

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCEM
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE
Service de neurologie CHU Tlemcen
Medecin chef : PROFESSEUR BOUCHENAK.K



MEMOIRE DE L'INTERNAT

Sclérose latérale amyotrophique

Présenté par :

ZERRIAHEN ABDELMOUMIN

SI ABDELKADER WAFAE

CHEIKH FETHI

TAHRAOUI OMAR

MEJABRI ABDELKADER

Encadreur: DOCTEUR BENABADJI.S (maitre assistante en neurologie)

Année universitaire: 2013/2014

Remerciement :

En préambule de ce mémoire, on souhaite adresser tous nos remerciements aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

Tout d'abord, à Professeur BOUCHENAK.K pour tous ses conseils et ses suggestions pertinentes, et aussi pour les 3 mois de stage dans son service qui sera d'une aide précieuse dans notre pratique médicale.

On tient aussi à remercier Docteur BENABADJI.S pour avoir accepté de diriger ce mémoire mais aussi l'aide précieuse et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer.

On remercie aussi Docteur LEMRINI, DOCTEUR INAL, DOCTEUR ALLAM. DOCTEUR OUARI et DOCTEUR DIB ainsi que tout le personnel du service de neurologie CHU TLEMCEN particulièrement MR ALLIANE.F.et Mme BENZAZOU.S pour leurs renseignements qu'ils ont su nous apporter au cours de ces 3mois de stage au service de neurologie.

On adresse nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis qui nous ont soutenus au cours de la réalisation de ce mémoire.

On remercie enfin toute notre promotion avec lesquelles on a passé des moments inoubliables, et sans qui ces sept années d'études n'auraient pas été les mêmes.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS :	5
PARTIE THEORIQUE	6
LES OBJECTIFS	9
INTRODUCTION	8
1. GENERALITES	10
1.1. DEFINITION	10
1.2. HISTORIQUE	11
1.3. EPIDEMIOLOGIE	12
1.4. PHYSIOLOGIE DU MOTONEURONE	13
2. ETIOLOGIES ET FACTEURS DE RISQUES	14
2.1. FORMES GENITIQUES	14
2.2. HYPOTHESE IMMUNOLOGIQUE	15
2.3. FACTEURS ENVIROMENTAUX ET ACIDES AMINES EXITATEUR	15
2.4. ROLE DES METAUX	16
3. HYPOTHESES PHYSIOLOGIQUES	16
4. SIGNES CLINIQUES	17
5. FORMES CLINIQUES DE LA SLA	19
6. DEMARCHE DIAGNOSTIC	21
7. DIAGNOSTCS DIFFERENTIELS	23
8. PRISE EN CHARGE	24
9. EVOLUTION ET PRONOSTIC	30
10. APERÇU SUR LES RECHERCHES SCIENTIFIQUES	31

Sclérose latérale amyotrophique

PARTIE PRATIQUE	36
OBJECTIF PRINCIPAL	37
OBJECTIFS SECONDAIRES	37
1. PATIENTS ET METHODES	38
1.1 TYPE, LIEU, ET LA DUREE DE L'ETUDE	38
1.2 RECRUTEMENT	38
1.3 CRITERES D'INCLUSIONS	38
1.4 RECUEIL DES DONNEES	38
1.5 VARIABLES ETUDIEES	38
1.6 ANALYSES DES DONNEES	38
2. RESULTAS	39
2.1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	39
2.1.1. EVOLUTION DU NOMBRE DE LA S.L.A. AU SERVICE DE NEUROLOGIE (C.H.U. TLEMCCEN)	39
2.1.2. REPARTITION DE LA MALADIE(S.L.A) SELON L AGE :	40
2.1.3. LA REPARTITION DE LA .S.L.A .LE SEX DU MALADE	41
2.1.4. LA REPARTITION DE LA .S.L.A. SELON L ORIGINE GEOGRAPHIQUE	41
2.1.5. LA REPARTITION DE LA .S.L.A.SELON LES ANTECEDENTS DU MALADE	42
2.2. MANIFESTATION CLINIQUE ET EVOLUTION	43
2.2.1. LA REPARTITION DE LA .S.L.A. SELON LA FORME CLINIQUE DE DEBUT	43
2.2.2. LA REPARTITION DE LA.S.L.A.SELON L'EVOLUTION VERS LA FORME BULBAIRE	44
2.3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	45
2.3.1. LA REPARTITION DE LA S.L.A SELON ACCESIBILITE AU TRAITEMENT	45
2.3.2. L EVOLUTION DE LA MALADIE CHEZ LES SUJET TRAITES (EFFICACITE DU TRAITEMENT) :	46
3. DISCUSSION	47
4. CONCLUSION :	49
RESUME	51
BIBLIOGRAPHIE	54

Sclérose latérale amyotrophique



Sclérose latérale amyotrophique

Liste des abréviations :

SLA : sclérose latérale amyotrophique.

SNC : système nerveux central.

SNP : système nerveux périphérique.

NMP: neuro-moteur périphérique.

NMC: neuro-moteur central.

ROT : réflexe ostéo-tendineux.

ENMG : électro-neuro-myographie.

AVC : accident vasculaire cérébral.

PARTIE THEORIQUE

Sclérose latérale amyotrophique

Les Objectifs :

- Savoir définir la SLA.
- Savoir établir le diagnostic positif et différentiel.
- Connaître les différentes formes cliniques.
- Connaître les principales complications.
- Connaître les modalités du traitement.
- Connaître évolution de la maladie.

Sclérose latérale amyotrophique

Introduction :

La Sclérose Latérale Amyotrophique (S.L.A.), maladie de cause inconnue, entraîne une disparition progressive et inexorable des neurones moteurs de la voie motrice principale, à savoir le motoneurone central (voie pyramidale) et le motoneurone périphérique.

C'est sans aucun doute l'une des maladies les plus redoutables, le diagnostic de S.L.A. équivalent à une condamnation à mort d'une manière très cruelle, le malade se voyant paralyser petit à petit sans jamais aucun trouble de la conscience jusqu'au bout.

A la fin, le malade n'est plus capable d'avaler sa propre salive, et se "noie" littéralement à chaque tentative vaine de déglutition.

La SLA, c'est comme une bougie allumée: elle consume les nerfs et laisse le corps comme un tas de cire fondue, cela commence souvent par les jambes et cela progresse vers le haut. On perd le contrôle des muscles des cuisses et on ne peut plus se tenir debout. On perd le contrôle des muscles de buste et on ne peut se tenir assis.

Avant la fin si on est toujours en vie, on respire à travers un tube, par un trou dans la gorge, l'âme, parfaitement éveillée, est emprisonnée à l'intérieur d'une coque molle, et l'on a à tout juste la capacité de cligner l'œil ou de claquer la langue, comme dans un film de science-fiction, l'homme pétrifiée à l'intérieur de sa propre chair! Tout cela ne prend pas plus de cinq ans à partir du moment où la maladie se déclare (propos de Morrie Schwartz, atteint et décédé de la SLA, dans la dernière leçon de M. Albom, 1998, p.25-26).

La SLA, pour la sclérose latérale amyotrophique (ou maladie de Charcot, du nom du neurologue l'ayant découvert), est une maladie qui évolue vers la perte de l'indépendance jusqu'à décès précoce de la personne.

C'est la plus fréquente des maladies des motoneurone et touche environ deux personnes pour 100.000 habitants par an, prioritairement les adultes âgés entre 50 et 70 ans, maladie catégorisé comme rare.

Le diagnostic repose sur la constatation d'une atteinte de motoneurone central et périphérique (c'est l'un des diagnostics cliques les plus facile en neurologie) qui entraîne des troubles au niveau de la sphère bucco-pharyngo-laryngée et/ou des membres inférieur et/ou supérieurs.

Cette pathologie a suscité beaucoup d'intérêt pour nous lorsque nous y avons été confronté pour la première fois pendant notre stage interné au sein de service de neurologie, CHU de Tlemcen, du fait de son évolutivité et de son issue fatale à

Sclérose latérale amyotrophique

court terme, du fait ses complications respiratoire inévitable, aussi du fait des difficultés qui posent sa prise en charge, non seulement parce que le seul molécule qui existe comme traitement "le riluzole" n'assure pas la guérison de la maladie ,il est prescrit pour prolonger la survie ou repousser le moment de trachéotomie mais aussi du fait de son cout très élevé, surtout pour les patients d'un pays de tiers monde comme le notre.

L'objectif du médecin, est d'évoquer un diagnostic précocement sur des signes d'appel parfois trompeurs: fasciculations, crampes, perte de poids, dysphonie, troubles de la déglutition.

L'annonce du diagnostic doit faire partie intégrante du processus de prise en charge globale qui doit être multidisciplinaire et contenu (kinésithérapie, orthophonie...).

Dans un premier temps, nous développons d'un point de vue théorique les caractéristiques de la SLA, notamment les signes cliniques, les complications, ainsi que les modalités de sa prise en charge de cette maladie. Nous décrivons ensuite le protocole expérimental mis en place pour notre étude et présenterons nos résultats.

1. Généralités :

1.1. Définition:

La sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot (maladie de Lou Gehrig pour les anglo-saxons) est une maladie "neurodégénérative progressive, portant atteinte aux neurones commandant la motricité volontaire. Le pronostic est particulièrement grave, puisqu'il s'agit d'une maladie qui conduit inexorablement au décès de la personne dans les trois années en moyenne suivant le diagnostic, par ailleurs, la SLA met rapidement en jeu son indépendance du fait d'un affaiblissement puis d'une paralysie des muscles striés des membres inférieurs et supérieurs, du rachis ainsi que des muscles respiratoire et de la déglutition.

La SLA est définie précisément comme une affection caractérisée anatomiquement par la dégénérescence du faisceau pyramidal et atrophie des grandes cellules motrices des cornes antérieures de la substance grise de la moelle épinière et du tronc cérébral, donc l'atteinte concerne deux types de motoneurones qui sont situés à des niveaux différents du système nerveux: les motoneurones "centraux" et les motoneurones "périphériques".

Les motoneurones centraux sont localisés dans le cerveau au niveau d'une région spécialisée dans la motricité appelée le cortex moteur: ils reçoivent l'ordre d'exécution du mouvement et le transmettent au tronc cérébral et à la moelle épinière.

Les motoneurones périphériques sont situés dans le tronc cérébral et la moelle épinière: ils sont directement connectés avec les muscles à qui ils transmettent l'ordre d'effectuer le mouvement.

Cliniquement, par la coexistence de phénomènes de paralysie spasmodique et d'une atrophie musculaire progressive de type Aran-Duchenne avec contractions fibrillaires; ces troubles moteurs débutent généralement aux membres supérieurs, ils s'étendent aux noyaux bulbaire pouvant aboutir au syndrome labio-glosso-pharyngé. L'évolution se poursuit fatalement vers la mort en deux ans environ. L'origine génétique est probable, de très rares cas juvéniles et infantiles ont été décrites; on les considère le plus souvent comme des variétés de paraplégies spasmodiques familiales avec amyotrophie, cependant cette définition peut être discutée sur certains points tels que le début de la maladie se déclarant sur les membres supérieurs, qui n'est pas une généralité.

Sclérose latérale amyotrophique

Le terme de SLA se décompose ainsi en trois parties:

- La sclérose: la dégénérescence de motoneurons a pour conséquences un tissu cicatriciel et fibreux.
- Latérale : les motoneurons centraux atteints dans la SLA cheminent dans la partie latérale de la moelle épinière.
- Amyotrophie: diminution de volume de muscle: fonte musculaire, on applique généralement ce terme qu'aux muscles striés.

