

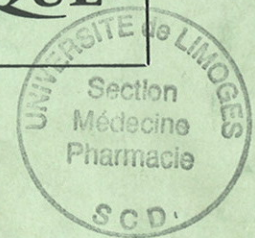
UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Pharmacie

ANNEE 2000



Thèse n° 327

**SCLEROSE LATERALE
AMYOTROPHIQUE :
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**



THESE

POUR LE

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

présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2000

par

Carine DUPUIS

née le 28 mars 1976 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Madame le Professeur Nicole OUDART	PRESIDENT
Monsieur Laurent MAGY, Chef de clinique	DIRECTEUR
Madame le Professeur Christiane DELAGE	JUGE
Monsieur Jean-Claude DESPORT, Praticien hospitalier	JUGE
Monsieur Patrick BIENVENU, Pharmacien	MEMBRE INVITE

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE**

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS: Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur COMBY Francis Maître de Conférences

PROFESSEURS:

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

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Madame le Professeur Nicole OUDART

Service de Pharmacologie

Faculté de Pharmacie de Limoges.

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

Vous avez accompagné et encouragé ce travail avec rigueur et bienveillance et je vous en remercie sincèrement.

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

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur Laurent MAGY
Chef de clinique
Service de Neurologie du CHU de Limoges

Je suis très touchée de l'honneur que vous me faites d'avoir bien voulu diriger cette thèse. Je tiens à vous témoigner ma profonde gratitude pour vos conseils avisés, votre aide, la disponibilité dont vous avez fait preuve à mon égard et qui m'ont permis de réaliser ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance pour votre gentillesse et votre soutien.

A NOS JUGES

Madame le Professeur Christiane DELAGE

Service de Chimie-Physique et Minérale

Faculté de Pharmacie de Limoges

Je vous remercie de votre présence dans le jury de cette thèse.

Soyez assurée de ma reconnaissance pour votre gentillesse, votre accueil chaleureux et l'expérience que j'ai acquise au sein de votre équipe.

A MONSIEUR Jean-Claude DESPORT

Praticien Hospitalier

UF Nutrition, Service d'hépatho-gastro-entérologie du CHU de Limoges

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faite en acceptant de participer au jury de cette thèse . Je tiens à vous remercier pour votre aide, vos judicieuses remarques, et vos explications qui m'ont permis d'aborder le thème de la dénutrition dans ce travail.

A MONSIEUR Patrick BIENVENU

Pharmacien

Veillez trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance pour la gentillesse que vous m'avez témoigné et pour l'enseignement que vous m'avez apporté au cours de mon stage officinal. Soyez assuré de ma sympathie et de mes plus sincères remerciements.

Je dédie ce travail à :

Mes parents, à qui je dois la réussite de mes études. Ils m'ont soutenu et donné tout leur amour. Ils se sont entièrement consacrés à moi, et ce travail est le fruit de leur dévouement. Leur amour est irremplaçable.

Ma sœur, qui aura courageusement supporté mon stress. Sa présence m'a apporté beaucoup de réconfort. Son amour m'aura été précieux.

Ma grand-mère, qui m'a accompagné tout au long de mes études. Sa disponibilité et son soutien permanent ont joué un rôle considérable dans l'aboutissement de ce travail. Son amour compte beaucoup pour moi.

Mon grand-père, qui nous a malheureusement quitté mais qui restera dans mon cœur à tout jamais. C'est son amour qui m'a motivé dans mes études.

Olivier, pour son amour qui m'a accompagné tout au long ce travail. Sa présence m'a apporté beaucoup de motivation et de bonheur.

Mes amis, qui ont su m'apporter joie et bonheur tout au long de mes études.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

GENERALITES

A/ HISTORIQUE

B/ EPIDEMIOLOGIE

- I/ Incidence et prévalence
- II/ Répartition selon le sexe
- III/ Evolution de la maladie
- IV/ Mortalité
- V/ Facteurs de risque
- VI/ Epidémiologie en Limousin

C/ LA CLINIQUE

- I/ Forme classique ou forme spinale
- II/ Forme bulbaire
- III/ Autres formes
- IV/ Symptômes généraux
- V/ Les critères de diagnostic
- VI/ Diagnostics différentiels

D/ EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- I/ L'électromyogramme
- II/ La biologie
- III/ Liquide céphalo-rachidien
- IV/ Biopsie neuromusculaire
- V/ Examens par imagerie
- VI/ EFR= exploration des fonctions respiratoires

E/ ETIOPATHOGENIE - PHYSIOPATHOLOGIE

I/ Etiopathogénie

II/ Physiopathologie

PRISE EN CHARGE

INTRODUCTION

A/ LE RILUZOLE-RILUTEK®

I/ Introduction

II/ Mécanisme d'action

III/ Essais cliniques dans la SLA

IV/ Tolérance

V/ Propriétés pharmacocinétiques

VI/ Modalités de prescription et de délivrance

VII/ Conclusion

B/ TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

I/ Différents intervenants dans la prise en charge

II/ Traitements des différents symptômes

CAS CLINIQUES

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie invalidante, chronique et d'évolution fatale. Elle se caractérise cliniquement par un déficit moteur progressif pouvant toucher les membres supérieurs, les membres inférieurs, les muscles linguo-pharyngo-laryngés. Anatomiquement, la maladie se traduit par une dégénérescence progressive des motoneurones du cortex cérébral, du tronc cérébral et de la moelle épinière. Cette maladie est donc caractérisée par une double atteinte : d'une part les motoneurones périphériques et d'autre part les motoneurones centraux. Les motoneurones périphériques sont situés dans la moelle épinière et le tronc cérébral (bulbe et protubérance). Les premiers commandent les muscles des membres et les seconds, les muscles de la langue, du pharynx et du larynx (phonation et déglutition).

L'atteinte des motoneurones de la moelle épinière est à l'origine de troubles de la motricité des membres et de la forme dite **spinale** de la maladie. L'atteinte des motoneurones du tronc cérébral est à l'origine de troubles de la phonation et de la déglutition et de la forme dite **bulbaire** de la maladie. Les motoneurones centraux situés dans le cortex moteur, sont à l'origine des spasmes (liés à une augmentation du tonus musculaire), et de l'exagération des réflexes ostéotendineux.

La SLA, décrite par CHARCOT en 1874, reste encore une énigme.

Cette pathologie est une affection le plus souvent sporadique, mais il existe des formes familiales qui représentent 5-10 % des cas.

Elle se déclare en général entre 45 et 75 ans, et évolue en s'aggravant progressivement jusqu'au décès sur une durée moyenne de 36 mois. Son incidence est de 1.5 pour 100 000 habitants par an.

La cause de cette maladie reste inconnue malgré de nombreuses hypothèses.

La SLA voit actuellement son statut changer, grâce à d'importants travaux de recherche, qui nous permettent d'entrevoir des mécanismes physiopathologiques et des voies thérapeutiques, ainsi que grâce à la mise en place de règles de prise en charge qui assurent un meilleur confort au patient et à son entourage.

Une question se pose : Quelle est la prise en charge des patients atteints de SLA ?

Dans une première partie, nous décrirons cette maladie. Nous parlerons, en particulier de sa découverte par CHARCOT, de son épidémiologie, des signes cliniques, du diagnostic, des examens complémentaires et des hypothèses étiologiques.

Dans une seconde partie, nous aborderons la prise en charge des patients atteints de SLA qui repose sur une action coordonnée des médecins, des kinésithérapeutes, des infirmières et des aides-soignantes. Elle associe à un traitement par RILUTEK[®]-riluzole (antiglutamatergique) un traitement des principaux symptômes, une rééducation d'entretien et une prise en charge des handicaps.

Ensuite, nous illustrerons ce travail par les données concernant quatre patients atteints de SLA. Ces personnes ont été choisies à partir de la base de données du service de Neurologie, du CHU de Limoges, mise en place et dirigée par le Docteur COURATIER. Ces cas cliniques permettent d'illustrer différentes formes de début, ainsi que l'évolution de la maladie et la prise en charge des malades au fur et à mesure que l'affection progresse.

GENERALITES

A/ HISTORIQUE

L'histoire de la Sclérose Latérale Amyotrophique nous renvoie aux descriptions désormais célèbres de Jean-Martin CHARCOT publiées entre 1865 et 1874. Le nom de **CHARCOT** restera à tout jamais attaché à cette maladie qui porte son nom dans la plupart des pays.

Mais on peut raisonnablement avancer que tout commence avec **DUCHENNE DE BOULOGNE** qui s'intéressa dès les années 1840 aux atrophies musculaires progressives jusqu'alors classées dans le cadre vaste et confus des paralysies. **DUCHENNE** s'aperçut en effet que certaines paralysies s'accompagnaient d'une dégénérescence graisseuse des muscles, ce qui permettait de les distinguer des autres types de paralysie.

C'est à partir du travail de **DUCHENNE** et en s'appuyant sur onze observations qu'**ARAN** propose le terme d'atrophie musculaire progressive.

Cette affection se caractérise par une atteinte musculaire débutant aux extrémités des membres supérieurs, s'étendant aux muscles du tronc, et éventuellement aux membres inférieurs, avec souvent une atteinte respiratoire en phase terminale, et s'accompagnant de « contractions fibrillaires ».

DUCHENNE considérait que cette maladie provenait d'une atteinte musculaire exclusive.

Mais en 1852, **CRUVEILHIER**, médecin d'origine limousine qui succéda à **DUPUYTREN** comme professeur d'anatomie, pratiqua une autopsie sur un patient mort d'atrophie musculaire progressive. Il trouva une atrophie des racines antérieures de la moelle épinière.

D'autres autopsies confirmèrent ces constatations, et la maladie fut ainsi liée à une lésion primitivement neuronales.

En 1865, lors d'une autopsie, **J-M CHARCOT** découvrit l'existence d'une sclérose primitive des cordons latéraux de la moelle. Mais ce n'est que quatre ans plus tard avec son élève **JOFFROY** qu'il rapporta deux observations où, à côté de l'atrophie musculaire siégeant principalement aux membres supérieurs, existait une contracture des quatre membres plus marquée aux jambes. A l'autopsie existaient à la fois des lésions de la substance blanche (cordons latéraux) et des cornes antérieures de la moelle.

C'est en 1874, que **CHARCOT** décrivit complètement cette maladie à partir de 20 cas et 5 autopsies.

Cette affection portera désormais le nom de sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou « **maladie de CHARCOT** ».

Dans la description qu'il donnait de la SLA, **CHARCOT** accordait une place non négligeable aux localisations bulbaires de l'affection. En 1870, il avait avec son élève **JOFFROY**, montré que la paralysie labio-glosso-pharyngée décrite par son ami **DUCHENNE** était due à une atrophie des noyaux bulbaires, mais il considérait cette forme indépendante de la SLA .

En 1883, **DEJERINE** intègre la paralysie bulbaire dans la SLA.

En 1918, **PATRIKIOS** décrit la forme pseudopolynévritique de la maladie.

Les observations anatomo-cliniques se succédèrent, mais firent peu évoluer la description initiale due aux travaux de **CHARCOT**.

La SLA dans ses aspects cliniques et anatomopathologiques demeurera ainsi fixée jusqu'à nos jours.

D'autres formes seront progressivement rapportées au cours de la longue période de recherche d'une étiologie ou d'un traitement de cette affection, période qui se poursuit encore actuellement. Parmi ces formes, il y a des formes évolutives, des formes associées, des formes juvéniles et des formes familiales. (4)

B/ EPIDEMIOLOGIE

I/ Incidence et prévalence:

1°/ Incidence: Tableau I. (20)

Considérée comme rare, la SLA est en fait un peu plus fréquente que la sclérose en plaques.

Son incidence (nombre de nouveaux cas survenant chaque année pour 100 000 habitants) varie de 0.96 à 2.25 . La moyenne se situerait autour de 1.5.

Généralement, l'incidence augmente dans tous les pays avec l'âge jusqu'à un pic situé entre 60 et 75 ans, suivi ensuite d'un bref déclin . (5)

Les chiffres les plus bas ont été observés dans la population de la ville de Mexico (63). A l'inverse, les chiffres les plus hauts, ont été notés dans certaines îles de l'Ouest du Pacifique (île de Guam dans l'archipel des Mariannes (75) et les régions de la Nouvelle Guinée (29)); cette fréquence élevée serait liée à des facteurs de l'environnement notamment alimentaires (91).

L'incidence s'est accrue dans tous les pays industrialisés pour des raisons encore inconnues.

Cet accroissement identique dans tous les pays est d'environ 40 % depuis 30 ans. Il est prévu que l'incidence de la SLA augmentera d'environ 160 % d'ici 2040 . (52)

2°/ Prévalence : Tableau II. (20)

La prévalence est définie comme le nombre de cas observés à un moment donné, habituellement pour 100 000 habitants. La moyenne de la prévalence de la SLA pour les pays occidentaux se situerait autour de 4 à 6 pour 100 000 habitants. (5)

II / Répartition selon le sexe:

Le sex-ratio est en moyenne de 1.5/1, mais ce rapport est inversé dans les formes bulbaires. Cette prépondérance masculine pourrait résulter d'un facteur hormonal ou de l'effet cumulatif d'autres facteurs tels les traumatismes, l'activité physique ou des facteurs dus à l'exposition professionnelle. (76)

Il s'agit d'une maladie sporadique, mais il existe des formes familiales qui touchent environ 5% des patients . (52)

III / Evolution de la maladie:

Il s'agit d'une maladie chronique, invalidante et mortelle.

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

La durée moyenne d'évolution de la SLA varie entre 2 et 3 ans.

La SLA est une affection qui s'aggrave progressivement. La durée d'évolution semble liée à la forme clinique de la maladie du motoneurone, aux signes initiaux, à l'âge de début des troubles, au temps écoulé entre le début des troubles et le diagnostic. (45)

La durée d'évolution peut être étudiée par le calcul de la moyenne de survie ou la médiane de survie. Dans cette pathologie, la médiane de survie est de 23 à 52 mois. (55)

IV / Mortalité: Tableau III. (20)

Les taux de mortalité sont obtenus par examen des causes de décès publiées dans la plupart des pays. Le taux de mortalité varie de 0.5 à 1.1 pour 100 000 habitants, centré autour de 0.8 avec une homogénéité remarquable dans tous les pays, notamment la France (59). Il semble, à la lecture des plus récentes publications, qu'il existe une augmentation du taux de mortalité liée à une augmentation de l'incidence, concernant la SLA dans certains pays, notamment la France. (5)

Dans 80 % des cas, le décès est secondaire à un trouble respiratoire. (46)

V/ Facteurs de risque: Tableau IV. (20)

Certains facteurs tels que les traumatismes avec fractures, l'activité physique intensive, l'exposition au plomb, les antécédents de chocs électriques, l'origine ethnique, ont fait l'objet d'une étude de corrélation avec la SLA mais les résultats obtenus sont très variables. Enfin, il faut signaler les récentes études sur la plus grande fréquence de la SLA chez les sujets en contact avec des animaux domestiques, en particulier les chiens. (5)

Par contre, il y a des facteurs de risques reconnus : âge (le pic de fréquence se situe autour de 60-70 ans avec un déclin après 75 ans), sexe masculin, antécédents familiaux (5 à 10%), foyers à haut risque. (45)

VI / Epidémiologie en Limousin: (Annexe 1)

La base de données SLA du CHRU de Limoges, créée par le Docteur COURATIER, répertoriait 311 patients atteints de SLA, au 1^{er} septembre 1997. Parmi ces patients, 204 étaient domiciliés dans la région du Limousin et répondaient aux critères d'inclusion (49.5 % des patients venaient de la Haute-Vienne, 35.8 % de Corrèze, 14.7 % de Creuse), qui sont :

- sujet examiné dans le service de Neurologie du CHU de Limoges
- en consultation ou lors d'une hospitalisation
- entre le 01.07.77 et le 30.06.92
- et répondant aux critères de El Escorial (Annexe 2)

Tous ces patients entrent dans les classes de SLA définie ou probable.

Le sex-ratio était de 1.37 soit 42.2 % de femmes et 57.8 % d'hommes.

L'âge moyen au moment de l'apparition des 1^{ers} symptômes était de 62.9 +/- 11.2 ans.

Les patients présentaient une forme à début bulbaire dans 38.2 % des cas, une forme périphérique dans 60.3 % des cas et une forme familiale dans 1.5 %.

Au 1^{er} septembre 1997, 64.2 % des patients étaient décédés et 35.8 % étaient vivants.

L'incidence calculée à partir des nouveaux cas répertoriés dans la base de données du CHRU de Limoges entre 1980 et 1996 était de 1.5 +/- 0.6 pour 100 000 habitants.

La prévalence calculée à partir des cas répertoriés dans la base de données du CHRU de Limoges entre 1980 et 1996 était de 5.2 +/- 2.3 pour 100 000 habitants. (20)

Tableau I : Incidence de la SLA dans le monde.

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

Tableau II : Prévalence de la SLA dans le monde.

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

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

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

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

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

C/ LA CLINIQUE

La SLA est une maladie appartenant au groupe des maladies du motoneurone (motor neuron disease : MND). Il existe dans ce groupe des MND d'autres formes anatomo-cliniques telles l'amyotrophie spinale progressive, la sclérose latérale primitive ou la paralysie bulbaire progressive (ces formes ne seront pas traitées).

Il s'agit d'une maladie neurodégénérative de cause inconnue, qui altère les motoneurons centraux (les neurones moteurs du cortex cérébral), et les motoneurons périphériques (les neurones du tronc cérébral et de la moelle épinière). (Illustrations 1 et 2)

La SLA concerne l'adulte, plus fréquemment l'homme, et débute en général autour de 50 à 60 ans. Des formes cliniques peuvent être individualisées selon la topographie **des signes de début**.

I/ Forme classique ou forme spinale: (Annexe 3)

C'est la forme la plus fréquente (60 %). Elle débute le plus souvent aux membres supérieurs et associe un syndrome neurogène périphérique à l'étage cervical et un syndrome pyramidal.

(4)

*** atrophie musculaire :** (Illustrations 3, 4, 5)

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

Le déficit musculaire débute à l'extrémité distale d'un membre dans la plupart des cas. Le début proximal est plus rare (10 % des cas).

Les troubles progressent ensuite et suivent une évolution ascendante. Les mouvements volontaires des doigts et notamment du pouce sont les premiers touchés. Avant que ne se développe l'atrophie musculaire, le patient se plaint fréquemment d'une maladresse dans les gestes les plus courants : parfois, c'est une raideur de la main ou encore des phénomènes crampiformes, volontiers déclenchés par le froid. L'atrophie des muscles intrinsèques de la main est donc très souvent le premier signe à apparaître. L'amyotrophie siège préférentiellement au court abducteur du pouce et aux interosseux. Les espaces métacarpiens se creusent, particulièrement le premier espace. Progressivement, l'atrophie gagne tous les muscles de la main, le pouce se met sur le même plan que les autres doigts, réalisant la « main de singe ». la main peut parfois se déformer en griffe avec extension de la première phalange et flexion des autres.

L'atrophie gagne ensuite les muscles de l'avant bras, touchant d'abord les fléchisseurs des doigts puis les extenseurs. Au bras, le biceps est atteint avant le triceps. Enfin, elle atteint les muscles de la ceinture scapulaire. L'atrophie atteint également les muscles du tronc et de la nuque.

Dans la majorité des cas l'atteinte est asymétrique au début. L'atrophie gagne le membre supérieur opposé tandis que progresse l'atteinte du membre initialement atteint. Assez rapidement, les deux membres supérieurs sont paralysés.

*** les crampes :**

Elles correspondent à la décharge synchrone à haute fréquence d'unités motrices. Une unité motrice est constituée par l'ensemble d'un motoneurone et des fibres musculaires qu'il innerve. Elles surviennent tôt dans la maladie, et se déclenchent au repos. (12)

Les crampes sont fréquentes mais tendent à disparaître lorsque s'installe l'amyotrophie.

*** les fasciculations :**

Les fasciculations sont un des signes précoces et caractéristiques de la maladie, mais non spécifiques. Ces soubresauts musculaires correspondent à des décharges asynchrones et le plus souvent arythmiques des fibres nerveuses motrices. Elles se voient au niveau des membres, notamment de ceux apparaissant indemnes, et au niveau de la langue ou du thorax.

Elles sont indolores, et sont favorisées par la percussion du muscle ou par le froid.

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

Elles ont tendance à diminuer puis disparaître lorsque progresse l'amyotrophie. (12)

*** syndrome pyramidal :**

Au niveau des territoires atteints par le syndrome neurogène périphérique, les réflexes ostéo-tendineux sont conservés, mais aussi exagérés et polycinétiques. L'existence de ces réflexes vifs se localise, le plus souvent aux membres inférieurs alors qu'ils sont simplement conservés aux membres supérieurs.

D'autres signes entrant dans le cadre du syndrome pyramidal peuvent survenir au cours de la SLA : clonus rotulien, trépidation épileptoïde du pied. Dans certains cas, il existe une

spasticité invalidante des membres inférieurs. Le signe de Babinski est inconstant car l'atrophie musculaire aux membres inférieurs tend à le faire disparaître.

*** atteinte bulbaire tardive:**

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

Cela se traduit par des fasciculations de la langue puis une atteinte globale de la musculature laryngée, pharyngée, péribuccale et des muscles masticateurs ; on parle alors de la paralysie labio-glosso-pharyngée. Des troubles de la phonation avec dysarthrie et voix nasonnée surviennent alors, ainsi que des troubles de déglutition, souvent discrets au début. Il peut exister une gêne respiratoire par parésie des dilatateurs de la glotte. Au stade ultérieur, la langue s'atrophie et la motilité devient quasi-nulle.

Cette localisation des troubles donne au patient un aspect très particulier : visage émacié, quasi cadavérique, où seuls les muscles oculomoteurs fonctionnent.

Les troubles de la déglutition ajoutent à ce tableau dramatique les risques de fausses routes et de dénutrition.

II/ Formes bulbaires :

Elles représentent environ 25 % des cas de SLA. Elles se caractérisent par l'apparition d'une paralysie labio-glosso-pharyngée. Les troubles débutent par une dysarthrie paralytique avec fuite nasale des sons (voix nasonnée), des fausses routes et une maladresse de la langue qui se couvre de fasciculations. Le voile du palais et le pharynx deviennent parétiques tandis que les réflexes nauséux et du voile restent longtemps présents. A ces signes périphériques peuvent

s'ajouter des signes pseudo-bulbaires (vivacité du réflexe massétérin, accès de rire et de pleurs spasmodiques).

L'évolution des formes bulbaires tend vers l'aggravation de ces signes, surtout la dysarthrie (impossibilité de communication verbale) et les fausses routes qui nécessitent la mise en place d'une alimentation entérale. L'atteinte des dilatateurs de la glotte, du diaphragme et des autres muscles respiratoires peut entraîner une insuffisance respiratoire voire le décès.

