les formes à début bulbaire, ceux-ci s'expliquent par l'existence de troubles de la déglutition et de la mastication, entraînant une augmentation de la durée du repas et par conséquent, de façon inévitable, une carence d'apport alimentaire.

Dans les formes à début périphérique, plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer la perte de poids, comprenant :

- une évolution vers une atteinte bulbaire
- la fonte musculaire entraînant une perte énergétique
- l'altération de la fonction respiratoire qui entraîne une anorexie et/ou une augmentation des dépenses énergétiques
- une anorexie dépressive.

Une prise en charge nutritionnelle précoce dès l'apparition d'une dysphagie ou d'une perte de poids devra être débutée afin de prévenir les phénomènes de cachexie qui sont le plus souvent de mauvais pronostic.

2.5.1. La consultation spécialisée de diététique

La première consultation permet d'effectuer un bilan alimentaire, puis, réalisée de façon régulière, elle va ensuite se situer dans le cadre d'une aide nutritionnelle, en s'adaptant aux problèmes spécifiques du patient. Le but de ce suivi est de sensibiliser le patient à ces problèmes nutritionnels, de déceler les difficultés alimentaires et de s'adapter sans vouloir donner de règles précises.

Cette prise en charge effectuée de façon régulière, s'adaptant à l'évolution des troubles nutritionnels, permet d'aborder de façon plus aisée et également de faire accepter les aliments mixés, les compléments oraux enfin la gastrostomie.

2.5.2. La gastrostomie

La date de la gastrostomie n'est pas clairement définie et reste toujours l'affaire d'une discussion adaptée au cas par cas. Il semble cependant qu'une perte de poids de 10 % du poids normal soit un indice de gravité signant une dénutrition importante. L'implication précoce de la diététicienne et/ou du nutrionniste est un élément facilitant l'acceptation. Plusieurs points

peuvent aider à cette acceptation : la rapidité de la perte de poids, les troubles de la déglution, le temps nécessaire à l'alimentation. La sonde de gastrostomie intervient alors comme un élément important dans la qualité de vie du patient : il n'a plus de souci de s'alimenter et il peut continuer à absorber ce qui lui fait plaisir.

Il s'agit essentiellement d'une gastrostomie par endoscopie, de réalisation très simple et largement répandue. Il faut bien expliquer au patient les modalités de ces sondes, de leur mise en place et de leur fonctionnement. Leur surveillance est simple, et au mieux facilitée par l'éducation de l'entourage.

Les patients peuvent alors au bout de 3 à 4 jours absorber 2 500 calories par jour, luttant ainsi contre le phénomène de dénutrition qui a pour conséquence un risque d'accélération du rythme évolutif de la maladie.

2.6. Prise en charge respiratoire

(Appel SH, Appel LV, 1994 ; Groupe français d'étude des maladies du motoneurone, 1998 ; Hopkins LC, Tatarian GT, Pianta TF, 1996 ; Goulon M, Goulon-Goeau C, 1989 ; Meininger V, 1990).

Le majeur facteur de complication chez les patients atteints de SLA concerne l'atteinte des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière qui contrôlent le diaphragme et les muscles intercostaux, avec apparition d'un syndrome pulmonaire restrictif, le plus souvent progressif avec risque de décompensation respiratoire.

La prise en charge respiratoire repose sur une surveillance étroite de la fonction respiratoire, sur le traitement d'éventuels facteurs aggravants, et sur l'abord avec le patient et son entourage de la trachéotomie avec ventilation assistée.

2.6.1. Eléments de surveillance de la fonction respiratoire

Le suivi de la fonction respiratoire se fait sur :

- l'exploration de la fonction respiratoire
- la gazométrie artérielle
- les signes cliniques du retentissement de l'insuffisance respiratoire.

L'exploration de la fonction respiratoire pose le problème de sa reproductibilité et peut être faussement rassurante ou alarmante. Il semble cependant que la mesure de la capacité vitale pulmonaire soit la plus facile à réaliser et soit un indicateur sensible du changement du statut respiratoire.

La gazométrie artérielle a habituellement des valeurs limites jusqu'au stade final de la détérioration respiratoire.

Les signes cliniques du retentissement de l'insuffisance respiratoire tels que l'asthénie, l'amaigrissement, les troubles du sommeil sont importants à repérer. Certains apportent la preuve précoce de la détérioration respiratoire comme la briéveté du souffle avec ou sans effort, l'augmentation de lethargie, une toux sèche, des céphalées. Toute détérioration clinique soudaine de la fonction respiratoire devra faire rechercher différentes affections comme nous le verrons plus loin.

La possibilité dans l'avenir de disposer d'outils susceptibles de quantifier rapidement la fonction du diaphragme et d'en déduire la probabilité de succès d'un sevrage de la ventilation assistée une fois celle-ci instaurée ou mieux, avant qu'elle ne le soit, serait d'un grand intérêt dans la prise en charge d'épisodes de décompensation respiratoire aiguë chez ces patients.

2.6.2. Prise en charge des éventuels facteurs aggravants de la fonction respiratoire

2.6.2.1. Prise en charge des pathologies cardiorespiratoires pré-existantes à la SLA. Mesures de prévention

Certains patients peuvent présenter d'autres complications affectant leurs poumons, comme une maladie pulmonaire chronique obstructive, un syndrome bronchitique chronique, une pathologie cardiovasculaire. Ces affections qui détériorent les fonctions pulmonaires intrinsèques sont à prendre en compte de façon encore plus importante lorsqu'elles sont combinées à l'altération des muscles respiratoires. La consultation spécialisée de pneumologie, voire de cardiologie, permettra alors de gérer au mieux la fonction respiratoire.

De plus, d'autres mesures préventives seront recommandées comme l'arrêt du tabac, la vaccination antigrippale et la vaccination antipneumococcique.

2.6.2.2. Prise en charge des causes extradiaphragmatiques d'aggravation de la fonction respiratoire

L'aggravation soudaine de la fonction respiratoire doit faire rechercher un certain nombre d'affections :

- des affections pulmonaires :
  - une pneumopathie
  - un encombrement bronchique
  - une atélectasie
  - une embolie pulmonaire
  - un oedème aigu pulmonaire
- des affections non spécifiques :
  - une dénutrition
  - des traitements symptomatiques dépresseurs de la fonction respiratoire

Le traitement de ces affections sera géré au mieux par l'équipe médicale, selon leurs habitudes, au cas par cas. Cependant, certaines attitudes

thérapeutiques pourraient avoir le mérite d'être définies pour permettre peut-être d'avoir une efficacité optimale dans la prise en charge respiratoire de chaque patient ; dans ce sens, un certain nombre de questions restent donc posées :

- quels anitbiotiques ? Quand ?

- intérêt de la prophylaxie de la maladie thromboembolique ?

- intérêt de la fibroscopie en urgence pour désobstruer l'arbre bronchique?

- intérêt des appareils de ventilation de type BIRD pour décoller les sécrétions et faciliter la kinésithérapie respiratoire chez des patients n'étant plus capables de générer des pressions inspiratoires suffisantes ?

2.6.3. La ventilation au masque

Le recours à la ventilation non invasive par masque nasal ou facial constitue une évolution de la prise en charge respiratoire dans la SLA. Les critères actuellement retenus pour cette ventilation au masque sont :

- une capacité vitale pulmonaire inférieure à 50 %

- plus de 10 apnées par heure

- plus de 20 hypopnées par heure ou plus de 5 minutes passées sous le seuil de saturation de 85 %

- une atteinte bulbaire modérée.

Les difficultés de la ventilation par masque tiennent essentiellement aux problèmes de fuites, à l'acceptation par le patient, et au risque de décès sous masque nasal (ouverture de la bouche, hypercapnie, capture des centres et arrêt respiratoire). Dans les cas d'échec de ventilation au masque, une étude prospective pourrait être menée pour déterminer quelles modifications liées à l'atteinte bulbaire (atteinte faciale, linguale, pharyngée, laryngée) seraient les plus susceptibles d'entrainer un échec à la ventilation au masque.

Par ailleurs, le mode de ventilation, auto-déclenchement avec aide inspiratoire ou mode contrôlé, est à définir avec les patients.

A titre fonctionnel, une ventilation nasale nocturne est souvent proposée aux patients.

2.6.4. Trachéotomie avec ventilation assistée

La défaillance respiratoire se produit chez la majorité des patients atteints de SLA, et la décision concernant le soutien ventilatoire est un problème important qui nécessite d'être abordé précocément durant l'évolution de la maladie. En effet, même si la majorité des patients développent les symptômes progresivement, certains présentent parfois une détérioration soudaine. Si ces problèmes n'ont pas été discutés et décidés préalablement, la décision finale, faite alors dans l'urgence, reviendra à son entourage qui, tout comme le patient, n'aura pas été préparé à ce choix difficile. D'une façon générale, le sujet sera abordé avec le patient et sa famille lorsque la diminution de la capacité vitale pulmonaire atteint 50 % de sa valeur prédictive.

La décision d'un soutien mécanique à la ventilation est complexe. L'impact d'une telle décision comporte des problèmes sociaux, spirituels, émotionnels, financiers, et la décision de ce geste ne peut ne revenir qu'au seul malade mais également à son entourage. En effet, la mise en place d'une assistance ventilatoire chez un patient atteint de SLA a deux conséquences : le geste est définitif et est pour une durée prolongée. Un patient sous ventilation àdomicile dans de bonnes conditions de suivi a une espérance de vie qui peut avoisiner celle d'un sujet du même âge. Mais les conditions de vie et la qualité de vie sont si particulières que seul le malade et son entourage sont à même de décider de l'opportunité de ce geste.

Cependant, la majorité des patients ne souhaitent pas avoir recours au soutien ventilatoire mécanique, et quand la décision est prise, l'équipe médicale doit être un soutien à cette décision. La place des soins palliatifs lors de la survenue de difficultés respiratoires est alors essentielle pour accompagner le patient dans les meilleures conditions.

2.7. Soins infirmiers et SLA

(Groupe français d'étude des maladies du motoneurone, 1998).

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, la place des soins infirmiers, que ce soit à l'hôpital ou à domicile, aura un rôle considérable dans la prise en charge des patients atteints de SLA. Il apparaît important pour les infirmiers amenés à intervenir auprès de ces patients, d'avoir une connaissance suffisante de la maladie, de son évolution, afin de leur permettre de mieux appréhender les gestes et les soins à réaliser.

Une vue d'ensemble des soins infirmiers à procurer aux patients porteurs de SLA est abordée dans ce chapitre.

2.7.1. Les soins d'hygiène corporelle

Comme pour tout malade ne pouvant plus réaliser par eux-mêmes leur toilette, le fait d'être propre revêt une importance considérable aussi bien pour leur bien-être physique personnel que pour leur relation aux autres.

L'hygiène de la bouche ne doit pas être négligée. Des bains de bouche sont à effectuer régulièrement, éventuellement avec des compresses bicarbonnées. Les dentiers doivent être nettoyés, brossés, désinfectés après chaque repas. En cas de sécheresse de bouche, on peut utiliser de l'eau glacée en spray ou des tampons glycérinés et citronnés. Pour les problèmes d'hypersalivation, il faut utiliser des aspirateurs de mucosités et des mouchoirs en papier.