1.2.Historique :

La SLA est autrement appelée "maladie de Charcot", portant le nom du neurologue qui l'a décrite au XIX^{ème} siècle. En 1865, Jean-Martin Charcot, neurologue français exerçant à la Pitié-Salpêtrière, évoque dans mémoire une «sclérose des cordons latéraux de la moelle épinière, chez une femme hystérique, atteinte de contracture permanente des membres ".il y décrit alors deux aspects importants: des contracture musculaire (semblables aux contractures observées chez une personnalité hystérique) ainsi qu'une sclérose fasciculaire (à la différence de la sclérose en plaques). La paralysie labio-glosso-pharyngée rajoute à sa description en 1870, notamment grâce aux observations de DUMENIL (1823-1890) en 1859.par ailleurs, en 1850, ARAN (1817-1861) constate une atrophie musculaire progressive. L'origine étant neuronale, il préfère d'utiliser plutôt la notion de "paralysie musculaire atrophique "exposée par CRUVEILHIER (1791-1874). Les successeurs de CHARCOT, particulièrement RAYMOND (1844-1910) vont finalement simplifier la définition de cette maladie, et la décrivent comme une maladie associant à la fois une atteinte des motoneurons inférieurs (regroupant les motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière et/ou du bulbe) ainsi qu'une atteinte des motoneurons supérieur (correspond aux motoneurons du cortex moteur).

Aujourd'hui, le terme de maladie de Charcot est moins utilisé, du fait d'une confusion possible avec l'autre maladie décrite par J - M CHARCOT (comme la maladie de Charcot-marie tooth). Le terme de sclérose latérale amyotrophique y est ainsi préféré dans les publications afin d'apporter une meilleure compréhension.

1.3. Epidémiologie:

La SLA est la plus fréquente des maladies du motoneurones, mais elle reste une pathologie rare.

L'incidence de la maladie est d'environ 2 pour 100 000 par an. Sa prévalence est de 5 à 7 pour 100 000². Elle serait plus faible chez les populations asiatique, africaine et hispanique⁵.

Une augmentation globale de l'incidence, d'environ 50 % sur les 50 dernières années, est attribuée d'une part à l'augmentation de l'espérance de vie des populations, d'autre part à de meilleurs critères diagnostiques. Cependant, une participation environnementale n'est pas exclue. Certaines localités du Pacifique sont connues pour avoir une très forte sur-incidence de SLA (île américaine de Guam, péninsule japonaise de Kii), associées à des syndromes démentiels et à la maladie de Parkinson. Elles ont engendré de nombreuses études, mais les intrications entre génotype, environnement et mode de vie ne sont toujours pas élucidées, pas plus que ne l'est le lien entre la SLA et les autres pathologies neurodégénératives.

Le pic d'incidence se situe entre 55 et 70 ans. Des personnes âgées de plus de 80 ans peuvent être atteintes. Le rapport hommes/femmes est entre 1,3 et 2 (il tend à s'égaliser). Le sex-ratio décrit dans les études les plus récentes est proche de la valeur 1 mais continue de suggérer une légère prédominance masculine. Ainsi, en France 1000 nouveaux cas sont diagnostiqués par an (d'après l'ARSLA: association pour la recherche sur la sclérose latérale amyotrophique et autres maladies du motoneurone).

Enfin, il faut distinguer la forme sporadique (distribution au hasard dans la population) et la forme familiale. La première forme est observée dans 90 à 95 % des cas. La forme héréditaire correspond à 5 à 10 % des cas, la plupart étant de forme autosomique dominante. Les premiers signes d'une SLA héréditaire surviennent statistiquement plus tôt (46 ans en moyenne) que les formes sporadiques (56 ans en moyenne). L'étude de l'incidence de cette Pathologie est rendue difficile par sa rareté et la nécessité d'une identification valide des cas, respectant des critères diagnostiques définis

A fin de promouvoir l'étude de l'incidence de la maladie, des registres de population ont été constitués en Europe et aux états unis.

1.4. Physiologie du motoneurone:

Les motoneurones sont des cellules nerveuses permettant de transmettre aux muscles les ordres des mouvements à effectuer. Il en existe deux types : les motoneurones centraux et les motoneurones périphériques.

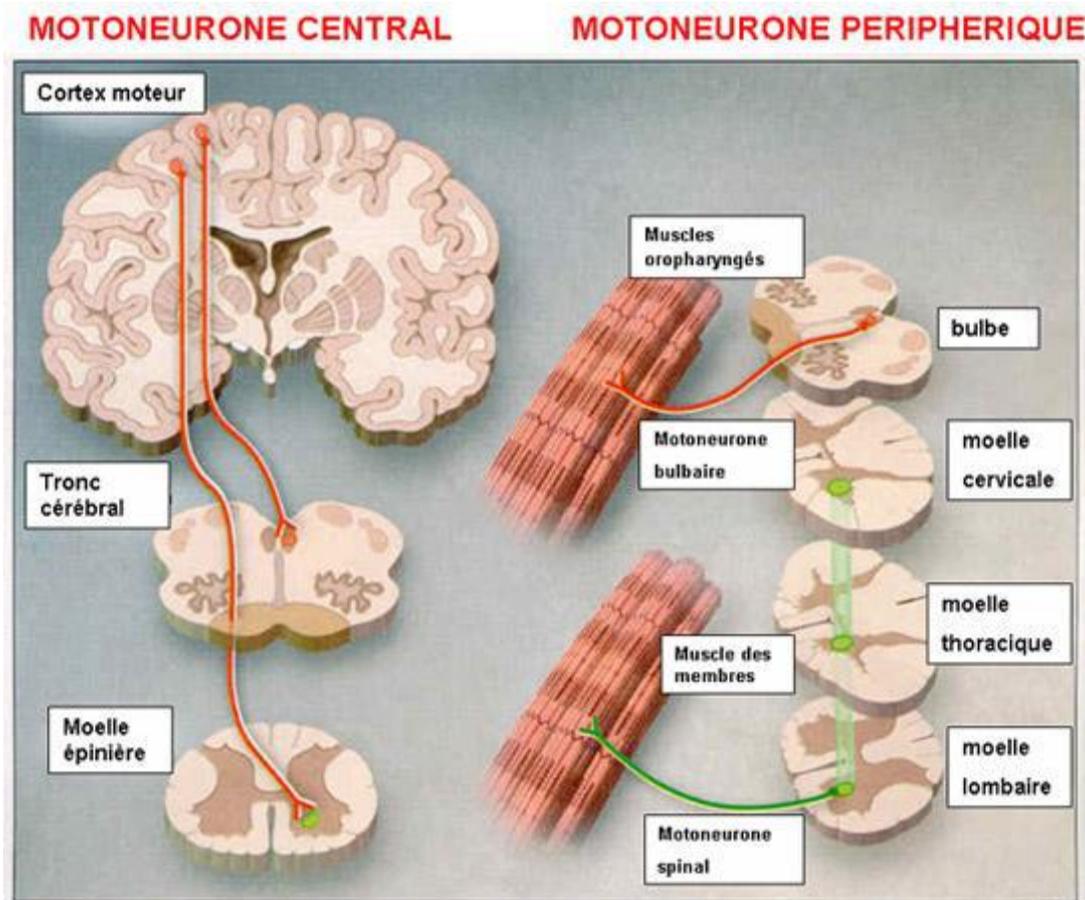


Figure 1. Motoneurone central et motoneurone périphérique.

- Le motoneurone central (dit aussi supérieur ou cortical), localisé initialement dans le cortex cérébral moteur, reçoit l'information du mouvement à effectuer. Il la transmet ensuite au tronc cérébral et à la moelle épinière.
- Le motoneurone périphérique (également nommé motoneurone inférieur ou cortico-spinal) obtient l'information au niveau du tronc cérébral et de la moelle épinière puis l'achemine vers le muscle qui exécute le mouvement demandé.

2. Etiologies et facteurs de risques :

Les causes exactes qui provoquent la survenue de la SLA sont encore méconnues, hormis dans le cas de la forme dite « familiale ». En effet, on sait que la SLA est dans la majorité des cas une maladie sporadique. Cependant, il existe une prédisposition génétique dans 5 à 10% cas. Par ailleurs, certains chercheurs suggèrent des origines environnementales (exposition aux métaux lourds, aux pesticides et herbicides, aux solvants, aux sources électriques professionnelles), mais aucune de ces hypothèses n'ont été réellement prouvées. Certains modes de vie ont aussi été repérés comme ayant une incidence plus élevée (football professionnel, activité militaire, hyperactivité, tabagisme). Mais la seule cause clairement identifiée est l'origine génétique dans le cas des formes familiales.

2.1. Forme génétique :

Chez certains patients, une prédisposition génétique a pu être mise en évidence, laquelle, associée à d'autres facteurs environnementaux, déclencherait la Maladie de Charcot. Les chercheurs ont ainsi découvert chez quelques malades une anomalie génique conduisant à la destruction progressive des motoneurones. Actuellement, la recherche a permis de mettre en avant sept gènes mutés 10 différents pouvant déclencher la SLA. Dans 10 à 20% des formes familiales, la Maladie de Charcot serait le fruit d'une mutation d'un gène situé au niveau du chromosome 21, codant l'enzyme superoxyde dismutase cuivre-zinc, nommée SOD1. La transmission de cette mutation est autosomique généralement dominante. Cela signifie que, si un parent est atteint de la SLA, il y aura une possibilité sur deux pour qu'il ait un enfant lui-même atteint de cette maladie. Cependant, la transmission du gène muté peut parfois être récessive. Dans ce cas, si un parent est malade, il y aura une possibilité sur deux pour que son enfant soit porteur sain du gène muté. Par ailleurs, on ne repère pas de différence significative concernant la symptomatologie de cette forme familiale. Cependant, dans ce cas particulier, la maladie apparaît plus précocement (vers 50 ans environ). Les autres formes familiales non SOD1 sont bien moins connues, si ce n'est leur mode de transmission et la localisation des gènes. Il existe des mutations dominantes comme récessives. D'autre part, certaines formes atteignent plutôt les enfants ou jeunes adultes

Sclérose latérale amyotrophique

Type	transmission	Nb sujets	
1 (20%)	dominante	> 2 sur 2 générations	Mutation SOD1+++ Début périphérique Forme SLA-démence
2 (50%)	Dominance pénétrance faible ou multigénique	2 cas sur 2 générations	Multigénique ?
3 (30%)	Récessive ou Dominance pénétrance faible	2 cas même génération	Multigénique ?

2.2. Hypothèse immunologique :

L'étude des groupes tissulaires a donné des résultats quelque peu contradictoires. Dans l'étude d'Antel et al [4], il existait une augmentation du nombre de sujets avec HLA-A3 dans le groupe SLA comparé aux témoins. Cette présence serait en relation avec la rapidité d'évolution de la maladie, en revanche, dans les formes à évolution lente, cinq patients sur six n'avaient pas de HLA-A3 mais le HLA-A12.

2.3. Facteurs environnementaux et acides aminés excitateurs :

Comme d'autres maladies neuro-dégénératives, la fréquence de la maladie est plus importante dans certaines zones géographiques : l'île de Guam, dans le pacifique, et l'île de Kii, au Japon. Cette fréquence élevée semble liée à des facteurs environnementaux. En particulier la présence d'un acide aminé excitateur présent dans une farine utilisée dans l'alimentation traditionnelle des habitants.

Ces données ont été confortées par la mise en évidence chez des patients atteints de SLA, d'anomalies du métabolisme du glutamate intervenant dans la transmission de l'influx nerveux. Le glutamate joue un rôle dans la mort neuronale. Cette découverte a permis de mettre au point un médicament (Rizulole) qui intervient sur les taux de glutamate dans la jonction neuronale. Les premiers résultats encourageants ne montrent cependant qu'un ralentissement de l'évolution qui s'épuise dans le temps.