III/ Autres formes : (5)

1°/ Formes pseudo-polynévritiques :

Ces formes représentent 10 à 15 % des SLA. Le début se manifeste par des phénomènes subjectifs à type d'engourdissement et de fourmillements de l'extrémité distale d'un membre inférieur, puis apparaît un déficit des releveurs du pied et des orteils qui va entraîner un steppage. Le début est habituellement unilatéral et atteint la loge antéro-externe de la jambe. Secondairement, la loge postérieure est également atteinte, ce qui provoque une diminution puis une abolition du réflexe achilléen. L'absence de trouble de la sensibilité et l'apparition d'une amyotrophie associée à des fasciculations complètent la symptomatologie. Dans un délai variable, le membre controlatéral est touché de la même manière tandis que l'amyotrophie du premier membre progresse. L'évolution est lente.

2°/SLA familiale :

Elle représente 5 à 10 % des cas de SLA (56, 64, 83). Il n'existe pas de différence significative entre les formes sporadiques et familiales (57). Cette forme de SLA, se déclare souvent plus tôt et son évolution est en moyenne plus rapide.

Il a été mis en évidence des mutations du gène de la SOD-1 (superoxyde dismutase), situé sur le chromosome 21 (77). Dans la plupart des familles, la transmission apparaît comme autosomique dominante.

3°/SLA et démence :

La fréquence de cette association est de l'ordre de 5 % ou moins. Dans la majorité des cas, le tableau démentiel est celui d'une démence présénile de type frontal, plus rarement de type Alzheimer ou Pick.

Le tableau clinique de la SLA n'offre rien de particulier et est superposable à celui de la forme commune.

4°/ Les variantes :

D'autres structures peuvent être également touchées mais beaucoup plus rarement et il faut avant tout rechercher d'autres diagnostics.

- troubles oculomoteurs : il peut y avoir des lésions dans les noyaux des III , IV et VI ème nerfs crâniens. Cela se traduit par un déficit oculaire.
- troubles sphinctériens

- troubles sensitifs dus à une altération des fibres sensibles
- troubles vasomoteurs : ils siègent aux extrémités des membres supérieurs et inférieurs. Celles-ci sont froides, cyanosées, parfois oedématisées. Des études ont montrées qu'il existe une vasoconstriction artériolaire, ce qui serait peu propice au développement d'escarres.
- troubles psychiques

IV/ Symptômes généraux : (8)

La SLA est définie comme un processus neurodégénératif réalisant une paralysie progressive. Elle touche à des degrés et une chronologie variables les membres supérieurs, inférieurs et la musculature à l'innervation d'origine bulbaire et implique les groupes de neurones périphériques et centraux correspondants.

- au niveau des membres :
 - déficit moteur
 - amyotrophie
 - fatigue musculaire à l'effort
 - crampes surtout au niveau des membres inférieurs
 - fasciculations pas spécifiques mais toujours présentes
 - spasticité
- au niveau bulbaire
 - dysphonie
 - dysarthrie
 - dysphagie

- fasciculations
- hypersialorrhée (modification de la consistance de la salive et trouble de la déglutition)
- autres : (52)
 - constipation
 - souvent un amaigrissement, parfois obésité
 - intolérance glucidique
 - anxiété et dépression
 - insomnie
 - fatigue
 - troubles respiratoires (syndrome restrictif)
 - laryngospasme
 - douleurs
 - troubles vasomoteurs (phlébite)

V/ Les critères de diagnostic :

Des critères ont été élaborés par la Fédération Internationale de Neurologie pour définir le diagnostic de SLA. Ce sont les critères de El Escorial. (World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases, 1994).

Selon ces critères, le diagnostic de SLA requiert :

- existence :
 - de signes cliniques et ou électrophysiologiques d'atteinte du motoneurone périphérique
 - de signes d'atteinte du motoneurone central
 - d'une extension progressive de cette atteinte

- une atteinte dans une ou plusieurs régions :
 - tronc cérébral
 - membres supérieurs
 - thoraco-abdominale
 - membres inférieurs

- absence :
 - d'anomalie des mouvements oculaires
 - de troubles sphinctériens et végétatifs
 - de déficit sensitif objectif
 - de troubles visuels neurologiques
 - de troubles intellectuels significatifs
 - d'escarres. Il a été décrit une réduction du contenu cutané en collagène, une baisse de l'élasticité de la peau par une réduction de la concentration en fibres élastiques, une accumulation de matériel amorphe (glycosaminoglycane), une rigidification des parois capillaires et une baisse de la réponse cutanée aux stimuli sympathiques (71). Ceci pourrait expliquer cette absence, de plus il ne faut pas oublier que le système sensitif n'est pas touché, les malades pourront ressentir la douleur.

Il est conforté par :

- la présence de fasciculations dans une ou plusieurs régions
- l'existence de signes neurogènes à l'électromyogramme
- des vitesses de conduction motrice et sensitive normales
- l'absence de bloc de conduction à l'électromyogramme

On obtient ainsi la classification suivante :

- **SLA définie** : signes centraux et périphériques dans trois régions (maladie de CHARCOT typique)
- **SLA probable** : signes centraux et périphériques dans deux régions avec des signes centraux plus rostraux que les périphériques
- **SLA possible** : signes centraux et périphériques dans une région ou signes centraux dans deux ou trois régions
- **SLA suspectée** : signes périphériques dans deux ou trois régions

VI/ Diagnostics différentiels : (68)

Beaucoup d'affections sont à discuter au début de la maladie.

- atteinte du motoneurone central
 —> sclérose latérale primitive

- atteinte du motoneurone périphérique
 - > syndrome post-polio
 - > neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction
 - > neuropathie saturnine et paranéoplasique
 - > syndrome moteur post radique lombaire

- atteinte centrale et périphérique
 - > déficit en hexosaminidase A
 - > dysglobulinémie

- atteinte bulbaire et atteinte périphérique et/ou centrale des membres
 - > paralysie bulbaire progressive
 - > dysglobulinémie

- amyotrophies spinales chroniques héréditaires

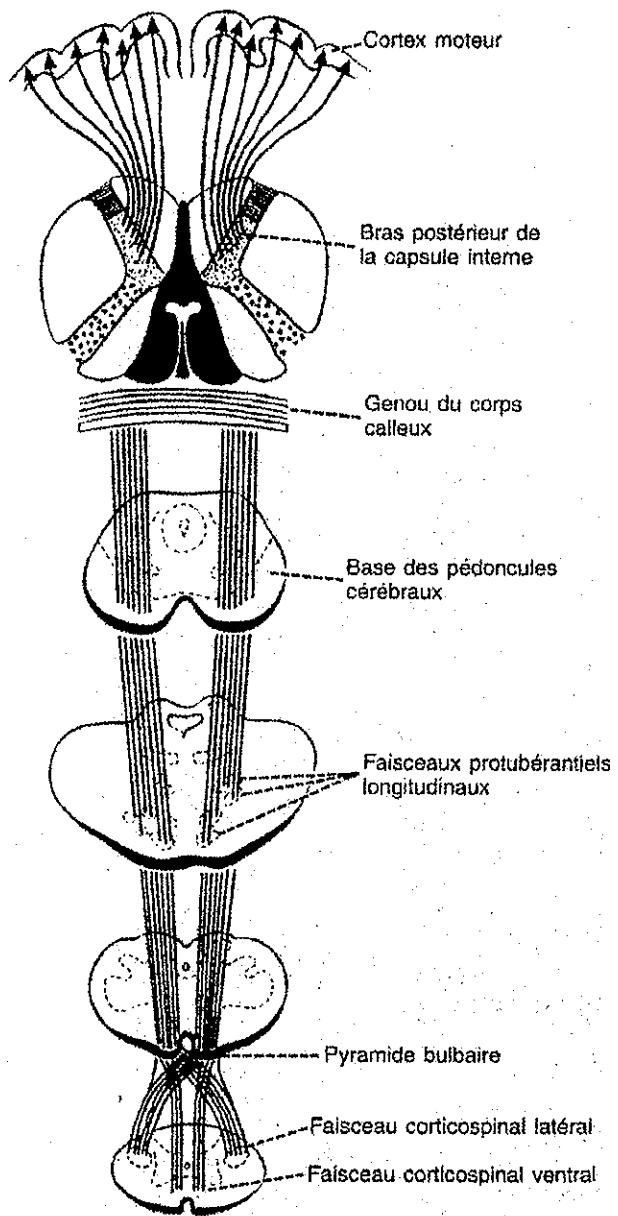


Illustration 1 : Trajet de la voie pyramidale

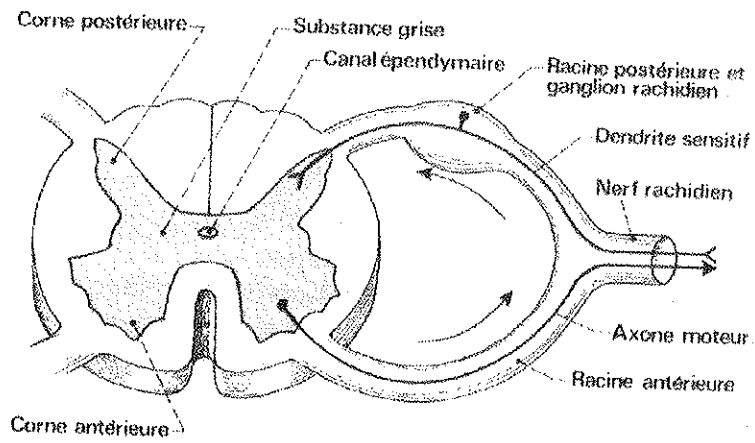


Illustration 2 : coupe de la moelle épinière



Illustration 3 : Main de singe au cours d'une SLA évoluant depuis plusieurs mois

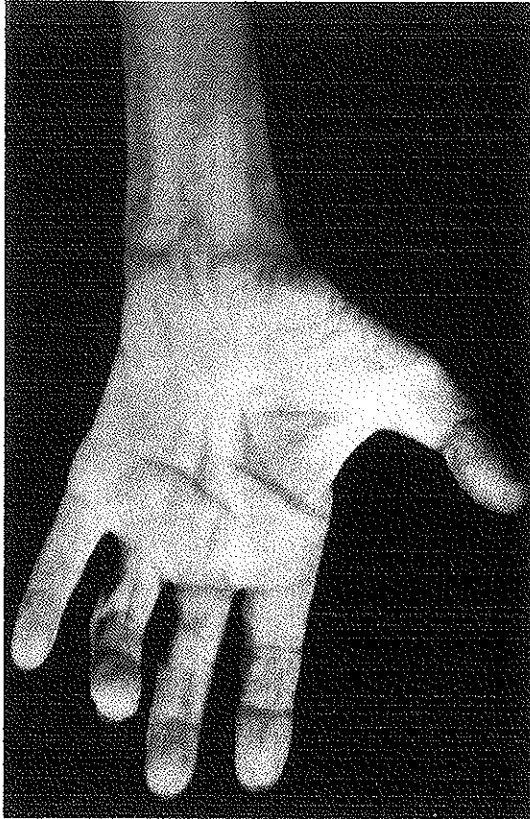


Illustration 4 : Main en aspect de griffe au cours d'une SLA très évoluée

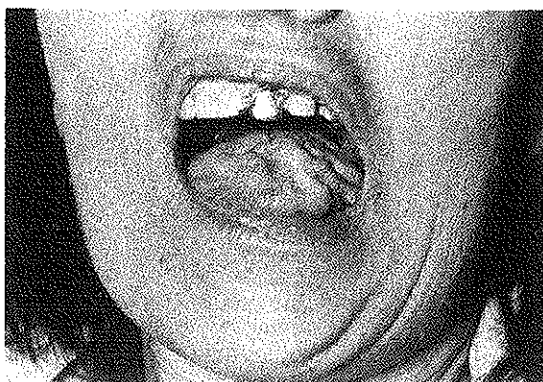


Illustration 5 : Atrophie de la langue par paralysie complète au cours d'une SLA

D/ EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Il n'existe pas encore d'examens complémentaires permettant d'affirmer le diagnostic de SLA qui est donc essentiellement clinique. Il n'existe pas de marqueurs biologiques spécifiques de la SLA. Le diagnostic de SLA est généralement aisé sur les seules données cliniques et évolutives. Néanmoins, il est indispensable de pratiquer un certain nombre d'examens qui permettent, en dehors du diagnostic, de juger du profil évolutif et de suivre les effets des thérapeutiques.

Le diagnostic clinique repose sur :

- des critères positifs : la présence de symptômes et de signes en faveur d'une atteinte du motoneurone central et du motoneurone périphérique
- des critères négatifs : l'absence de troubles associés : pas de signes sensitifs, cérébelleux, vestibulaires, végétatifs
- des critères évolutifs : la progression des troubles sur une période de 12 mois.

Pour affirmer le diagnostic, un certain nombre d'examens peuvent s'avérer utiles.

I/ L'électromyogramme : (5)

Les principaux critères électrophysiologiques de l'atteinte motoneuronale dans la SLA sont:

(52)

- une dénervation dans au moins trois territoires
- une dénervation non systématisée à une racine ou à un nerf

- des vitesses de conduction sensitives normales

L'examen électromyographique est indispensable pour le diagnostic de maladie du motoneurone. Il n'existe pas de signes électriques pathognomoniques pour ce type d'affection, mais un ensemble d'arguments qui permettent d'évoquer une lésion localisée aux motoneurones.

- **examen de détection à l'aiguille électrode :**

En détection à l'aide d'aiguilles électrodes concentriques, on examine les activités de repos et d'effort des muscles.

→ Au repos, la présence de *fasciculations* à l'examen est retrouvée de façon très fréquente, mais se n'est pas spécifique de la SLA.

Les potentiels d'action associés aux fasciculations ont les dimensions de ceux observés lors de la contraction volontaire. Ils peuvent être simples, diphasiques ou triphasiques, ou encore polyphasiques de longue durée.

L'étude en fibre unique montre que les fasciculations sont stables et faciles à recruter au cours de la phase précoce de la maladie et que, plus tardivement, elles sont volontiers instables, plus complexes et plus difficiles à recruter. Les fasciculations seraient d'origine proximale dans les phases précoces de la maladie et distales dans les phases plus tardives.

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

Ces fasciculations diminuent lorsque progresse la maladie et que les fibres musculaires perdent leur innervation.

On observe également des signes de *dénervation* (potentiels de fibrillation et potentiels lents de dénévation). Le plus souvent, ils sont peu fréquents au début de la maladie. Leur présence signale une poussée évolutive de la maladie.

—> A l'effort, le tracé recueilli est pauvre et reflète *la perte en unités motrices*.

Il existe cependant une *réinnervation collatérale* « sprouting » des fibres nerveuses, entraînant une augmentation de l'amplitude des potentiels d'unité motrice. On parle de « potentiels géants ». (Fig 1 et 2). Cela constitue un des traits caractéristiques des affections de la corne antérieure. La durée de ces potentiels est prolongée.

Assez rapidement, les unités motrices géantes disparaissent. Cette rapidité surpasse sans doute les capacités de réinnervation et rend compte de l'apparition de l'atrophie musculaire.

- **examens de stimulodétection** :

Les vitesses de conduction nerveuse motrice sont habituellement normales chez les patients atteints de SLA . Cependant lorsque l'atrophie musculaire est importante, la perte en fibres musculaires est rapide et considérable, et cela se traduit par une diminution de la vitesse de conduction.

Les vitesses de conduction sensitive sont normales, de même que l'amplitude des potentiels évoqués sensitifs.

Les latences distales motrices sont normales ou allongées, en particulier pour le nerf médian.

Il n'y a pas de bloc de conduction ou dispersion temporelle.

On distingue quatre stades dans l'évolution de la maladie :

- phase précoce : la force musculaire est normale et la densité en fibres est légèrement augmentée due à la réinnervation précoce.

- seconde phase : la force et la trophicité musculaires demeurent normales mais la densité en fibres est augmentée.

- troisième phase : le muscle est faible et l'atrophie musculaire présente, la densité en fibres est augmentée de façon importante. C'est la phase de décompensation précoce et de perte en unités motrices.

- dernier stade : le muscle est très faible et atrophié, la densité en fibres diminue et les blocages sont nombreux dans les rares unités motrices survivantes.

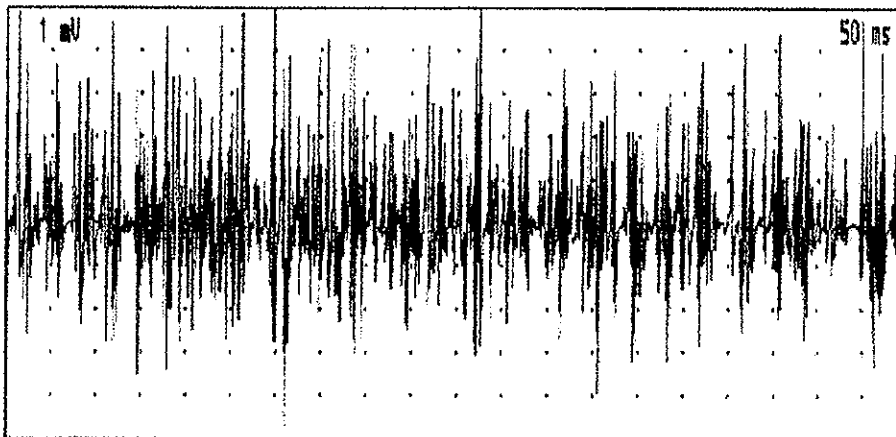


Fig 1 : tracé d'effort normal

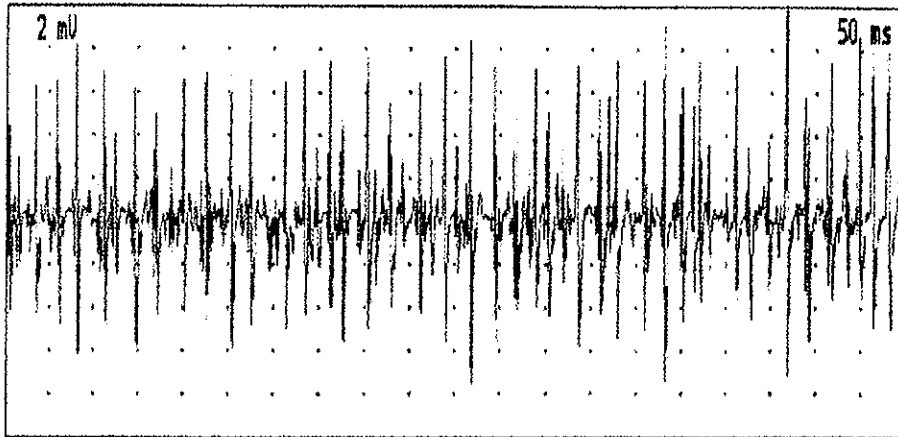


Fig 2 : tracé d'effort pauvre avec des potentiels géants

II/ La biologie :

Elle est habituellement normale. Néanmoins, une élévation discrète ou modérée de la créatine kinase sérique (CPK) est observée chez 35 à 100 % des patients. Cette augmentation est corrélée à la faiblesse et l'atrophie musculaire, mais pas à l'évolution ou à la durée de l'affection. (36)

III/ Liquide céphalo-rachidien :

Il est le plus souvent normal. Mais il a été décrit dans 39 % des cas, une hyperprotéinorachie supérieure à 0.75 g/l. Aucune affection intercurrente évidente n'explique cette anomalie chez ces patients. (14)

Un des mécanismes évoqués est une transsudation des protéines à travers la barrière sang/LCR. (33)

Des anomalies de certains acides aminés ont été mises en évidence dans le LCR de patients atteints de SLA, notamment acide glutamique, glycine, alanine, valine, ornithine. (65, 66, 67, 80)

IV/ Biopsie neuromusculaire :

Ce type d'examen n'est pas fait en routine, il est pratiqué pour éliminer d'autres diagnostics.

Dans la majorité des cas, le nerf sensitif est normal, ce qui, en présence d'un aspect de dénervation musculaire marquée, est un argument important pour le diagnostic. Les résultats de la biopsie musculaire confortent le diagnostic d'atteinte du motoneurone.

Les aspects habituellement rencontrés et les plus significatifs sont les suivants : on trouve des petites fibres angulées dans presque tous les cas, une atrophie des fibres de type I et II dans la plupart des cas et parfois une hypertrophie concernant généralement les fibres de type II ; enfin, un aspect fasciculaire des fibres est observé dans tous les cas. (5)

V/ Examen par imagerie :

Les IRM cérébrale et médullaire sont souvent pratiquées dans un but de diagnostic différentiel.

Elles permettent d'éliminer une lésion focale, en particulier de la moelle épinière.

Mais il est fréquent de constater des hypersignaux de la substance blanche correspondant aux voies corticospinales et des hypersignaux de la moelle. (81, 88, 84)

Une diminution de l'intensité du signal a été constatée dans le cortex moteur. (40)

L'examen spectroscopique des protons par résonance magnétique a montré des modifications du cortex moteur de patients atteints de SLA, notamment une réduction du N-acétylaspartate qui correspondrait à une perte motoneuronale dans cette région. (3)

VI/ EFR= Exploration de la Fonction Respiratoire :

L'EFR est utilisée pour suivre l'évolution de la maladie, et pour juger si une ventilation artificielle doit être proposée.

ETIOPATHOGENIE - PHYSIOPATHOLOGIE

La cause exacte de la SLA reste inconnue, bien que différentes théories, en particulier excitotoxique et radicalaire aient été avancées pour expliquer les mécanismes conduisant à la mort cellulaire. (5, 24)

I/ Etiopathogénie :

1°/ Hypothèse virale :

C'est la plus ancienne et celle la plus souvent évoquée, sans doute en raison des analogies avec l'atteinte des motoneurones de la corne antérieure observée dans la poliomyélite. Mais les recherches faites dans ce sens se sont avérées décevantes sinon négatives. Aucun anticorps ou virus n'a été découvert après culture de tissus nerveux ou dans le sérum et le liquide céphalorachidien de patients atteints de SLA. Des tentatives de transmission à l'animal se sont avérées négative. (5)

Récemment, il a été montré que des séquences d'acide nucléique d'entérovirus étaient présentes dans la moelle de patients porteurs d'une SLA sporadique.

Pour cela, une technique particulière a été utilisée : RT-IS-PCR directe (reverse transcriptase-in situ- réaction de polymérisation en chaine). Cette étude a porté sur 17 patients atteints de SLA et 29 patients sans atteinte des motoneurones.

Il a été retrouvé des séquences d'entérovirus dans 88.3 % des patients atteints de SLA contre 3.4 % du groupe témoin.

Si ces résultats se confirment, on peut entrevoir de nouvelles pistes concernant l'étiopathogénie, qui pourraient nous orienter vers un traitement. (2)

2°/ Rôle des métaux :

Le rôle du plomb a été soulevé par plusieurs auteurs. Le taux de plomb dans le plasma et dans les cornes antérieures de patients atteints de SLA serait significativement plus élevé que chez des sujets témoins, mais il n'y aurait aucune différence significative dans les muscles. (17, 43) Certains auteurs trouvèrent une augmentation de la concentration en sélénium et une diminution de celle en manganèse dans le sang de personnes atteintes de SLA.

Une augmentation de la concentration en sélénium et une diminution de celle en manganèse dans le sang ont été retrouvées. (58)

Le rôle des métaux dans la SLA demeure actuellement très hypothétique et n'est probablement pas, s'il existe, déterminant.