Les soins de nez sont également à effectuer avec nettoyage des cavités nasales à l'aide de solution bicarbonatée, tout en faisant attention au risque d'éternuements pouvant entraîner des morsures de langue, nécessitant parfois la mise en place de linge dans la bouche lors de la réalisation de ces soins.

2.7.2. Les soins de gastrostomie

Lors du retour à domicile après gastrostomie, le fonctionnement de celle-ci doit être bien compris par le patient et son entourage, et une fiche diététique doit systématiquement leur être fournie. Ils doivent également disposer de numéros de téléphone pour pouvoir avoir des informations à tout moment en cas de difficultés.

Au début, les apports alimentaires dans la gastrostomie doivent être de petite quantité, à température ambiante, pour arriver progressivement, sur plusieurs jours, à l'apport calorique quotidien recommandé. Il faut avertir le patient qu'en cas de diarrhée ou de reflux, il suffit souvent de ralentir le débit, qu'il faut éviter de forcer pour déboucher une sonde et qu'il est nécessaire de mettre en place une poche plastique spéciale en cas de bain.

Les soins locaux sont simples et consistent en un nettoyage quotidien, au savon de Marseille, du point d'entrée de la sonde. En cas de réaction erythemateuse, on aura recours à la Betadine dermique.

2.7.3. Les problèmes de mobilisation

La mobilisation de ces patients n'est pas toujours aisée, et une bonne collaboration avec les kinésithérapeutes et les ergothérapeutes est bien souvent fort utile. Il faut réaliser au mieux les gestes de mobilisation non algiques, et s'aider des matériels de verticalisation et de lève-malade.

2.7.4. Conclusion

Tous ces soins infirmiers quotidiens, garants du confort des patients, sont souvent longs et délicats, nécessitent beaucoup de patience, d'humanité, et également que s'établissent une relation de confiance indispensable pour le patient et le soignant.

2.8. Prise en charge de la fin de vie

(Groupe français d'étude des maladies du motoneurone, 1998 ; Meininger V, 1991).

L'évolution inéxorable de la maladie voit les soignants et l'entourage confrontés à l'accompagnement du patient en fin de vie. Comme dans toute autre pathologie, les soins palliatifs reposent sur la prise en compte de certains éléments qui sont :

- identifier les symptômes pénibles pour le malade ;
- ne délivrer que les soins nécessaires à la qualité de vie du malade ;
- tenter d'être efficace sur les symptômes le plus vite possible et sans effets indésirables pénibles.

Cette prise en charge nécessite beaucoup d'attention et de soins quotidiens pour garantir un confort optimal pour le malade, et pourra se faire, soit à hôpital, éventuellement dans un servie spécialisé de soins palliatifs, soit au mieux à domicile si l'environnement familial et les structures de soins le permettent.

A ce stade, il existe un consensus pour la prise en charge des troubles respiratoires et de l'anxiété qui associe l'utilisation de morphine et de benzodiazépine par voie intraveineuse. Cette association permet de réguler les désordres respiratoires, en soulageant la dyspnée et l'angoisse sans précipiter la fonction ventilatoire. Tout autre symptôme à l'origine de phénomènes douloureux ou d'inconfort pour le malade sera à prendre en compte et à traiter, comme dans toute prise en charge palliative.

Durant cette période douloureuse et difficile, il ne faut pas oublier également le rôle important de chacun des soignants dans l'aide et le soutien aux familles.

2.9. Rôle des associations

Pour terminer, il semble important d'aborder le rôle des associations dans une telle maladie. En effet, les patients, leur famille, des soignants, se retrouvent souvent démunis face à une maladie qu'ils ne connaissent pas ou mal, et les associations peuvent leur apporter un soutien précieux face aux nombreuses questions et difficultés rencontrées.

Pour les patients et leurs familles, elles permettent entre autre de briser la solitude, de tenter de résoudre leurs difficultés quotidiennes, d'apporter des conseils et des solutions face aux problèmes sociaux souvent rencontrés, de mettre à leur disposition un parc de matériel spécialisé (fauteuils électriques, matériel de communication...).

Pour les soignants, elles peuvent fournir des fiches pratiques destinées aux différents intervenants, et organisent des sessions de formation et d'échanges. Par ailleurs, elles apportent également un soutien aux efforts de recherche, qui, pour cette maladie, à toute son importance.

Enfin, des liens se tissent, permettant de ne plus se sentir si seul face à cette redoutable maladie.

2.10. Conclusion

La prise en charge des patients atteints de SLA est donc pluridisciplinaire (chaque intervenant ayant un rôle important à jouer), doit s'adapter à l'évolution de la maladie et s'articule le plus souvent entre le domicile et le service hospitalier spécialisé, devant l'absence de structures d'accueil et de prise en charge spécifique adaptées. Une coordination entre les différents intervenants qu'ils soient hospitaliers ou extra hospitaliers apparaît primordiale afin d'assurer aux patients un suivi rigoureux garant de la qualité des soins. Cette coordination pourrait passer par la mise en place d'un référent, qui peut être le médecin neurologue ou toute autre personne engagée dans cette maladie ayant le profil nécessaire, permettant de gérer au mieux cette prise en charge souvent difficile médicalement et psychologiquement.

Deuxième partie

ETUDE DU SUIVI SOUS TRAITEMENT PAR RILUZOLE A PROPOS DE 54 PATIENTS

I. PRESENTATION

1. Présentation de la population étudiée

Nous nous sommes intéressés aux patients atteints de SLA qui ont été inclus dans le programme d'accès précoce au riluzole au service de Neurologie à Nancy (RL 401) sur une période de un an depuis le mois de juillet 1995 jusqu'au mois de juillet 1996.

Le programme d'accès précoce au riluzole a été développé en France comme un essai clinique ouvert multicentrique et avait pour objectifs d'évaluer le statut fonctionnel et la qualité de vie des patients atteints de SLA sous riluzole, ainsi que d'apporter des données sur la sécurité du riluzole.

Les critères d'inclusion pour cette étude étaient les suivants :

- présenter une forme probable ou certaine de SLA
- être âgé de plus de 18 ans
- avoir donné son consentement éclairé par écrit.

Les critères de non-inclusion excluaient les patients :

- présentant des signes de démence et/ou de troubles psychiatriques majeurs ;
- ayant participé à un essai clinique antérieur sur le riluzole (ces patients ont en effet la possibilité de poursuivre le traitement par riluzole en ouvert dans le cadre de ces essais antérieurs) ;
- participant actuellement à un autre essai clinique, ou ayant pris part à un autre essai clinique dans le mois précédent l'inclusion ;
- ayant une insuffisance hépatique
- présentant des enzymes hépatiques ALAT et/ou ASAT supérieures à 2 fois la limite supérieure de la normale ;
- présentant une insuffisance rénale (ou une créatininémie ≥ 200 µmol/l)
- présentant un bloc de conduction mutifocale à l'EMG ;

- présentant une gammapathie monoclonale maligne (démontrée par immunoélectrophorèse) ;

- nécessitant un traitement inducteur ou inhibiteur enzymatique ou de toxicité hépatique connue ;

- femmes enceintes ou allaitant (les femmes susceptibles d'être enceintes doivent avoir un moyen contraceptif efficace) ;

- refusant de donner un consentement écrit, ou non susceptibles de respecter les contraintes inhérentes à la participation à l'étude.

- ne pouvant contacter l'investigateur ou ne pouvant être contacté par l'investigateur en cas d'urgence.

Au total, 54 patients furent inclus dans ce programme en Neurologie à Nancy sur une année, et ont bénéficié du riluzole à la dose 50 mg 2 fois par jour.

2. Caractéristiques du suivi effectué pour notre étude

Nous nous sommes intéressés dans le cadre de notre étude au suivi de ces 54 patients, sur une période de 36 mois à compter de leur jour d'entrée dans le programme d'accès précoce au riluzole (Jo), avec évaluation du statut fonctionnel grâce à deux échelles :

- l'échelle fonctionnelle des membres ou échelle de NORRIS côtée sur 63 (ANNEXE 1)

- l'échelle fonctionnelle bulbaire côtée sur 39 (ANNEXE 2).

L'évaluation de ces deux échelles a été effectuée pour chaque patient à Jo puis tous les 3 mois.

Pour chaque patient, nous avons établi une fiche de renseignement (ANNEXE 3) précisant, lors de son entrée dans l'étude, un certain nombre de données :

- l'âge
- le sexe
- la date de début de traitement
- la forme clinique (SLA probable ou certaine)
- le début clinique (par les membres ou bulbaire)
- l'ancienneté du diagnostic (< 6 mois, > 6 mois et < 2 ans, > 2 ans)
- les antécédents familiaux ou non de SLA.

Cette fiche de renseignement comporte ensuite l'évaluation des échelles fonctionnelles à Jo (NORRIS 1 et Echelle bulbaire 1) puis tous les 3 mois (NORRIS 2 et Echelle bulbaire 2,... etc) et la date du décès pour les patients dont le décès est survenu avant 36 mois.

Pour l'ensemble des 54 patients, le traitement par riluzole a été poursuivi durant tout le temps de notre étude.

3. Objectif de notre étude

A partir de l'ensemble des données recueillies et de leur analyse, nous avons chercher à déterminer si des facteurs pronostiques pour la SLA peuvent être caractérisés.

II. DESCRIPTIF DE LA POPULATION D'ETUDE PAR VARIABLE

1. L'âge à l'entrée dans l'étude

- la moyenne : 61,33 ans
- les extrêmes : - le plus jeune : 27 ans
  - le plus âgé : 83 ans
- la médiane : 64 ans

2. Le sexe

- les hommes : 33/54
- les femmes : 21/54
- sexe ratio : $\frac{1,57}{1}$

3. La forme clinique

- probable : 23/54 soit 42,6 %
- certaine : 31/54 soit 57,4 %

4. Le début clinique

- membres : 38/54 soit 70 %
- bulbaire : 16/54 soit 30 %

5. L'ancienneté du diagnostic

- < 6 mois : 33/54 soit 61 %
- > 6 mois et < 2 ans : 15/54 soit 28 %
- > 2 ans : 6/54 soit 11 %

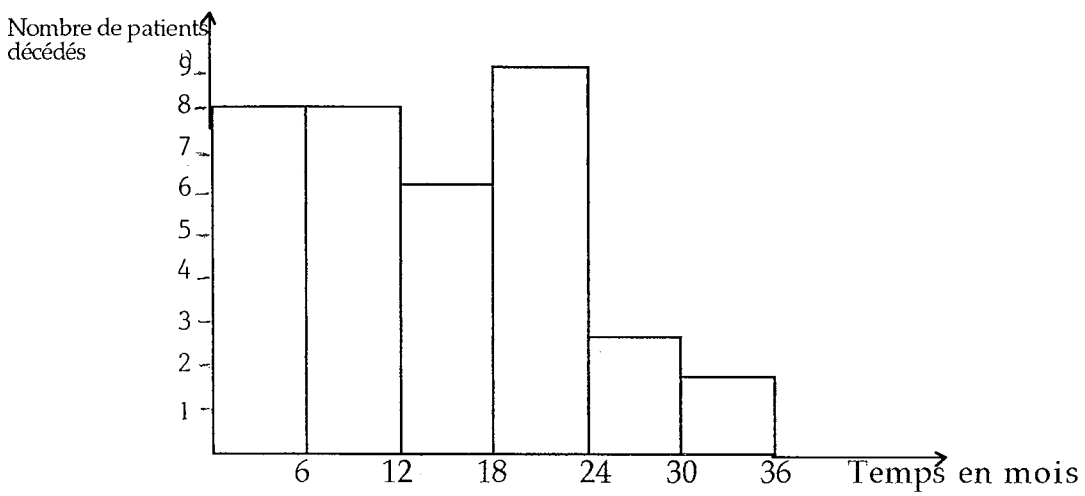
6. Antécédents familiaux de SLA

- oui : 3/54 soit 5,5 %
- non : 51/54 soit 94,5 %

III. DUREE DE SURVIE EN MOIS POUR LES PATIENTS DECEDES AVANT 36 MOIS DEPUIS DE DEBUT DU TRAITEMENT

A 36 mois depuis le début du traitement, 36 patients sur 54, soit 66,66 % de l'ensemble des patients, sont décédés.