2.4. Rôle des métaux :

Le rôle du plomb a été soulevé par plusieurs auteurs. Il est vrai que certaines formes cliniques de neuropathies saturnines peuvent en imposer pour une affection purement motoneuronale. Le taux de plomb dans le plasma de patients atteints de SLA serait significativement plus élevé que chez les sujets témoins, mais il n'y aurait aucune différence significative dans les muscles. Le taux de plomb dans les cornes antérieures de patients atteints de SLA a été trouvé significativement élevé. Nagata et Al trouvèrent une augmentation de la concentration en sélénium et une diminution de celle en manganèse dans le sang de patients atteints de SLA. Le rôle des métaux dans la SLA demeure actuellement très hypothétique et n'est probablement pas, s'il existe, déterminant.

3. Hypothèses physiopathologiques :

Les chercheurs ont émis plusieurs hypothèses sur les origines de la Maladie de Charcot. Parmi ces suppositions, trois mécanismes font surtout l'objet des principales recherches.

- Excitotoxicité glutamatergique :

Un contrôle anormal d'un neurotransmetteur, le glutamate qui agit sur les motoneurons centraux et périphériques, pourrait avoir un rôle majeur dans l'apparition de la SLA. Ce neurotransmetteur serait mal éliminé par des cellules nerveuses de soutien (cellules gliales). Ainsi, il en résulte une accumulation excessive de glutamate. Ce phénomène nommé excitotoxicité glutamatergique entraîne un influx important d'ions calcium. Or, les motoneurons ne sont pas en mesure de gérer autant de calcium, ce qui aboutit à un dommage cellulaire irréversible.

L'excitotoxicité glutamatergique est une des hypothèses les plus retenues dans l'apparition de la SLA et les principales recherches ont été effectuées sur cette théorie.

- Stress oxydatif :

Toutes les cellules du corps humain produisent des « radicaux libres » qui correspondent à une forme d'oxygène destructrice visant à combattre les maladies. Seulement, un excès de production des radicaux libres peut détruire les cellules. C'est pourquoi, il existe des enzymes telles que la SOD1, pour éviter ce phénomène. Dans certains cas de SLA, une mutation génique peut

Sclérose latérale amyotrophique

entraîner une anomalie de l'enzyme SOD1 engendrant une surproduction de radicaux libres. De ce fait, l'oxygène dessèche les membranes (qui est l'enveloppe protectrice de la cellule) et tout ce qui protège habituellement la cellule ; c'est le stress oxydant.

- Facteurs de croissance :

Les facteurs de croissance, autrement appelés facteurs neurotrophiques, sont des substances qui maintiennent une ambiance physiologique adéquate autour de la cellule nerveuse lui permettant ainsi de régler sa croissance, sa prolifération ainsi que sa différenciation. Une des hypothèses établie par les chercheurs correspond à une anomalie de certains facteurs de croissance.

4. Signes cliniques :

4.1. Signes positifs :

La Maladie de Charcot associe à la fois un syndrome neurogène périphérique (puisque'elle touche le motoneurone périphérique) et un syndrome pyramidal (comme elle atteint le motoneurone cortical). Chaque syndrome a sa particularité clinique.

Ainsi, les caractéristiques du syndrome neurogène périphérique sont :

- A l'étage spinal (au niveau de la moelle épinière) :
 - Une faiblesse et un déficit moteur.
 - Une atrophie musculaire (surtout distale).
 - Des fasciculations qui se manifestent aussi sur des muscles qui ne sont pas amyotrophiés.
 - Des crampes musculaires.
 - Une hypotonie.
- A l'étage bulbaire :
 - Des troubles de la déglutition.
 - Une dysphonie.
 - Une dysarthrie.

Sclérose latérale amyotrophique

- Une amyotrophie et des fasciculations au niveau lingual.
- Le voile du palet flasque et non réactif.
- Un état de stase salivaire.

Quant aux spécificités du syndrome pyramidal, elles correspondent à :

- Une hypertonie spastique. On différencie ainsi les formes « non raides », avec aucune ou peu de contractures, des formes « raides » caractérisées par une contracture diffuse (surtout au niveau des membres inférieurs et du territoire bulbaire),
- Les réflexes ostéotendineux sont conservés ou vifs dans les territoires amyotrophiés,
- Des signes dits « pseudo-bulbaires » : une labilité émotionnelle se traduisant par des accès incontrôlés de rires, de pleurs spasmodiques et de bâillements, une hyper salivation, des troubles phonétiques, une exagération des réflexes nauséux et massétéris, un clonus du menton, une dissociation automatico-volontaire du voile du palais.

4.2. Signes négatifs :

Les signes négatifs sont l'absence d'autres signes caractéristiques de la maladie. Dans la SLA, on ne retrouve jamais de troubles sensitifs, sensoriels, cérébelleux (il n'y a pas d'atteinte du cervelet), oculomoteurs ni extrapyramidaux. En principe, on ne trouve pas non plus de troubles sphinctériens. Cependant, il n'est pas rare de rencontrer des « urgences urinaires » dans les formes raides. D'autre part, l'absence de troubles cognitifs est aussi décrite dans la SLA. Mais cette donnée doit être remise à jour puisqu'un syndrome démentiel associé a été observé dans certains cas de SLA.

5. Formes cliniques de la SLA :

Un certain nombre de formes cliniques sont très évocatrices:

- **Forme à début brachial :**

Elle est le plus souvent une atteinte unilatérale et distale de la main avec un déficit moteur se traduisant par une faiblesse de la pince pouce-index, une maladresse gestuelle, une diminution de l'opposition aboutissant à une main plate. L'amyotrophie touche les muscles des éminences thénar, hypothénar et les muscles interosseux.

La conservation des réflexes dans les territoires cliniquement déficitaires et/ou amyotrophiques est caractéristique du diagnostic. Les fasciculations sont précoces évocatrices si elles débordent le territoire déficitaire. L'absence de trouble sensitif est la règle.

- **Forme débutant au membre inférieur :**

Elle réalise une atteinte distale et unilatérale se traduisant par un pied tombant ou un steppage. L'atrophie de la loge antéro-externe avec conservation, voire exagération, des réflexes rotuliens et achilléens, les fasciculations, le caractère progressif et l'absence de troubles sensitifs évoquent le diagnostic.

- **Forme bulbaire :**

Les signes bulbaires inaugurent la maladie dans 19 à 35 % des cas. Elle réalise un tableau de paralysie labio-glosso-pharyngo-laryngée. Les troubles de la phonation et de l'élocution se traduisent par une dysarthrie, une voix mal articulée, qui devient nasonnée puis incompréhensible. Les troubles de la déglutition prédominent pour les liquides. À l'examen, la langue est le siège de fasciculations visibles au repos, puis d'une atrophie des bords latéraux. La mobilité de la langue et du voile diminue, le réflexe du voile reste longtemps présent. Lors d'une atteinte pseudo-bulbaire, les réflexes naso-palpébral et massétérin sont vifs et peuvent s'associer à un rire et pleurer spasmodiques, et à un clonus du menton, avec dissociation automatico-volontaire du voile.

Sclérose latérale amyotrophique

- Forme pseudo-polynévritique :

Elle se caractérise par une atteinte bilatérale, dont le début a été asynchrone de quelques semaines, avec à l'examen un déficit moteur, une amyotrophie distale des membres inférieurs et une abolition des réflexes achilléens. Les réflexes rotuliens sont parfois vifs. L'évolution est classiquement lente avec apparition secondaire d'une atteinte des membres supérieurs et d'un syndrome pyramidal.

- Forme bulbaire partielle :

La stase salivaire, la dysarthrie, les dysphonies isolées posent le problème du diagnostic différentiel avec une myasthénie, une pathologie ORL. Un examen soigneux de la sphère ORL est nécessaire.

- Forme spinale :

L'amyotrophie et le déficit moteur touchent les épaules (muscles sus et sous-épineux, deltoïdes). Les ROT sont abolis et il n'y a pas de signe clinique d'atteinte du NMC

Au début. La progression du déficit aux bras, aux avant-bras et aux muscles intrinsèques des mains aboutissent à une diplégie brachiale. Les signes d'atteinte pyramidale surviennent plus tard au cours de l'évolution.

- Forme pyramidale :

Elle a des rapports étroits avec la sclérose latérale primitive. Elle comporte un syndrome tétrapyramidal et pseudo-bulbaire. L'évolution est très progressive, supérieure à 3 ans, et l'atteinte du NMP se dévoile lentement, parfois sur les seules données de l'ENMG.

- Forme du sujet âgé :

Elle est de diagnostic particulièrement difficile car l'altération de l'état général, l'amaigrissement, une réduction de la marche et une faiblesse musculaire peuvent avoir au grand âge de multiples causes. S'il n'est pas systématiquement évoqué, le diagnostic est souvent retardé et porté alors au stade d'état grabataire.

Sclérose latérale amyotrophique

- Formes familiales :

Elles se caractérisent par un début en moyenne plus précoce de 10 ans (extrêmes de 15 ans et 85 ans), le plus souvent aux membres inférieurs, avec une atteinte prédominante ou exclusive du NMP.

- Les formes associées à une gpathie monoclonale :

La gammopathie peut être bénigne (IgG) ou maligne (IgG ou IgM). L'expression motrice est prédominante mais peut comporter en fin d'évolution des signes sensitifs absents dans la sclérose latérale amyotrophique.

L'EMG montre des anomalies de la conduction sensitive.

L'examen de la biopsie de nerf en immunofluorescence révèle des dépôts de Ig anormale.

Le traitement immunosupresseur est efficace sur les signes

6. Démarche diagnostique :

Cette démarche doit être effectuée de manière très pointilleuse afin d'éviter toute erreur dans ce diagnostic lourd en conséquences. Cependant, l'HAS (janvier 2007) précise qu' « en l'absence de marqueur diagnostique spécifique, c'est un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et évolutifs qui permet d'aboutir au diagnostic. » Ainsi, en complément de la recherche de signes positifs et de signes négatifs, une électromyographie doit être effectuée.

L'ENMG est l'examen de référence à condition qu'il soit réalisé selon un protocole standardisé et effectué par un neurologue, garant d'une corrélation pertinente avec la clinique.

L'ENMG :

- confirme l'atteinte du NMP.
- montre l'extension à des zones cliniquement préservées.
- permet d'écarter certains diagnostics différentiels.

L'électromyographie montre, dans les formes évoluées, une diminution de l'amplitude de la conduction nerveuse évocatrice d'une dénervation. A l'étude, la vitesse de conduction des nerfs sensoriels reste normale. Le tracé électromyographique montre, lui-même, des anomalies spécifiques. Il permet en

Sclérose latérale amyotrophique

général de retrouver un syndrome neurogène périphérique diffus, sans ralentissement des vitesses de conduction ni bloc proximal. Il confirme la clinique, détecte des atteintes infra cliniques et écarte d'autres neuropathies périphériques.

Une IRM de la moelle épinière et de l'encéphale pourra aussi être réalisée afin d'éliminer d'autres affections possibles.

Par ailleurs, il est possible de s'aider des critères diagnostiques d'«EL Escorial » mis au point par la Fédération Mondiale de Neurologie. Pour diagnostiquer la SLA, trois critères doivent alors être présents :

- Symptômes et signes cliniques d'atteinte des neurones moteurs centraux.
- Symptômes et signes cliniques d'atteinte des neurones moteurs périphériques.
- Aggravation progressive de la maladie.

Critères d'El Escorial révisés (1998)

SLA cliniquement définie	NMC + NMP dans 3 régions spinales OU 2 régions spinales et bulbaires
SLA cliniquement probable	NMC + NMP dans 2 régions au moins avec NMC rostral / NMP
SLA cliniquement probable étayée par des examens complémentaires	NMC + NMP dans 1 région OU NMC dans une région ET NMP par ENMG dans au moins 2 membres
SLA cliniquement probable	NMC + NMP dans 1 région OU NMC dans 2 régions OU NMP rostral/NMC
SLA suspectée	exclue

7. diagnostics différentiels :

1. Début bulbaire :

Par ordre de fréquence :

- myasthénie (++) .
- dysphonie d'origine fonctionnelle (conversion ou somatisation).
- AVC multiples (patient poly vasculaire).
- maladie de Kennedy (hommes).
- compressions du tronc (tumeurs, syringomyélie).