3°/ Hypothèse hormonale :

Il existe peu d'arguments convaincants en faveur d'une hypothèse hormonale dans la SLA. Weiner (89) avait émis l'hypothèse que, dans la SLA, les récepteurs aux androgènes des motoneurones étaient non fonctionnels, entraînant ainsi une impossibilité de répondre à une variété d'agression, y compris la dégénérescence axonale.

Le rôle de la thyroïde a également été avancé, mais les explorations thyroïdiennes se sont avérées être négatives. (41)

4°/ Hypothèses biochimiques :

a) Atteinte primitive du motoneurone :

Bradley et Krasin (6) émettent l'hypothèse que, dans la SLA, l'anomalie primitive serait une accumulation d'ADN anormal. Cet ADN anormal, inclus dans le corps cellulaire du motoneurone, serait incapable d'entreprendre les transcriptions normales. L'ADN anormal serait le résultat d'un déficit d'une isoenzyme de la réparation enzymatique de l'ADN.

b) Rôle des récepteurs et des neuromédiateurs :

L'activité acétylcholinestérasique plasmatique des patients atteints de SLA serait presque le double de celle trouvée chez des sujets témoins (6). Il a été noté une réduction importante des récepteurs muscariniques et à la glycine dans la SLA, en corrélation étroite avec le degré de la perte neuronale. (90)

c) Rôle du muscle ou hypothèse myogénique :

La dégénérescence du motoneurone pourrait être due à une défaillance des cellules musculaires à libérer une hormone neurotrophique motrice appropriée. Cela entraînerait une détérioration des fonctions des cellules de la corne antérieure.

Il a été également émis l'idée que la dégénérescence motoneuronale proviendrait d'une anomalie du signal périphérique (muscle).

d) Blocage du transport axonal :

L'accumulation de neurofilaments (substance intervenant dans le transport axonal) entraînerait la disparition de leur fonction et ce blocage serait responsable de la mort du motoneurone.

II/ Physiopathologie :

Sans pour autant éliminer les hypothèses virales et toxiques, la physiopathologie de la SLA repose aujourd'hui sur des hypothèses qui ont reçu quelques confirmations et permettent ainsi de mieux appréhender les mécanismes responsables de la perte neuronale.

Il est d'ailleurs probable que plusieurs mécanismes puissent agir en commun ou successivement. On retiendra plus particulièrement 4 mécanismes :

- l'excitotoxicité, principalement due au glutamate
- le rôle des radicaux libres et de la SOD
- les anomalies du cytosquelette, le rôle des neurofilaments
- l'auto-immunité

1°/ Excitotoxicité :

C'est l'hypothèse qui a reçu le plus de confirmations. Le glutamate, acide aminé neuromédiateur excitateur du système nerveux, intervient dans de nombreuses fonctions neurologiques comme le tonus musculaire, la motricité mais aussi les facultés cognitives.

Lorsqu'il est en excès, le glutamate joue un rôle fondamental dans le processus de la mort neuronale. (48)

- transmission glutamatergique normale : (Fig 1)

Dans les conditions normales, le glutamate est libéré par la terminaison axonale, en réponse à une dépolarisation induite par l'entrée de sodium au niveau des canaux sodiques voltage-dépendants pré-synaptiques .

La dépolarisation post-synaptique résulte de deux mécanismes, d'une part, une entrée de sodium par les canaux sodiques post-synaptiques et, d'autre part, une entrée de calcium par les canaux calciques voltage-dépendants et les canaux calciques récepteurs-dépendants glutamatergiques. Le glutamate en excès est transporté et recapté par les cellules gliales et les neurones où il est dégradé.

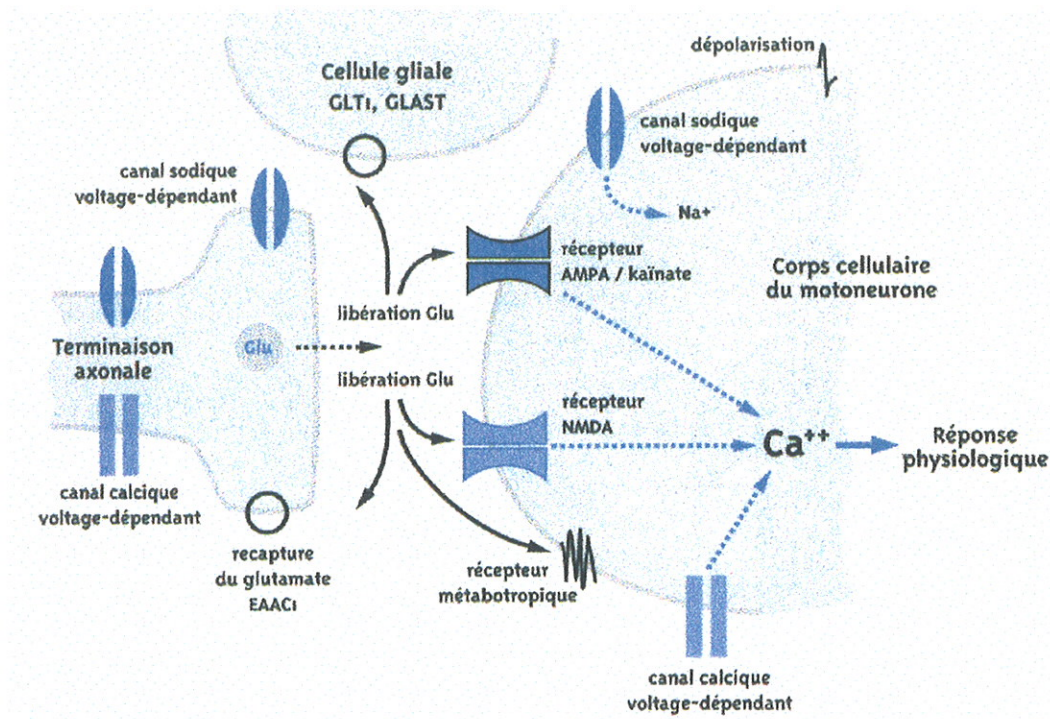
- récepteurs glutamatergiques :

- récepteurs métabotropiques couplés à la protéine G qui agissent par l'intermédiaire de seconds messagers. Ils ne semblent pas impliqués dans les mécanismes d'excitotoxicité (48)
- récepteurs ionotropiques NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-D-aspartate)/ kaïnate qui sont, eux, impliqués dans les phénomènes excitotoxiques.

- systèmes de transport du glutamate :

Trois protéines-transporteuses ont pu être isolées : (78)

- EAAC1 (spécifique des neurones)
- GLT1 (spécifique de la glie)
- GLAST (spécifique de la glie)



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

Fig 1 : Transmission glutamatergique

- excitotoxicité et mort neuronale :

Dans certaines conditions, le glutamate s'accumule dans la fente synaptique et déclenche une stimulation excessive des récepteurs NMDA et AMPA/kainate.

L'activation anormale de ces récepteurs induit une entrée importante d'ions sodiques et calciques dans la cellule. La dépolarisation qui en résulte active à son tour les canaux calciques voltage-dépendants accentuant et étendant encore la dépolarisation qui devient alors excessive.

Les conséquences délétères (Fig 2 et 3) de cette dépolarisation et de la surcharge calcique (gonflement osmotique, exocytose du glutamate présynaptique dans la fente synaptique, déficit énergétique, activation des lipases et protéases membranaires, formation de radicaux libres...) aboutissent à la mort cellulaire (théorie excitotoxique).

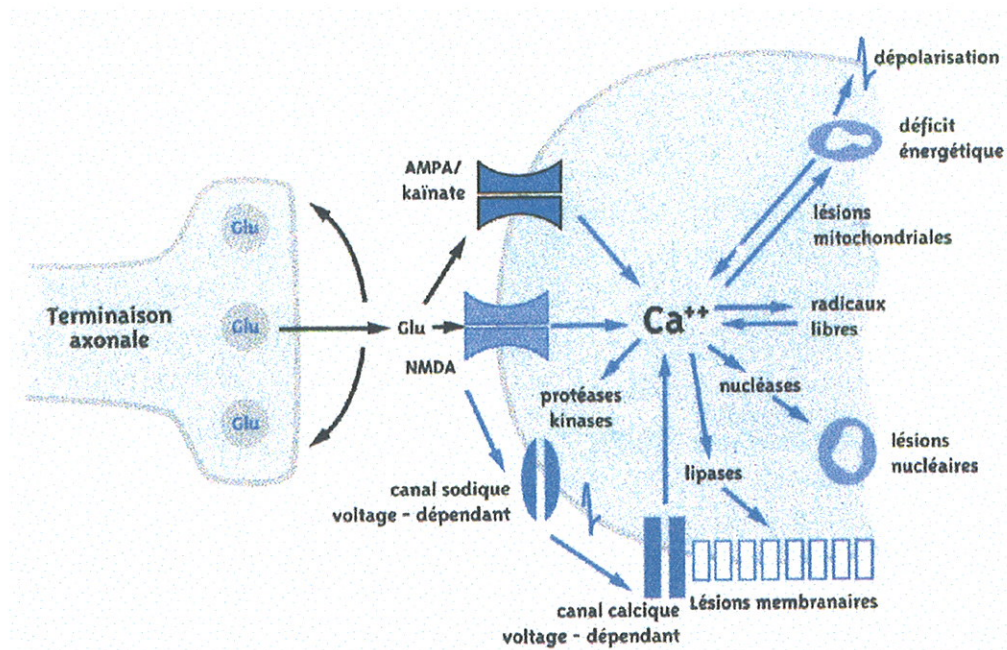


Fig 2 : Mécanisme de l'excitotoxicité

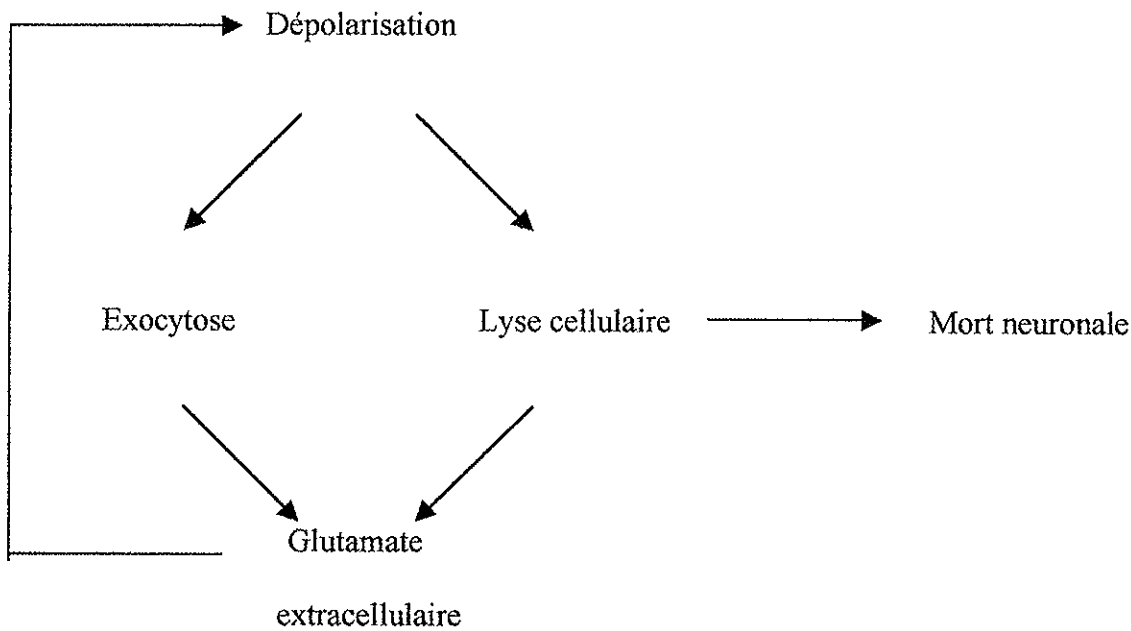


Fig 3 : Boucle glutamatergique

- données en faveur de la théorie excitotoxique dans la SLA :

S'il n'y a pas de preuve directe d'un mécanisme excitotoxique dans l'étiologie de la SLA, il existe des arguments indirects chez les patients et le rôle potentiel des excitotoxines exogènes suscite aussi beaucoup d'intérêt.

- rôle des excitotoxines exogènes : (39)

Certaines toxines contenues dans les aliments sont des agonistes des récepteurs au glutamate et entraînent une dégénérescence des motoneurones chez l'homme et l'animal.

→ Le pois chiche renferme une excitotoxine (la BOAA b-oxalyl-amino-L-alanine), excitatrice des récepteurs AMPA .

→ La noix de cycade renferme une toxine (la BMAA b-N-méthyl-amino-L-alanine), agoniste des récepteurs NMDA.

- arguments chez les patients atteints de SLA :

→ certaines études (78) rapportent des taux de glutamate plasmatiques et dans le LCR augmentés avec des taux tissulaires diminués.

Ces éléments plaident en faveur d'un trouble du métabolisme du glutamate conduisant à une répartition anormale du rapport glutamate extracellulaire/intracellulaire au profit d'un accroissement du glutamate extracellulaire libre capable d'exciter les récepteurs.

→ il existe une diminution très significative de la recapture du glutamate (78). L'utilisation d'anticorps spécifiques des différents transporteurs du glutamate a montré que ce phénomène était lié à un déficit de la GLT1, protéine gliale spécifique de transport du glutamate. Cette anomalie a été mise en évidence au niveau des régions motrices uniquement affectées par la SLA. L'incubation in vitro de cultures de motoneurones de rat avec un inhibiteur de la recapture du glutamate entraîne la mort des neurones moteurs.

Cette toxicité peut être prévenue par l'addition d'antagoniste des récepteurs AMPA ou d'inhibiteur de la libération de glutamate mais pas par celle d'antagonistes NMDA. (rappel : les récepteurs NMDA permettent tous l'entrée de calcium, alors que seuls les récepteurs AMPA présents dans les motoneurones sont perméables aux ions calciques).

→ L'exposition de cultures de motoneurones corticaux de rat au LCR de patients atteints de SLA induit une dégénérescence neuronale qui peut être bloquée par les antagonistes AMPA et en partie par le riluzole. (18)

Ainsi, le LCR des patients atteints de SLA pourrait contenir un facteur neurotoxique spécifique, de type AMPA/kainate, susceptible de jouer un rôle dans la dégénérescence des neurones moteurs.

2°/ Stress oxydatif et SOD (superoxyde dismutase) :

Cette hypothèse fait appel à une mutation génétique et/ou au stress oxydatif.

Dans 20 % des SLA familiales, on retrouve sur le chromosome 21 une mutation du gène codant une enzyme, la SOD cuivre/zinc, qui intervient dans le métabolisme des radicaux libres et de l'acide nitrique.

Plusieurs formes de mutations ont été observées. Elles peuvent s'accompagner, soit d'une diminution de l'activité de l'enzyme, soit d'un fonctionnement anormal en activant la nitration des protéines, source d'anomalie du cytosquelette du motoneurone et de la sensibilité de la cellule motrice au stress oxydatif.

3°/ Anomalie du cytosquelette – neurofilaments :

La présence d'anomalies importantes des neurofilaments dans les neurones moteurs de patients atteints de SLA a été bien établie. (38)

4°/ Hypothèse immunologique :

L'étude des groupes tissulaires a donné des résultats quelques peu contradictoires. Les traitements immunosuppresseurs n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans la SLA.

PRISE EN CHARGE DES MALADES

INTRODUCTION

La Sclérose Latérale Amyotrophique reste trop souvent entachée dans l'esprit des gens d'une réputation d'affection chronique, rapidement évolutive, sans traitement possible.

Cette réputation entraîne trop souvent une réaction d'abandon.

Or la prise en charge de ces patients doit être mise en place le plus tôt possible, de manière à améliorer leur qualité de vie. Elle doit être progressive et coordonnée.

On distingue - une prise en charge médicamenteuse avec un traitement spécifique par le Riluzole (antiglutamatergique) et un traitement symptomatique.

- une prise en charge non médicamenteuse: appareillages, soutien psychologique, des aides à domicile...

La prise en charge repose sur trois grands principes:

- ne pas séparer le patient de son entourage
- informer le patient avant l'apparition des handicaps et discuter d'abord avec lui des solutions possibles
- organiser la prise en charge par un travail en équipe.

La base de la prise en charge est un dialogue progressif et de confiance.

A/ Le riluzole-RILUTEK®

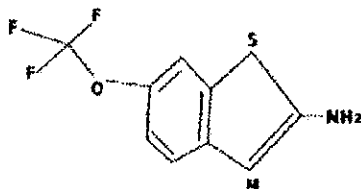
I/ Introduction : (72)

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

RILUTEK® appartient à la classe des benzothiazoles et possède des propriétés neuroprotectrices. Il agirait par inhibition des processus glutaminergiques.

Nom chimique = 2-amino-6-trifluorométhoxybenzothiazole

Formule développée:



Formule moléculaire: C₈H₅F₃N₂OS

Il se présente sous forme de comprimés pelliculés oblongs, de couleur blanche et Gravés « RPR202 » sur une des face et dosés à 50 mg de riluzole.

Il appartient à la liste I. AMM obtenue en 1996 par le Laboratoire Rhône-Poulenc.

II/ Mécanismes d'action :

1°/ Profil pharmacodynamique : effets neuroprotecteurs

Ils ont été mis en évidence chez l'animal et sur des modèles d'excitotoxicité in vitro et in vivo.

➤ Modèles animaux de SLA :

Le riluzole prolonge la survie des animaux dans le modèle de SLA familiale de souris transgénique exprimant une mutation de la superoxyde dismutase humaine. Chez la souris Mnd (atrophie des motoneurones périphériques d'origine génétique), le riluzole améliore la mobilité à la phase terminale de l'affection et préserve une partie des motoneurones lombaires. (69)

➤ Modèles d'excitotoxicité

- cultures de motoneurones de rat : le riluzole réduit les lésions cytotoxiques induites par le glutamate et par les inhibiteurs de la recapture du glutamate. (26, 79)

- cultures de neurones corticaux de rat : le riluzole réduit les lésions excitotoxiques induites par l'addition de LCR de patients atteints de SLA. (18, 19)

- coupes tissulaires hippocampiques de rat : le riluzole réduit les lésions excitotoxiques induites par le NMDA (N-méthyl-D-aspartate). (50)

- dans un modèle d'excitotoxicité directe chez le rat, le riluzole réduit la taille des lésions provoquées par l'injection striatale d'acide quinolinique (acide aminé excitateur). (87)

2°/ mécanismes d'action : (Fig 1)

Le mécanisme d'action exact de l'effet neuroprotecteur du riluzole est complexe et non totalement connu. Il fait intervenir, entre autres, 4 modes d'action non exclusifs entre eux.

- inactivation des canaux sodiques voltage/dépendants responsables de la dépolarisation neuronale. (A)

Le riluzole stabilise les canaux sodiques voltage-dépendants dans leur forme inactivée empêchant leur dépolarisation excessive.

- Inhibition de la libération présynaptique du glutamate. (B)
- Blocage non compétitif des récepteurs post-synaptiques au glutamate. (C). Le riluzole se fixe sur un site du récepteur au glutamate, différent du site où se fixe normalement le glutamate, induisant une modification de la configuration du récepteur qui ne pourra plus être activé par le glutamate.
- Activation d'un processus métabolique dépendant des protéines G post-synaptiques. (D). les protéines G sont des protéines membranaires couplées à un récepteur d'un neuromédiateur qui transmettent le message du récepteur à une protéine effectrice. L'administration d'une toxine inactivant les protéines G, empêche certains effets du riluzole. Ces données sont en faveur d'un rôle du riluzole sur les protéine G. mais on ne sait pas si ce processus concerne un récepteur particulier (glutamatergique ou autre) couplé à la protéine G.

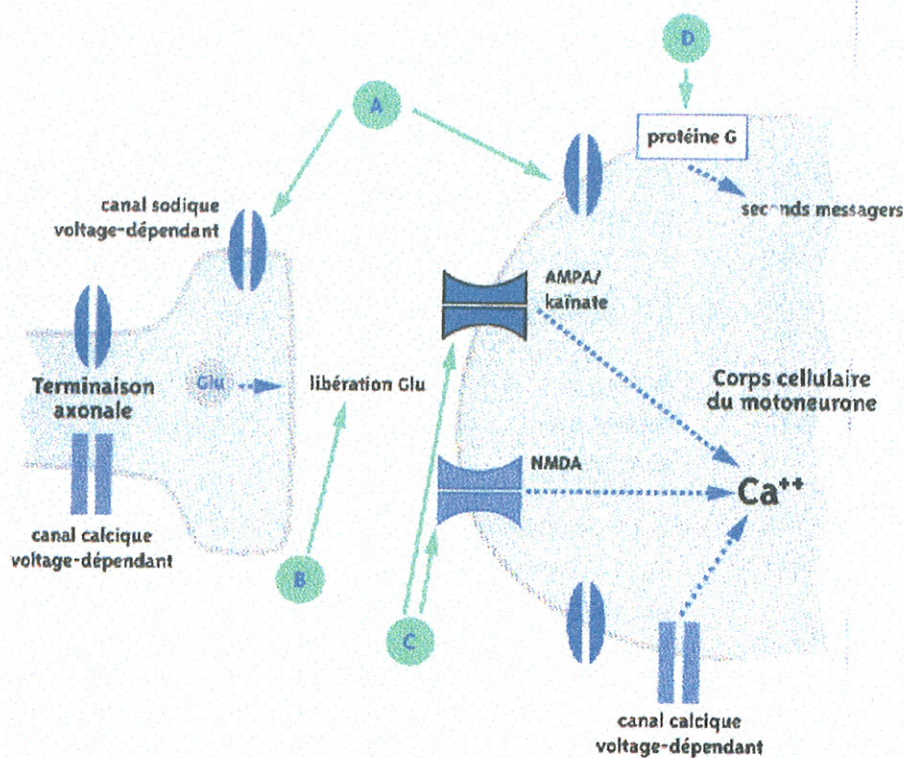


Fig 1 : Mécanismes d'action de riluzole

Le(s) mode(s) d'action exact(s) responsable(s) de l'effet thérapeutique de riluzole n'est (ne sont) pas encore parfaitement connu(s). En particulier, l'effet neuroprotecteur de riluzole, objectivé dans la SLA, ne peut être réduit à sa seule action anti-glutamate car certaines molécules interférant avec le métabolisme glutamatergique (dextrométorphan, lamotrigine) n'ont pas prouvé d'effet bénéfique dans la maladie. (19)

III/ Essais cliniques dans la SLA :

Trois études cliniques ont été conduites pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de riluzole chez les patients atteints de SLA.

Dans les trois cas, il s'agissait d'un essai en double aveugle, randomisé, stratifié, contrôlé contre placebo, réalisé chez des groupes parallèles de patients. Ceux-ci ont été répartis en deux groupes selon le site d'installation de la maladie (bulbaire ou au niveau des membres), car la localisation du premier symptôme de la SLA revêt une valeur pronostique. (Tableau 1)

1°/ 1^{ère} étude : évaluation du bénéfice du traitement par

riluzole (1)

Cette étude a été réalisée sur 155 patients (groupe riluzole=77 patients, groupe placebo=78 patients). La durée a été de 12 à 21 mois. La posologie de riluzole était de 100 mg/jour par voie orale (50 mg deux fois par jour).