La répartition dans le temps des patients décédés avant 36 mois s'établit ainsi :



1. Moyenne de survie en mois depuis de début de traitement pour les 36 patients décédés avant 36 mois

Elle est de : $\frac{505 \text{ mois}}{36} = 14{,}02$ mois

2. Comparaison de moyennes de survie depuis le début de traitement pour chaque variable

Pour chaque variable, nous avons établi la moyenne de survie en mois depuis le début de traitement, afin de définir s'il existe des différences significatives de la durée de survie selon le sexe, la forme clinique, le début

clinique, l'ancienneté du diagnostic et l'âge. Pour ce faire, nous avons utilisé le test statistique de Student-Fisher.

2.1. Selon le sexe

	Hommes	Femmes
Nombre	19	17
Moyenne en mois	13,68	14,41

t = 0,236 Non significatif

2.2. Selon la forme clinique

	SLA probable	SLA certaine
Nombre	12	24
Moyenne en mois	12,25	14,91

t = 0,820 Non significatif

2.3. Selon le début clinique

	Début clinique par les membres	Début clinique bulbaire
Nombre	23	13
Moyenne en mois	13,65	14,69

t = 0,323 Non significatif

2.4. Selon l'ancienneté du diagnostic

	Diagnostic < 6 mois	Diagnostic > 6 mois et < 2 ans
Nombre	20	13
Moyenne en mois	15,1	14

t = 0,336 Non significatif

	Diagnostic > 6 mois et < 2 ans	Diagnostic > 2 ans
Nombre	13	3
Moyenne en mois	14	7

t = 1,153 Non significatif

	Diagnostic < 6 mois	Diagnostic > 2 ans
Nombre	20	3
Moyenne en mois	15,1	7

t = 1,488 Non significatif

2.5. Selon l'âge

	Age < 60 ans	Age ≥ 60 ans et < 70 ans
Nombre	11	15
Moyenne en mois	19,36	13,8

t = 1,165 Non significatif

	Age < 60 ans	Age > 70 ans
Nombre	11	10
Moyenne en mois	19,36	13,7

t = 1,040 Non significatif

3. Récapitulatif des résultats et interprétation

3.1. Tableau récapitulatif

Variables		Moyennes de durée de survie en mois depuis le début de traitement pour les patients décédés avant 36 mois	Différence significative
Sexe	Hommes	13,68	NON
	Femmes	14,41	
Forme clinique	SLA probable	12,25	NON
	SLA certaine	14,91	
Début clinique	Membres	13,65	NON
	Bulbaire	14,69	
Ancienneté du diagnostic	< 6 mois	15,1	NON
	> 6 mois et < 2 ans	14	
	> 2 ans	7	
Age	< 60 ans	19,36	NON
	≥ 60 ans et < 70 ans	13,8	
	≥ 70 ans	13,7	

3.2. Interprétation des résultats

La durée moyenne de survie depuis le début de traitement pour les patients décédés avant 36 mois est de 14,02 mois. L'étude de la comparaison de moyennes de la durée de survie pour chaque variable ne retrouve pas de différences significatives entre les moyennes obtenues, et par conséquent, aucune des données initiales à l'entrée dans l'étude, qu'il s'agisse du sexe, de la forme clinique, du début clinique, de l'ancienneté du diagnostic ou de l'âge ne permet ici d'établir de données quant au pronostic.

Cependant, on remarquera tout de même, bien que la différence ne soit pas significative, que la moyenne de durée de survie pour les patients âgés de moins de 60 ans (m = 19,36 mois) est plus élevée que celles retrouvées pour les patients âgés de plus de 60 ans (m = 13,8 mois et m = 13,7 mois), résultat qui est en conformité avec les données pronostiques habituelles pour la SLA.

Une autre remarque peut être faite concernant l'absence de signification retrouvée entre les moyennes de durée de survie pour les patients ayant un diagnostic de SLA datant de plus de 2 ans (m = 7 mois) et pour les patients ayant un diagnostic de SLA datant de moins de 2 ans (m = 15,1 mois et m = 14 mois) ; le fait de ne pas retrouvé de différence singificative est probablement dû à un manque de puissance du test.

IV. POURCENTAGE DE SUJETS VIVANTS A 36 MOIS DEPUIS LE DEBUT DU TRAITEMENT : ETUDE COMPARATIVE POUR CHAQUE VARIABLE

A 36 mois depuis le début de traitement, 18 patients sur 54, soit 33,33 % de l'ensemble des patients, sont vivants.

Pour chaque variable, nous avons établi le pourcentage de sujets vivants à 36 mois depuis le début de traitement, afin de définir s'il existe des différences significatives selon le sexe, la forme clinique, le début clinique, l'ancienneté du diagnostic et l'âge. Pour ce faire, nous avons utilisé le test statistique du X^2.

1. Selon le sexe

• Pourcentage de sujets vivants parmi les hommes :

14 soit 42 %

33

• Pourcentage de sujets vivants parmi les femmes :

4 soit 19 %

21

• Tableau de contingence 2 x 2 :

	Hommes	Femmes	Total
Patients décédés avant 36 mois	19	17	36
Patients vivants à 36 mois	14	4	18
Total	33	21	54

$X^2 = 3,15$ Non significatif

2. Selon la forme clinique

• Pourcentage de sujets vivants parmi les formes probables :

11 soit 47 %

23

• Pourcentage de sujets vivants parmi les formes certaines :

7 soit 22 %

31

• Tableau de contingence 2 x 2 :

	Formes probables	Formes certaines	Total
Patients décédés avant 36 mois	12	24	36
Patients vivants à 36 mois	11	7	18
Total	23	31	54

$X^2 = 3,77$ Non significatif

3. Selon le début clinique

• Pourcentage de sujets vivants parmi les formes de début par les membres : $\frac{15}{38}$ soit 39 %

• Pourcentage de sujets vivants parmi les formes de début bulbaire : $\frac{3}{16}$ soit 18 %

• Tableau de contingence 2 x 2 :

	Formes de début par les membres	Forme de début bulbaire	Total
Patients décédés avant 36 mois	23	13	36
Patients vivants à 36 mois	15	3	18
Total	38	16	54

$X^2 = 2,16$ Non significatif

4. Selon l'ancienneté du diagnostic

Pourcentage de sujets vivants parmi les patients ayant un diagnostic de SLA :

- datant de moins de 6 mois : 13/33 soit 39 %
- datant de plus de 6 mois et de moins de 2 ans : 2/15 soit 13 %
- datant de plus de 2 ans : 3/6 soit 50 %

Tableaux de contingence 2 x 2 :

	Diagnostic < 6 mois	Diagnostic > 6 mois et < 2 ans	Total
Patients décédés avant 36 mois	20	13	33
Patients vivants à 36 mois	13	2	15
Total	33	15	48

$X^2 = 3,26$ Non significatif

	Diagnostic < 6 mois	Diagnostic > 2 ans	Total
Patients décédés avant 36 mois	20	3	23
Patients vivants à 36 mois	13	3	16
Total	33	6	39

$X^2 = 0,23$ Non significatif

	Diagnostic > 6 mois et < 2 ans	Diagnostic > 2 ans	Total
Patients décédés avant 36 mois	13	3	16
Patients vivants à 36 mois	2	3	5
Total	15	6	21

$X^2 = 3,16$ Non significatif

5. Selon l'âge

Pourcentage de sujets vivants parmi les patients :

- âgés de moins de 60 ans : 8/19 soit 42 %
- âgés de plus de 60 ans et de moins de 70 ans : 8/23 soit 34 %
- âgés de plus de 70 ans : 2/12 soit 16 %

Tableaux de contingence 2 x 2 :

	Age < 60 ans	Age ≥ 60 ans et < 70 ans	Total
Patients décédés avant 36 mois	11	15	26
Patients vivants à 36 mois	8	8	16
Total	19	23	42

$X^2 = 0,23$ Non significatif

	Age < 60 ans	Age ≥ 70 ans	Total
Patients décédés avant 36 mois	11	10	21
Patients vivants à 36 mois	8	2	10
Total	19	12	31

$X^2 = 2,17$ Non significatif

	Age ≥ 60 ans et < 70 ans	Age ≥ 70 ans	Total
Patients décédés avant 36 mois	15	10	25
Patients vivants à 36 mois	8	2	10
Total	23	12	35

$X^2 = 1,27$ Non significatif

6. Récapitulatif des résultats et interprétation

6.1. Tableau récapitulatif

Variables		Pourcentage de sujets vivants à 36 mois depuis le début de traitement	Différence significative
Sexe	Hommes	42 %	NON
	Femmes	19 %	
Forme clinique	Probable	47 %	NON
	Certaine	22 %	
Début clinique	Membres	39 %	NON
	Bulbaire	18 %	
Ancienneté du diagnostic	< 6 mois	39 %	NON
	> 6 mois et < 2 ans	13 %	
	> 2 ans	50 %	
Age	< 60 ans	42 %	NON
	≥ 60 ans et < 70 ans	34 %	
	≥ 70 ans	16 %	

6.2. Interprétation des résultats

Le pourcentage de sujets vivants à 36 mois depuis le début de traitement est de 33,33 %. L'étude de la comparaison des pourcentages de sujets vivants pour chaque variable ne retrouve pas de différences significatives entre les pourcentages obtenus, et par conséquent, aucune des caractéristiques initiales à l'entrée dans l'étude, qu'il s'agisse du sexe, de la forme clinique, du début clinique, de l'ancienneté du diagnostic et de l'âge, ne permet d'envisager de données quant au pronostic.