2. Début sur le membre supérieur :

Par ordre de fréquence :

- neuropathie compressive (canal carpien, ulnaire au coude) (+++).
- Atteintes médullaires: myélopathie cervicarthrosique, syringomyélie, tumeurs médullaires.
- pathologie rhumatologique : arthropathie, capsulite rétractile.
- neuropathie motrice à blocs de conduction.

3. Début sur le membre inférieur :

Par ordre de fréquence :

- atteinte radiculaire.
- neuropathie compressive (nerf fibulaire commun au col de la fibula).
- neuropathies axonales .
- paraplégie spastique progressive, sclérose en plaques .
- compression médullaire basse.

4. Autres maladies du motoneurone

Par ordre de fréquence :

- syndrome post-polio (antécédent de poliomyélite invalidante dans l'enfance) .
- amyotrophie spinale (atteinte d'un membre isolée, peu évolutive) .
- sclérose latérale primitive (forme pyramidale pure, lentement évolutive) .
- maladie de Kennedy (atteinte spinobulbaire lente peu invalidante, récessive liée à l'X).

8. PRISE EN CHARGE:

- Médicamenteuse :

Il n'existe pas de traitement curatif à ce jour, cependant, les études sur le glutamate ont permis de concevoir un traitement étiologique, le riluzole (rilutek). En 2010, "la commission de transparence": protocole national de diagnostic et de soin établit un rapport pour donner son avis (HAS) sur le riluzole.

RILUTEK 50 mg, comprimé pelliculé

Liste I.

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.
Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie.

Date de l'AMM : 10/06/1996.

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

Les essais cliniques ont montré que RILUTEK augmente la survie des patients atteints de SLA. La définition de la survie était : patient vivant, non intubé pour ventilation mécanique assistée et non trachéotomisé.

Aucune action thérapeutique sur les fonctions motrices, la fonction respiratoire, les fasciculations, la force musculaire et les symptômes moteurs n'a été mise en évidence.

En effet ce médicament étant un neuroprotecteur par rapport au glutamate, il permet donc la conservation des motoneurons présents est important, plus le médicament est efficace. Il agit donc de manière plus efficace s'il est appliqué précocement, le riluzole n'a pas montré d'effet bénéfique aux stades avancés de la SLA.

L'efficacité et la sécurité d'emploi du riluzole n'ont été étudiées que dans la SLA. Par conséquent, le riluzole ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une autre forme de maladie du motoneurone ».

Sclérose latérale amyotrophique

- Posologie :

Le traitement par riluzole ne doit être initié que par des praticiens spécialistes expérimentés dans la prise en charge des maladies du motoneurone.

La posologie quotidienne recommandée chez l'adulte ou la personne âgée est de 100 mg par jour (50 mg toutes les douze heures).

Aucun bénéfice supplémentaire significatif ne peut être attendu à posologie supérieure.

- Données de prescriptions :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2009), la spécialité RILUTEK a fait l'objet de 8 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

- Place dans la stratégie thérapeutique :

suivant l'apparition des symptômes, le riluzole est le seul médicament disposant d'une AMM dans le traitement de la SLA. Le maintien du traitement à des stades avancés de la maladie doit être réévalué.

Le traitement par le riluzole doit être inclus dans une prise en charge globale du patient avec des traitements symptomatiques et une prise en charge sur le plan fonctionnel (kinésithérapie, appareillage).

Une surveillance du taux des transaminases hépatiques est recommandée avant et pendant le traitement par le riluzole.

- Réévaluation du service médical rendu :

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique. Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

RILUTEK est un traitement à visée curative de première intention dont l'efficacité est faible.

Il n'existe pas d'autre spécialité indiquée dans le traitement de la SLA.

Malgré une quantité d'effet faible, compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'absence d'alternative, RILUTEK conserve un service médical rendu important.

Sclérose latérale amyotrophique

- **Aperçu des effets indésirables :**

Les effets indésirables ayant été le plus souvent associés au traitement par RILUTEK et ayant été observés à une fréquence plus élevée qu'avec le placebo étaient les suivants : asthénie, nausées, élévations des taux aux épreuves de la fonction hépatique, étourdissements, baisse de la fonction respiratoire, diarrhée, douleurs abdominales, pneumonie, vomissements, vertiges, paresthésie péribuccale, anorexie et somnolence, des cas isolés d'hépatite, de réactions anaphylactoïdes, d'œdème de Quincke et de pancréatite ont été rapportés

Environ 14 % (n = 199) des 1396 patients atteints de SLA ayant reçu RILUTEK dans le cadre des essais cliniques ont dû abandonner le traitement par RILUTEK à cause d'un effet indésirable.

- **Non médicamenteuse:**

L'interdisciplinarité est fondamentale au bon accompagnement de personnes atteintes de la SLA. La prise en charge pluridisciplinaire vise à apporter un confort de vie acceptable pour la personne en luttant contre son isolement social et en tenant compte de son état psychologique et de ces besoins.

L'éducation thérapeutique du patient prend une place primordiale dans sa prise en charge.

- **Rééducation, kinésithérapie :**

Elle aura pour premier but de prévenir l'aggravation du patient en évitant la pratique d'une activité inadaptée. Ainsi, le patient doit diminuer son activité de façon à limiter le plus possible la sensation de fatigue. D'autres buts sont de prévenir l'algodystrophie et la thrombose veineuse.

Le travail de kinésithérapie consistera donc en une prise en charge musculaire de relaxation et de massages et une mobilisation passive des articulations, sans travail actif et sans électrothérapie. Ce travail de kinésithérapie sera appliqué sur l'ensemble des secteurs déficitaires et au niveau respiratoire avec un drainage systématique pour éviter l'encombrement bronchique.

Sclérose latérale amyotrophique

- *Orthophonie :*

Cette rééducation spécifique de la parole, de la déglutition et de la coordination pneumophonique devra être proposée à tout patient ayant une atteinte bulbaire, qu'il s'agisse d'une atteinte initialement bulbaire ou survenant à ce niveau durant le cours de l'évolution. Elle permettra de conserver plus durablement une phonation efficace ainsi qu'une déglutition satisfaisante, tout en permettant une relaxation.

- *Nutrition :*

La prise en charge nutritionnelle est indispensable chez ces patients pour traiter ou prévenir tout amaigrissement. Cela justifie dans un premier temps une prise en charge nutritionnelle précoce pour adapter les apports, quand les processus paralytiques seront évolués, la déglutition deviendra trop altérée, faisant courir un risque de fausse route également trop important. Devra alors être proposée la gastrostomie qui doit être réalisée avant tout amaigrissement important et avant une atteinte respiratoire marquée.

- *Soutien psychologique :*

Les patients ainsi que leurs familles ont besoin d'un soutien psychologique, étant donné l'évolutivité de la maladie qui oblige l'ensemble du tissu familial à s'adapter continuellement au handicap du patient.

- *Traitement symptomatique :*

Il est destiné à traiter les conséquences ou les complications de la maladie. Il sera important d'être réactif pour ne pas laisser s'installer des troubles trop sévères. Nous citerons :

- la stase salivaire, traitée à l'aide d'antidépresseurs tricycliques, ou de patchs de scopolamine .
- la constipation, à prévenir surtout par une diététique adaptée .
- les douleurs, parfois très invalidantes, car insomniantes, justifiant alors l'usage rapide d'antalgiques morphiniques.
- la spasticité, traitée par baclofène ou dantrolène.
- les crampes, bien calmées par l'association quinine thiamineou, au besoin, par amiodarone.
- le rire et pleurer spasmodique qui réagit bien en règle aux antidépresseurs soit tricycliques, soit inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Sclérose latérale amyotrophique

- *Ergothérapie :*

Elle est indispensable :

- Dès qu'une gêne fonctionnelle apparaît .
- Dès qu'il existe un retentissement sur l'autonomie quotidienne (toilette, habillage, alimentation mais aussi écriture, utilisation d'un clavier d'ordinateur, etc.) .
- Pour les essais de matériel et d'aides techniques .
- Pour aider les équipes de proximité à mettre en place le matériel : aide au choix et formation à l'utilisation ;
- En prévision des difficultés d'accessibilité du logement et de l'environnement, l'importance des visites à domicile.

- *Prise en charge respiratoire :*

Le handicap respiratoire va être une des causes essentielles de l'engagement du pronostic vital. Cette atteinte respiratoire justifiera une surveillance régulière ainsi qu'une kinésithérapie respiratoire bien réalisée. Lorsque le handicap respiratoire va devenir significatif, on pourra proposer :

- une ventilation non invasive : les critères pour proposer au patient une ventilation non invasive (type BIPAP : Bi-level Positive Airway Pressure), en particulier ventilation au masque nasal, sont une capacité vitale < 50 %, une hypercapnie ou un temps de plus de 5 % à moins de 88 % de saturation la nuit en oxymétrie. Ces critères font l'objet de réévaluations régulières et tendent progressivement à s'élargir car il semble qu'ils amènent à appareiller des patients trop évolués .
- une ventilation artificielle avec trachéotomie : il ne s'agit plus là d'une prise en charge de la maladie stricto sensu, mais d'un maintien artificiel en vie d'un patient qui aura été ventilé-intubé au préalable dans un contexte fréquent d'urgence , ce patient vivra ensuite soit en unité de soins intensifs-réanimation, soit à domicile, nécessitant une prise en charge extrêmement lourde, d'où les indications réduites de ce type d'intervention.

- *Médicaments contre-indiqués au cours de la SLA*

Certaines molécules pourraient avoir un effet aggravant sur l'évolution de la maladie. Leur prescription est déconseillée ou à réévaluer chez les patients atteints de SLA : anabolisants, statines, corticoïdes au long cours, anticholinestérasiques.

Sclérose latérale amyotrophique

- *Paramètres de surveillance au cours de la SLA :*

Suivi clinique :

La surveillance d'un malade SLA est réalisée au mieux par des consultations régulières, à la suite du bilan initial, le suivi trimestriel comprend les points suivants :

- Entretien : situation familiale, professionnelle, sociale, lieu de vie, etc...
- Evaluation des incapacités : périmètre de marche, douleur...
- Evaluation orthopédique, musculaire, fonctionnelle et respiratoire.
- Bilan orthophonique : dysarthrie, déglutition, communication .
- Evaluation psychologique .
- Etat nutritionnel : poids, taille, index de masse corporelle (IMC), enquête alimentaire .
- Evaluation de la fonction ventilatoire : signes de dyssomnie (céphalées matinales), dyspnée, orthopnée, efficacité de la toux, encombrement bronchique .
- Evaluations et conseils ergothérapeutiques : propositions adaptées en fonction de la demande du patient et de son entourage, et des besoins fonctionnels.

Suivi paraclinique

- *Examens biologiques*

Dans les indications suivantes :

- Dans le cadre du suivi du traitement par le riluzole .
- En cas d'événement intercurrent .
- Dans la prévention des complications respiratoires.

Surveillance de traitement par riluzole :

- hémogramme, ALAT, ASAT , mensuelle les 3 premiers mois puis trimestrielle si pas d'anomalie.

Surveillance de l'apparition d'une insuffisance respiratoire tous les 3 mois :

- Gazométrie.
- réserve alcaline.