Il s'agissait d'une étude multicentrique (7 centres en France et en Belgique) réalisée entre juin 1990 et mars 1992, dont l'investigateur principal a été le Pr V.Meininger.

➤ population étudiée :

Les patients inclus étaient âgés de 19 à 76 ans et présentaient une SLA définie ou probable datant de moins de cinq ans avec une capacité vitale respiratoire d'au moins 60 %.

Les critères de non inclusion étaient les suivants : trachéotomie effectuée ou prévisible, démence, troubles psychologiques majeurs, syndrome restrictif pulmonaire, troubles rénaux ou hépatiques significatifs. Les femmes enceintes ou allaitantes et les sujets prenant des médicaments potentiellement hépatotoxiques ont été exclus de l'étude.

➤ critères d'évaluation :

- critères principaux :

Le premier critère principal était la survie. La survie était définie comme étant le délai écoulé jusqu'au décès ou à la trachéotomie.

Le deuxième critère principal était constitué par les échelles d'évaluation fonctionnelle modifiées, bulbaires et des membres, de Norris.

- critères secondaires :

Ils comprennent l'échelle de testing musculaire manuel, les épreuves fonctionnelles respiratoires, des échelles visuelles analogiques portant sur quatre symptômes (fasciculations, crampes, raideurs et fatigue) et l'impression clinique globale. Ces critères sont moins objectifs et plus susceptibles de variations que la survie.

➤ Résultats :

Le taux de survie a différencié de façon statistiquement significative entre les deux groupes.

(Fig 1, Tableau 2)

A 12 mois, 58 % des patients du groupe placebo étaient en vie contre 74 % du groupe riluzole. A la fin de la période contre placebo, 37 % du groupe placebo étaient en vie contre 49 % du groupe riluzole.

La survie médiane a été respectivement de 449 et 532 jours dans les groupes placebo et riluzole.

Globalement, le traitement par riluzole a réduit la mortalité de 38.6 % à 12 mois et de 19.4 % à 21 mois (fin de la période contrôlée contre placebo), résultat à la fois cliniquement important et statistiquement significatif.

De façon inattendue, l'effet du traitement a été plus important dans les formes à début bulbaire que dans les formes à début au niveau des membres. (Tableau 1)

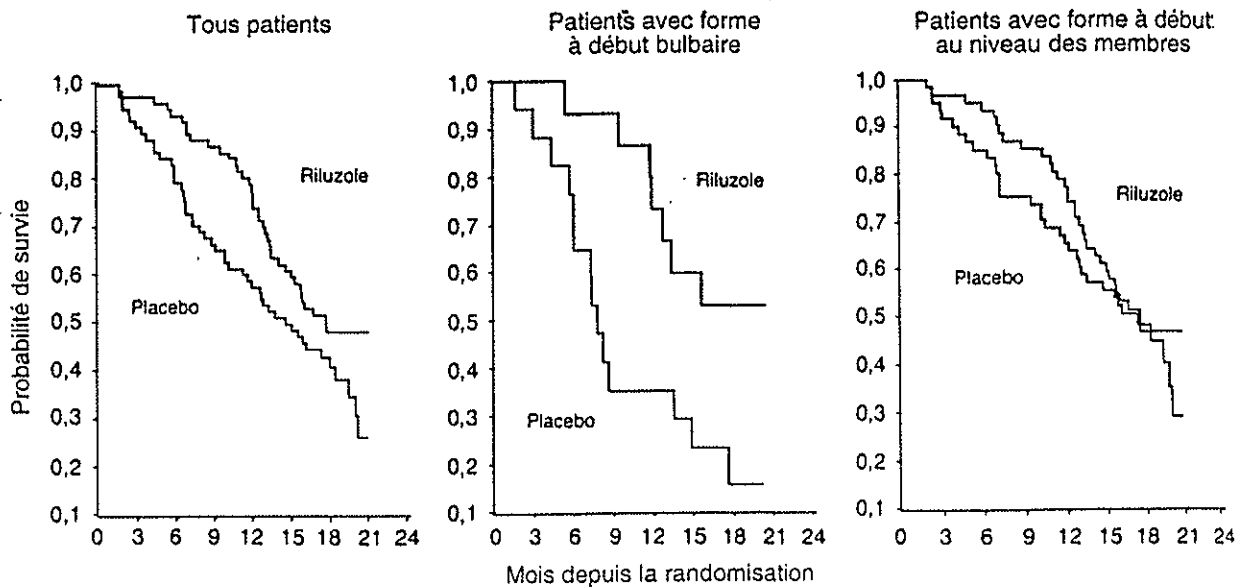


Fig 1 : courbes de survie

Dans la population totale (graphique de gauche), les courbes des deux groupes ont différé significativement à 12 mois ($p=0.014$) et à 21 mois ($p=0.046$). chez les patients atteints d'une forme à début bulbaire (graphique central), les courbes ont significativement différé à 12 mois ($p=0.014$) et à 21 mois ($p=0.013$). chez les patients atteints d'une forme à début au niveau des membres (graphique de droite), les courbes n'ont pas significativement différé à 12 ou 21 mois.

Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique en fonction du traitement attribué et du site de début de la maladie.*

CARACTÉRISTIQUE	DÉBUT AU NIVEAU DES MEMBRES		DÉBUT BULBAIRE		TOUS TRAITEMENTS		TOUS SITES DE DÉBUT	
	PLACEBO (N = 61)	RILUZOLE (N = 62)	PLACEBO (N = 17)	RILUZOLE (N = 15)	DÉBUT AU NIVEAU DES MEMBRES (N = 123)	DÉBUT BULBAIRE (N = 32)	PLACEBO (N = 78)	RILUZOLE (N = 77)
Sexe (M/F)	40/21	39/23	6/11	6/9	79/44	12/20	46/32	45/32
Âge (années)	56,6 ± 12	56,5 ± 10	63,3 ± 7	57,9 ± 10	56,6 ± 11	60,7 ± 9	58,1 ± 11	56,8 ± 11
Poids (kg)	65,7 ± 11	67,0 ± 13	63,1 ± 12	61,9 ± 13	66,3 ± 12	62,5 ± 12	65,1 ± 12	66,0 ± 12
Durée de la maladie (années)	2,4 ± 1,6	2,2 ± 1,6	1,6 ± 0,8	1,8 ± 1,5	2,3 ± 1,4 [†]	1,71 ± 1,1	2,3 ± 1,8	2,2 ± 1,7
CVF (fraction de la normale)	0,87 ± 0,23	0,95 ± 0,16	0,82 ± 0,21	0,76 ± 0,27	0,9 ± 0,2 [‡]	0,79 ± 0,23	0,86 ± 0,18	0,92 ± 0,17
Score fonctionnel périphérique	36,5 ± 16	39,0 ± 17	55,9 ± 7	53,0 ± 10	37,8 ± 16 [‡]	54,6 ± 9	40,8 ± 16	41,7 ± 16
Score fonctionnel bulbaire	34,6 ± 6	33,9 ± 7	14,1 ± 7	17,7 ± 10	34,2 ± 7 [‡]	15,8 ± 8	30,1 ± 11	30,7 ± 10
Score de test musculaire	75,5 ± 20	79,5 ± 17	92,3 ± 13	95,9 ± 11	77,5 ± 18 [‡]	94 ± 12	79,1 ± 19	82,7 ± 17
Échelle de raideur (mm)	34 ± 32	33 ± 34	26 ± 35	37 ± 32	34 ± 32	31 ± 32	32 ± 33	34 ± 33
Échelle de fatigue (mm)	57 ± 29	59 ± 28	43 ± 31	48 ± 27	58 ± 28 [‡]	45 ± 28	54 ± 29	57 ± 28
Échelle de sévérité ICG	4,4 ± 0,8	4,3 ± 0,8	4,0 ± 0,8	3,9 ± 1,2	4,3 ± 0,8 [‡]	3,9 ± 0,9	4,3 ± 0,9	4,2 ± 0,9

Les valeurs suivies du signe ± sont des moyennes ± ET. La significativité statistique a été calculée par une analyse de variance incluant le groupe de traitement, le site de début de la maladie et l'interaction de ces deux facteurs. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement et aucune interaction entre le traitement et le site de début n'a été décelée. La comparaison des formes de début de la maladie a donné les résultats attendus. CVF = capacité vitale forcée ; ICG = impression clinique globale.

[†] < 0,05 pour la comparaison aux valeurs des patients atteints d'une forme à début bulbaire recevant l'un ou l'autre traitement, par test bilatéral.

Tableau 2. Risque relatif de décès ou de trachéotomie durant la période d'étude, en fonction du traitement attribué et des variables pronostiques mesurées à l'entrée.*

VARIABLES	À 12 MOIS		À LA FIN DE L'ÉTUDE	
	RISQUE RELATIF (IC 95 %)	VALEUR DE P	RISQUE RELATIF (IC 95 %)	VALEUR DE P
Groupe riluzole (comparativement au groupe placebo)	0,43 (0,24-0,77)	0,005	0,66 (0,42-1,02)	0,058
Capacité vitale forcée (par 10 % de la valeur normale)	0,77 (0,66-0,90)	0,001	0,76 (0,67-0,86)	< 0,001
Âge (par 10 ans)	1,44 (1,06-1,95)	0,02	1,54 (1,23-1,91)	< 0,001
Ancienneté de la maladie (par année)	0,82 (0,65-1,03)	0,09	0,82 (0,68-0,98)	0,03
Score fonctionnel bulbaire (par 3 points) †	0,77 (0,68-0,86)	< 0,001	0,82 (0,75-0,90)	< 0,001
Échelle de raideur (par 10 mm) ‡	0,87 (0,78-0,96)	0,006	0,90 (0,83-0,97)	0,01
Échelle de fatigue (par 10 mm) ‡	1,21 (1,07-1,37)	0,002	1,14 (1,04-1,24)	0,007

* Risques relatifs et intervalles de confiance (IC) à 95 % associés aux variables liées à la survie. Ces paramètres ont été déterminés à l'aide d'un modèle de régression des risques proportionnels de Cox avec stratification selon le site de début de la maladie. Pour chaque variable, le risque relatif a été calculé après ajustement pour les autres covariables indiquées. Les valeurs de p ont été déterminées par le test du χ^2 de Wald et indiquent la significativité de la contribution de la variable au modèle. Les risques relatifs représentent le risque de décès ou de trachéotomie au cours de la période considérée, avec incrément de la variable par l'unité indiquée.

† Le score maximal pour la fonction bulbaire est de 39 points : 3 points correspondent à une fonction normale pour un item de l'échelle.

‡ Les scores de fatigue et de raideur ont été mesurés par une échelle visuelle analogique sur laquelle les valeurs allaient de 0 à 100 mm.

La détérioration de chacun des scores fonctionnels a été plus lente dans le groupe riluzole que dans le groupe placebo, mais seule la différence du score de test musculaire a été statistiquement significative (p=0,028). (Fig 2)

Placebo = Rilutek =

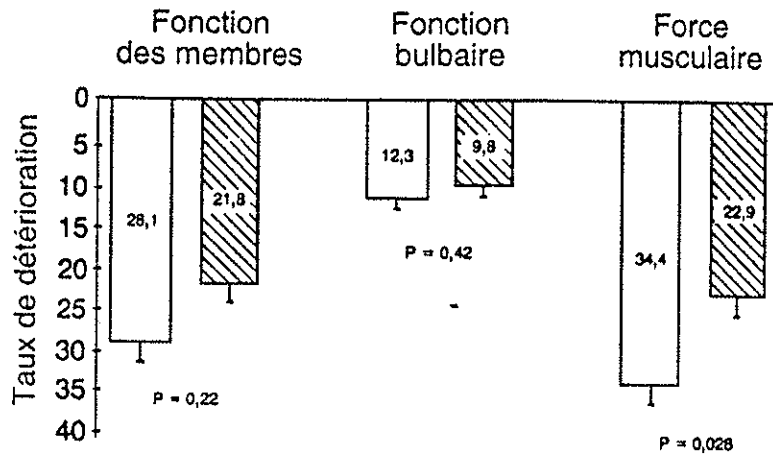


Fig 2 : taux de détérioration de chacun des scores fonctionnels

2^o/ 2^{ème} étude : étude dose/réponse : (44, 10)

Elle a porté sur 959 patients (forme à début bulbaire=295, forme à début au niveau des membres=664) recrutés par 31 centres en Europe et en Amérique du Nord. Les données ont été analysées à 12 et 18 mois. Cette étude, réalisée entre décembre 1992 et février 1995, a été destinée à évaluer le rapport bénéfice/risque de riluzole à la dose de 50, 100 ou 200 mg/jour (25,50 ou 100 mg deux fois par jour).

➤ **Méthodologie :**

Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les mêmes que dans l'étude précédente.

Le critère principal d'évaluation était constitué par la survie définie de la manière suivante : patient vivant, non intubé pour ventilation mécanique assistée et non trachéotomisé.

Les critères secondaires d'évaluation comportaient les échelles d'évaluation fonctionnelle modifiées, bulbaire et des membres, de Norris et les autres critères secondaires de l'étude précédente.

➤ Résultats : (Fig 3)

RILUTEK* à la dose de 100 mg/jour (groupe riluzole=236 patients, groupe placebo=242 patients) a permis une amélioration statistiquement significative de la survie à 12 et 18 mois par rapport au placebo.

A 12 mois, la survie était de 73.6 % dans le groupe riluzole contre 62.7 % dans le groupe placebo.

A 18 mois, l'effet bénéfique de riluzole était maintenu : survie de 56.8 % contre 50.4 % sous placebo.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre riluzole à la dose de 50 mg/j et le placebo et l'effet de riluzole à la dose de 200 mg/j a été comparable à l'effet observé avec 100 mg/j.

Il n'a pas été mis en évidence d'action significative du traitement sur les échelles fonctionnelles ou le testing musculaire.

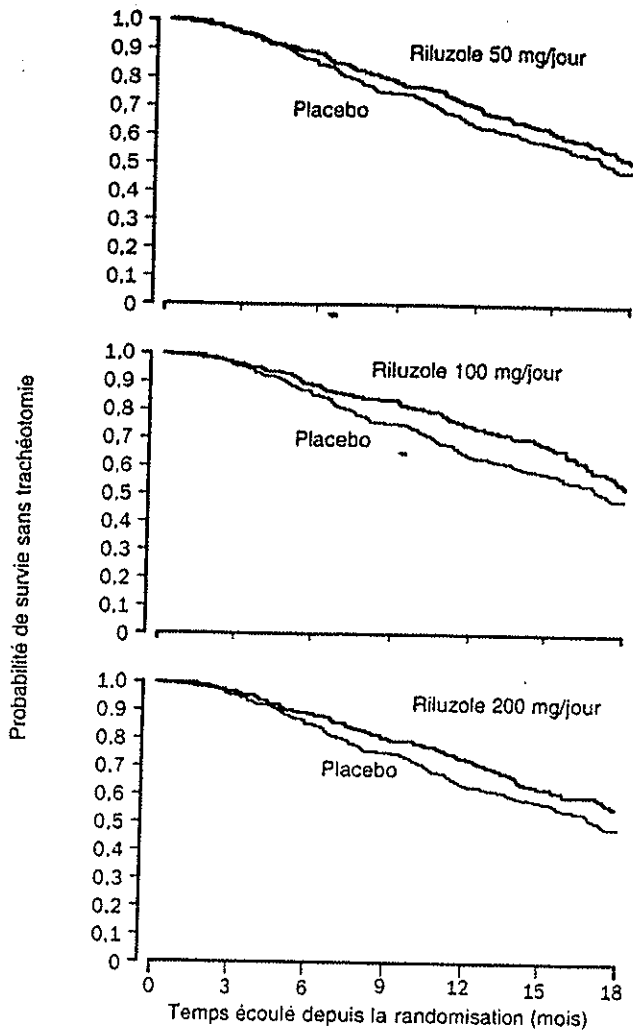


Fig 3 : courbe de survie

➤ Analyse complémentaire :

Une analyse a été réalisée, au cours de cette étude, afin d'évaluer le temps de transition d'un stade donné, par lequel le patient serait passé à un temps quelconque de l'étude, vers un stade plus avancé.

Une classification qui distingue 5 états de santé (léger, modéré, sévère, terminal, décès) a été utilisée pour analyser la progression de la maladie.

Les résultats suggèrent que les malades traités par riluzole ont passé plus de temps que les malades du groupe placebo dans les états de santé précoces (stades 1 et 2), états pendant lesquels les patients conservent une autonomie et une qualité de vie supérieures à celles des stades plus avancés (stades 3 et 4).

3^o/ 3^{ème} étude : étude d'une population à un stade avancé de la

maladie (72)

Cette étude a été réalisée chez des patients à haut risque : sujets âgés de plus de 75 ans et/ou ayant une maladie datant de plus de 5 ans et/ou ayant une capacité vitale respiratoire inférieure à 60 %.

Seulement 168 patients ont été inclus. Ce faible nombre de malades n'a pas permis d'atteindre la puissance statistique nécessaire. Ils ont reçu 100 mg/jour de riluzole ou un placebo pendant 18 mois.

Dans cette population, la durée de survie et les fonctions motrices n'ont pas été significativement différentes entre les groupes riluzole et le groupe placebo.

IV/ Tolérance : (10, 44)

RILUTEK est globalement bien toléré. Les principaux effets indésirables rapportés sont une asthénie, des nausées (moindres lorsque le traitement est pris au cours des repas) et une élévation des transaminases hépatiques le plus souvent transitoire et réversible. (Tableau 3)

Une élévation de l'ALAT (alanine amino transférase) au delà de 3 fois la limite supérieure de la normale a été observée chez environ 11 % des patients traités par riluzole contre 4.2 % des patients sous placebo. Cette augmentation est en générale apparue dans les trois premiers mois de traitement. Elle a été le plus souvent transitoire. Le pourcentage de patients, chez qui une élévation de l'ALAT supérieure à 5 fois la normale a conduit à l'arrêt du traitement, est resté faible. Une surveillance régulière des transaminases est à effectuer au cours du

traitement par riluzole. les ALAT doivent être dosées tous les mois pendant trois premiers mois, puis tous les trois mois.

Parmi les 5000 patients environ ayant reçu du riluzole pour une SLA, il y a eu 3 cas de neutropénie sévère.

Riluzole est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante, dans les maladies hépatiques, et en cas d'allergie au produit.

Effets indésirables	Riluzole 100 mg/jour (N=395)	Placebo (N=406)
Asthénie	17,5%	11,3%
Nausées	14,2%	9,1%
Céphalées	6,8%	5,7%
Douleurs abdominales	5,1%	3,7%
Douleurs	4,8%	2,0%
Vomissements	3,8%	1,5%
Etourdissements	3,3%	2,2%
Tachycardie	3,0%	1,5%
Somnolence	2,0%	1,0%
Paresthésies péri-buccales	1,3%	0,0%

Tableau 3 : Pourcentage de patients ayant rapporté un effet pour lequel l'incidence est supérieure d'au moins 1 % au placebo.

V/ Propriétés pharmacocinétiques :

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

L'absorption est rapide par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 60 à 90 minutes. La biodisponibilité est de 60 %.

La prise alimentaire riche en graisses ralentissant l'absorption, il paraît donc conseillé d'administrer les comprimés à distance des repas.

Le riluzole se distribue dans tout l'organisme et traverse la barrière hémato-encéphalique. La liaison aux protéines plasmatiques est de 97 %.

Il est métabolisé en dérivés phénoliques et uréido.

Sa demi-vie est de 9 à 15 heures. Il est principalement éliminé dans les urines.

VI/ Modalités de prescription et de délivrance :

Le traitement ne peut être initié que par des praticiens spécialisés expérimentés dans la prise en charge des maladies du motoneurones les neurologues sont les spécialistes qui ont en France cette compétence, tant pour le diagnostic que pour la réévaluation régulière de l'évolution de la maladie. La commission d 'AMM a donc décidé que RILUTEK[®] devra être prescrit en France dans le cadre d'une prescription restreinte, en le soumettant à une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en neurologie.

Le renouvellement et le suivi biologique pourra être fait par tout praticien. Le patient devra présenter au pharmacien l'ordonnance initiale émanant du neurologue et la nouvelle ordonnance.

Après un an de traitement, le pharmacien ne pourra continuer à délivrer RILUTEK® que sur présentation d'une nouvelle ordonnance émanant d'un neurologue.

VII/ Conclusion :

RILUTEK® est le premier produit à avoir démontré un bénéfice, en terme de survie, chez des patients atteints de SLA. Ce traitement permet d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de SLA. Du fait qu'il est bien toléré et qu'il a des effets prouvés sur la maladie, il améliore la sensation de bien-être psychologique.

Il représente donc une avancée thérapeutique importante dans le domaine de la neurologie et fait entrevoir de réels espoirs dans le combat mené pour lutter contre cette maladie aujourd'hui encore fatale



B/ TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

La SLA est une maladie chronique et invalidante. La dégénérescence des motoneurones dans le cortex, le bulbe et la corne antérieure de la moelle épinière induit l'apparition de signes d'atteinte du premier motoneurone qui sont une spasticité et des signes pseudobulbaires associés à des signes d'atteinte du motoneurone spinal (crampes, fasciculations) et/ou bulbaire (hypersalivation, laryngospasme).

L'évolution clinique est marquée le plus souvent par l'apparition de signes moins spécifiques comme des douleurs, une fatigue, une constipation, des troubles du sommeil, une anxiété et une dépression.

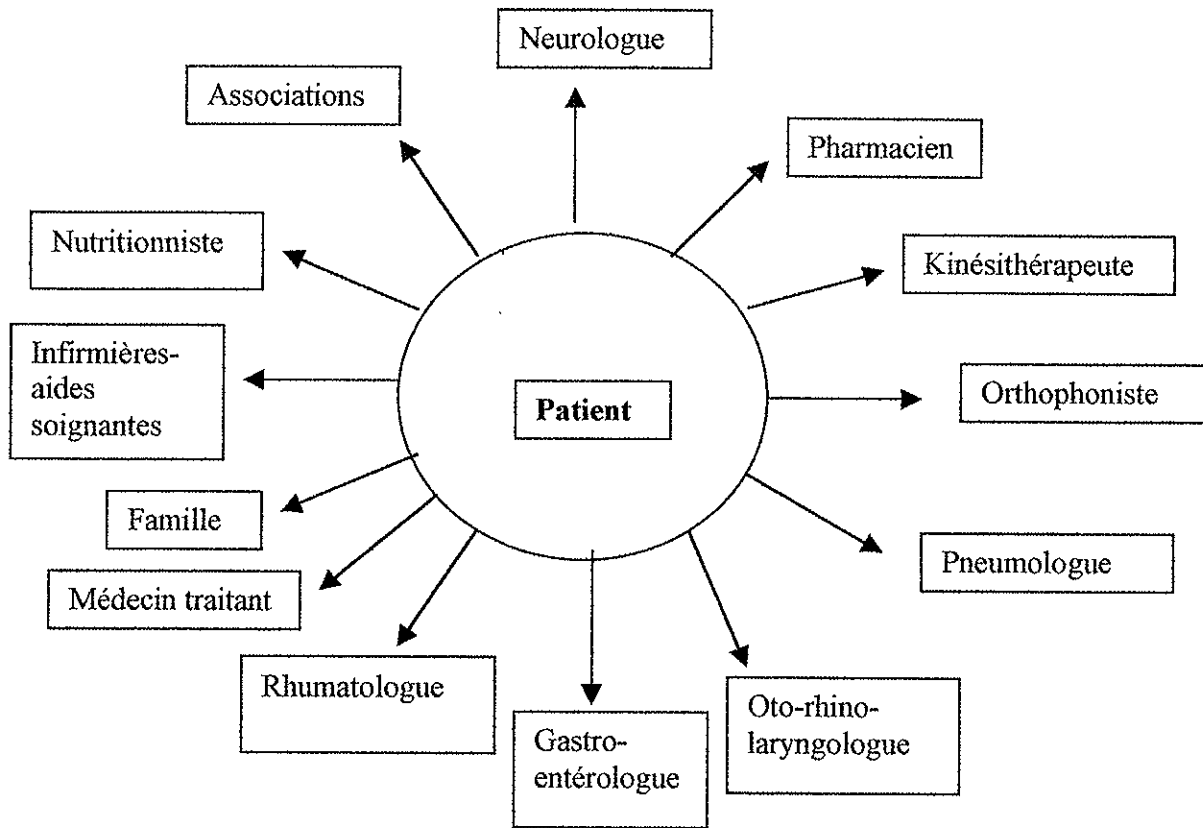
La prise en charge symptomatique des patients est essentielle et repose sur des traitements médicamenteux et physiques. (61)

Cette prise en charge améliore la qualité de vie des malades.