Cependant, bien que les différences ne soient pas significatives, on remarquera que les pourcentages de sujets vivants à 36 mois depuis le début de traitement sont plus élevés pour les hommes, pour les formes cliniques

probables, pour les formes de début par les membres, pour les patients dont le diagnostic date de moins de 6 mois, et pour les patients âgés de moins de 60 ans. Certains de ces résultats sont en conformité avec les données pronostiques habituelles de la SLA, établissant que les formes débutant par les membres sont de meilleur pronostic que les formes de début bulbaires, et qu'un âge de survenue de la maladie inférieur à 60 ans est également un facteur de meilleur pronostic.

En ce qui concerne les 50 % retrouvés pour les patients ayant un diagnostic datant de plus de 2 ans, ce chiffre apparaît difficilement interprétable compte tenu du faible effectif de ce groupe.

V. POURCENTAGE DE SUJETS AYANT PERDU 10 POINTS OU PLUS AU NIVEAU DE L'ECHELLE BULBAIRE EN 6 MOIS

1. Parmi les sujets décédés avant 36 mois

8 patients sont décédés dans les 6 mois faisant suite à leur entrée dans l'étude et seront exclus pour cette analyse.

Au total, 11 des 28 patients décédés après 6 mois et avant 36 mois depuis leur entrée dans l'étude, soit 39 %, ont perdu 10 points ou plus au niveau de l'échelle bulbaire en 6 mois. La durée moyenne de survie faisant suite à cette perte de points pour les 11 patients est de 8,9 mois.

2. Parmi les sujets vivants à 36 mois

1 des 18 patients vivants à 36 mois depuis l'entrée dans l'étude, soit 5 %, a perdu 10 points ou plus au niveau de l'échelle bulbaire en 6 mois.

3. Comparaison des deux pourcentages

Pour ce faire, on utilise le test du X^2, et on dresse le tableau de contingence 2 x 2 :

	Patients décédés après 6 mois et avant 36 mois	Patients vivants à 36 mois	Total
Pas de perte de 10 points ou plus au niveau de l'échelle bulbaire en 6 mois	17	17	34
Perte de 10 points ou plus au niveau de l'échelle bulbaire en 6 mois	11	1	12
Total	28	18	46

$X^2 = 6,47$

X^2 corrigé = 4,84 $p = 0,03$ Significatif

4. Conclusion

La différence entre les pourcentages de sujets ayant perdu 10 points ou plus au niveau de l'échelle bulbaire en 6 mois parmi les patients décédés avant 36 mois depuis leur entrée dans l'étude et parmi les patients vivants à 36 mois depuis leur entrée dans l'étude (respectivement 39 % et 5 %) est donc significative et laisse supposer qu'une perte de 10 points ou plus en 6 mois au niveau de l'échelle bulbaire peut être un facteur de mauvais pronostic.

VI. POURCENTAGE DE SUJETS AYANT PERDU 10 POINTS OU PLUS AU NIVEAU DE L'ECHELLE FONCTIONNELLE DES MEMBRES EN 6 MOIS

1. Parmi les sujets décédés avant 36 mois

On exclu là encore les 8 patients décédés dans les 6 mois faisant suite à leur entrée dans l'étude.

Au total, 19 des 28 patients décédés après 6 mois et avant 36 mois depuis leur entrée dans l'étude, soit 67 %, ont perdu 10 points ou plus au niveau de l'échelle fonctionnelle des membres en 6 mois. La durée moyenne de survie faisant suite à cette perte de points pour les 19 patients est de 9,36 mois.

2. Parmi les sujets vivants à 36 mois

6 des 8 patients vivants à 36 mois depuis l'entrée dans l'étude, soit 33 %, ont perdu 10 points ou plus au niveau de l'échelle fonctionnelle des membres en 6 mois.

3. Comparaison des deux pourcentages

Pour ce faire, on utilise le test du X^2, et on dresse le tableau de contingence 2 x 2 :

	Patients décédés après 6 mois et avant 36 mois	Patients vivants à 36 mois	Total
Pas de perte de 10 points ou plus au niveau de l'échelle fonctionnelle des membres en 6 mois	9	12	21
Perte de 10 points ou plus au niveau de l'échelle fonctionnelle des membres en 6 mois	19	6	25
Total	28	18	46

$X^2 = 5,25$ $p = 0,02$ Significatif

4. Conclusion

La différence entre les pourcentages de sujets ayant perdu 10 points ou plus au niveau de l'échelle fonctionnelle des membres en 6 mois parmi les patients décédés avant 36 mois depuis leur entrée dans l'étude et parmi les patients vivants à 36 mois depuis leur entrée dans l'étude (respectivement 67% et 33 %) est donc significative et laisse supposer qu'une perte de 10 points ou plus en 6 mois au niveau de l'échelle fonctionnelle des membres peut être un facteur de mauvais pronostic.

VII. CONCLUSION

L'étude de la comparaison des durées moyennes de survie depuis le début de traitement pour les patients décédés avant 36 mois pour chaque variable, ainsi que l'étude comparative pour chaque variable des pourcentages de sujets vivants à 36 mois depuis le début de traitement, ne retrouvent pas de différences significatives permettant d'établir ici de données pronostiques. Cependant, malgré l'absence de signification, on peut constater qu'un âge de survenue de la maladie inférieur à 60 ans apparaît de meilleur pronostic dans les 2 études, et que la forme débutant par les membres semble également de meilleur pronostic dans la 2ème étude, résultats en conformité avec les données pronostiques habituelles de la SLA.

En revanche, le suivi fonctionnel des patients a permis de montrer que des données évolutives, représentées ici par la perte de 10 points ou plus en 6 mois au niveau de l'échelle fonctionnelle bulbaire, et également au niveau de l'échelle fonctionnelle des membres, peuvent être considérées comme des facteurs évolutifs de mauvais pronostic pour la SLA.

En conclusion, les résultats de notre étude permettent de souligner deux points essentiels :

- le premier est que lors de la pose du diagnostic, aucun facteur ne permet de prévoir l'évolution de la maladie, même si certains facteurs sont considérés de meilleur pronostic que d'autres, comme les formes débutant par les membres et un âge inférieur à 60 ans lors de la pose du diagnostic ;

- le second est que seul le suivi évolutif de chaque patient permettra d'apporter des données quant au pronostic.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adams CR, Ziegler DK, Lin JT. Mercury intoxication simulating amyotrophic lateral sclerosis. JAMA 1983 ; 250 : 642-643.

2. Aebischer P, Schluep M, Deglon N, et al. Intrathecal delivery of CNTF using encapsulated genetically modified xenogeneic cells in amyotrophic lateral sclerosis patients. Nature med 1996 ; 2 : 696-699.

3. Alaqui-Faris ME, Medejel A, Zemmoui KA, et al. Syphilitic ALS : A study of five cases. Rev Neurol (Paris) 1992 (Suppl) ; 143 : 41-44.

4. Alexianu ME, Ho B-K, Mohamed AH, et al. The role of calcium binding proteins and selective vulnerability in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 1994 ; 36 : 846-858.

5. Alexianu ME, Mohamed AH, Smith RG, et al. Apoptotic cell death of a hybrid motoneuron cell line induced by immunoglulins from patients with ALS. J. Neurochem. 1994 ; 63 : 2365-2368.

6. ALS CNTF Treatment Study Group. A double-blind placebo-controlled clinical trial of subcutaneous recombinant human cilary neurotrophic factor (rhCNTF) in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 1996 ; 46 : 1244-1249.

7. Andersen PM, Nilson P, Ala-Hurula V, et al. Amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for an Asp 90 Ala mutation in Cu, Zn-superoxide dismutase. Nat Genet 1995 ; 10 : 61-66.

8. Appel SH, Appel LV. Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. In Calne BD (ed) : Neurodegenerative Diseases. Philadelphia WB Saunders Company, 1994 : 523-542.

9. Appel SH, Engelhardt JI, Garcia J, et al. Immunoglobulins from animal models of motor neuron disease and human ALS passively transfer physiological abnormalities of the neuromuscular junction. Proc Natl Acad Sci USA 1991 ; 88 : 647-651.

10. Appel SH, Stockton-Appel V, Stewart SS. Amyotrophic lateral sclerosis : associated clinical disorders and immunologic evaluations. Arch Neurol 1986 ; 43 : 234-238.

11. Armon C, Kurland LT, O'Brien PC, et al. Antecedent medical diseases in patients with amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-controlled study in Rochester, Minnesota, 1925 through 1987. Arch Neurol 1991 ; 48 : 283-286.

12. Assmus H, Thiele RM : Gibt es extrem chronische Ver laufe bei der myatrophischen lateralskerlose ? Nevvenarzt 1973 ; 44 : 609-610.

13. Barde B. Trophic factors and neuronal survival. Neuron 1989 ; 2 : 1525-1534.

14. Beal MF. Role of excitotoxicity in human neurological disease. Curr Opin Neurobiol 1993 ; 2 : 657-662.

15. Beal MF, Hyman BT, Koroshétz W. Do defects in mitochondrial energy metabolism underlie the pathology of neurodegenerative disease ? Trends Neurosci 1993 ; 16 : 125-131.

16. Beckman JS, Chen J, Crow JP, Ye YZ. Reactions of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite with superoxide dismutase in neurodegeneration. Prog Brain Res 1994 ; 103 : 371-380.

17. Ben Hamida M, Hentati F, Ben Hamida C. Hereditary motor system disease (chronic juvenile amyotrophic lateral sclerosis). Brain 1990 ; 113 : 347-363.

18. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V, and the ALS / Riluzole Study Group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. N. Engl J 1994 ; 330 : 585-591.

19. Bergeron C, Beric-Maskarel K, Muntasser S, et al. Neurofilament light and polyadenylated in RNA levels are decreased in amyotrophic lateral sclerosis motor neurons. J. Neuropathol Exp. Neurol 1994 ; 53 : 221-230.

20. Bergeron C, Muntasser S, Somerville MJ, et al. Copper zinc superoxide dismutase nRNA levels are increased in sporadic amyotrophic lateral sclerosis motor neurons. Brain Res 1994 ; 659 : 272-276.

21. Bharucha NE, Schoenberg BS, Raven RH, et al. Geographic distribution of motor neuron disease and correlation with possible etiologic factor. Neurology 1983 ; 33 : 911-915.

22. Bodowick AR, Brody JA. Epidemiology of motor neuron diseases. N. Engl. J. Med 1973 ; 288 : 1047-1055.

23. Bonduelle M. Amyotrophic lateral sclerosis. Handb Clin Neurol. 1975 ; 22 : 281-338.

24. Boothby JA, de Jesus PV, Rowland LP. Reversible forms of motor neuron disease. Lead "neuritis". Arch Neurol 1974 ; 31 : 18-23.

25. Boulter J, Hollmann M, O'Shea-Greenfield A, et al. Molecular cloning and functional expression of glutamate receptor subunit genes. Science 1990 ; 249 : 1033-1037.