Sclérose latérale amyotrophique

- *Autres examens :*

Tous les 3 mois : épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) comprenant la capacité vitale, le débit expiratoire de pointe

- *Hospitalisation :*

Transitoire : complication, pose de gastrostomie, mise en place d'une ventilation non invasive ou invasive, séquence programmée de rééducation, autres motifs (ajustement thérapeutique...).

Permanente (formes évoluées) : prise en charge institutionnelle.

9. L'évolution et pronostic :

La SLA est une maladie considérée comme neurodégénérative. Cela signifie que tout au long de la maladie, les neurones se détruisent progressivement.

La maladie devient de plus en plus handicapante en raison d'une perte progressive des capacités motrices. Cependant, son rythme d'aggravation est variable selon les individus. Trois profils évolutifs peuvent être dégagés grâce aux données obtenues lors de grands essais thérapeutiques:

- 25% des patients à "très haut risque" dont la médiane de survie à partir de la première consultation médicale correspond à 6 mois environ, 25% des patients à "haut risque" dont l'espérance de vie est d'environ 12 mois, et de 50% des patients dont la survie est plus de 18 mois (et dont on ignore leur médiane de survie).

L'origine de cette fluctuation est difficile à expliquer, mais certains facteurs de gravité sont plutôt significatifs tel que l'âge (supérieur à 65 ans), la diminution de la capacité vitale (inférieure à 40%), l'amaigrissement, la fatigabilité, l'atteinte bulbaire, une amyotrophie se dégradent rapidement.

La SLA est une maladie incurable qui quelque soit son début d'apparition, entraîne une perte progressive des capacités liées à une dégénérescence des motoneurones. Cette pathologie n'engendre pas seulement des conséquences

Sclérose latérale amyotrophique

physique et fonctionnelle mais atteint aussi la sphère psychologique de la personne.

La personne atteinte de la maladie de Charcot est à la fois confronté à la perspective de sa propre mort et aussi à la perte progressive de ces capacités et donc de son indépendance.

10. Aperçu sur les recherches scientifique :

Le 23ème Congrès international sur la SLA a eu lieu à Chicago début décembre 2012. Il a réuni de très nombreux spécialistes de la maladie qui sont venus présenter leurs travaux. Ce congrès a témoigné une nouvelle fois de la richesse de la recherche dans le domaine de la SLA, ce qui constitue une véritable source d'espoir pour les patients. Ce résumé traite des travaux qui concernaient des travaux de recherche clinique réalisés chez l'homme.

- *Les marqueurs neuroradiologiques de la maladie :*

Imagerie par PET-scan : mesurer l'inflammation dans la maladie si la sclérose latérale amyotrophique n'est pas une maladie primitivement inflammatoire, comme c'est le cas de la sclérose en plaques, on sait toutefois que des processus inflammatoires sont très probablement impliqués dans la progression de la maladie. C'est un aspect qui a été bien démontré dans des modèles animaux de la maladie. Les cellules qui sont responsables de l'inflammation dans la SLA, sont appelées cellules microgliales. Elles peuvent être dans un état de repos ou bien en réponse à une agression du système nerveux se convertir dans un état dit « activé » où elles produisent des molécules de l'inflammation.

Des études chez la souris avaient montré que cet état d'activation était associé à la progression de la maladie. L'étude présentée par Philippe Corcia (Tours) montre que cet état d'activation des cellules microgliales peut être visualisé chez l'homme (figure 2). Pour cela, son équipe a utilisé un outil appelé PET-scan. La base de cette méthode est d'injecter dans le sang des molécules marquées par un isotope radioactif (radiotraceurs) et de visualiser les régions du cerveau où ces molécules vont atteindre leurs cibles. Dans le cas présent, il s'agit d'un nouveau traceur qui se fixe sur les cellules microgliales lorsqu'elles sont activées.

Grâce à cette technique, il était possible de visualiser les régions où le processus inflammatoire était actif, principalement les zones motrices. Cet outil pourrait

Sclérose latérale amyotrophique

s'avérer extrêmement utile pour évaluer l'effet de traitements neuroprotecteurs visant à diminuer les processus inflammatoires.

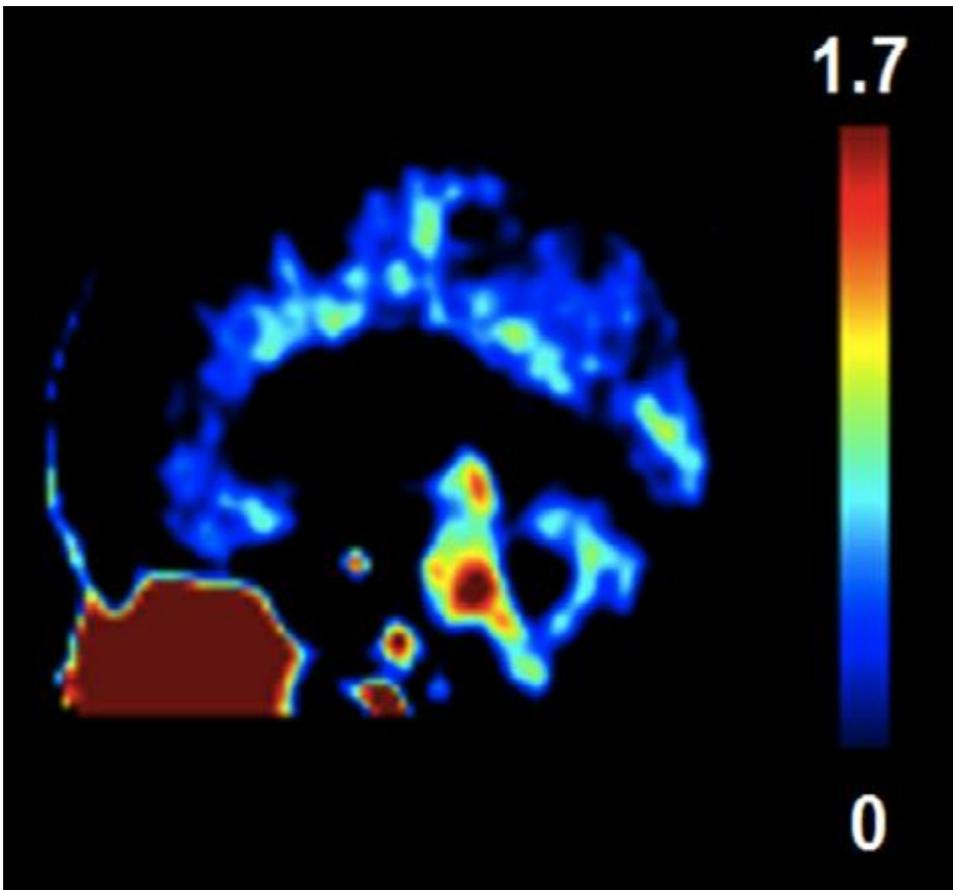


Figure 2 : PET-scan montrant les zones où le traceur radioactif se fixe sur les cellules microgliales

- *Essais thérapeutiques :*

Les résultats de plusieurs essais thérapeutiques ont été présentés lors du meeting.

Ceftriaxone : agir contre l'excès de glutamate.

Une étude nord-américaine avait été menée afin de tester une molécule initialement utilisée comme antibiotique, la ceftriaxone. Ce candidat thérapeutique avait été sélectionné par une approche dite de criblage de molécules «drug screening ». Cette méthode consiste à tester un nombre important de molécule dans un modèle in vitro afin de sélectionner celles qui peuvent modifier une voie qu'on pense impliquée dans la maladie. Dans le cas présent, il s'agissait d'identifier des molécules qui pouvaient augmenter la recapture du glutamate. On pense en effet qu'un excès de glutamate est impliqué dans la physiopathologie de la maladie (c'est d'ailleurs sur la base de cette hypothèse qu'a été développé le riluzole qui est un anti-glutamate).

Sclérose latérale amyotrophique

Il est ressorti de ce processus de criblage que la ceftriaxone possédait cette activité d'augmenter la recapture du glutamate par les cellules environnantes (les astrocytes) et donc de limiter sa toxicité pour les motoneurones.

Malheureusement, les résultats de l'essai qui a été présenté par le Meritt Cudkowitz (Boston, USA) ne confirment pas que cette molécule apporte un bénéfice clinique chez les patients.

Cette étude, qui a inclus un nombre important de sujets (513 sujets dont 340 traités par ceftriaxone et 173 par un placebo) n'a montré aucun effet sur les différents critères cliniques testés.

Olesoxime : un essai négatif mais qui fournit des informations importantes. Les résultats finaux de l'essai thérapeutique avec l'olesoxime ont été présentés par Timothée Lenglet (Paris).

Cette molécule avait démontré un effet neuroprotecteur sur plusieurs modèles de maladies neurodégénératives et en particulier sur le modèle murin le plus répandu de la SLA (des souris qui expriment une mutation sur le gène SOD1, mutation qui est responsable de rares formes familiales de SLA).

L'olesoxime interagit avec la fonction des mitochondries. Les mitochondries sont considérées comme les « centrales énergétiques » de la cellule et leur dysfonctionnement semble jouer un rôle clé dans la pathogénie de la SLA.

Il s'agissait d'une étude multicentrique. Au total 512 patients ont été inclus dans un essai randomisé en double aveugle dans lequel les patients prenaient l'olesoxime ou le placebo en plus de leur traitement par riluzole.

L'étude s'est révélée négative pour l'ensemble des critères étudiés en dehors d'un effet marginal sur l'échelle fonctionnelle de la SLA à 9 mois, un effet qui est toutefois trop faible pour avoir un impact significatif sur la fonction des patients.

Un renseignement important est que la survie globale des patients inclus dans l'étude était sensiblement supérieure à celle mesurée dans les essais thérapeutiques passés. Cela souligne sans doute par ailleurs les progrès accomplis ces dernières années dans la prise en charge symptomatique de nos patients SLA que ce soit sur un plan nutritionnel ou respiratoire avec en particulier l'usage plus étendu de la ventilation non invasive.

L'Injection de cellules souches dans la moelle épinière : les thérapies basées sur l'utilisation de cellules souches suscitent un espoir important pour les patients. Les incertitudes sur les méthodes à employer (types de cellules, voies et modalités d'injections ...) et les dangers potentiels importants (formation de tumeur à long terme notamment, lésions nerveuses provoquées par les procédures d'injection...) imposent que les premiers essais soient menés de façon prudente. Cette lenteur des avancées est parfois ressentie comme une frustration par les patients. Il est important d'expliquer que des essais trop précipités pourraient conduire à des effets secondaires graves susceptibles

Sclérose latérale amyotrophique

d'entraîner une suspension des essais dans ce domaine pendant de nombreuses années.

Il existe le précédent dans le domaine de la thérapie génique où lors des premiers essais des complications graves inattendues, ont au total ralenti l'évolution dans ce domaine en créant une suspicion générale sur le bien fondé de cette approche. Des premiers résultats d'un essai mené par la société de biotechnologie Neurastelm ont été présentés par Jonathan Glass (USA). Cet essai a concerné 18 patients parmi lesquels l'injection a été réalisée dans la moelle lombaire dans 12 cas et la moelle cervicale dans 6 cas.