Les handicaps s'installent progressivement et sont accessibles à une prise en charge, et à des appareillages. Il est essentiel de suivre très régulièrement l'évolution de la maladie, et de traiter les différents troubles dès leur apparition.

Un soutien psychologique pour le malade et son entourage est fortement conseillé.

I/ Les différents intervenants dans la prise en charge :



Le traitement symptomatique doit être expliqué au patient, à la famille et aux intervenants.

Il doit être mis en place précocement, et réévalué pour l'adapter en fonction de l'évolution de la maladie.

II/ Traitements des différents symptômes: (voir fiches thérapeutiques)

1°/ Signes d'atteinte du premier motoneurone :

➤ Spasticité :

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

Le traitement médicamenteux repose essentiellement sur l'utilisation de 3 molécules :

- **les benzodiazépines** = diazépam/ VALIUM®

clonazépam/ RIVOTRIL®

- **le dantrolène**/ DANTRIUM®

- **le baclofène**/ LIORESAL®

Leur mode d'action pharmacologique est différent. Les benzodiazépines se fixent sur un site spécifique du récepteur GABA (acide gamma amino butyrique: acide aminé inhibiteur) au niveau de la moelle, dont l'activation conduit à une hyperpolarisation neuronale. Elle module l'ouverture du canal chlore. La posologie initiale est faible de l'ordre de 2 mg trois fois par jour pour le diazépam et de cinq gouttes (0.5 mg) trois fois par jour pour le clonazépam. L'augmentation de la posologie se fait progressivement en raison du risque de sédation. Le risque d'hypoventilation n'est observé qu'en cas de syndrome restrictif pulmonaire important. Le baclofène est un agoniste GABAergique dont l'action antispastique est également médullaire. La posologie initiale est de 5 mg trois fois par jour avec une augmentation progressive jusqu'à 30 à 75 mg par jour répartie en trois prises. L'association de diazépam et de baclofène est synergique et permet de réduire les posologies de chaque molécule. Les effets indésirables du baclofène sont une fatigue, une sédation, des troubles gastro-intestinaux, une insomnie, des céphalées, une hypotension et un tremblement. L'arrêt doit être progressif pour éviter des hallucinations et des crises comitiales.

Le dantrolène, myorelaxant, supprime la libération de calcium du réticulum sarcoplasmique. Il induit une fatigabilité proportionnelle à son effet antispastique, ce qui explique pourquoi il

reste peu utilisé dans la SLA. La dose initiale est de 25 mg deux fois par jour jusqu'à une posologie quotidienne de 100 mg par jour.

Ces différents médicaments antipastiques sont en règle générale associés à des mesures physiques telles que des séances d'étirement passif des membres impliqués, plusieurs fois par jour.

➤ Signes pseudobulbaires :

La labilité émotionnelle est caractérisée par des accès incontrôlés de rire et de pleurs spasmodiques. Ces symptômes peuvent générer des difficultés relationnelles avec l'entourage. Ils sont souvent associés à une dysphasie, une dysarthrie et une hypersalivation.

Chez quelques patients, l'**amitriptyline** (LAROXYL[®], ELAVIL[®]) à posologie de 50 à 150 mg par jour peut améliorer la labilité émotionnelle. L'amitriptyline est un antidépresseur imipraminique, thymoanaleptique, sédatif, anxiolytique. Son mécanisme d'action est multiple : effet noradrénergique, effet sérotoninergique, effet anticholinergique, effet alpha adrénergique à forte dose. Les effets secondaires sont essentiellement des effets atropiniques : bouche sèche, tachycardie, constipation, mydriase et augmentation de la pression intra-oculaire, mais également une hypotension orthostatique et une sédation.

Le **carbonate de lithium** (TERALITHE[®]), est un thymorégulateur, à faible dose (300 mg deux fois par jour), il inhibe au niveau central la libération de noradrénaline et augmente son recaptage. Il accroît la synthèse de la sérotonine. Il inhibe l'activation de l'adénylate-cyclase et modifie les concentrations en acides gamma aminobutyrique et glutamique. Mais il entraîne nausées, vomissements, hypothyroïdie, oedèmes avec prise de poids.

La **lévodopa** (SINEMET®), précurseur de la dopamine (effet anticholinergique), de 25 à 100 mg trois fois par jour peut être une thérapeutique alternative (85). Elle a une action sédatrice.

2°/ Signes d'atteinte du deuxième motoneurone :

➤ Crampes :

Elles sont fréquentes surtout pour les formes à début spinal et seraient liées à un dysfonctionnement des interneurons GABAergiques (62). Elles sont présentes au niveau des membres mais aussi sur la poitrine simulant une angine de poitrine, voire sur l'abdomen simulant une cholécystite. En première intention, il est recommandé de mettre en œuvre **des techniques de kinésithérapie** (étirements, compresses chaudes au moment du coucher).

Les traitements médicamenteux reposent sur l'utilisation du **benzoate de quinine** (HEXAQUINE®) à une posologie de trois comprimés par jour. Elle a une action curarisante et antitétanique modérée sur le muscle strié. Elle augmente la période réfractaire et diminue l'excitabilité de la plaque motrice.

Certains anticonvulsivants, comme **la phénytoïne** (DIHYDAN®) à 300 mg par jour, **la carbamazépine** (TEGRETOL) 200 mg trois fois par jour et le **diazépam** (VALIUM®) 2 à 10 mg trois fois par jour peuvent améliorer ce symptôme. Ces molécules augmentent le seuil d'excitabilité des cellules nerveuses, par modification de la perméabilité.

➤ Fasciculations :

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

➤ Pseudo-hypersialorrhée :

Elle est présente précocement en cas d'atteinte bulbaire. Elle n'est pas liée à une hyperproduction de salive mais à l'atonie des muscles de la face, à l'impossibilité de déglutir et à une modification de sa consistance.

Dans un premier temps, elle oblige le patient à utiliser de manière permanente un mouchoir, ce qui peut entraîner une irritation cutanée péri-orale.

Dans un second temps, l'impact psychologique devient important. L'accumulation de sécrétions oropharyngées est responsable de toux et de laryngospasme.

Certains traitements peuvent être proposés dont l'efficacité n'est que partielle. L'aspiration mécanique des sécrétions peut être réalisée à l'aide d'un matériel portable fourni par les associations d'assistance respiratoire à domicile. Par ailleurs, certaines molécules permettent de réduire le flux salivaire. Ce sont en premier lieu les antidépresseurs tricycliques, tels que **l'amytriptiline** (LAROXYL[®], ELAVIL[®]), **la clomipramine** (ANAFRANIL[®]) à une posologie de 25 à 100 mg par jour. Pour ces molécules, il existe un risque d'hypotension orthostatique et de sédation.

D'autres médicaments à action anticholinergique sont également efficaces tels que **l'atropine N-oxyde** (GENATROPINE®) en solution buvable de 10 à 20 gouttes trois fois par jour, **l'oxybutynine** (DITROPAN®) 2 à 3 comprimés par jour et la scopolamine (SCOPODERM TTS®, 0.5 mg patch rétroauriculaire tous les trois jours), malheureusement retirée du marché.

La diphénydramine (NAUTAMINE®), la triprolidine (ACTIFED®), antihistaminiques H₁, sont des alternatives thérapeutiques qui sont gênantes du fait de leur risque sédatif. Les anti-H₁ agissent sur les glandes exocrines, et suppriment les sécrétions salivaires provoquées par l'histamine.

Les bêta-bloquants pourraient être une alternative thérapeutique intéressante permettant de réduire la production de salive épaisse. (60)

L'utilisation de méthodes chirurgicales telle que la section des nerfs tympaniques, de même que l'irradiation des glandes parotides ont été rapportées dans la littérature comme dernier recours. L'emploi de la toxine botulique pourrait être une méthode moins invasive qui demande à être évaluée. (11)

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

L'utilisation **d'anéthotrithione** (SULFARLEM S25®) a un effet mineur. Il s'agit d'un substitut salivaire.

➤ Laryngospasme :

Le laryngospasme peut être déclenché par plusieurs facteurs, tels que la fumée de cigarette, des odeurs fortes, des alcools forts, des aliments épicés et la déglutition de liquides ou de salive. La régression spontanée du laryngospasme doit être expliquée au patient.

Des mesures simples telles que la respiration par le nez, la tête étant penchée en avant, le menton placé sur le sternum peuvent suffire.

Des traitements **antiacides** sont souvent prescrits pour réduire le risque de reflux gastro-oesophagien (cimétidine, ranitidine = anti-histaminiques H₂, qui inhibent les sécrétions gastriques induite par l'histamine) et sont associés à des **anticholinergiques** par voie orale (LAROXYL®).

➤ La dysphonie et la dysphagie : (22)

La dysphonie peut être améliorée par de l'orthophonie. La dysphagie au cours de cette affection conduit à une altération de l'état nutritionnel. La prévalence de la dénutrition dans la SLA est de 20 à 55 %. La dénutrition est due d'une part à la diminution des apports caloriques et d'autre part à un hypermétabolisme.

La principale cause de la diminution des apports correspond aux troubles de la déglutition. Ils sont toujours présents à un moment ou à un autre de la maladie, et sont précoces dans la forme à début bulbaire. Ils se traduisent par une paralysie labio-glosso-pharyngée qui gêne la parole et la déglutition, une atrophie de la langue avec fasciculations, une parésie du voile du palais. Tout ceci conduit à une diminution des apports et/ou un allongement de la durée des repas par peur de fausse route, qui s'aggravent au fur et à mesure que la maladie évolue. Ces troubles peuvent être améliorés par des exercices d'orthophonie dont le but est une

rééducation au niveau de la déglutition. Des poudres épaississantes de type Magic-Mix[®], Nutilis[®], des suppléments hypercaloriques (flans, crèmes Forticreme[®]...) sont également utilisées.

La baisse des entrées caloriques est aussi due par ailleurs à des troubles digestifs (constipation, troubles de la sécrétion salivaire) et des troubles psychologiques.

La dénutrition peut, si la déglutition le permet, être efficacement corrigée par des suppléments diététiques hypercaloriques et hyperazotés de consistance adaptée. Il existe à l'heure actuelle une grande variété de produits (exemple : boissons aux fruits Ensini[®], boissons lactées Fortimel[®], Cubitan[®]).

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

Lorsque la nutrition per os devient très difficile voire impossible, il faut envisager une nutrition entérale. Plusieurs techniques :

- gastrostomie percutanée endoscopique, utilisée en première intention;
- sonde naso-gastrique, mais la tolérance physique et psychique est moins bonne;
- jéjunostomie, avec moins de reflux que la gastrostomie mais elle nécessite un geste chirurgical avec une anesthésie générale.

L'intérêt est une optimisation des apports hydriques et protéino-énergétiques, une diminution des risques de fausse route, une amélioration de la qualité de vie.

Un apport de morphine, destiné à réduire la sensation de faim et de soif, est utilisé lorsque la nutrition entérale n'est pas acceptée.

➤ Les troubles respiratoires :

Ce sont les symptômes les plus difficiles à aborder. Avant de prendre la décision d'une éventuelle assistance respiratoire, il est possible d'utiliser, dès l'apparition des premiers signes respiratoires, des thérapeutiques adjuvantes (théophilline retard, bêta 2-stimulant : terbutaline/ BRICANYL®), à action bronchodilatatrice par relâchement des fibres musculaires lisses. Toute surinfection doit être traitée précocement.

3°/ Signes généraux :

➤ Douleurs :

Bien que les symptômes sensitifs soient absents chez la plupart des patients, la douleur est assez fréquente surtout en cas d'atteinte prédominante du premier motoneurone. La fatigue et la spasticité peuvent conduire à une immobilisation des articulations, en particulier de l'épaule, responsable de capsulite rétractile, de bursite et de tendinite. La difficulté à changer de position chez les patients tétraplégiques peut induire une hyperpression douloureuse sur la peau, les os et les articulations. La douleur peut affecter également le cou, le dos et les membres. Elle est décrite de façon variable par les patients comme une sensation de décharge électrique, de brûlure ou de douleur diffuse. En cas de douleur articulaire, le traitement majeur est la kinésithérapie. La mobilisation passive des membres permet de prévenir les contractures. Le traitement médicamenteux repose sur l'utilisation **des antalgiques** de niveau 1 (des anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou 2 (dextropropoxyphène). En cas de douleurs par déafférentation, certains **anticonvulsivants** (phénytoïne, carbamazépine, clonazépan) et certains **antidépresseurs tricycliques** (amitriptyline, nortriptyline) ont une efficacité

relativement rapide en quelques jours (13). En cas d'échec de tous ces traitements, il est possible d'avoir recours **aux antalgiques de niveau 3 (opiacés)**. Les Américains utilisent la méthadone en raison de sa longue durée d'action, de son coût peu élevé, de son efficacité comparable à la morphine et en phase terminale, ils utilisent des patchs de fentanyl tous les deux ou trois jours. En France, le recours à la buprénorphine (TEMGESIC®) et le chlorhydrate de morphine est le plus fréquent. La codéine s'avère parfois efficace.

Les antalgiques augmentent le seuil de perception de la douleur.

➤ Troubles trophiques, phlébite :

Les troubles trophiques sont fréquents. Il s'agit d'oedèmes, d'acrodynies et d'acrocyanose. En revanche, les escarres sont absentes. L'explication est la mise en évidence d'un épaissement du derme secondaire à une accumulation de matériel amorphe (42). Les oedèmes deviennent importants quand les déficits sont marqués alors que les acrodynies peuvent être rapportées par les patients avant l'apparition du déficit neurogène.

Les oedèmes sont améliorés par le drainage lymphatique. Les traitements médicamenteux sont inefficaces. L'acrocyanose reste également sans traitement. Il est par contre très important de rechercher une phlébothrombose des membres inférieurs, surtout en cas de spasticité importante. Une prévention par **héparine de bas poids moléculaire** doit être systématiquement prescrite chez ces patients afin d'éviter une embolie pulmonaire qui représente encore entre 10 et 20 % des causes de décès.

➤ Fatigue :

La fatigue est fréquente dans cette pathologie. Il faut rappeler aux patients que l'effort musculaire induit une hyperactivité des motoneurones survivants et peut ainsi aggraver le déficit neurogène. (82)

Le traitement repose sur l'organisation des activités quotidiennes de manière à éviter une surcharge de travail musculaire. Certaines molécules peuvent améliorer de façon temporaire l'asthénie. Il s'agit de **la pyridostigmine (MESTINON®)**, anticholinestérasique qui inhibe l'acétylcholinestérase, enzyme qui dégrade l'acétylcholine ce qui conduit à une augmentation de la concentration d'acétylcholine au niveau de la fente synaptique. **L'amantadine (MANTADIX®)**, agoniste dopaminergique est relativement efficace.

➤ Troubles du sommeil :

Les causes des troubles du sommeil (insomnie, réveils nocturnes) sont multiples (syndrome d'apnée du sommeil, mouvements anormaux des membres, anxiété et dépression) et doivent être identifiées avant tout traitement. (37)

Elles peuvent être analysées au mieux par une étude du sommeil. Si cette étude ne peut être réalisée, la mesure nocturne de l'oxymétrie est utile. En cas d'apnée du sommeil d'origine centrale, le traitement repose sur **une ventilation non invasive** de type BIPAP (bimodal passive airway pressue: ce système agit sur la phase inspiratoire de la respiration). Les mouvements anormaux des membres peuvent être améliorés par la **L-Dopa (SINEMET®)** et **la codéine**.

➤ Constipation :

La constipation peut devenir le symptôme le plus gênant dans cette pathologie, responsable de douleurs abdominales, de nausées. Les causes sont liées à une diminution des apports hydriques, de la consommation de fruits ou de légumes, et de l'exercice physique. La constipation est de plus aggravée par les thérapeutiques anticholinergiques. Le traitement repose sur l'utilisation de **laxatifs** par voie orale (lactulose/DUPHALAC® ou de laxatifs par voie rectale (suppositoires à la glycérine). Le lactulose est un laxatif osmotique qui provoque une rétention de liquide conduisant à une augmentation de la masse et une diminution de la consistance des selles ce qui facilite ainsi le transit. La glycérine agit de la même manière mais elle stimule également la motricité rectale.

L'évacuation manuelle d'un fécalome peut être nécessaire évitant un syndrome occlusif.

➤ Anxiété et dépression :

L'annonce du diagnostic est un stress majeur, le plus souvent suivi d'anxiété et de dépression.

Le risque suicidaire doit être clairement abordé au cours des consultations. (30)

La prise en charge doit être précoce et consiste à développer une relation de soutien et d'information entre le patient et l'équipe soignante. Les **benzodiazépines** à longue durée d'action sont recommandées, car le risque de dépendance est moindre :

- chlordiazepoxide/ LIBRAX®

- clorazébate/ TRANXENE®

- diazépam/ VALIUM®

La posologie est répartie en plusieurs prises. Si les benzodiazépines sont mal tolérées, il est possible d'utiliser **la buspirone/ BUSPAR®**, anxiolytique agissant sur les systèmes sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique. Son efficacité thérapeutique est différée de 4 à 6 semaines et il est dépourvu d'action sédatrice. En cas de dépression, **les inhibiteurs de recapture de la sérotonine** sont utilisés en première intention en raison de l'absence d'effets anticholinergique, antihistaminergique, anti- α -adrénergique et cardiotoxique. Les effets indésirables les plus fréquents sont l'agitation et l'insomnie. Dans ce cas, il est utile de recourir à d'autres antidépresseurs plus sédatifs tels que **les antidépresseurs tricycliques**.

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

4°/ les appareillages :

➤ au niveau de la mobilité:

Les attelles au niveau des poignets ou des jambes sont utiles au début de la maladie. Des cannes ou déambulateurs permettent un déplacement du patient.

Le fauteuil roulant est toujours d'acceptation difficile, car il est le signe d'une aggravation. Il est toutefois nécessaire pour éviter la fatigue et les chutes, et pour maintenir l'intégrité sociale du patient.

➤ Au niveau respiratoire :

L'assistance respiratoire nécessite une parfaite entente entre le malade, l'entourage et le personnel médical. L'utilisation d'appareils à ventilation intermittente par pression négative peut servir à soulager les muscles diaphragmatiques et retarder l'usage de respirateurs à pression positive qui peuvent être utilisés de façon intermittente, notamment nocturne, avant d'envisager la trachéotomie et l'assistance ventilatoire permanente. La trachéotomie n'est pas un geste temporaire, et ne modifie pas le cours de la maladie. Elle est généralement mal acceptée par le malade qui peut la refuser, et dans ce cas il faudra mettre en place des soins palliatifs lors de difficultés respiratoires majeures. L'assistance respiratoire permanente à domicile nécessite la mise en place d'un système de soins complet, et d'une participation active de l'entourage.

➤ Au niveau de la communication :

Les ordinateurs, synthétiseurs vocaux, ardoises sont utilisées pour communiquer dans le cas de la perte de parole.