26. Bowling AL, Schultz JB, Brown RH, Beal MF. Superoxide dismutase activity, oxidative damage and mitochondrial energy metabolism in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J. Neurochem 1993 ; 61 : 2322-2325.

27. Bradley WG. A place I/II study of recombinant brain-derived neurotrophic in patients with ALS. Ann Neurol 1995 ; 38 : 971-Abstract.

28. Bradley WG, Tohison SH, Tandan R, Besser D. Post-radiation motor neuron syndromes. In Rowland LP (ed) : ALS and Other Motor Neuron Diseases. Advances in neurology, vol 56, New York, Raven Press, 1991 : 341-356.

29. Bredesen DE, Wiedau-Pazos M, Gotto JJ, et al. Cell death mechanims in ALS. Neurology 1996 ; 47 (Suppl 2) : 36-39.

30. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. J. Neurol Sci 1994 ; 124 : 96-107.

31. Brorson JR, Manzolillo PA, Gibbons SJ, Miller RJ. AMPA receptor desensitisation predicts the selective vulnerability of cerebellar Purkinje cells to excitotoxitcity. J. Neurosci 1995 ; 15 : 4515-4524.

32. Brown RH. Amyotrophic lateral sclerosis : recent insights from genetics and transgenic mice. Cell 1995 ; 80 : 687-692.

33. Bruyn GW. Progressive bulbaire palsy in adults. Handb Clin Neurol 1991 ; 15 ; 217-229.

34. Buckley J, Warlow C, Smith P, et al. Motor neuron disease in England and Wales, 1959-1979. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 1983 ; 46 : 197-205.

35. Buttke TM, Sandstrom PA. Oxidative stress a mediator of apoptosis. Immunol Today 1994 ; 15 : 7-10.

36. Chen KM. Disappearance of ALS from Guam : implications for exogenous causes. Rinsho Shinkeigaku (JAPAN) 1995 ; 35/12 : 1549-1553.

37. Choi W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. Neuron 1988 ; 1 : 623-634.

38. Chou SM, Wang HS, Komai K. Colocalization of NOS and SOD1 in neurofilament accumulation within motor neurons of amyotrophic lateral sclerosis : an immunohistochemical study. J. Chem Neuroanat 1996 ; 10 : 249-258.

39. Collard JF, Côté F, Julien JP. deficient axonal transport in a transgenic mouse model of ALS. nature 1995 ; 375 : 61-64.

40. Cornblath DR, McArthur JC, Kennedy RGE, et al. Inflammatory demyelinating peripherical neuropathies associated with human T-cell lymphotrophic virus type III infecion. An. Neurol 1987 ; 21 : 32-40.

41. Côté F, Collard JF, Julien JP. progressive neuronopathy in transgenic mice expressing the human neurofilament heavy gene : a mouse modele of amyotrophic lateral sclerosis. Cell 1993 ; 73 : 35-47.

42. Coulpier M, Junier MP, Peschanski M, Dreyfus PA. Bcl 2 sensitivity differentiates two pathways for motoneuronal death in the wobbler mutant mouse. J. Neurosci 1996 ; 16 : 5897-5904.

43. Couture G, Martin F, Eyoum I. Adaptation des techniques de rééducation orthophoniques aux différents stades de la SLA. Rééducation 1996. Paris : Expansion scientifique française, 1996 (Journée de médecine physique et de rééducation, 1996 : 132-136.

44. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress glutamate and neurodegenerative disorders. Science 1993 ; 262 : 689-695.

45. Dal Canto MC, Gurney ME. Development of central nervous system pathology in a murine transgenic model human amyotrophic lateral sclerosis. An J Patho 1994 ; 145 : 1271-1279.

46. Dal Canto MC, Gurney ME. Neuropathological changes in two lines of mice cauying a transgece for mutant humain Cu, Zn, SOD, and in mice over expression wild type human SOD : a model of familial amyotrophic lateral sclerosis. brain Res 1995 ; 676 : 25-40.

47. Daube JR. Electrophysiological studies in the diagnosis and prognosis of motor neuron diseases. neurol Clin 1985 ; 3 : 473-493.

48. Deapen DM, Henderson BE. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. Am J Epidemiol 1986 ; 123 : 790-799.

49. Deng HX, Hentati A, Tainer JA, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu, Zn superoxide dismutase. Science 1993 ; 261 : 1047-1051.

50. de Pedro-Cuesta J, Litvan I, Epidemiology of motor neuron disease. In Anderson D (ed) : Neuro epidemiology. Boca Raton, FL, CRC Press, 1991 : 265-296.

51. Donnenfeld H, Kascsak RJ, Bartfeld H. Deposits of IgG and C3 in the spinal cord and motor cortex of ALS patients. J. Neuro immunol 1984 ; 6 : 51-57.

52. Dubois-Dauphin M, Frankowski H, Tsujimoto Y, et al. Neonatal motoneurons over expressing the bol-2 protooncogene in transgenic mice are protected from axotomy-induced cell death. Proc Natl Acad Sci USA 1994 ; 91 : 3309-3316.

53. Duncan MW, Steele JC, Kopin IJ, Markey SP. 2 - amino - 3 (methylamino) - propanoic acid (BMAA) in cyclad flour : an unlikely cause of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam. Neurology 1990 ; 40 : 767-772.

54. Durrleman S, Alperovitch A. Increasing trend of ALS in France and elsewhere : Are the changes real ? Neuroloy 1989 ; 39 : 768-773.

55. Eisen A, McComas AJ. The motor neuron disorders. In Brown WF, Botton CF (eds) : Electromyography and Clinical Neurophysiology, 2nd ed. Boston, Butterworths Heinemann, 1993 : 427-450.

56. Eisen A, Pant B, Stewart H. Cortical excitability in amyotrophic lateral sclerosis : a clue to pathogenesis. Can J. Neurol Sci 1993 ; 20 : 11-16.

57. Elliott JL, Snider WD. Motor neuron growth factors. Neurology 1996 ; 47 (Suppl 2) : 47-53.

58. Ellis RE, Yuan JY, Horvitz MR. Mechanisms and functions of cell death. Annu Rev Cell biol 1991 ; 7 : 663-698.

59. Engelhard JI, Appel SH. IgG reactivity in the spinal cord and motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis. Arch neurol 1990 ; 47 : 210-211.

60. Engelhardt JI, Appel SH, Killian JM. Experimental auto immune motoneuron disease. Ann Neurol 1989 ; 26 : 368-376.

61. Engelhard JI, Appel SH, Killian JM. Motor neuron destruction in Guinea pigs immunized with bovine spinal cord ventral horn homogenate : experimental auto immune gray matter disease. J. Neuro immunol 1990 ; 27 : 21-31.

62. Engelhardt JI, Siklos L, Komuves L, et al. Antibodies to calcium channels from ALS patients passively transfered into mice selectively increase intracellular calcium and induce ultrastructural changes in motoneurons. Synape 1995 ; 20 : 185-199.

63. Englehardt JI, Tajti J, Appel SH. Lymphocytic infiltrates in the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol 1993 ; 50 : 30-36.

64. Estevez AG, Stutzmann JM, Barbeito L. Protective effect of riluzole on excitatory amino acid-mediated neurotoxicity in motoneuron-enriched cultures. Eur J. Pharmacol 1995 ; 280 : 47-53.

65. Eyer J, Peterson A. Neurofilament-deficient axons and perikayal aggregates in viable transgenic mice expressing a neurofilament beta galactosidase fusion protein. Neuron 1994 ; 12 : 389-405.

66. Felmus MT, Patten BM, Swanke J. Antecedent events in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 1976 ; 26 : 167-172.

67. Figlewicz DA, Krizus A, Martinoli MG, et al. Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis. Hum Mol Genet 1994 ; 3 : 1757-1761.

68. Finkel MJ, Malperin JJ. Nervous system Lyme borreliosis-Revisited. Arch Neurol 1992 ; 49 : 102-107.

69.Francis K, Back JR, Delisa JA. Evaluation and rehabilitation of patients with adult motor neuron disease. Arch Phys Med Rehabil 1999 ; 80/8 : 951-963.

70. Friedlander RM, Brown RM, Gagliardini V, et al. Inhibition of ICE slows ALS in mice. Nature 1997 ; 388 : 31

71. Garruto RM, Tanaghiara R, Gajdusek DC. Disappearance of high-incidence amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism dementia on Guam. Neurology 1985 ; 35 : 193-198.

72. Gawel M, Zaiwalla Z, Rose FC. Antecedent events in motor neuron disease. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 1983 ; 46 : 1041-1043.

73. Getzoff ED, Tainer JA, Stempien MM, et al. Evolution of Cu, Zn superoxide dismutase and the Greek key 8-Barrel structural motif. Proteins 1989 ; 5 : 322-336.

74. Golberg ID, Kurland LT. Mortality in 33 countries from diseases of the nervous system. World Neurol 1962 ; 3 : 444-465.

75. Gomez MR. Progressive bulbar paralysis of childhood. Handb Clin Neurol 1991 ; 59 : 121-132.

76. Goulon M, Goulon-Goeau C. Sclérose latérale amyotrophique et assistance respiratoire. Rev Neurol 1989 ; 14 : 293-298.

77. Groner Y, Gieman-Hurwitz J, Dafri N, et al. The human Cu/Zn superoxide dismutase gene family : architecture and expression of the chromosome 21 encoded functional gene and its processed pseudogenes. In : Rotilis G (ed). Superoxyde and superoxide dismutase in chemistry, biology and medicine. Amsterdam : Elsevier Science Publishers, Biochemical Division ; 1986 : 247-255.

78. Groupe français d'étude des maladies du motoneurone. Réunion préliminaire de prise en charge des patients atteints de SLA : document final. Paris, 22-24 janvier 1998 : 19 pages.

79. Gubbay SS, Kahana E, Zilber N, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. A study of its presentation and prognosis. J. Neurol 1985 ; 232 : 295-300.

80. Gunnarsson LG, Lindberg G, Sodorfelt B, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation. Acta Neurol Scand 1991 ; 83 : 394-398.

81. Gunnarsson LG, Lindberg G, Sodorfelt B, et al. The mortality of motor neuron disease in Sweden. Arch neurol 1990 ; 47 : 42-46.

82. Gurney ME, Cutting FB, Zhai P, et al. Benefit of vitamine E, riluzole and gabapentin in a trasngenic model familial amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 1996 ; 39 : 147-157.

83. Gurney ME, Pu H, Chiu AY, et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu, Zn superoxide dismutase mutation. Science 1994 ; 264 : 1772-1775.

84. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. J. Neurochem 1992 ; 59 : 1609-1623.

85. Henderson C. L'avenir thérapeutique des facteurs neurotrophiques dans les maladies neuro-dégénératives. Médecine/ Sciences 1995 ; 11 : 1067-1069.

86. Henkart PA, Grintein S. Apoptosis : mitochondrial resurrected ? J Exp Med 1996 ; 183 : 1293-1295.

87. Heyd B, Aebischer P. Les facteurs neurotrophiques et leurs applications thérapeutiques potentielles. Médecine/ Sciences 1995 ; 11 : 299-302.