L'injection était réalisée par un neurochirurgien très expérimenté dans la chirurgie de la moelle épinière et un film de l'intervention a été présenté pendant le congrès. Il a été notamment montré l'attention qui devait être portée par le chirurgien pour ne pas léser les vaisseaux qui irriguent la moelle épinière, en raison du risque de créer un hématome dont les conséquences seraient catastrophiques. Le résultat principal de cette étude est que la procédure n'a pas entraîné de complications post-chirurgicales. Les courbes d'évolution des patients ont été présentées lors du congrès sans qu'il soit possible de conclure sur une efficacité ou non du procédé. En effet si certains patients semblaient avoir une évolution relativement stable, il était impossible de déterminer s'il s'agissait de l'évolution naturelle de la maladie ou bien d'un effet bénéfique du traitement. Il aurait été souhaitable de disposer d'informations sur le profil général d'évolution de la maladie avant l'intervention. Des échantillons de moelle épinière ont pu être analysés chez quelques patients. Il a pu être constaté que la procédure d'injection n'entraînait pas de lésions significatives de la moelle épinière. Par ailleurs, des cellules provenant du donneur étaient retrouvées, prouvant bien que l'injection avait été efficace. En revanche il est à regretter qu'aucunes données n'aient été présentées sur le devenir de ces cellules et notamment leur degré de différenciation

**La médecine qui
guérit n'est pas
toujours douce et
les mots qui soignent
ne sont pas
toujours agréables.**

G&N

PARTIE PRATIQUE

Objectif principal

- *Etablir le profil épidémiologique de la sclérose latérale amyotrophique au service de neurologie CHU TLEMCEM.*

Objectifs secondaires

- *Analyser les complications de la maladie et les le retentissement sur le quotidien des malades .*
- *Evaluer la prise en charge thérapeutique.*

1. PATIENTS ET METHODES

1.1 Type, lieu, et la durée de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive faite sur dossiers des malades qui présentent une SLA suivis au service de neurologie du CHU Tlemcen de 2008 à 2013 et sur un suivie de malades sur une période de 03 mois (oaut2013 –octobre 2013)

1.2 Recrutement

Les patients recrutés sont des malades diagnostiqués demeurant la wilaya de Tlemcen et les wilayas limitrophes, et ayant un dossier au service de neurologie du CHU Tlemcen.

1.3 Critères d'inclusions

- Tout âge confondu
- Les différents types (formes cliniques)
- Les différentes formes évolutives

1.4 Recueil des données

Le recueil des données a été fait de manière passive après études des dossiers de patients hospitalisés au service de neurologie de CHU Tlemcen, présentant la sclérose latérale amyotrophique.

1.5 Variables étudiées

- L'évolution du nombre de cas de S.L.A. de 2008-2013.
- Age au diagnostique.
- La S.L.A selon l'origine géographique.
- Sex du malade.
- Antécédent médico-chirurgicaux du malade.
- La forme clinique de début da la maladie.
- La duré de vie après le diagnostic (complications).
- Modalités thérapeutiques.
- Efficacité du traitement.

1.6 Analyses des données

Les graphes sont tracés par le logiciel Microsoft office Excel 2007.
Les variables sont représentés en termes d'effectif et/ou pourcentage.

2. RESULTAS

2.1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

2.1.1. Evolution du nombre de la S.L.A. au service de neurologie (C.H.U. Tlemcen) :

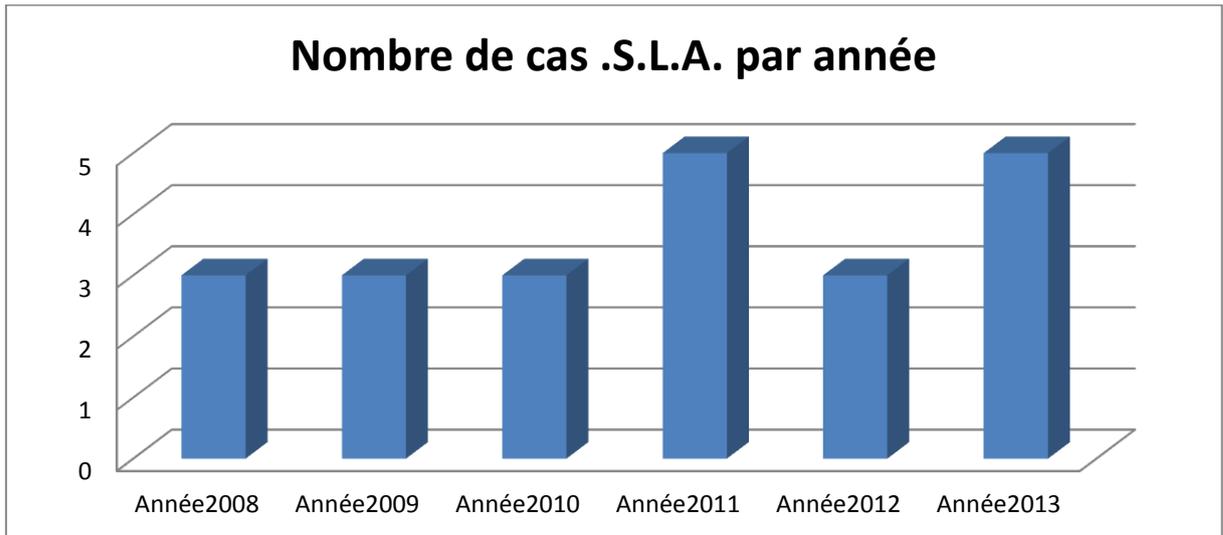


Figure 1

Le nombre de cas de la .S.L.A. de 2008-2013 (jusqu' à octobre 2013) est de 22 cas dont 15 malade ont un dossier médical au sein du service de neurologie.

L'évolution du nombre de cas de la S.L.A. ces dernières années, est en moyenne de 3 nouveaux cas/an, avec 2 pics de fréquences en 2011 et en 2013 avec 5cas/an.

2.1.2. Répartition de la maladie(S.L.A) selon l âge :

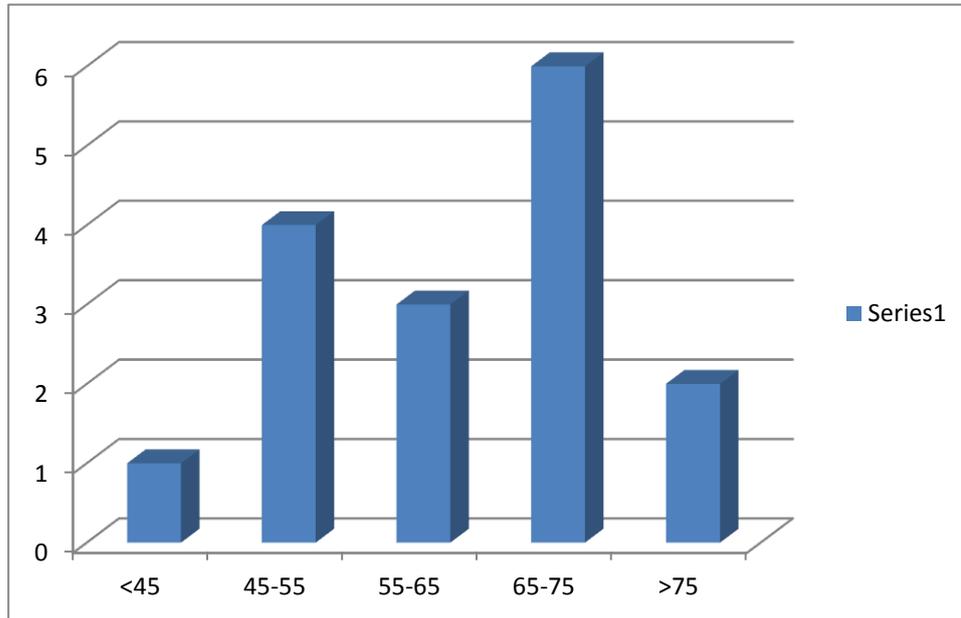


Figure 2

Les âges extrêmes sont 39 ans et 79 ans dou une étendue de 40 ans.
On note que la population qui a plus de 65 ans est majoritaire, et représente 50%, avec un pic entre (65-75) représentant 35,7%.

2.1.3. La répartition de la .S.L.A .le sex du malade

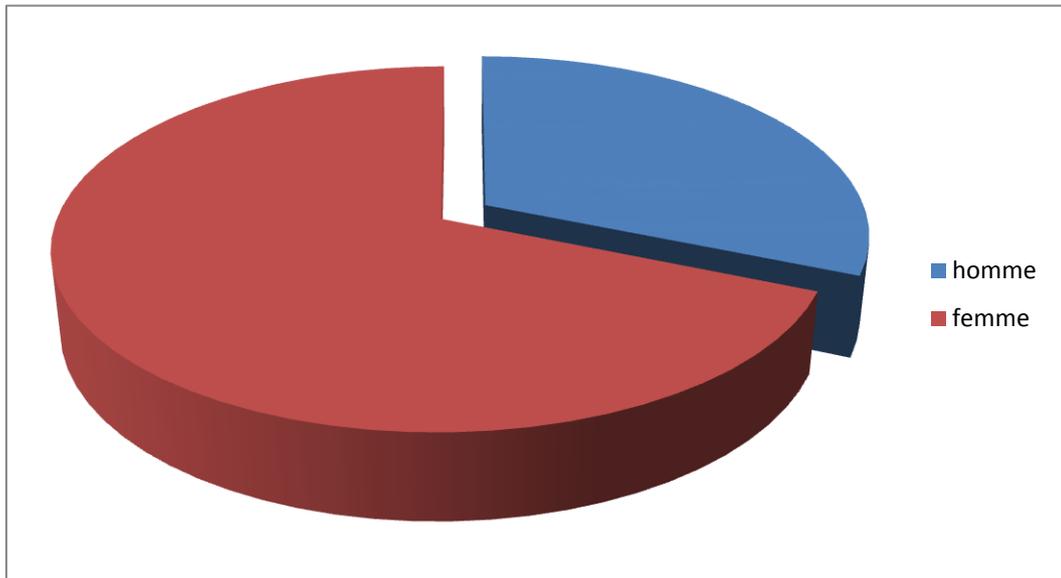


Figure 3

La répartition selon le sex apporte 11 femme soit une fréquence de 68 ,75%

Le sex ratio est de $5/11 = 0,4$

2.1.4. La répartition de la .S.L.A. selon l origine géographique

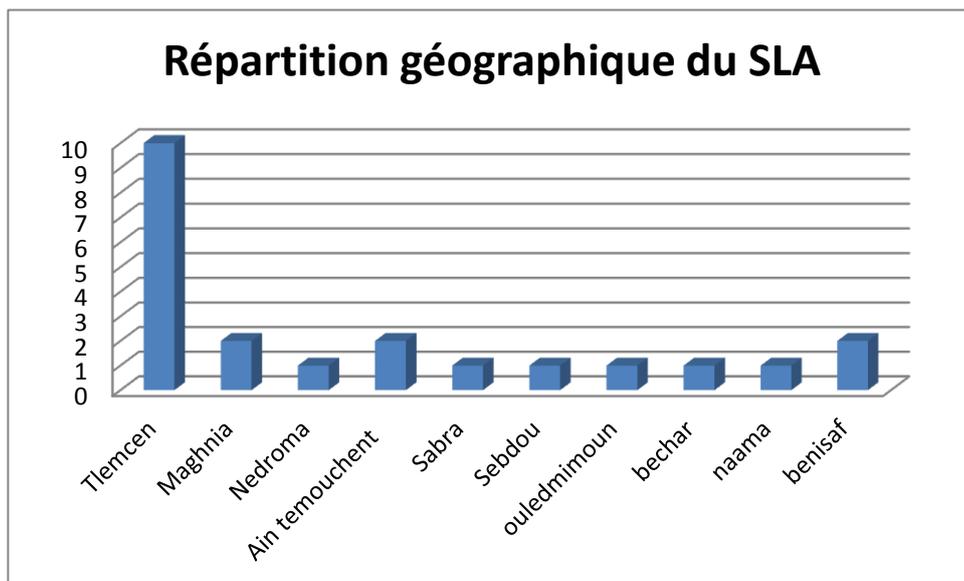


Figure 4

Sclérose latérale amyotrophique

Les malades venant de Tlemcen représentent environ 63 %, alors que les 37% représentent des malades venants des wilayas limitrophes (exp :Aine-tmouachent) .