FICHES THERAPEUTIQUES

Signes cliniques	Classes thérapeutiques	DCI	Spécialités	Posologies	Remarques
<i>spasticité</i>	myorelaxant	diazépam	VALIUM	2 à 20 mg/jour en 3 prises	risque d'effet sédatif
		clonazépam	RIVOTRIL	0,5 à 4 mg/jour en 3 prises	risque d'effet sédatif
		dantrolène	DANTRIUM	25 à 100 mg/jour en 2 prises	
		baclofène	LIORESAL	5 à 75 mg/jour en 3 prises	
<i>labilité émotionnelle</i>	antidépresseur imipraminique	amitryptiline	LAROXYL, ELAVIL	50 à 150 mg/jour en 1 à 3 prises	risque d'effet atropinique
	thymo-régulateur	carbonate de lithium	TERALITHE	300 mg/jour en 2 prises aux repas	dosage rédulier de la lithémie
	antiparkinsonien	lévodopa	SINEMET	25 à 100 mg/jour en 3 prises	
<i>crampes</i>	décontracturant	benzoate de quinine	HEXAQUINE	3 comprimés par jour	
	anticonvulsivant	phénytoïne	DIHYDAN	300 mg/jour en 1 à 2 prises	surveillance NFS et plaquettes, apport d'acide folique et de vitamine D en cas d'utilisation prolongée
		carbamazépine	TEGRETOL	600 mg/ jour en 3 prises	bilan hépatique et hémogramme
		diazépam	VALIUM	2 à 10 mg/jour en 3 prises	
<i>fasciculations</i>	anxiolytique	lorazépam	TEMESTA	1 à 4 mg/jour en 1 à 3 prises	
<i>pseudo-hypersialor-rhée</i>	antidépresseur imipraminique	amitriptyline	LAROXYL, ELAVIL	25 à 100 mg/jour	risque d'hypotension orthostatique et sédation
		clomipramine	ANAFRANIL	25 à 100 mg/jour	risque d'hypotension orthostatique et sédation
	antispasmodique	atropine N-oxyde	GENATROPINE	10 à 20 gouttes 3 fois par jour	risque d'effet atropinique
		oxybutynine	DITROPAN	2 à 3 comprimés/jour en 2 ou 3 prises	risque d'effet atropinique

FICHES THERAPEUTIQUES

Signes cliniques	Classes thérapeutiques	DCI	Spécialités	Posologies	Remarques
<i>pseudo-hypersialorrhée</i>	antinaupathique antihistaminique H1	diphényldramine	NAUTAMINE	1 à 2 comprimés/jour	risque sédatif
	antihistaminique H1	triprolidine	ACTIFED	3 comprimés/jour en 3 prises	risque sédatif
	bêta-bloquant	PROPANOLOL	AVLOCARDYL	80 ou 160 mg/jour en 2 ou 3 prises	
<i>xérostomie</i>	substitut salivaire	anéthotrithione	SURFARLEM S25	3 comprimés/jour en 3 prises	
<i>laryngospasme</i>	antisécrétoire, antihistaminique H2	cimétidine	TAGAMET	800 mg/jour	inhibiteur enzymatique
		ranitidine	RANIPLEX	300 mg/jour	
	antidépresseur imipraminique	amitryptiline	LAROXYL	50 à 150 mg/jour en 1 à 3 prises	
<i>dénutrition</i>	suppléments diététiques hypercaloriques		FORTIMEL, CUBITAN...		
<i>troubles respiratoires</i>	bronchodilatateur	théophylline	THEOLAIR	700 mg/jour en 3 prises	
		terbutaline	BRICANYL	2 comprimés/jour en 2 prises	
<i>douleur</i>	antalgique palier 1	aspirine, paracétamol, ibuprofène	ASPEGIC EFFERALGAN NUREFLEX	jusqu'à 3 g/jour, 3 g/jour, 1,2 g/jour	ulcérrogène hépatotoxique ulcérrogène
	antalgique palier 2	dextropro- oxyphène	DIANTALVIC	jusqu'à 6/jour en 3 prises	risque d'hypoglycémie
	antalgique palier 3	morphine et ses dérivés (buprénorphine)	SKENAN LP, TEMGESIC	2 prises par jour 3 à 6 ampoules par jour	
	anticonvulsivant	phénytoïne	DIHYDAN	300 mg/jour en 1 à 2 prises	surveillance de la formule sanguine et des plaquettes, apport d'acide folique et de vitamine D en cas d' utilisation prolongée

FICHES THERAPEUTIQUES

Signes cliniques	Classes thérapeutiques	DCI	Spécialités	Posologies	Remarques
<i>douleur</i>	anticonvulsivant	carbamazépine	TEGRETOL	2 à 10 mg/jour en 3 prises	bilan hépatique et hémogramme
		clonazépam	RIVOTRIL	0,4 à 4 mg/jour en 3 prises	
	antidépresseur imipraminique	amitriptyline	LAROXYL	50 à 150 mg/jour en 1 à 3 prises	
<i>troubles trophiques</i>	anticoagulant	héparine de bas poids moléculaire	FRAXIPARINE FRAGMINE LOVENOX	100 UI /kg en SC 2 fois/jour	risque de thrombopénie
<i>fatigue</i>	anti - myasthénique	pyridostigmine	MESTINON	3 à 8 comprimés/jour en 3-4 prises	
	antiparkinsonien	amantadine	MANTADIX	200 mg/jour en 2 prises	
<i>constipation</i>	laxatif	lactulose	DUPHALAC	10 à 30 g/jour en 1 prise	
		suppositoire à la glycérine			
<i>anxiété</i>	anxiolytique	chlordiazépoxide	LIBRAX	2 à 4 comprimés/jours	risque de dépendance
		clorazébate	TRANXENE	10 à 15 mg/jour	risque de dépendance
		diazépam	VALIUM	5 à 20 mg/jour en 2-3 prises	risque de dépendance
		bupirone	BUSPAR	15 à 20 mg/jour en 3 prises	
<i>dépression</i>	antidépresseur serotoninergique	paroxétine	DEROXAT	20 mg/jour en 1 prise	
	antidépresseur imipraminique	amitriptyline	LAROXYL	25 à 150 mg/jour en 1 à 3 prises	

CAS CLINIQUES

Introduction :

Quatre personnes atteintes de SLA, ont été choisies pour illustrer cette thèse, parmi la base de données du service de Neurologie du CHU de LIMOGES.

Toutes les personnes incluses dans cette base de données sont atteintes de SLA, sont traitées par RILUTEK[®], et font l'objet d'un essai thérapeutique qui concerne un facteur neurotrophique.

Le choix des malades a été basé sur la forme clinique de début, ceci pour montrer l'hétérogénéité des signes cliniques au début de la maladie.

Ensuite, pour chacune de ces personnes, l'évolution de la maladie a été estimée régulièrement, à l'aide d'une échelle SANOFI (Annexe 4), qui est constituée de plusieurs parties:

- Echelle visuelle qui consiste à évaluer les fasciculations, les crampes, la raideur et la fatigue.
- Echelle de spasticité
- Echelle de force musculaire
- Echelle évaluant l'atteinte des membres
- Echelle évaluant l'atteinte bulbaire
- Echelle évaluant l'autonomie du malade dans la vie courante

1^{er} cas clinique : (Fiches cliniques)

Il s'agit de Madame G. L, née en 1935. Cette patiente présentait en juillet 1996, un déficit moteur d'installation progressive de la partie distale du membre supérieur droit avec des fasciculations et une hyper-réflexivité qui évoquaient fortement une SLA à début périphérique. L' électromyogramme montra des traces en faveur d' une atteinte de la corne antérieure. Il s'agissait uniquement d'une forme probable en l'absence d'atteinte à l'étage bulbaire. (voir annexe des critères de el escorial)

Cette patiente fut traitée par RILUTEK[®] à partir d' août 1996, puis par PROZAC[®] et XANAX[®] (antidépresseur) en raison d'un syndrome dépressif, et DIANTALVIC[®] (antalgique de palier 2) pour une douleur au niveau de l'épaule.

En mai 1997 son état s' aggrava. En plus du syndrome neurogène périphérique prédominant au niveau des deux membres supérieurs, apparut un syndrome bulbaire, qui se manifestait par une motilité de la langue diminuée, des difficultés pour souffler, et un amaigrissement.

En juin 1997, une nutrition entérale (NUTRISON ENERGY PLUS[®]) par gastrostomie fut mise en place, ainsi qu'un traitement laxatif par DUPHALAC[®].

En août 1997, un essai thérapeutique fut mis en place, il consistait à associer RILUTEK[®] à un facteur de croissance neurotrophique SANOFI.

En février 1998, la maladie atteignit les quatre membres et l'étage bulbaire. Une prise en charge par le kinésithérapeute et l'orthophoniste fut mise en place.

En novembre 1998, la patiente était tétraplégique, et un appareil d'aspiration des sécrétions salivaires lui fut prescrit.

Madame G.L décéda en août 1999, à la suite d'une hyperthermie brutale et d'épisodes de pauses respiratoires.

CHU DE LIMOGES

SERVICE DE NEUROLOGIE

CLINIQUE DE BASE

FICHE DE G

0150

Date naissance 09 03 1935

EDITION DU 21 January, 2000

Date diagnostic: 16 07 1996

Taille (en cm): 167

Poids initial 64

DEBUT DES TROUBLES

Date début 01 01 1996

LIEU

Bulbaire: Non Dysarthrie: Non Tr déglutition: Non Tr respiratoires: Non

Cou: Non

Respiratoire: Non

Périphériques: Oui { Membres supérieurs Ms gauche: Non Ms droit: Oui Ms bilatéral: Non
Membres inférieurs Mi gauche: Non Mi droit: Non Mi bilatéral: Non

Atypique: Non

Familiale: Non

Perdu de vue: DCD: Oui Date du décès: 26 08 1999 En rapport avec Sla: Non

Date dernières nouvelles: 26 08 1999 Durée d'évolution: entre début et dernières nouvelles 44 Mois

Cause du décès: DÉCÈS BRUTAL DANS 1 TABLEAU D'HYPERTHERMIE

Essais1: RL 402

Date début EC1: 06 08 1996

Essais2: LTS 3133 _ LTS 3069

Date début EC2:

Trachéotomie: Non Date t:

Gastrotomie: Oui Date g: 11 06 1997

Sonde gastrique: Non Date s:

Commentaires 1:

Commentaires 2:

CHU DE LIMOGES

Service DE NEUROLOGIE

EVOLUTION du BILAN CLINIQUE de

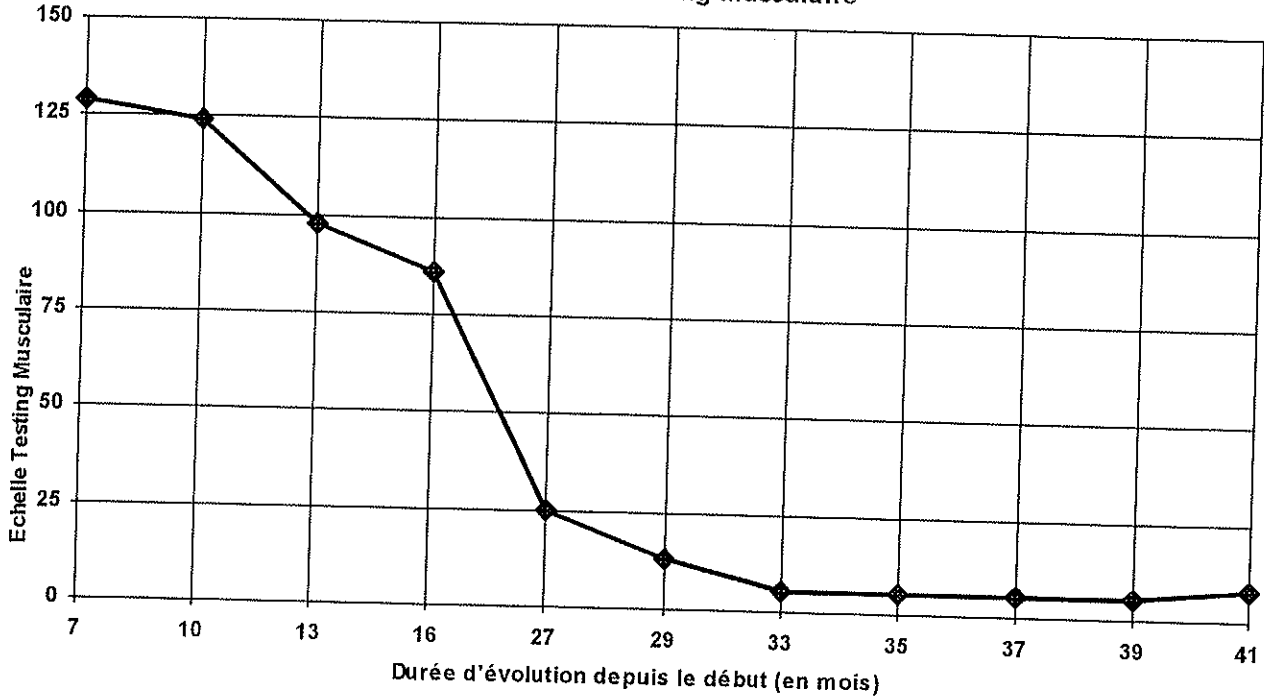
G

150

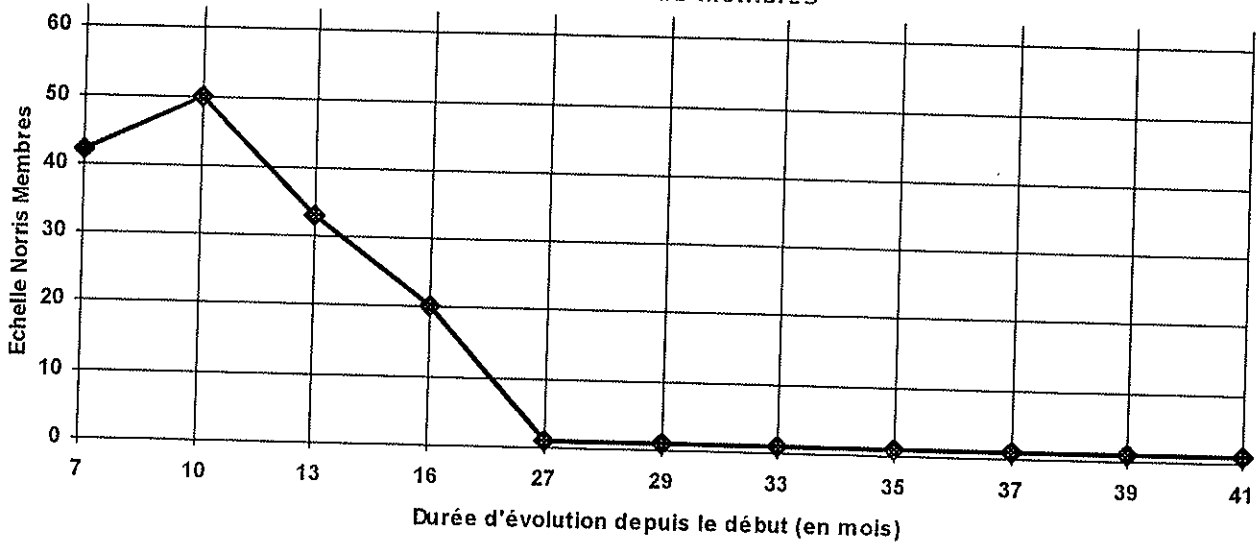
Date Examen	SLA	Définitive	Probable	Possible	Suspectée	Echelle des tests						Durée évolution en mois	ESSAIS Thérapeutiques
						Membres Supérieurs	Membres Inférieurs	Cou	Testing Musculaire	Testing Membres	Testing Bulbaire		
06 08 1996	Non	Oui	Non	Non	Non	55	64	10	129	42	39	7	RL 402
07 11 1996	Non	Oui	Non	Non	Non	51	63	10	124	50	39	10	RL 402
13 02 1997	Non	Oui	Non	Non	Non	35	53	10	98	13	39	13	RL 402
07 05 1997	Non	Oui	Non	Non	Non	29	47	10	86	20	28	16	RL 402
07 04 1998	Non	Oui	Non	Non	Non	0	18	7	25	1	7	6	LTS 3133
05 06 1998	Non	Oui	Non	Non	Non	0	8	5	13	1	7	29	LTS 3133
02 10 1998	Non	Oui	Non	Non	Non	0	0	5	5	1	6	33	LTS 3133
27 11 1998	Non	Oui	Non	Non	Non	0	0	5	5	1	2	35	LTS 3133
26 01 1999	Non	Oui	Non	Non	Non	0	0	5	5	1	2	37	LTS 3069
30 03 1999	Non	Oui	Non	Non	Non	0	0	5	5	1	2	39	LTS 3069
31 05 1999	Non	Oui	Non	Non	Non	0	3	5	8	1	2	41	LTS 3069

Evolution du Bilan Clinique de G

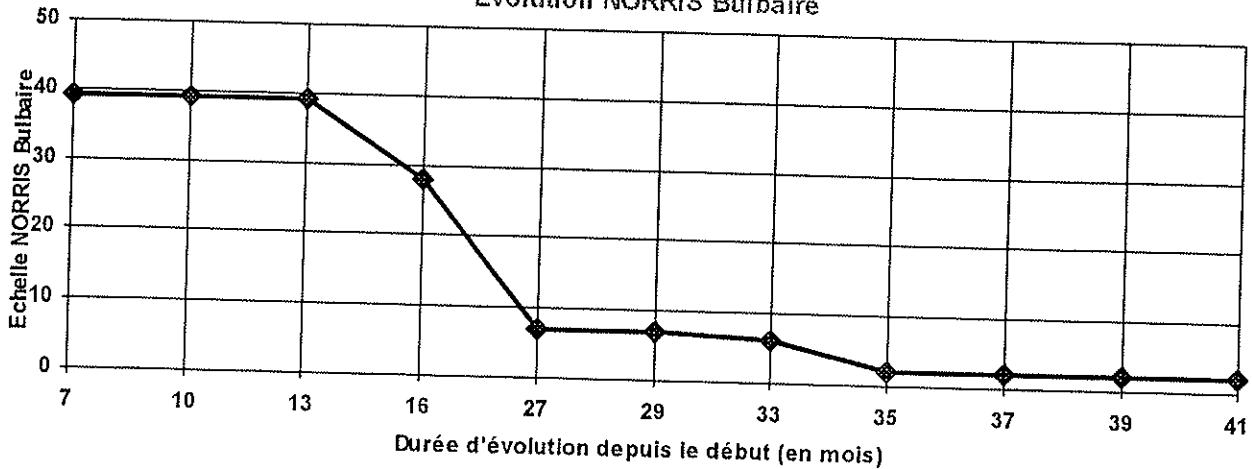
Evolution Testing Musculaire



Evolution NORRIS Membres



Evolution NORRIS Bulbaire



Date Examen :	28 06 1996	Date Examen :	29 06 1996	Date Examen :	06 08 1996	Date Examen :	06 02 1997	Date Examen :	28 05 1997		
EMG typique SLA:	Oui	EMG typique SLA:		EMG typique SLA:		EMG typique SLA:		EMG typique SLA:			
Blocs conduction cherchés:	Oui	Blocs conduction cherchés:		Blocs conduction cherchés:		Blocs conduction cherchés:		Blocs conduction cherchés:			
PEM anormaux:		PEM anormaux:		PEM anormaux:		PEM anormaux:		PEM anormaux:			
PES anormaux:		PES anormaux:		PES anormaux:		PES anormaux:		PES anormaux:			
Biopsie Neuro Muscul.:		Biopsie Neuro Muscul.:		Biopsie Neuro Muscul.:		Biopsie Neuro Muscul.:		Biopsie Neuro Muscul.:			
IRM et/ou TDM encéphale:		IRM et/ou TDM encéphale:		IRM et/ou TDM encéphale:		IRM et/ou TDM encéphale:		IRM et/ou TDM encéphale:			
IRM et/ou TDM moelle:		IRM et/ou TDM moelle:	Oui	IRM et/ou TDM moelle:		IRM et/ou TDM moelle:		IRM et/ou TDM moelle:			
CVL ml	%	CVL ml	%	CVL ml	3560	%	123	CVL ml	2320	%	56
CVF ml	%	CVF ml	%	CVF ml	3400	%	122	CVF ml	2570	%	
VEMS ml	%	VEMS ml	%	VEMS ml	2840	%	121	VEMS ml		%	
PF ml	%	PF ml	%	PF ml		%		PF ml		%	
Tiffeneau(%):		Tiffeneau(%):		Tiffeneau(%):	80			Tiffeneau(%):			
DEM(%):		DEM(%):		DEM(%):	111			DEM(%):			

2^{ème} cas clinique: (Fiches cliniques)

Il s'agit de Monsieur J. J-P, né en 1942. Le diagnostic de SLA fut posé en 1989. Le début de la maladie se traduisait par une maladresse au niveau de la pince pouce-index de la main droite.

En avril 1994, il fut mis en évidence un syndrome neurogène périphérique prédominant aux deux membres supérieurs de façon globale, associé à des signes d'atteinte neurogène périphérique bulbaire. Ces signes étaient marqués par une voix nasonnée, une hypersalivation, des difficultés d'élocution. Ce patient présentait des difficultés pour s'alimenter, ainsi qu'une altération des fonctions respiratoires. Il lui fut prescrit des séances de kinésithérapie respiratoire, et un fluidifiant bronchique.

En décembre 1994, son état pulmonaire s' était aggravé, un aérosol (SURBRONC[®], VENTOLINE[®]) fut ajouté au traitement.

Un traitement par RILUTEK[®] fut mis en place en septembre 1995.

En octobre 1997, cette personne bénéficia d'un traitement associant le RILUTEK à un facteur de croissance neuronale dans le cadre d'un essai thérapeutique

En avril 1998, une gastrostomie percutanée, ainsi qu'une oxygénothérapie furent mise en place.

L'état neurologique de Monsieur J. J-P reste relativement stable après plus de 10 ans d'évolution malgré une atteinte respiratoire sévère.

CHU DE LIMOGES

SERVICE DE NEUROLOGIE

CLINIQUE DE BASE

FICHE DE L

0223

Date naissance 21 11 1920

EDITION DU 21 January, 2000

Date diagnostic: 01 01 1997

Taille (en cm): 158

Poids initial 59

DEBUT DES TROUBLES

Date début 01 07 1995

LIEU

Bulbaire: **Oui** Dysarthrie: **Oui** Tr déglutition: **Oui** Tr respiratoires: **Non**

Cou: **Non**

Respiratoire: **Non**

Périphériques: **Non** { Membres supérieurs Ms gauche: **Non** Ms droit: **Non** Ms bilatéral: **Non**

 { Membres inférieurs Mi gauche: **Non** Mi droit: **Non** Mi bilatéral: **Non**

Atypique: **Non**

Familiale: **Non**

Perdu de vue:

DCD:

Date du décès:

En rapport avec Sla:

Date dernières nouvelles: 14 10 1999

Durée d'évolution: entre début et dernières nouvelles 51 Mois

Cause du décès:

Essais1: **RL 401**

Date début EC1: 10 01 1997

Essais2: **EFC 1923 - LTS 3069**

Date début EC2: 21 04 1997

Trachéotomie: **Non** Date t:

Gastrotomie: **Oui** Date g: 19 05 1999

Sonde gastrique: **Non** Date s:

Commentaires 1:

Commentaires 2:

CHU DE LIMOGES

Service DE NEUROLOGIE

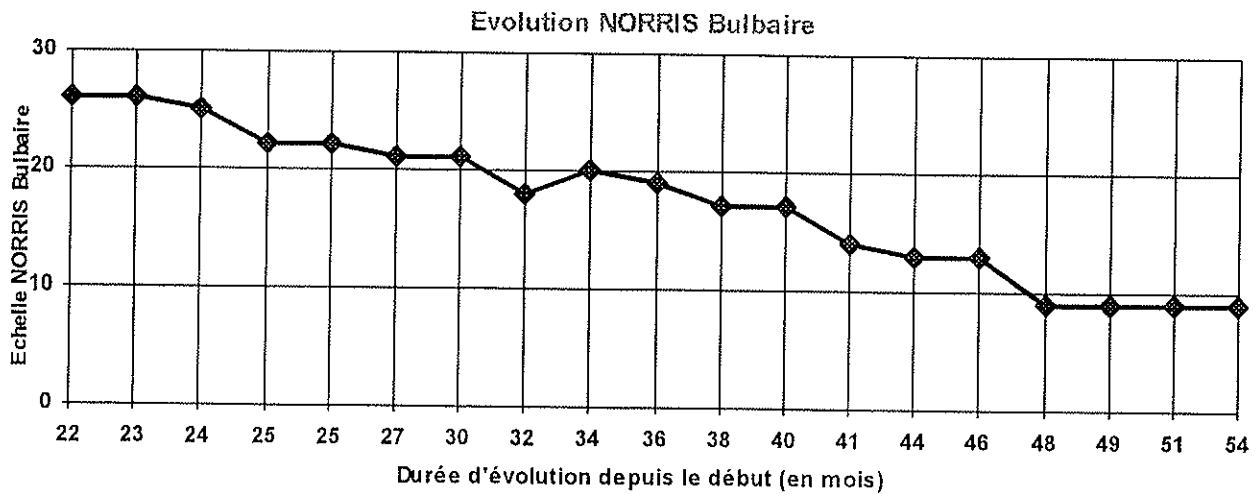
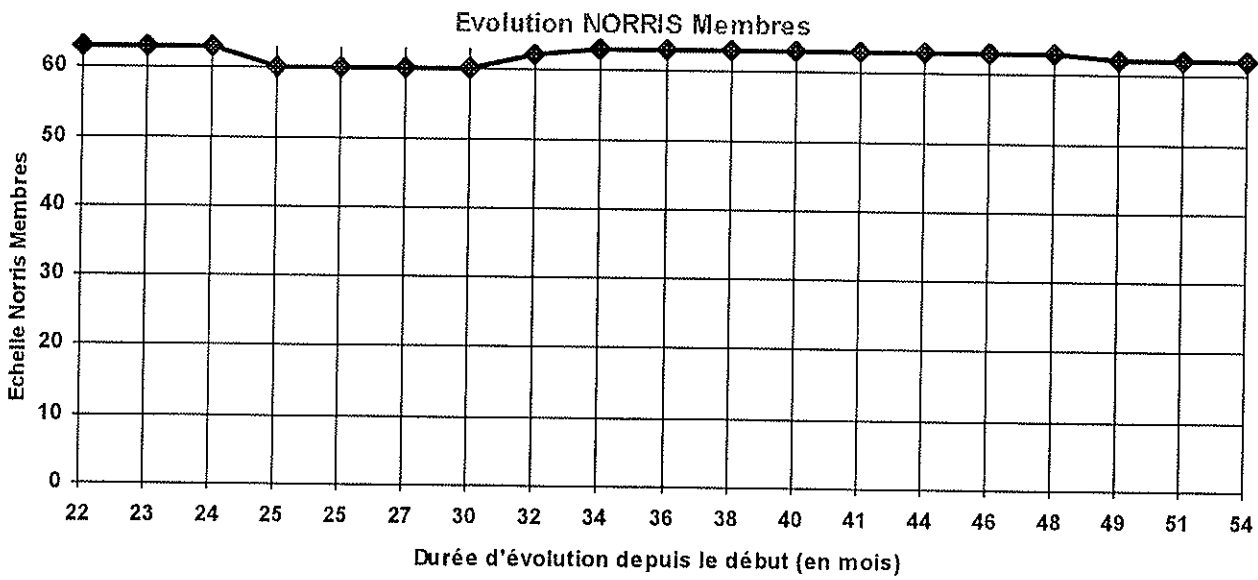
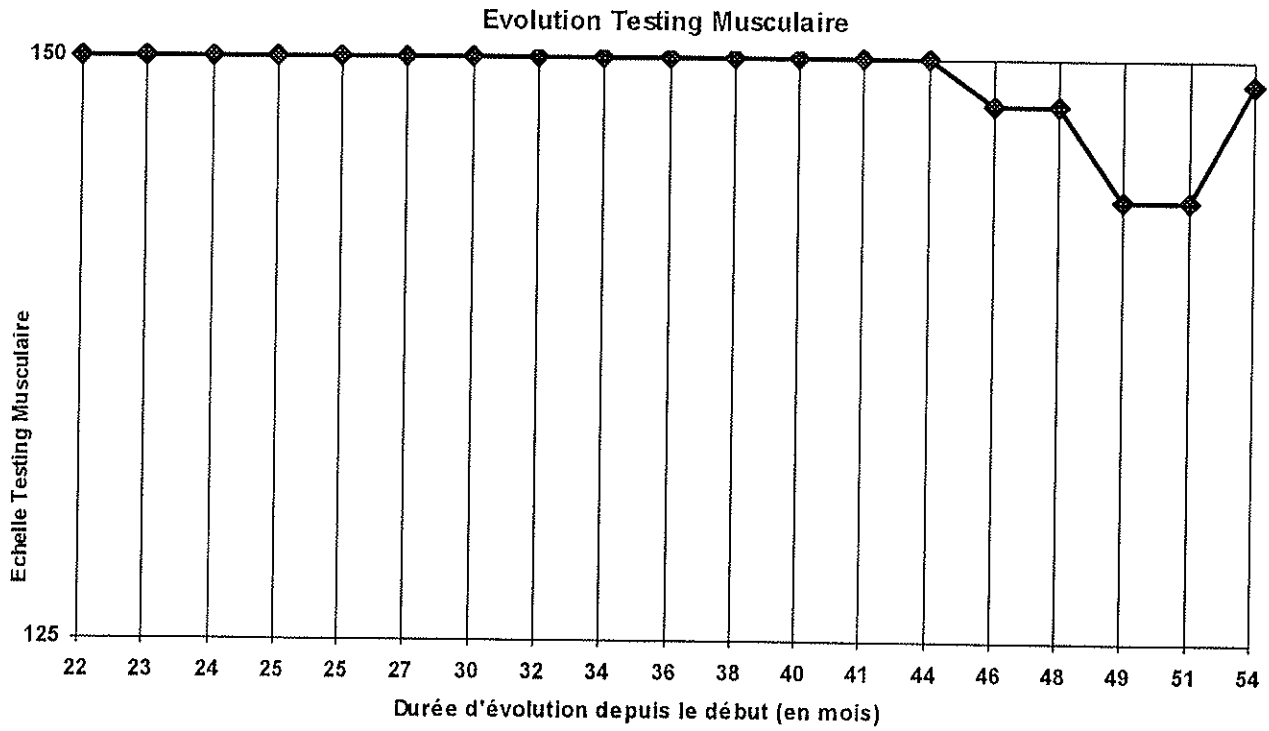
EVOLUTION du BILAN CLINIQUE de

L

223

Date Examen	SLA	Définie	Probable	Possible	Suspectée	Echelle des tests						Durée évolution en mois	ESSAIS Thérapeutiques
						Membres Supérieurs	Membres Inférieurs	Cou	Testing Musculaire	Testing Membres	Testing Bulbaire, Aide		
20 05 1997	Non	Non	Non	70	70	19	150	63	26	36	23	EFC 1923	
17 06 1997	Non	Non	Non	70	70	19	150	63	25	35	24	EFC 1923	
16 07 1997	Non	Non	Non	70	70	19	150	60	22	35	25	EFC 1923	
11 08 1997	Non	Non	Non	70	70	19	150	60	22	37	25	EFC 1923	
13 10 1997	Non	Non	Non	70	70	19	150	60	21	36	27	EFC 1923	
16 12 1997	Non	Non	Non	70	70	19	150	60	21	36	30	EFC 1923	
20 02 1998	Non	Non	Non	70	70	19	150	62	18	35	32	EFC 1923	
21 04 1998	Non	Non	Non	70	70	19	150	63	20	37	34	EFC 1923	
18 06 1998	Non	Non	Non	70	70	19	150	63	19	37	36	EFC 1923	
25 08 1998	Non	Non	Non	70	70	19	150	63	17	34	38	EFC 1923	
19 10 1998	Non	Non	Non	70	70	19	150	63	17	34	40	EFC 1923 - LTS 3069	
14 12 1998	Non	Non	Non	70	70	19	150	63	14	32	41	LTS 3069	
23 02 1999	Non	Non	Non	70	70	19	150	63	13	32	44	LTS 3069	
26 04 1999	Non	Non	Non	70	68	19	148	63	13	33	45	LTS 3069	
22 06 1999	Non	Non	Non	70	68	19	148	63	9	31	48	LTS 3069	
10 08 1999	Non	Non	Non	70	64	19	144	62	9	31	49	LTS 3069	
14 10 1999	Non	Non	Non	69	65	19	144	62	9	30	51		
23 12 1999	Non	Non	Non	70	69	19	149	62	9	30	64	Ils3069	

Evolution du Bilan Clinique de E. []



L

Edition du 21 January, 2000

Date Examen :	07 10 1996	Date Examen :	25 11 1996	Date Examen :	21 04 1997	Date Examen :	20 05 1997	Date Examen :	17 06 1997	Date Examen :	16 07 1997
EMG typique SLA:	Oui	EMG typique SLA:		EMG typique SLA:		EMG typique SLA:		EMG typique SLA:		EMG typique SLA:	
Blocs conduction cherchés:		Blocs conduction cherchés:		Blocs conduction cherchés:		Blocs conduction cherchés:		Blocs conduction cherchés:		Blocs conduction cherchés:	
PEM anormaux:		PEM anormaux:		PEM anormaux:		PEM anormaux:		PEM anormaux:		PEM anormaux:	
PES anormaux:		PES anormaux:		PES anormaux:		PES anormaux:		PES anormaux:		PES anormaux:	
Biopsie Neuro Muscul.:		Biopsie Neuro Muscul.:		Biopsie Neuro Muscul.:		Biopsie Neuro Muscul.:		Biopsie Neuro Muscul.:		Biopsie Neuro Muscul.:	
IRM et/ou TDM encéphale:		IRM et/ou TDM encéphale:	Oui	IRM et/ou TDM encéphale:		IRM et/ou TDM encéphale:		IRM et/ou TDM encéphale:		IRM et/ou TDM encéphale:	
IRM et/ou TDM moelle:		IRM et/ou TDM moelle:		IRM et/ou TDM moelle:		IRM et/ou TDM moelle:		IRM et/ou TDM moelle:		IRM et/ou TDM moelle:	
CVL ml 2090	% 92	CVL ml	%	CVL ml 1780	% 79	CVL ml 1820	% 81	CVL ml 2130	% 94	CVL ml 2170	% 96
CVF ml	%	CVF ml	%	CVF ml	%	CVF ml	%	CVF ml	%	CVF ml	%
VEMS ml	%	VEMS ml	%	VEMS ml	%	VEMS ml	%	VEMS ml	%	VEMS ml	%
PF ml	%	PF ml	%	PF ml	%	PF ml	%	PF ml	%	PF ml	%
Tiffeneau(%):		Tiffeneau(%):		Tiffeneau(%):		Tiffeneau(%):		Tiffeneau(%):		Tiffeneau(%):	
DEM(%):		DEM(%):		DEM(%):		DEM(%):		DEM(%):		DEM(%):	
Date Examen :	11 08 1997	Date Examen :	12 08 1997	Date Examen :	13 10 1997	Date Examen :	16 12 1997	Date Examen :	20 02 1998	Date Examen :	21 04 1998
EMG typique SLA:		EMG typique SLA:		EMG typique SLA:		EMG typique SLA:		EMG typique SLA:		EMG typique SLA:	
Blocs conduction cherchés:		Blocs conduction cherchés:		Blocs conduction cherchés:		Blocs conduction cherchés:		Blocs conduction cherchés:		Blocs conduction cherchés:	
PEM anormaux:		PEM anormaux:		PEM anormaux:		PEM anormaux:		PEM anormaux:		PEM anormaux:	
PES anormaux:		PES anormaux:		PES anormaux:		PES anormaux:		PES anormaux:		PES anormaux:	
Biopsie Neuro Muscul.:		Biopsie Neuro Muscul.:		Biopsie Neuro Muscul.:		Biopsie Neuro Muscul.:		Biopsie Neuro Muscul.:		Biopsie Neuro Muscul.:	
IRM et/ou TDM encéphale:		IRM et/ou TDM encéphale:	Oui	IRM et/ou TDM encéphale:		IRM et/ou TDM encéphale:		IRM et/ou TDM encéphale:		IRM et/ou TDM encéphale:	
IRM et/ou TDM moelle:		IRM et/ou TDM moelle:		IRM et/ou TDM moelle:		IRM et/ou TDM moelle:		IRM et/ou TDM moelle:		IRM et/ou TDM moelle:	
CVL ml 2090	% 92	CVL ml	%	CVL ml 1840	% 82	CVL ml 1950	%	CVL ml 2000	% 89	CVL ml 2010	% 90
CVF ml	%	CVF ml	%	CVF ml	%	CVF ml	%	CVF ml	%	CVF ml	%
VEMS ml	%	VEMS ml	%	VEMS ml	%	VEMS ml	%	VEMS ml	%	VEMS ml	%
PF ml	%	PF ml	%	PF ml	%	PF ml	%	PF ml	%	PF ml	%
Tiffeneau(%):		Tiffeneau(%):		Tiffeneau(%):		Tiffeneau(%):		Tiffeneau(%):		Tiffeneau(%):	
DEM(%):		DEM(%):		DEM(%):		DEM(%):		DEM(%):		DEM(%):	

3^{ème} cas clinique: (Fiches cliniques)

Il s'agit de Madame M..M-C, née en 1947, qui présentait une SLA à forme de début périphérique, prédominant aux membres inférieurs, depuis juillet 1994. La maladie fut découverte dans un contexte d'asthénie, de crampes, de fatigabilité des membres inférieurs avec fasciculations, et d'amyotrophie débutantes en particulier au niveau des mains.

En novembre 1994, la force musculaire au niveau des membres supérieurs avait diminué.

En juillet 1995, le traitement par RILUTEK fut mis en place.

En avril 1997, l'association d'un facteur de croissance neuronale au RILUTEK[®] fut débutée ainsi que des séances de kinésithérapie.

En juillet 1997, des anticorps anti-neurofilaments furent mis en évidence chez cette patiente.

Six cures de veinoglobulines sont mises en place.

En décembre 1997, cette patiente présentait un tableau de tétraparésie avec un déficit complet aux membres inférieurs. Aux membres supérieurs, il persistait une mobilité distale mais qui ne lui permettait pas d'être autonome sur le plan fonctionnel. Elle était devenue dépendante pour tous les geste de la vie courante.

En janvier 1999, elle présentait un syndrome respiratoire restictif.

En juin 1999, cette patiente décéda par arrêt cardio-respiratoire.

CHU DE LIMOGES

SERVICE DE NEUROLOGIE

CLINIQUE DE BASE

FICHE DE M

0204

Date naissance 20 05 1947

EDITION DU 21 January, 2000

Date diagnostic: 10 02 1995

Taille (en cm):

Poids initial 66

DEBUT DES TROUBLES

Date début 01 07 1994

LIEU

Bulbaire: Non Dysarthrie: Non Tr déglutition: Non Tr respiratoires: Non

Cou: Non

Respiratoire: Non

Périphériques: Oui { Membres supérieurs Ms gauche: Non Ms droit: Non Ms bilatéral: Non
Membres inférieurs Mi gauche: Non Mi droit: Non Mi bilatéral: Oui

Atypique: Non

Familiale: Non

Perdu de vue: DCD: Oui Date du décès: 11 06 1999 En rapport avec Sla: Oui

Date dernières nouvelles: 11 06 1999 Durée d'évolution: entre début et dernières nouvelles 59 Mois

Cause du décès: ARRÊT CARDIO-RESPIRATOIRE

Essais1: RL 401

Date début EC1: 07 07 1995

Essais2: EFC 1923 _ LTS 3069

Date début EC2: 03 04 1997

Trachéotomie: Non Date t:

Gastrotomie: Non Date g:

Sonde gastrique: Non Date s:

Commentaires 1: LOBO-ISTHMECTOMIE G.(NODULE FROID THYROIDIEN) LE 01/03/1995

Commentaires 2: AC ANTINEUROFILAMENTS POSITIFS 7/96 : 6 CURES DE VEINOglobulines

CHU DE LIMOGES

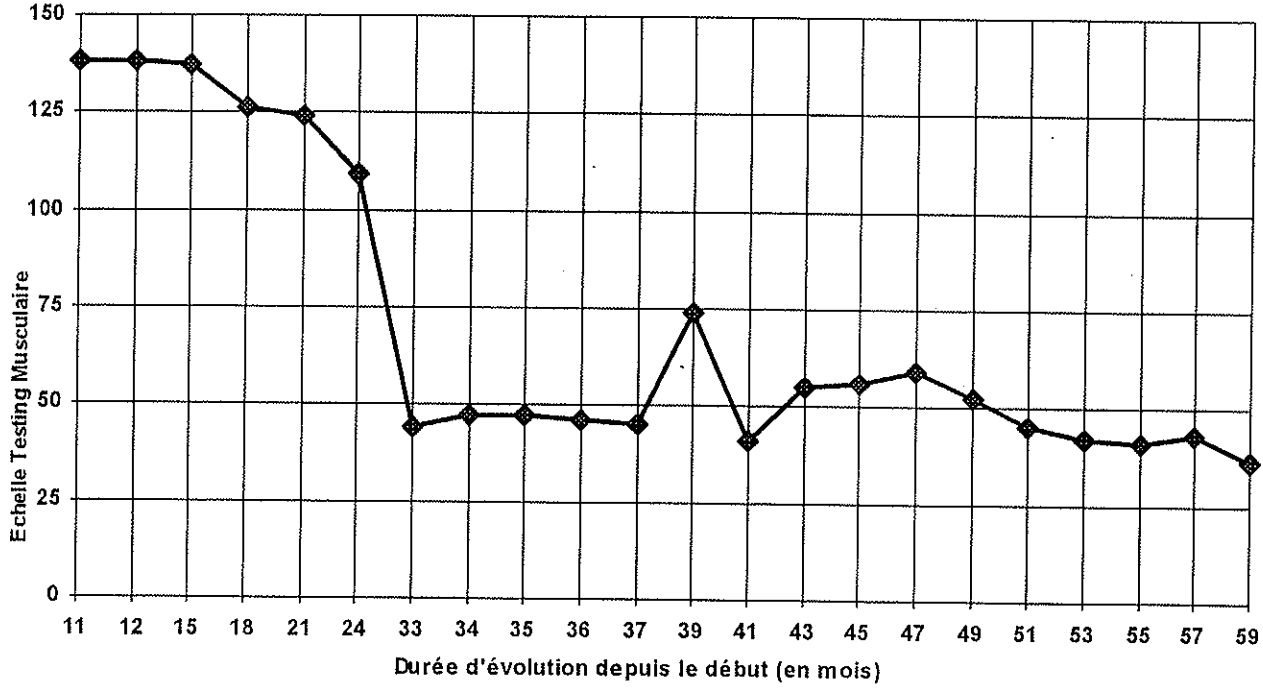
Service DE NEUROLOGIE

EVOLUTION du BILAN CLINIQUE de M

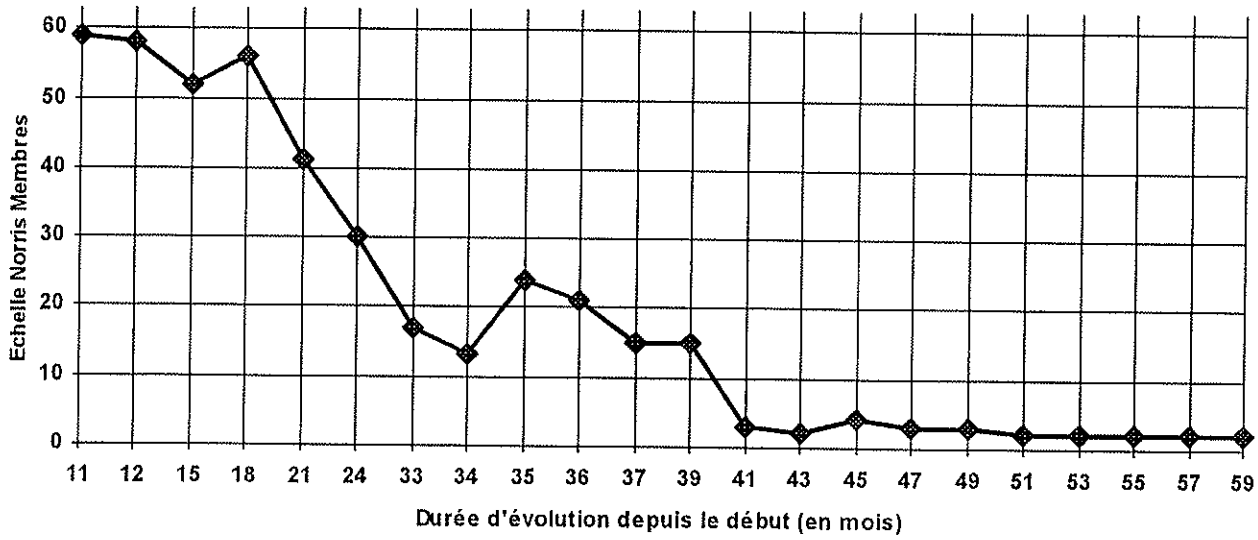
Date Examen	SLA			Echelle des tests							Durée évolution en mois	ESSAIS Thérapeutiques
	Définie	Probable	Possible Suspectée	Membres Supérieurs	Membres Inférieurs	Cou Musculaire	Testing Membres	Testing Bulbaire	Total Aide	Total Aisifs		
01 06 1995	Non	Non	Non	64	64	10	138	59	39		11	RL 401
07 07 1995	Non	Non	Non	64	64	10	138	66	39		12	RL 401
06 10 1995	Non	Non	Non	67	60	10	137	52	39		15	RL 401
03 01 1996	Non	Non	Non	70	46	19	126	56	39		19	RL 401
03 04 1996	Non	Non	Non	68	46	10	124	41	39		21	RL 401
01 07 1996	Non	Non	Non	53	46	10	109	30	39		24	RL 401
03 04 1997	Non	Non	Non	29	15	9	44	17	38		20	EFC 1923
05 05 1997	Non	Non	Non	23	14	10	47	13	39		20	EFC 1923
03 06 1997	Non	Non	Non	23	14	10	47	24	39		21	EFC 1923
02 07 1997	Non	Non	Non	22	14	10	46	21	39		20	EFC 1923
04 08 1997	Non	Non	Non	22	14	9	45	15	39		19	EFC 1923
06 10 1997	Non	Non	Non	39	26	9	74	15	37		19	EFC 1923
08 12 1997	Non	Non	Non	25	7	9	41	3	39		17	EFC 1923
03 02 1998	Non	Non	Non	35	10	9	55	2	37		15	EFC 1923
27 03 1998	Non	Non	Non	36	12	9	56	4	39		16	EFC 1923
28 05 1998	Non	Non	Non	34	17	8	59	3	39		16	EFC 1923
29 07 1998	Non	Non	Non	39	14	3	52	3	39		16	EFC 1923
30 09 1998	Non	Non	Non	26	11	8	45	2	39		16	EFC 1923- LTS 3069
23 11 1998	Non	Non	Non	23	11	3	42	2	37		16	LTS 3069
25 01 1999	Non	Non	Non	25	10	6	41	2	39		16	LTS 3069
25 03 1999	Non	Non	Non	22	14	7	43	2	37		15	LTS 3069
07 06 1999	Non	Non	Non	29	10	6	36	2	37		15	LTS 3069

Evolution du Bilan Clinique de M. [Nom]

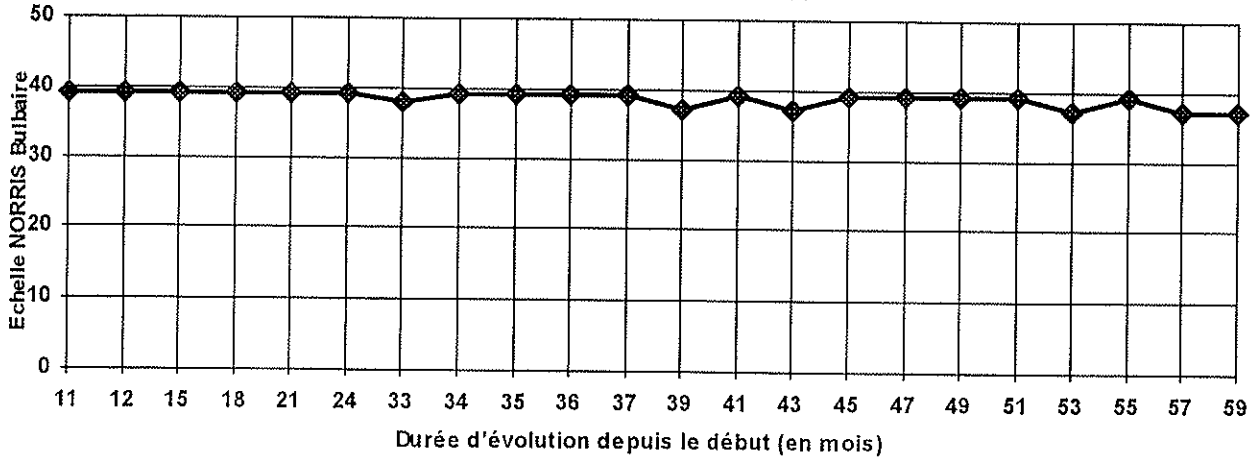
Evolution Testing Musculaire



Evolution NORRIS Membres



Evolution NORRIS Bulbaire



4^{ème} cas clinique : (Fiches cliniques)

Il s'agit de Madame L.R, née en 1920. Le diagnostic de SLA à forme de début bulbaire fut posé en janvier 1997. Cette personne présentait des troubles de l'articulation avec une rhinophonie, puis secondairement, des troubles de la mastication avec quelques troubles de la déglutition.