88. Hirano A, Donnenfeld H, Sasaki S, Nakano I. Fine structural observations of neurofilamentous changes in amyotrophic lateral sclerosis. J. Neuropathol Exp Neurol 1984 ; 43 : 461-470.

89. Hirayama K. Non-progressive juvenile spinal muscular atrophy of the distal upper limbe (Hirayama's disease) Handb Clin Neurol 1991 ; 59 : 107-120.

90. Hodgson EK, Friedovich I. The interaction of bovine erythrocyte superoxide dismutase with hydrogen peroxide : inactivation of the enzyme. Biochemistry 1975 ; 14 : 5299-5303.

91. Hollmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors. Annu Rev Neurosci 1994 ; 17 : 31-108.

92. Holtzman DM, Deshmukh M. Caspases : a treatment target for neurodegenerative disease ? Nat Med 1997 ; 3 : 954-955.

93. Hopkins LC, Tatarian GT, Pianta TF. Menagement of ALS : Respiratory care. Neurology 1996 ; 47 (Suppl 2) : 123-125.

94. Horoupian DS, Pick P, Spigland I, et al. Acquired immune deficiency syndrome and multiple tract degeneration in a homosexual man. Ann Neurol 1984 ; 15 : 502-505.

95. Hubert JP, Delumeau JC, Glowinski J, et al. Antagonism by riluzole of entry of calcium evoked by NMDA and veratridine in rat cultured granule cells : evidence for a dual mechanism of action. Br J Pharmacol 1994 ; 113 : 261-267.

96. Hudson AJ. Amyotrophic lateral sclerosis and its association with dementia, parkinsonism al other neurological disorders : A review. Brain 1981; 104 : 217-247.

97. Hugon J, Vallat JM. Abnormal distribution of phosphorylated neurofilaments in neuronal degeneration induced by kainic acid. Neurosci Lett 1990 ; 119 : 45-48.

98. Hyser CL, Kissel JT, Mendell JR. Three cases of amyotrophic lateral sclerosis in a common occupational environment. J. Neurol 1987 ; 234 : 443-444.

99. Ikonomidou C, Qin Y, Labruyère J, Olney JW. Motor neuron degeneration induced by excitotoxin agonists has features in common with those seen in the SOD_1 transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. J. Neuropathol Exp Neurol 1996 ; 55 : 211-224.

100. Ince PG, Shaw PJ, Candy JM, et al. Iron, selenium and glutathione peroxidase activity are elevated in sporadic motor neuron disease. Neurosci Lett 1994 ; 182 : 87-90.

101. Ince PG, Stout N, Shaw PJ, et al. Parvalhumin and calbindin D 28 K in the human motor system and in motor neuron disease. Neuropathol Appl Neurobiol 1993 ; 19 : 291-299.

102. Johnson RT, Brooks BR. Possible viral etiology of amyotrophic lateral sclerosis. In Serratrice G, Gros D, Desnuelle C, et al (eds) : Neuromuscular Diseases. New York, Raven Press, 1984 : 353-359.

103. Johnson WG, Morrone LC, Furman Y. Genetics of ALS : Analysis of 68 pedigrees. Neurology 1988 ; 38 (Suppl 1) : 174.

104. Jokelainen M. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Finland. J. Neurol Sci 1976 ; 29 : 53-63.

105. Julien JP. Rôle des neurofilaments dans la sclérose latérale amyotrophique. Médecine/ Sciences 1997 : 13/4 : 549-556.

106. Kanner BI, Schuldiner S. Mecanism of transport and storage of neurotransmitters. CRC Crit Rev Biochem 1987 ; 22 : 1-38.

107. Kantarijian AD. A syndrome resembling amyotrophic lateral sclerosis following chronic mercurialism. Neurology 1961 ; 11 : 639-644.

108. Kasarskis EJ and the BDNF Study Group (Phase III) A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS. neurology 1999 ; 52 : 1427-1433.

109. Kasarskis EJ , Neville HE. Management of ALS : Nutritional care : Neurology 1996 ; 47 (Suppl 2) : 118-120.

110. Kew JJM, Leigh PN, Playford ED, et al. Cortical function in amyotrophic lateral sclerosis. A positron emission tomography study. Brain 1993 ; 119 : 655-680.

111. Kimura F, Smith RG, Delbono O, et al. Immunoglobulins from patients with amyotrophic lateral sclerosis recognize L-type voltage-gated calcium channel alpha 1 subunit. Ann Neurol 1994 ; 35 : 164-171.

112. Kondo K. Population dynamics of motor neuron disease. In Tsubaki T, Toyokura Y (eds). Amyotrophic lateral sclerosis. Baltimore, University Park Press, 1979.

113. Kondo K, Tsubaki T. Case-control studies of motor neuron disease. Associations with mechanical injuries. Arch Neurol 1981 ; 38 : 220-226.

114. Kostic V, Jackson-Lewis V, de Bilbao F, et al. Bcl-2 : prolonging life in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. Science 1997 ; 277 : 559-562.

115. Kroemer G; The proto-oncogne Bcl-2 and its role in regulating apoptosis. Nat Med 1997 ; 3 : 614-620.

116. Kuroda Y, Sugihara H. Autopsy report of MTLV-1 associated myelopathy presenting with ALS-like manifestations. J. Neurol Sci 1991 ; 106 : 199-205.

117. Kurtzke JF. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. In Rowland LP (ed) : Human Motor Neuron Disease. Advances in Neurology, vol 36. New York, Raven Press, 1982 : 281-302.

118. Kurtzke JF, Beebe GW. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. A case-control comparaison based on ALS death. Neurology 1980 ; 30 : 453-462.

119. Kushner M, Parrish M, Burke A, et al. Nystagmus in motor neuron disease : clinicopathological study of two cases. Ann Neurol 1984 ; 16 : 71-77.

120. Kutsuwada T, Kashiwahuchi N, Mori H, et al. Molecular diversity of the NMDA receptor channel. Nature 1992 ; 358 : 46-51.

121. Laake JH, Slyngstad TA, Haug F-MS, Ottersen OP. Glutamine from glial cells is essential for the maintenance of the nerve terminal pool of glutamate : immunogold evidence from hippocampal slice cultures. J. Neurochem 1995 ; 65 : 871-881.

122. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V, for the Amyotrophic Lateral Sclerosis / Riluzole Study Groupe II. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 1996 ; 347 : 1425-1431.

123. Lange DJ, Trojaborg W, Latov N, et al. Multifocal motor neuronopathy with conduction block : is it a distinct clinical entity ? Neurology 1992 ; 42 : 497-505.

124. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, et al. Androgen receptor gene mutation in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. Nature 1991 ; 352 : 77-79.

125. Lawyer T, Netsky MG : ALS. Clinico-anatomic study of 53 cases. Arch Neurol Psychiatry 1953 ; 69 ; 171-192.

126. Lebre KP, Levy LM, Ottersen OP, et al. Differential expression of two glutamate transporters in rat brain : quantitative and immunocytochemical observations. J Neurosci 1995 ; 15 : 1835-1853.

127. Lee MK, Marszalek JR, Cleveland DW. A mutant neurofilament subunit causes massive selective motor neuron death : implications for the pathogenesis of human motor neuron disease. Neuron 1994 ; 13 : 975-988.

128. Lee VMY, Otros L, Carden MJ, et al. Identification of the major multiphosphorylation site in mammalian neurofilaments. Proc Natl Acad Sci USA 1988 ; 85 : 1998-2002.

129. Leigh PN. Pathogenic Mechanisms in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders. In Calne BD (ed) : Neurodegenerative Diseases. Philadelphia, WB Saunders Compagny, 1994 : 473-488.

130. Leigh N, The Nord American and European ALS / IGF-1 Study Groups, London, UK. The treatment of ALS with Recombinant Human Imuline-like Growth Factor 1 (rh IGF 1) : Pooled Analysis of Two Clinical Trial. Neurology 1997 ; 48 (Suppl 2) : 217-218.

131. Lennon VA, Kryzer TJ, Griessmann GE, et al. Calcium channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplasic syndromes. N. Engl J Med 1995 ; 332 : 1467-1474.

132. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. Science 1987 ; 237 : 1154-1162.

133. Li TM, Alberman E, Swash M. Comparison of sporadic and familial disease amongst 580 cases of motor neuron disease. J. Neurol Neurosurg Pyschiatry 1988 ; 51 : 778-784.

134. Lilienfeld DE. An Epidemiological Overwiew of Amyotrophic Lateral Sclerosis, Parkinson's Disease, and Dementia of the Alzheimer type. In Calne BD (ed) : Neurodegenerative Diseases. Philadelphia, WB Saunders Compagny, 1994 : 399-425.

135. Lissandre JP, Dudogno N, Labrousse C. Troubles de la déglution et de la phonation : rééducation. Kinésithérapie Sci 1991 ; 303 : 25-28.

136. Lowerse ES, Weverling GJ, Bussuyt PMM, et al. Randomized double-blind controlled trial of acetylcysteine in amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol 1995 ; 52 : 559-564.

137. Lucas DR, Newhouse JP. The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. Arch. Ophtalmol 1957 ; 58 : 193-204.

138. Manin F, Queudot M, Achard E. Machine de communication à voix synthétique. J. Ergother 1991 ; 13/4 : 125-127.

139. Markesbery WR, Ebmann WD, Candy JM, et al. Neutron activation analysis of trace elements in motor neuron disease spinal cord. Neurodegneration 1995 ; 4 : 383-390.

140. Martin SJ, Green DR. Protease activation during apoptosis : death by a thousand outs ? Cell 1995 ; 82 : 349-352.

141. Martins LM, Earnshaw WC. Apoptosis : a live and kicking in 1997. Cell biol 1997 ; 7 : 111-114.

142. Mazzini L, Corra T, Zaccala M, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. J. Neurol 1995 ; 242 : 695-698.

143. Meininger V. La prise en charge terminale des malades atteints de SLA. Rev prat (Med Gen) 1991 ; 5/150 : 2053-2056.

144. Meininger V. SLA et insuffisance respiratoire. J. ERGOTHER 1990 ; 12/4 : 151-154.

145. Meininger V, Duarte F, Binet S, et al. Serum monoclonal immunoglobulin in amyotrophic lateral sclerosis : a quantitative analysis using a new Western blot technique. Neurology 1990 ; 40 (Suppl 1) : 183.

146. Meister A, Anderson ME. Glutathione. Annu Rev Biochem 1983 ; 52 : 711-760.

147. Miller RG, Bouchard JP, Duquette P, et al. Clinical trials of riluzole in patients with SLA. Neurology 1996 ; 47 (suppl 2) : 586-592.

148. Miller RG, Petajan JH, Bryan WW, et al. A placebo-controlled trial of recombinant human ciliary neurotrophic (rh CNTF) factor in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 1996 ; 39 : 256-260.

149. Milligan CE, Prevette D, Yaginuma H, et al. Peptide inhibitors of the ICE protease family arrest programmed cell death of motoneurons in vivo and in vitro. Neuron 1995 ; 15 : 385-393.