2.1.5. La répartition de la .S.L.A.selon les antécédents du malade

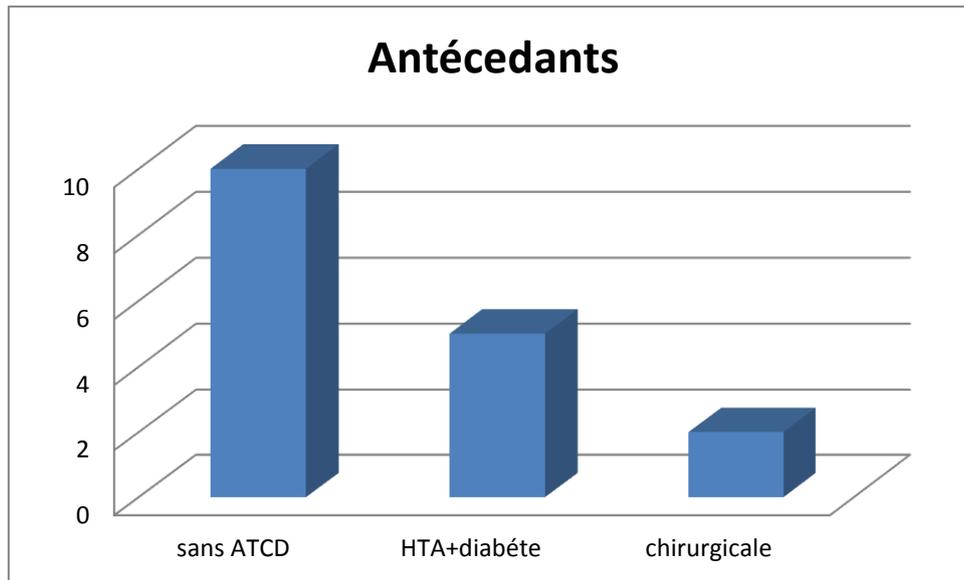


Figure 5

Parmi les 16 malades qui ont un dossier médical au sein du service de neurologie médical ,10 malades (62,5%) n'ont rien de particuliers comme antécédents alors que les 6 autres (37,5%) ont des antécédents dont 4 malades (25%) sont diabétiques et hypertendus.

2.2. Manifestation clinique et évolution :

2.2.1. La répartition de la .S.L.A. selon la forme clinique de début

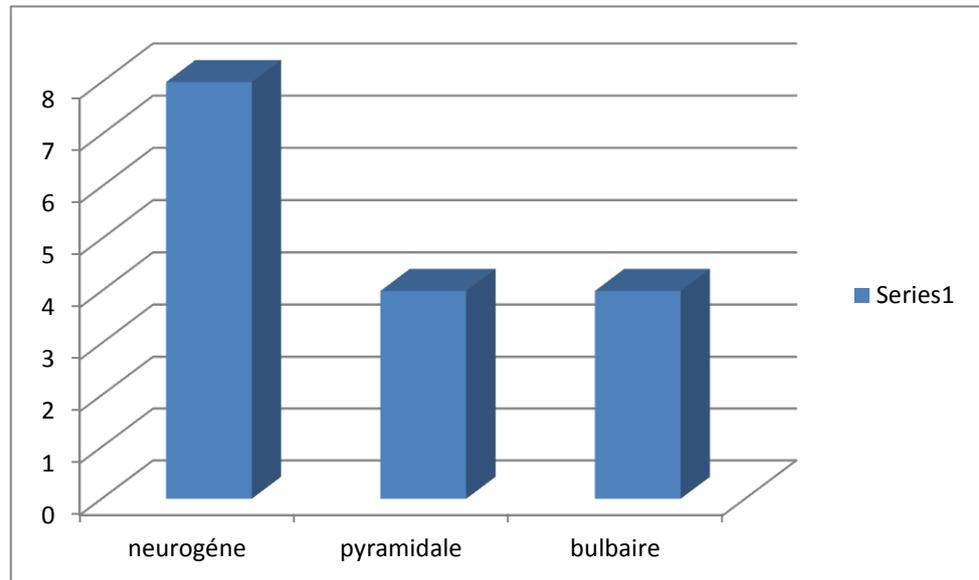


Figure 6

50% des malades ont comme formes de début la forme neurogène périphérique qui représente la forme typique (voirie partie théorique).

2.2.2. La répartition de la.S.L.A.selon l'évolution vers la forme bulbaire



Figure 7

Parmi les malades qui présentent une sclérose latérale amyotrophique presque 42% évoluent défavorablement vers la forme bulbaire.

2.3.Prise en charge thérapeutique :

2.3.1. La répartition de la S.L.A selon accésibilité au traitement

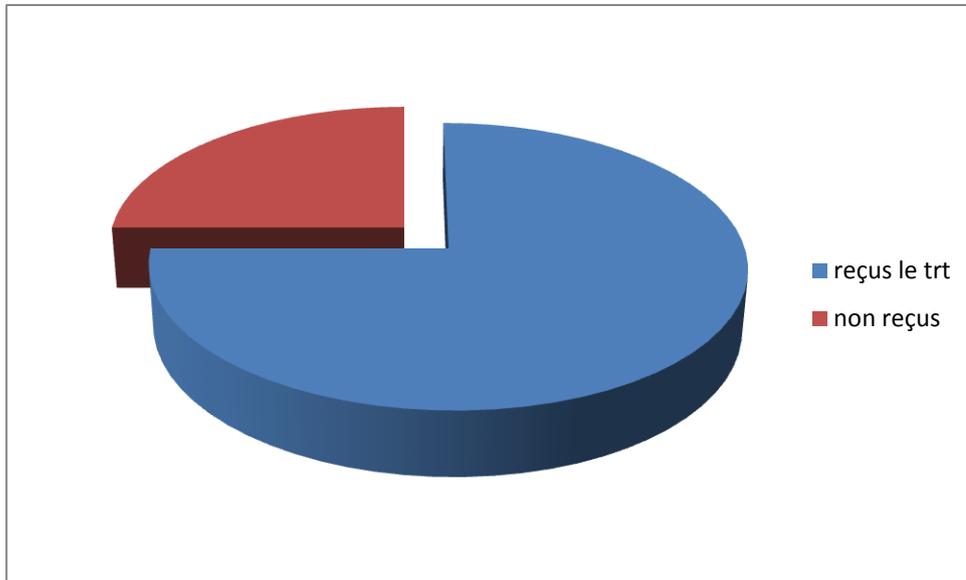


Figure 8

On note que que 25% des malades n'ont pas reçu le traitement spécifique de la sclérose latérale amyotrophique pour des raisons qui seront détaillées dans la partie discussion.

2.3.2. L évolution de la maladie chez les sujet traité (efficacité du traitement)

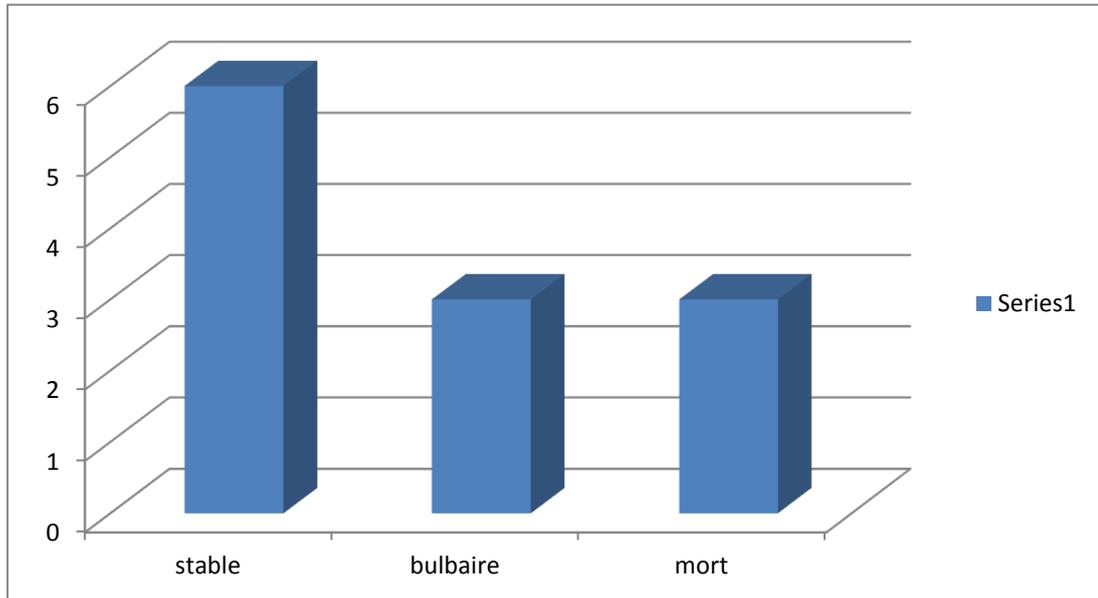


Figure 9

On a constaté que 50% des malades évoluent défavorablement soit vers la forme bulbaire soit vers le décé.

3. DISCUSSION :

- Le recrutement des .S.L.A. dans notre structure évolue ces dernières années avec une moyenne de 3 nouveaux cas/an, tout en constatant un pic en l'an 2011 et l'an 2013 par 5 nouveaux cas par an, mais cette moyenne peut être aussi élevée que cette dernière, vu les patients qui consultent à titre externe et en cas de complication passent directement vers le service de réanimation médicale sans passer par le service de neurologie et qui ne font pas partie de nos patients recrutés.
- Selon nos études statistiques, l'âge moyen de la .S.L.A. est de 62 ans avec une prédominance féminine, (sex/ratio= 5/11), résultat tout à fait compatible avec l'étude théorique portant sur la .S.L.A.
- Pour la répartition des malades selon leurs origines géographiques, les malades venant de la wilaya de Tlemcen sont majoritaires représentant environ 63% (Tlemcen ville seule représente environ 45%), alors que les 37% représentent des malades venant des wilayas limitrophes (ex : Aine Tmouachent).
- Environ 62% des malades qui ont la .S.L.A. ne décrivent aucun antécédent médical et/ou chirurgical, alors que 25% des malades sont diabétiques et hypertendus en même temps, et malgré ce chiffre qui est évidemment significatif, il n'y a aucune relation et/ou étude théorique qui puisse faire le lien entre la .S.L.A. et les facteurs de risques cardio-vasculaires particulièrement le diabète et l'HTA, donc on peut dire que la .S.L.A. juste coïncide avec l'âge théorique de certaines maladies métaboliques et vasculaires.
- Parmi les 16 malades avec un dossier médical dans le service de neurologie, 50% décrivent comme symptomatologie initiale celle en rapport avec la forme neurogène périphérique (voire partie théorique), forme qui même théoriquement est la plus fréquente.
- Par rapport à l'évolution de la .S.L.A. environ 42% des cas évoluent vers la forme bulbaire, mais ce chiffre est loin d'être significatif vu les malades qui sont hospitalisés directement au service de réanimation et qui ne sont pas enregistrés au service de neurologie. Selon notre constatation l'évolution vers la forme bulbaire est inéluctable.
- Si on prend en considération seulement nos études statistiques au sein du service de neurologie, on note que 50% des malades qui ont pris comme traitement le RELUTEK (traitement actuel de la .S.L.A.) sont stables,

Sclérose latérale amyotrophique

mais on ne peut ni interpréter ce résultat ni juger l'efficacité du traitement pour des raisons :

- Le RELUTEK c'est un médicament qui n'existe pas en Algérie donc malgré la prescription de ce médicament par les neurologues on ne peut savoir si le malade a pris son traitement ou non.
- On a constaté en interrogeant certains malades que même pour ceux qui ont pris le traitement c'était de façon discontinue (intervalle de quelque jours jusqu'à quelque mois entre une prescription et une autre), vu l'indisponibilité du traitement sur le marché algérien, aussi pour des raisons financières (le générique le moins cher coûte ,,,).).
- Donc on arrive à dire qu'on ne peut avoir ni une idée globale sur l'efficacité du seul traitement actuel (RELUTEK) de la .S.L.A, ni juger l'évolution de la maladie chez des patients sous ce traitement.

4. Conclusion :

La SLA également maladie du motoneurone est une maladie neuromusculaire dont l'évolution est rapide et l'issue, fatale. Elle se caractérise par une dégénérescence d'un ensemble précis de cellules nerveuses et de voies de signalisation dans le cerveau et la moelle épinière, entraînant une paralysie progressive des muscles.

La SLA ne fait aucune distinction et peut frapper n'importe qui, sans égard à l'âge. Une maladie non contagieuse, la SLA apparaît le plus souvent entre 40 et 70 ans, mais elle se manifeste également chez des sujets plus vieux ou plus jeunes. Dans des cas rares, elle frappe à l'adolescence. La SLA tue habituellement dans les deux à cinq ans suivant le diagnostic. Dans 5 à 10 % des cas, on observe une composante héréditaire.

De manière générale, on observe une faiblesse musculaire, de la fatigue, un amaigrissement, de la raideur musculaire, une perte de tonicité, des crampes et des secousses musculaires, ainsi que de l'hyperréflexie et de l'hyporéflexie. La maladie peut d'abord se manifester dans les nerfs contrôlant les muscles des membres supérieurs et inférieurs, la gorge, ou la région thoracique supérieure.

Dans de rares cas, les muscles participant à la respiration sont touchés en premier. Dans ce type d'atteinte, les symptômes peuvent prendre la forme d'une coordination réduite dans les mains, de trébuchements ou de chutes, d'une perte de poids, d'une difficulté à avaler, à parler ou à respirer.

La paralysie évolutive des muscles volontaires touchés entraîne une perte de mobilité, une atteinte de la fonction respiratoire, de la difficulté à manger et à boire, ainsi que des problèmes d'élocution (empâtement de la parole et voix affaiblie). Une personne atteinte ne manifestera pas nécessairement tous ces symptômes, et la maladie n'affectera pas nécessairement toutes les régions du corps au cours de son évolution.

Même si les chercheurs ont récemment accompli de grands pas en avant dans la compréhension de la maladie, il faudra encore effectuer bien d'autres travaux avant de découvrir un traitement définitif. La recherche sur la SLA porte actuellement sur les prédispositions génétiques, les agents infectieux (comme les virus), les toxines environnementales et les changements immunitaires.

Sclérose latérale amyotrophique

Si vous décidez d'effectuer un don au profit de la recherche, les sommes versées serviront directement à trouver de meilleurs traitements et une cure contre la SLA.

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement permettant de prolonger de façon notable l'existence des personnes atteintes. Les chercheurs tentent de découvrir des moyens de faire régresser la maladie et finiront probablement par trouver un traitement un jour ou l'autre.

Bien des personnes atteintes affirment que leur existence est bien remplie et heureuse – même si elles connaissent l'issue de la maladie. Une planification adéquate et une gestion appropriée des aspects médicaux et sociaux peuvent améliorer la qualité de vie des personnes atteintes, ainsi que des membres de leur famille.

RESUME

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), également connue sous le nom de maladie de Charcot ou de maladie de Lou-Gehrig, est un trouble neuromusculaire. Elle est causée par la destruction progressive des neurones moteurs qui envoient des « messages » électriques du cerveau jusqu'à la moelle épinière ou de la moelle épinière jusqu'aux muscles. Ces cellules commandent les mouvements musculaires.

Lorsque les messages envoyés par la moelle épinière ne passent plus correctement, les muscles finissent par perdre leur force et du volume. Ce phénomène est appelé atrophie ou amyotrophie. Lorsque les signaux ne passent plus du cerveau vers la moelle épinière, les muscles deviennent raides et lents. On appelle ce phénomène la spasticité.

Environ 7 personnes sur 100 000 seront atteintes de la SLA. Elle atteint plus fréquemment l'homme que la femme, et les symptômes commencent à apparaître entre 50 et 75 ans. Environ 10 % des personnes atteintes de SLA ont des antécédents familiaux de cette affection. L'espérance de vie d'une personne atteinte de la SLA est d'environ 2 à 5 ans après l'établissement du diagnostic.

On ignore l'origine de la SLA, à part une prédisposition génétique dans certains cas, nous ne comprenons pas réellement la raison pour laquelle les neurones moteurs sont détruits. Selon une théorie, les cellules nerveuses seraient endommagées par des facteurs environnementaux (tels qu'une surexposition aux métaux lourds). Les infections virales constituent un autre facteur susceptible de jouer un rôle dans le développement de la SLA.

Une autre théorie fait intervenir un agent chimique, le glutamate, qui est responsable de la transmission de nombreux messages entre les cellules nerveuses dans le cerveau. Lorsque le glutamate n'est pas éliminé des espaces (appelés synapses) situés entre les cellules nerveuses, il s'accumule et peut causer le débordement du calcium dans les neurones moteurs. Cette inondation mènera éventuellement à la destruction des cellules nerveuses.

Il est également possible que les neurones moteurs soient vulnérables aux radicaux libres. Ces molécules ont un effet dévastateur sur les cellules et endommagent le matériel génétique. On a constaté une anomalie dans le gène d'une certaine enzyme qui détruit les radicaux libres (le superoxyde dismutase) de certaines personnes atteintes de la forme héréditaire de la SLA. Les radicaux

Sclérose latérale amyotrophique

libres pourraient également avoir un lien avec des facteurs environnementaux ou avec un taux excessif de glutamate.

Les symptômes de la SLA sont causés par la destruction des neurones moteurs qui entraîne une détérioration progressive des muscles. L'atrophie musculaire commence souvent dans les mains ou dans les pieds, pour évoluer progressivement vers les bras et les épaules ou vers les jambes et les hanches.

Les premiers symptômes de la SLA comportent un affaiblissement musculaire, une maladresse dans les mouvements de la main, une raideur musculaire et de la difficulté à exécuter des tâches nécessitant des mouvements délicats des doigts ou des mains. La faiblesse musculaire dans les jambes peut engendrer des trébuchements et des chutes. À mesure que les muscles perdent de leur force, certaines personnes peuvent souffrir de crampes ou de tremblements et de spasmes. L'évolution de la maladie entraîne la détérioration d'autres groupes musculaires et l'apparition d'autres symptômes tels que :

- des difficultés à parler;
- des difficultés à déglutir;
- des problèmes respiratoires causés par l'affaiblissement du diaphragme.

Seuls les neurones moteurs, et par conséquent les muscles, sont affectés par la SLA. Les muscles de la vessie et de l'intestin ne sont généralement pas touchés et la maladie n'a aucun effet sur les facultés mentales ni sur les facultés sensorielles. La personne touchée demeure alerte, mais perd en général son autonomie corporelle. Il lui devient même parfois impossible de respirer sans l'aide d'un respirateur.

Il existe plusieurs variantes de la SLA. Chacune possède ses propres symptômes et un pronostic différent.

- La paralysie pseudo-bulbaire progressive.
- L'atrophie musculaire progressive.
- La sclérose latérale primaire.

Les médecins soupçonneront la présence de SLA en cas d'affaiblissement musculaire progressif, en particulier si les sensations ne sont pas affectées. Une série de tests peut s'avérer nécessaire afin d'exclure toute autre cause potentielle de symptômes. On a recours à une électromyographie (EMG) pour déterminer si le problème est d'origine musculaire ou s'il se situe au niveau des cellules nerveuses. Ce test mesure l'activité électrique dans un muscle.

Sclérose latérale amyotrophique

Il se peut qu'on utilise un examen par imagerie par résonance magnétique (une IRM) de la tête ou de la colonne vertébrale pour exclure la présence d'autres affections susceptibles de provoquer des lésions dans les cellules nerveuses ou de comprimer celles-ci (par ex. des tumeurs ou une discopathie dégénérative).

Étant donné que les causes exactes de la maladie n'ont pas encore été identifiées, il n'est pas possible, à l'heure actuelle, de guérir, voire prévenir la SLA. Il existe cependant des traitements susceptibles de ralentir l'évolution de la maladie en visant spécifiquement certains symptômes.

Le **riluzole*** est un médicament qui semble prolonger de quelques mois au moins la durée de vie de certaines personnes atteintes de la SLA. Le riluzole semble avoir 2 effets : il ralentit la libération de glutamate par les neurones et il bloque l'effet de l'acide glutamique sur les récepteurs de glutamate.

Les spasmes musculaires, et parfois les crampes, peuvent être maîtrisés grâce aux médicaments tels que le baclofène ou le diazépam. Les personnes qui ont perdu la faculté de déglutir peuvent également avoir recours à des médicaments destinés à réduire la quantité de salive produite.

Il peut s'avérer nécessaire de placer une sonde d'alimentation dans l'estomac, afin d'empêcher l'étouffement ou le passage de la nourriture et de la salive dans les poumons. Les personnes présentant des difficultés respiratoires devront un jour être placées sous respirateur. La thérapie physique peut s'avérer un bon moyen de les aider à conserver un peu de force dans les muscles et à contrôler les contractions musculaires. Des traitements orthophoniques peuvent aider certaines personnes possédant de la difficulté à parler et à déglutir.

Même si l'état physique d'une personne s'aggrave, il n'en est pas de même pour ses capacités intellectuelles. Pour supporter l'évolution de l'affection, un bon soutien moral de la part de sa famille et de ses amis est très important.

BIBLIOGRAPHIE

• Livres

- ALBOM M. La dernière leçon : comment un vieil homme face à la mort m'a appris le goût de vivre. Paris : Editions Robert Laffont, 1998. p215 . (Pocket)
- BOUCAND M-H. Dire la maladie et le handicap : de l'épreuve à la réflexion éthique. Paris : Vuibert, 2009. 128 p. (Espace éthique)
- DE BROCA A. Deuils et endeuillés. 3ème éd. Paris : Masson, 2006. p209
- GARNIER M, DELAMARE J, et al. Dictionnaire des termes de médecine. 27ème éd. Paris : Maloine, 2003. p1001.
- PASTERNAK J. J. Génétique moléculaire humaine : une introduction aux mécanismes des maladies héréditaires. 1ère éd. Paris : De boeck Supérieur, 2003. p 522 (Sciences médicales).

• Articles

- PRADATP F. La sclérose latérale amyotrophique. Neurologie.com, mai 2009, vol. 1, n°5
- BRANGIER E., PINO P. La sclérose latérale amyotrophique : approche ergonomique d'une assistance technique aux malades en fin de vie. p 23 .
- CAMU W. Sclérose latérale amyotrophique : comment la démasquer tôt. La revue du praticien, février 2006, vol 720, n°21, p. 157-150
- COUCI G. Sclérose latérale amyotrophique la prise en charge des patients
- GRUJIC J., COUTAZ M., MORISOD J. La sclérose latérale amyotrophique atteint aussi le quatrième âge. Revue médicale suisse, mai 2008, n°159
- LE FORESTIER N. Diagnostic différentiel de la sclérose latérale amyotrophique. Revue médicale de Liège, 2004, 59 : supp. 1, p. 25-31.
- MEININGER V. Stratégie pratique de prise en charge d'un patient atteint de S.L.A. Fiches soignants, 2005, 15 p.
- MEININGER V. La sclérose latérale amyotrophique (Maladie de Charcot). In Déficiences motrices et handicaps, aspects sociaux, psychologiques, techniques, sociaux et législatifs. Ed. APF : 2002, p. 272-274.

• Sites Internet

APF. Sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou Maladie de Charcot. Le portail APF des situations de handicap moteur [en ligne]. 30 décembre 2011. Disponible sur Internet : <http://www.moteurline.apf.asso.fr/spip.php?rubrique156>