150. Mills KR. Motor neuron disease : studies of the corticospinal excitation of single motoneurons by magnetic brain stimulation. Brain 1995 ; 118 : 971-982.

151. Mitsumoto H, Ikeda K, Klinkosz B, et al. Arrest of motoneuron disease in wobbler mouse cotreated with CNTF and BDNF. Science 1994 ; 265 : 1107-1110.

152. Mitsumoto H, Olney RK. Drug combination treatment in patients with ALS : Current status and future directions. Neurology 1996 ; 47 (Suppl 2) : 103-107.

153. Mortara P, Chio A, Rosso MG, et al. Motor neuron disease in the province of Turin, Italy, 1966-1980 : Survival analysis in an unselected population. J. Neurol Sci 1984 ; 66 : 165-173.

154. Mosier DR, Baldelli P, Delbono O, et al. Immunoglobulins from patients with amyotrophic lateral sclerosis increase calcium currents in a hybrid motoneuron cell line. Ann Neurol 1995 ; 37 : 102-109.

155. Mulder DW. Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis. In Rowland LP (ed) : Human Motor Neuron Diseases. Advances in Neurology, vol 36. New York, Raven Press, 1982 : 15-22.

156. Mudler DW. The post polio syndrome. handb Clin Neurol 1991 ; 59 : 35-40.

157. Mulder DW, Kurland LT, Offord KP, et al. Familial adult motor neuron disease : Amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 1986 ; 36 : 511-517.

158. Mulder DW, Rosembaum RA, Layton DD Jr. Late progression of poliomyelitis or forme fruste amyotrophic lateral sclerosis ? Mayo Clin Proc 1972 ; 47 : 756-761.

159. Murphy TH, Miyamoto M, Sastre A, et al. Glutamate toxicity in a neuronal cell line involues inhibition of cystine transport leading to oxidative stress. Neuron 1989 ; 2 : 1547-1558.

160. Nicholls DG, Attwell D. The release and uptake of excitatory amino acids. Trends Pharmacol Sci 1990 ; 11 : 462-468.

161. Norris FHJr. Adult progressive muscular atrophy and hereditary spinal muscular atrophies. Handb Clin Neurol 1991 ; 59 : 13-34.

162. Novelli A, et al. Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl - D - aspartate receptor when intracellular energy levels are reduced. Brain Res 1988; 451 : 205-212.

163. Olney JW. Neurotoxicity of excitatory amino acids. In : McGeer EG, Olney JW, McGeer P (eds) : Kainic acid as a tool in neurobiology. New York, Raven Press, 1978 : 95-121.

164. Oppenheim RW. Cell death during development of the nervous system. Annu Rev Neurosci 1991 ; 14 : 453-501.

165. Pardo CA, Xu Z, Borchelt DR, et al. Superoxide dismutase is an abundant component in cell bodies, dendrites, and axons of motor neurons and in a subset of other neurons. Proc Natl Acad Sci USA 1995 ; 92 : 954-958.

166. Pellegrini-Giampietro DE. Free radicals and the pathogenesis of neuronal death : co-operative role of excitatory amino acids. In : Armstrong D (ed) Free radicals in diagnostic medicine. Plenum, New York 1994 : 59-71.

167. Perry TL, Krieger C, Hansen S, Eisen A. Amyotrophic lateral sclerosis : amino acid levels in plasma and cerebrospinal fluid. Ann Neurol 1990 ; 28 : 12-17.

168. Plaitakis A, Constantakakis E, Smith J. The neuroexcitotoxic amino acids glutamate and aspartate are altered in the spinal cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 1988 ; 24 : 446-449.

169. Preux PM, Couratier PH, Boutros-Toni F, et al. Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Neuroepidemiology 1996 ; 15 : 153-160.

170. Pringle CE, Hudson AJ, Munoz DG, et al. Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. Brain 1992 ; 115 : 495-520.

171. Rabizadeh S, Gralla EB, Borcheld DR, et al. Mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis convert superoxide dismutase from an antiapoptotic gene to a proapoptotic gen : studies in yeast and neuronal cells. Proc Natl Acad Sci USA 1995 ; 92 : 3024-3028.

172. Ratan RR, Murphy TH, Baraban JM. Oxidative stress induces apoptosis in embryonic cortical neurons. J. Neurochem 1994 ; 62 : 376-379.

173. Reaume AG, Sosa PA de, Kulkaini S, et al. Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury. Nat Genet 1996 ; 13 : 43-47.

174. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidative defense mecanisms in the aging brain. FASEB J. 1995 ; 9 : 526-533.

175. Ripps ME, Huntley GW, Hof PR, et al. Transgenic mice expressing an altered murine superoxide dismutase gene provide an animal model of amyotrophic lateral sclerois. Proc Natl Acad Sci USA 1995 ; 92 : 659-693.

176. Robitaille R, Alder EM, Charlton MP. Strategic location of calcium channels at transmitter release site of frog neuromuscular synapses. Neuron 1990 ; 5 : 773-779.

177. Rocke K, Figlewicz DA, Han F, Rouleau GA. Analysis of the KSP repeat of the neurofilament heavy subunit in familial amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 1996 ; 46 : 789-790.

178. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutation in Cu/Zn SOD gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature 1993 ; 362 : 59-62.

179. Rosenfeld MR, Posner JB. Paraneoplastic motor neuron disease. In Rowland LP (ed) : Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases, vol 46. New York, Raven Press, 1991 : 445-463.

180. Rothstein JD. Excitotoxicity hypothesis. Neurology 1996 ; 47 (Suppl 2) : 19-26.

181. Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA, et al. Knock out of glutamate transporter reveals a major role for astroglial transport in exitotoxicity and clearance of glutamate. Neuron 1996 ; 16 : 675-686.

182. Rothstein JD, Jin L, Dykes-Hoberg M, Kuncl RW. Chronic glutamate uptake inhibition produces a model of slow neurotoxicity. Proc Natl Acad Sci USA 1993 ; 90 : 6591-6595.

183. Rothstein JD, Kuncl RW. Neuroprotective strategies in a model of chronic glutamate-mediated motor neuron toxicity. J. Neurochem 1995 ; 65 : 643-651.

184. Rothstein JD, Lin L, Dykes-Hoberg M, Kuncl RW. Chronic inhibition of glutamate uptake produces a model of slow neurotoxicity. Proc Natl Acad Sci USA 1993 ; 90 : 6591-6595.

185. Rothstein JD, Martin LJ, Kuncl RW. Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. N. Engl. J. Med 1992 ; 22 : 1464-1468.

186. Rothstein JD, Martin L, Levey AI, et al. Localisation of neuronal and glial glutamate transporters. Neuron 1994 ; 13 : 713-725.

187. Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI, et al. Selective loss of glial glutamate transport GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 1995 ; 38 : 73-84.

188. Rouleau GA, Clark AW, Rocke K, et al. SOD1 mutation is associated with accumulation of neurofilaments in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 1996 ; 39 : 113-117.

189. Rowland LP. Cramps, spasms and muscle stiffness. Rev Neurol (Paris) 1985; 2 : 261-273.

190. Rowland LP. Natural History and Clinical Features of Amyotrophic Lateral Sclerosis and related Motor Neuron Diseases. In Calne BD (ed) : Neurodegenerative Diseases. Philadelphia, WB Saunders Compagny, 1994 : 507-521.

191. Rowland LP. Ten central themes in decade of ALS research. In Rowland LP (ed) : Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases. Advances in Neurology, vol 56. New York, Raven Press, 1991 : 3-23.

192. Sagot Y, Dubois-Dauphin M, Tan SA, et al. Bcl-2 overexpression prevents motoneuron cell body loss but not axonal degeneration in a mouse model of a neurodegenerative disease. J. Neurosci 1995 ; 15 : 7727-7733.

193. Sanders KA, Rowland LP, Younger DS, et al. Motor neuron diseases and SLA : GM1 antibodies and paraproteinemia. Neurology 1993 ; 43 : 418-420.

194. Schiano A, Hevin D, Vie F. La rééducation fonctionnelle de la SLA. Kinesither-scie 1999 ; 386 : 7-9.

195. Schmidt ML, Murray JM, Lee VMY, et al. Epitope map of neurofilament protein domains on cortical and peripheral nervous system Lewy bodies. Am J Pathol 1991 ; 135 : 53-65.

196. Schor NF. Inactivation of mammalian brain glutamine synthetase by oxygen radicals. Brain Res 1988 ; 456 : 17-21.

197. Sendtner M, Götz R, Holtmann B, Thoenen H. Endogenous ciliary neurotrophic facteurs is a lesion factor for axotomized motoneurons in adult mice. J Neurosci 1997 ; 17 : 6999-7006.

198. Serradell AP, Gonzalez JR, Torres JMC, et al. Syndrome de sclerose laterale amyotrophique et hyperthyroïdiens. Rev Neurol (Paris) 1990 ; 146 : 219-220.

199. Serratrice G. Spinal monomelic amyotrophy . In Rowland LP (ed) : ALS and other Motor Neuron Diseases. Advances in Neurology, vol 46. New York, Raven Press, 1991 : 169-173.

200. Shaw PJ, Chinnery RM, Ince PG. [1 H] D-Aspartate binding sites in the normal human spinal cord and changes in motor neuron disease : a quantitative autoradiography study. Brain Res 1994 ; 655 : 195-201.

201. Shaw PJ, Chinnery RM, Thageson H, et al. Immunocytochemical study of the distribution of the free radical scavenging enzymes Cu/Zn superoxide dismutase (SOD_1), Mn superoxide dismutase (Mn SOD) and catalase in the normal human spinal cord and in motor neuron disease. J. Neuro Sci 1997 ; 147/2 : 115-125.

202. Shaw PJ, Forrest V, Ince PG, et al. CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease : elevation of CSF glutamate in a subset of patients. Neurodegeneration 1995 ; 4 : 209-216.

203. Shaw PJ, Ince PG. Glutamate, excitotoxicity and amyotrophic lateral sclerosis. J. Neurol 1997, 244 (Suppl 2) : 3-14.

204. Siddique T, Figlewicz DA, Pericak-Vance MA, et al. Linkage of a gene causing familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 21 and evidence of genetic-locus heterogeneity. N. Engl J. Med 1991 ; 324 : 1381-1384.

205. Sillevis-Smitt PAE, Mulder PPJ, Verspagel HW. Metallothionein in amyotrophic lateral sclerosis. Biol Signals 1994 ; 3 : 193-197.

206. Smith RG, Hamilton S, Hoffman F, et al. Serum antibodies to skeletal muscle-devided L-type calcium channels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. N. Engl J. Med 1992 ; 327 : 1721-1728.

207. Smith RG, La Bella V, Le WD, et al. Ca^2+ - dependent oxygen free radical production mediates ALS IgG induced cytotoxicity in vitro. Neurology 1995 ; 45 : 221.

208. Smith RG, Silkos L, Alexianu ME, et al. Autoimmunity and SLA. Neurology 1996 ; 47 (Suppl 2) : 40-46.

209. Sobue G, Hashizuma Y, Mukai E, et al. X-linked bulbospinal neuronopathy: :a clinicopathological study. Brain 1989 ; 112 : 209-232.

210. Sommer B, Keinanen K, Verdoorn T, et al. Flip and Flop : a cell-specific functional with in glutamate-operated channels in the CNS. Science 1990 ; 249 : 1580-1585.

211. Sommer B, Seeburg PH. Glutamate receptor channels : novel properties and new clones; Trends Pharmacol Sci 1992 ; 13 : 291-296.

212. Spencer PS, Nunn PB, Hugon J, et al. Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. Science 1987 ; 237 : 517-522.

213. Stambler N, Charatan M, Cedarbaum JM and the ALS CNTF Treatment Study Group. Pronostic indicators of survival in ALS. Neurology 1998 ; 50 : 66-71.

214. Steller H. Mecanisms and genes of cellular suicide. Science 1995 ; 267 : 1445-1449.

215. Storm-Mathisen J, Otterson OP. Localisation of excitatory amino acid transmitters. In : Lodge D (ed) Excitatory aminoacids in health and disease. Wiley, Chichester, 1988 : 107-143.

216. Stutzmann JM, Doble A. Blockade of glutamatergic transmission and neuroprotection : the strange case of riluzole. In : Jolles G, Stutzmann JM (eds) : Neurodegenerative diseases. New York, Academic Press, 1994 : 205.

217. Susel Z, Engher TM, Kuos S, Chase TN. Prolonged infusion of quindinic acid into rat striatum as an excitotoxic model of neurodegenerative disease. Neurosci Lett 1991 ; 121 : 234-238.

218. Tainer JA, Hallewell RA, Roberts VR, et al. Probing enzyme-substrate recognition and catalytic mechanism. In : Simic MG, Taylor KA, Word JF, Sontag CV (eds) Oxygen radicals in biology and medicine. New York ; Plenum Press, 1989.

219. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science 1995 ; 267 : 1456-1462.

220. Tillema S, Wijnberg CJ. "Endemic" amyotrophic lateral sclerosis on Guam: Epidemiological data-a preliminary report. Doc Med Geog Trop 1953 ; 5 : 366-370.

221. Tsai G, Stauch-Slusler B, Sim L, et al. Reductions in acidic amino acids and N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) in amyotrophic lateral sclerosis CNS. Brain Res 1991 ; 556 : 151-156.

222. Tu PH, Raju O, Robinson KA, et al. Transgenic mice carrying a human superoxide dismutase transgene develop neuronal cytoskeletal pathology resembling human amyotrophic lateral sclerosis lesions. Proc Natl Acad Sci USA 1996 ; 93 : 3155-3160.

223. Uchited OD, Scornik F, Protti DA, et al. Long-term neuromuscular dysfunction produced by passive transfert of amyotrophic lateral sclerosis immunoglobulins. Neurology 1992 ; 42 : 2175-2180.

224. Vechio JD, Bruijn LI, Xu Z, et al. Sequence variants in human neurofilament proteins : absence of linkage to familial amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 1996 ; 40 : 603-610.

225. Volterra A, Trotti D, Tromba C, et al. Glutamate uptake inhibition by oxygen free radicals in rat cortical astrocytes. J. Neurosci 1994 ; 14 : 2924-2932.

226. Whetsell WO, Schwartz R. Prolonged exposure to submicromolar concentrations of quinolinic acid causes excitotoxic damage inorganotypic cultures of rat corticostriatal system. Neurosci Lett 1989 ; 97 : 271-275.

227. White E. Life, death, and the pursuit of apoptosis. Genes Dev 1996 ; 10 : 1-15.

228. Williams DB. Familial amyotrophic lateral sclerosis. Handb Clin Neurol 1991 ; 59 : 241-252.

229. Williams DB, Floate DA, Leicester J. Familial motor neuron disease : differing penetrance in large pedigrees. J Neurol Sci 1988 ; 86 : 215-230.

230. Williams DB, Windebank AJ. motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis). Mayo clin Proc 1991 ; 66 : 54-82.

231. Williams TL, Day NC, Ince PG, et al. Calcium permeable AMPA receptors : a molecular determinant of selective vulnerability in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 1997 ; 42/2 : 200-207.

232. Xu Z, Cork LC, Griffin JW, Cleveland DW. Increased expression of neurofilament subunit NF-L produces morphological alterations that resemble the pathology of human motor neuron disease. Cell 1993 ; 73 : 23-33.

233. Yim MB, Chock PB, Stadtman ER. Copper, zinc superoxide dismutase catalyses hydroxyl radical production from hydrogen peroxide. Proc Natl Acad Sci USA 1990 ; 87 : 5006-5010.

234. Yim MB, Chock PB, Stadtman ER. Enzyme function of copper, zinc superoxide dismutase as a free radical generator. J Biol Chem 1993 ; 268 : 4099-4105.

235. Yim MB, Kang JH, Yim HS, et al. A gain of function of an amyotrophic lateral sclerosis-anociated Cu, Zn - superoxide dismutase mutant : an enhancement of free radical formation due to a decrease in Km for hydrogen peroxide. Proc Natl Acad Sci USA 1996 ; 93 : 5709-5714.

236. Yoshida S, Mulder DW, Kurland LT, et al. Follow-up study on amyotrophic lateral sclerosis in Rochester, Minnesota, 1925 through 1984. Neuroepidemiology 1986 ; 5 : 61-70.

237. Yoshiyama Y, Yamada T, Asanuma K, Asahi T. Apoptosis related antigen, Le(Y) and nick-end labeling are positive in spinal motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol (Berl) 1994 ; 88 : 207-211.

238. Younger DS, Rowland LP, Latov N, et al. Lymphoma, motor neuron diseases, and ALS. Ann Neurol 1991 ; 29 : 78-86.

239. Younger DS, Rowland LP, Latov N, et al. Motor neuron disease and amyotrophic lateral sclerosis : relation of high CSF protein content to paraproteinemia and clinical syndromes. Neurology 1990 ; 40 : 595-599.

ANNEXES

ANNEXE 1

ECHELLE FONCTIONNELLE DES MEMBRES

(cocher dans la case correspondante)

		fonction normale 3	fonction altérée 2	fonction minime 1	fonction nulle 0
1.	maintien de la tête				
2.	se retourner dans le lit				
3.	s'asseoir dans le lit				
4.	possibilité d'écrire				
5.	fermer un bouton, une fermeture éclair				
6.	enfiler une chemise, un chemisier				
7.	enfiler un pantalon, une jupe				
8.	couper la viande				
9.	tenir la fourchette				
10.	remplir un verre et le boire				
11.	lever et serrer la main				
12.	se peigner				
13.	se laver les dents				
14.	soulever un livre, un plateau				
15.	soulever une fourchette, un crayon				
16.	changer le bras de position				
17.	monter un étage				
18.	faire le tour du paté de maisons				
19.	marcher seul				
20.	marcher avec assistance				
21.	rester debout				

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

ANNEXE 2

ECHELLE BULBAIRE
(cocher dans la case correspondante)

	fonction normale 3	fonction altérée 2	fonction minime 1	fonction nulle 0
1. souffler				
2. siffler				
3. gonfler les joues				
4. effectuer des mouvements de diduction de la machoire				
5. claquer la langue				
6. tirer la langue en avant				
7. mettre la langue sur le côté				
8. mettre la langue contre le palais				
9 tousser				

	absente 3	légère 2	notable 1	sévère 0
10. hypersialorrhée				
11. nasalisation				

	normale 3	légèrement bredouillée 2	bredouillée 1	inintelligible 0
12. parole				

	normale 3	aliments tendres 2	aliments hachés 1	aliments semi-liquides 0
13. déglutition				

ANNEXE 3

FICHE DE RENSEIGNEMENT SUIVI DES SLA (RL 401)

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

N° patient : .. NOM :

AGE : .. Téléphone :

SEXE : (1 ou 2) :

Date de début de traitement : ../../..

Forme clinique : SLA propbable certaine

Début clinique : Membres bulbaire

Ancienneté du diagnostic : < 6 mois >6 mois<2 ans > 2 ans

Antécédents familiaux de SLA : OUI NON

NORRIS 1 :	/63	Echelle bulbaire 1 :	/39
NORRIS 2 :	/63	Echelle bulbaire 2 :	/39
NORRIS 3 :	/63	Echelle bulbaire 3 :	/39
NORRIS 4 :	/63	Echelle bulbaire 4 :	/39
NORRIS 5 :	/63	Echelle bulbaire 5 :	/39
NORRIS 6 :	/63	Echelle bulbaire 6 :	/39
NORRIS 7 :	/63	Echelle bulbaire 7 :	/39
NORRIS 8 :	/63	Echelle bulbaire 8 :	/39

Date du décès : .../.../... ou Date des dernières nouvelles :.../.../...

VU

NANCY, le **10 JANVIER 2000**
Le Président de Thèse

Professeur **Michel WEBER**

NANCY, le **18 JANVIER 2000**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **Jacques ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **24 JANVIER 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **Claude BURLET**

RESUME DE LA THESE

Si l'étiologie de la sclérose latérale amyotrophique reste toujours une énigme et apparait probablement multifactorielle, sa perception a changé ces 20 dernières années grâce aux progrès effectués dans le domaine de la génétique et grâce à une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires envisagés pour expliquer la dégénérescence sélective des motoneurones. Dans ce sens, un tournant important a été réalisé à la fois suite à la découverte d'une cause de sclérose latérale amyotrophique familiale portant sur des mutations du gène codant pour l'enzyme superoxyde dismutase cuivre-zinc retrouvées dans 20 % des formes familiales, et également suite à la disponibilité début 1996 du premier médicament pour cette maladie, le riluzole, un antiglutamate qui a montré un bénéfice certes modeste mais significatif sur la durée de survie. Ceci ouvre la voie vers de nouvelles perspectives thérapeutiques, face à une maladie dont le pronostic reste redoutable, avec une durée moyenne de survie de 3 ans pour plus de la moitié des cas, et pour laquelle, la prise en charge symptomatique, pluridisciplinaire, demeure essentielle.

L'étude du suivi fonctionnel sous traitement par riluzole de 54 patients pendant une durée de 3 ans permet de souligner deux points essentiels de la prise en charge de cette maladie : aucun facteur ne permet de prévoir de façon déterminée l'évolution de la maladie lors de la pose du diagnostic et seul le suivi évolutif de chaque patient permettra d'apporter des données pronostiques, face à un rythme évolutif très variable, le plus souvent rapide, mais pouvant parfois s'étendre sur plusieurs années.

TITRE EN ANGLAIS

Amyotrophic lateral sclerosis :
Present data
Study of follow-up under treatment by riluzole about 54 patients.

THESE : MEDECINE GENERALE - ANNEE 2000

MOTS CLEFS :

Sclérose Latérale Amyotrophique
Riluzole

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

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 - VANDOEUVRE LÈS NANCY Cédex