Ce tableau clinique était complété par une amyotrophie et des fasciculations de la langue ainsi qu'une diminution de sa motilité et une augmentation de la salivation.

En janvier 1997, le traitement par RILUTEK[®] fut mis en place.

En avril 1997, cette patiente ayant beaucoup de difficultés pour se nourrir présentait un début de dénutrition. Son alimentation fut complétée par la prise de RENUTRYL[®] (supplément diététique hypercalorique).

Un facteur de croissance neurotrophique fut associé au RILUTEK[®].

En mai 1997, cette patiente étant très anxieuse, son traitement fut complété par LEXOMIL[®], et GENATROPINE[®] pour son hypersialorrhée.

En septembre 1997, elle présentait une encombrement bronchique qui fut traité par AUGMENTIN[®] (antibiotique) et SURBRONC[®] (fluidifiant).

En mai 1999, son état nutritionnel imposa la pose d'une gastrostomie percutanée.

CHU DE LIMOGES

SERVICE DE NEUROLOGIE

CLINIQUE DE BASE

FICHE DE J

0193

Date naissance 27 12 1942

EDITION DU 21 January, 2000

Date diagnostic: 03 10 1989

Taille (en cm): 172

Poids initial 64

DEBUT DES TROUBLES

Date début 01 01 1989

LIEU

Bulbaire: Non Dysarthrie: Non Tr déglutition: Non Tr respiratoires: Non

Cou: Non

Respiratoire: Non

Périphériques: Oui { Membres supérieurs Ms gauche: Non Ms droit: Non Ms bilatéral: Oui
Membres inférieurs Mi gauche: Non Mi droit: Non Mi bilatéral: Non

Atypique: Non

Familiale: Non

Perdu de vue: DCD: Date du décès: En rapport avec Sla:

Date dernières nouvelles: 11 08 1999 Durée d'évolution: entre début et dernières nouvelles 127 Mois

Cause du décès:

Essais1: RL 401

Date début EC1: 05 07 1995

Essais2: LTS 3133 _ LTS 3069

Date début EC2: 15 10 1997

Trachéotomie: Non Date t:

Gastrotomie: Oui Date g: 01 04 1998

Sonde gastrique: Non Date s:

Commentaires 1: SORTIE DE L'ETUDE RL 401 20/03/97, FLAIL ARM SYNDROME

Commentaires 2: RESIRATEUR (ALAIR) 10/04/98 12H/J

CHU DE LIMOGES

Service DE NEUROLOGIE

EVOLUTION du BILAN CLINIQUE de

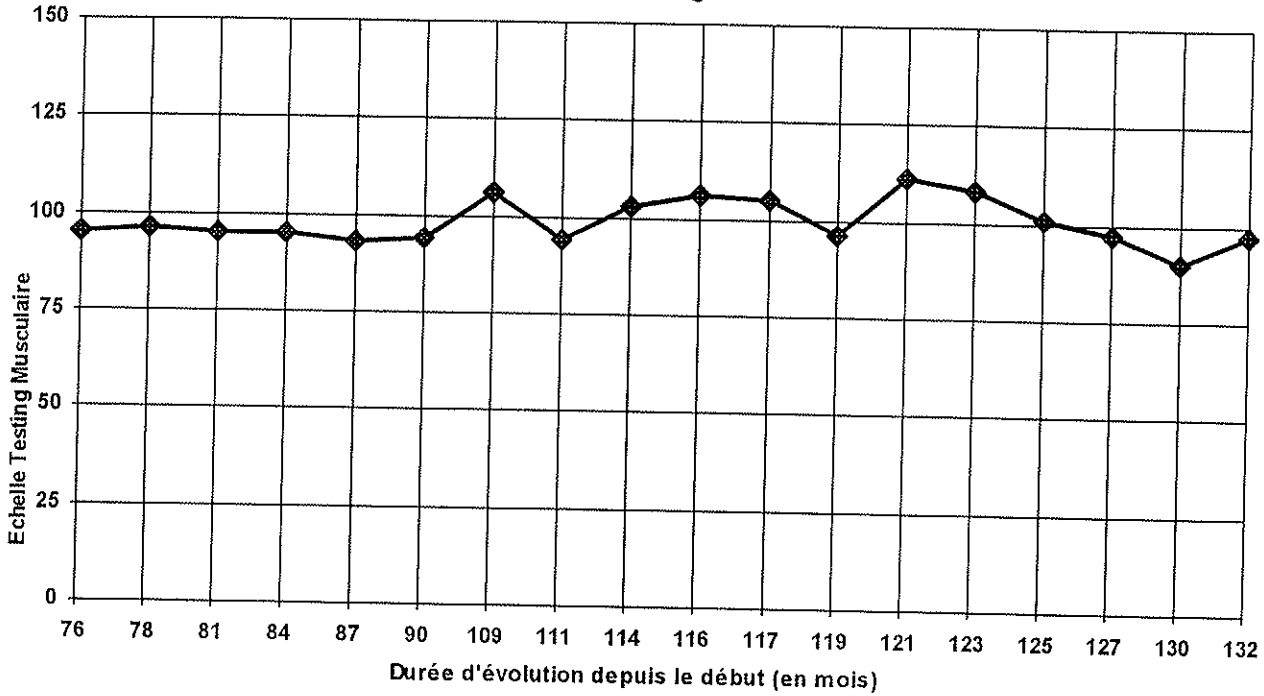
J

1993

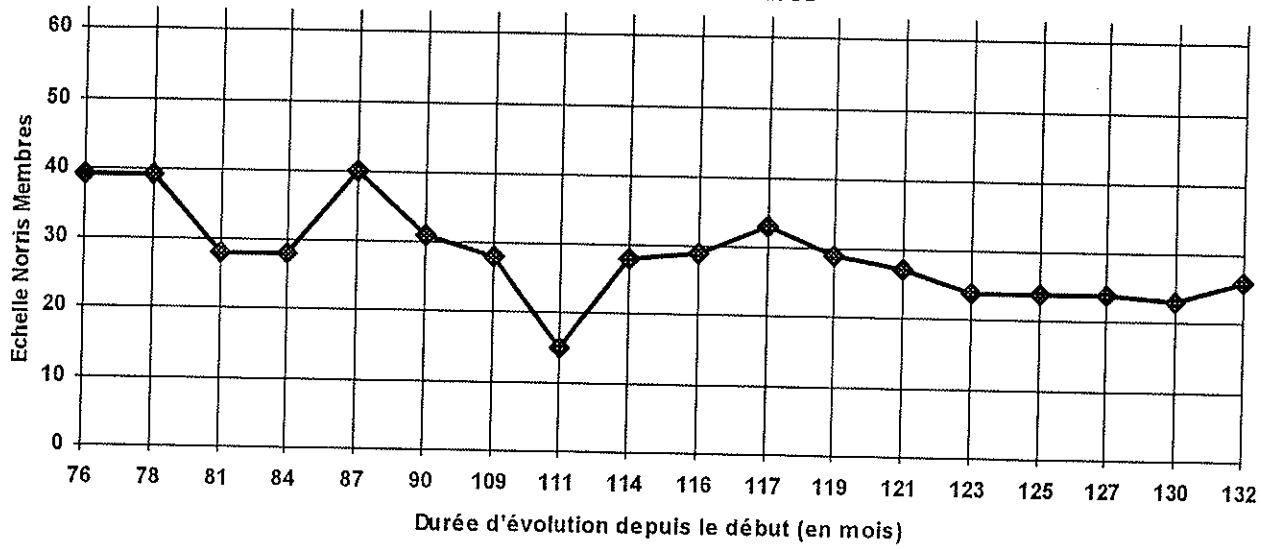
Date Examen	SLA		Echelle des tests							Durée évolution en mois	ESSAIS Thérapeutiques
	Définie Probable	Possible Suspectée	Membres Supérieurs	Membres Inférieurs	Cou	Testing Musculaire	Testing Membres	Testing Bulbaire	Total Aide		
18 04 1995	Non	Non	30	56	9	95	39	26		76	RL 401
05 07 1995	Non	Non	30	56	10	96	39	26		78	RL 401
20 09 1995	Non	Non	30	56	9	95	28	26		81	RL 401
02 01 1996	Non	Non	30	56	9	95	28	26		84	RL 401
02 04 1996	Non	Non	23	56	9	93	40	25		87	RL 401
28 06 1996	Non	Non	25	56	10	94	31	25		89	RL 401
12 02 1998	Non	Non	32	65	9	106	28	24		109	LTS 3133
10 04 1998	Non	Non	33	52	9	94	15	18		8	LTS 3133
16 06 1998	Non	Non	35	56	9	103	28	24		22	LTS 3133
21 08 1998	Non	Non	35	61	7	106	29	25		24	LTS 3133
02 10 1998	Non	Non	36	62	7	105	33	20		24	LTS 3133
26 11 1998	Non	Non	27	63	6	96	29	19		22	LTS 3133
02 02 1999	Non	Non	38	69	6	111	27	19		22	LTS 3133
31 03 1999	Non	Non	35	67	6	108	24	18		19	LTS 3133- LTS 3069
03 06 1999	Non	Non	27	67	7	101	24	20		19	LTS 3069
11 08 1999	Non	Non	26	64	7	97	24	18		18	LTS 3069
19 10 1999	Non	Non	28	56	6	90	23	18		18	LTS 3069
22 12 1999	Non	Non	30	60	7	97	26	25		23	LTS 3069

Evolution du Bilan Clinique de J

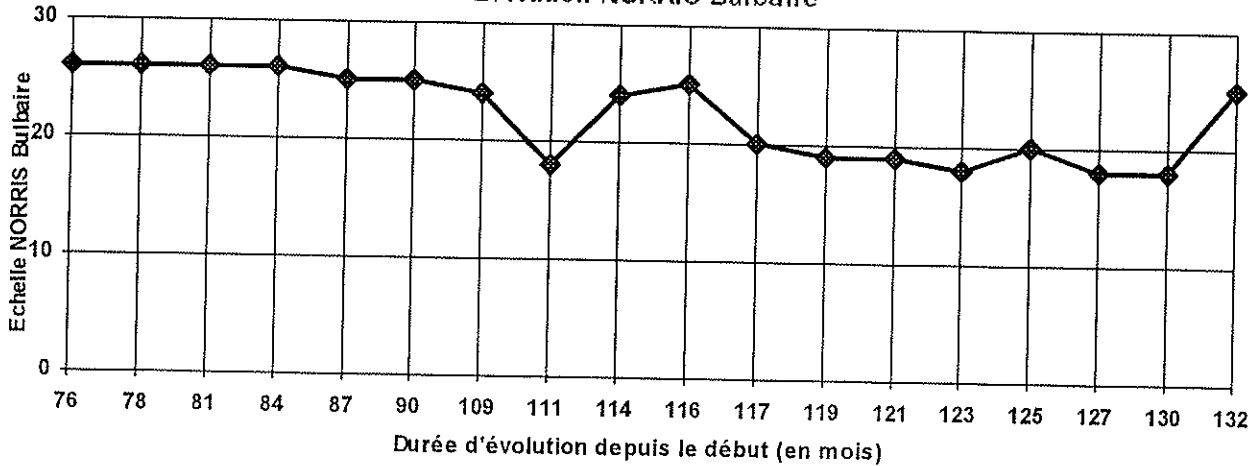
Evolution Testing Musculaire



Evolution NORRIS Membres



Evolution NORRIS Bulbaire



J

Edition du 21 January, 2000

Date Examen :	03 10 1989	12 04 1994	16 02 1995	11 07 1995	27 09 1996	15 10 1997
EMG typique SLA:	Oui	EMG typique SLA:	EMG typique SLA:	EMG typique SLA:	EMG typique SLA:	EMG typique SLA:
Blocs conduction cherchés:	Oui	Blocs conduction cherchés:	Blocs conduction cherchés:	Blocs conduction cherchés:	Blocs conduction cherchés:	Blocs conduction cherchés:
PEM anormaux:	Non	PEM anormaux:	PEM anormaux:	PEM anormaux:	PEM anormaux:	PEM anormaux:
PES anormaux:	Non	PES anormaux:	PES anormaux:	PES anormaux:	PES anormaux:	PES anormaux:
Biopsie Neuro Muscul.:		Biopsie Neuro Muscul.:	Biopsie Neuro Muscul.:	Biopsie Neuro Muscul.:	Biopsie Neuro Muscul.:	Biopsie Neuro Muscul.:
IRM et/ou TDM encéphale:	Non	IRM et/ou TDM encéphale:	IRM et/ou TDM encéphale:	IRM et/ou TDM encéphale:	IRM et/ou TDM encéphale:	IRM et/ou TDM encéphale:
IRM et/ou TDM moelle:		IRM et/ou TDM moelle:	IRM et/ou TDM moelle:	IRM et/ou TDM moelle:	IRM et/ou TDM moelle:	IRM et/ou TDM moelle:
CVL ml	%	CVL ml 3450	CVL ml 4520	CVL ml 4340	CVL ml 4020	CVL ml 3280
CVF ml	%	CVF ml 3430	CVF ml	CVF ml	CVF ml 3770	CVF ml
VEMS ml	%	VEMS ml 1900	VEMS ml 2640	VEMS ml 2000	VEMS ml 1890	VEMS ml
PF ml	%		PF ml	PF ml	PF ml	PF ml
Tiffeneau(%):		Tiffeneau(%): 55.41	Tiffeneau(%): 58	Tiffeneau(%): 46	Tiffeneau(%): 47	Tiffeneau(%):
DEM(%):		DEM(%):	DEM(%): 53	DEM(%): 36	DEM(%): 36	DEM(%):

CONCLUSION

La sclérose latérale amyotrophique se caractérise par une dégénérescence progressive et systématisée des motoneurones périphériques et centraux, entraînant des troubles de la motricité des membres, de la phonation et de la déglutition. L'association de signes d'atteinte périphérique et d'atteinte centrale est indispensable au diagnostic et permet de distinguer la sclérose latérale amyotrophique parmi les maladies du motoneurone ou *motor neuron disease* (MND).

Il s'agit d'une maladie grave, handicapante, d'aggravation progressive et inéluctable.

Son incidence en France est d'environ 1.5 pour 100 000 habitants. Des études semblent indiquer que l'incidence de la SLA augmentera d'environ 160 % d'ici 2040 dans les pays industrialisés

La durée moyenne de survie est de 36 mois et la mort est due dans 80 % des cas à un trouble respiratoire, aggravé par une surinfection bronchique.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement pouvant enrayer la maladie. Le seul traitement utilisé de nos jours consiste à prolonger la durée de vie par le riluzole-RILUTEK® (antiglutamatergique) et à améliorer la qualité de vie grâce à une prise en charge précoce des malades.

Mais, il faut surtout réviser le jugement selon lequel « il n'y a rien à faire » pour un patient atteint de SLA. La prise en charge d'un tel patient, au contraire, doit s'appuyer sur trois grands principes : l'aide aux handicaps, la prévention des dysfonctionnements moteurs et le traitement des symptômes associé à RILUTEK®. Cette prise en charge est progressive et repose sur une action coordonnée des médecins (neurologue, gastro-entérologue, pneumologue...), des kinésithérapeutes, des infirmières, et des aides-soignantes, sans oublier le pharmacien qui participe de plus en plus au maintien en hospitalisation à domicile.

Les voies de recherche portent sur l'anatomopathologie, la physiopathologie et la thérapeutique. A partir des hypothèses émises, plusieurs molécules sont actuellement en essais thérapeutiques.

Les récents développements des recherches offrent de nouveaux espoirs de découverte d'un traitement curatif.

Trois axes principaux sont explorés : les thérapies agissant sur l'excitotoxicité, notamment du glutamate, celles agissant sur le stress oxydatif et enfin celles utilisant les facteurs de croissance.

- **facteurs neurotrophiques** :

- * BDNF = Brain Derived Neurotrophic Factor
- * CNTF = Ciliary Neurotrophic Factor
- * IGF1 = Insulin Like Growth Factor-1
- * GDNF = Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor
- * FGFs = fibroblast growth factors

- **excitotoxicité par le glutamate**

- * acides aminés branchés (BCAAs) vont stimuler la glutamate déshydrogénase
- * gabapentin (anti-épileptique qui inhibe la synthèse du glutamate)
- * lamotrigine (anti-épileptique qui inhibe la libération du glutamate)
- * dextrométhorphan (antagoniste des récepteurs NMDA)

- **stress oxydatif** :

- * acétylcystéine
- * SOD-1
- * sélégiline (inhibiteur de la monoamine oxydase B)
- * tocophérol (vitamine E)
- * prasterone (dihydroépiandrostérone)

ANNEXES

Annexe 1:

**Statistiques concernant la base de données du CHU de
Limoges**

Statistiques concernant les malades de la table CLINIQUE DE BASE

21-Jan-00

	Ensemble			Décédés			Age au décès			Age au début des troubles			Durée d'évolution en mois					
	Total	Sexe		Total	Sexe		Mini	Maxi	Moye.	DS	Mini	Maxi	Moye.	DS	depuis le début des troubles			
		M	F		M	F									Mini	Maxi	Moye.	DS
Malades	395	226	169	296	170	126	25	92	66.2	11.2	18	91	62.2	11.9	3	335	39	38.3
Bulbaire	130	58	72	100	43	57	37	92	68.8	10.9	34	91	66.9	11.2	4	80	24	14.1
Périphériques	263	167	96	195	126	69	25	86	64.9	11.1	18	84	61.6	11.6	4	335	41	39.1
Cou	3	1	2	2	1	1	40	63	51.5	16.3	38	62	50.0	17.0	11	22	17	7.6
Respiratoire	0	0	0	0	0	0												
Atypique	42	32	10	25	19	6	37	83	66.4	9.5	32	82	62.6	11	9	335	47	65.2
Familiale	13	3	10	11	3	8	37	77	57.8	15.3	32	77	55.4	15.4	6	79	30.7	23.7

CHU DE LIMOGES

Service DE NEUROLOGIE

Statistiques concernant les malades de la table BILAN CLINIQUE

21 January, 2000

Statistiques des bilans cliniques dernière visite ou date du décès

	Nombre			Décédés			Durée d'évolution en mois depuis le début des troubles			
	Total	M	Sexe F	Total	M	Sexe F	Mini	Max	Moy	DS
MALADES	205	120	85	131	78	53	3	199	40.9	30.5
SLA Définies	37	26	11	32	23	9	16	199	54.3	40.8
SLA Probables	144	80	64	98	54	44	3	139	36.1	24.6
SLA Possibles	15	9	6	1	1	0	4	113	44	30.3
SLA Suspectées	0	0	0	0	0	0				

Annexe 2: Les critères de EL ESCORIAL

A/ Le diagnostic de Sclérose Latérale Amyotrophique nécessite la présence de:

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

B/ Une atteinte dans une ou plusieurs régions:

- Tronc cérébral
- Cervical ou brachiale
- Tronc ou thorax
- Crurale

C/ Une sous classification des critères diagnostiques:

- Sclérose Latérale Amyotrophique définie:
MC+MP dans 3 régions
- Sclérose Latérale Amyotrophique probable:
MC+MP dans 2 régions avec des signes MC dans une région rostrale par rapport à l'atteinte MP.
- Sclérose Latérale Amyotrophique possible:

MC+MP dans 1 région ou MC dans 2 ou 3 régions.

- Sclérose Latérale Amyotrophique suspectée:
MP dans 2 ou 3 régions.

D/ Le diagnostic de Sclérose Latérale Amyotrophique nécessite en outre l'absence de:

- Signes sensitif
- Troubles sphinctérien
- D'atteinte visuelle
- De maladie de Parkinson
- De Démence de types Alzheimer
- De syndrome dit « ALS mimicking » (voir F ci-dessous)

E/ Le diagnostic de SLA est conforté par:

- La présence de fasciculations dans une ou plusieurs régions
- Des signes neurogènes à l'EMG
- Des vitesses de conduction motrice et sensitive normales
- L'absence de bloc de conduction

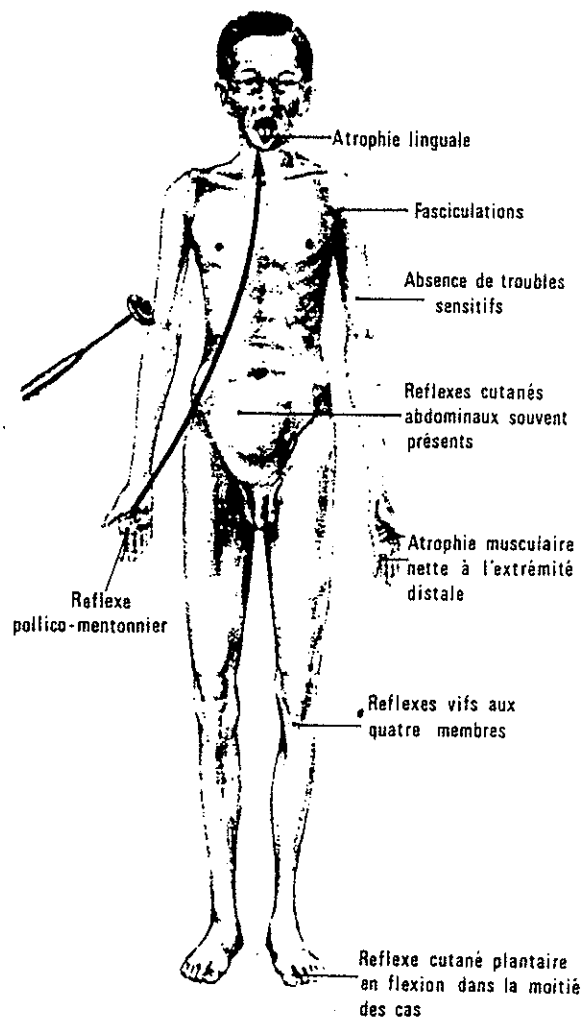
F/ Les syndromes dits « ALS mimicking »:

- Gammopathie monoclonale
- Autre atteinte dysimmunitaire du MP
- Syndrome endocriniens non tumoraux

- Lymphomes
- Infections aiguës
- Syndromes post-infectieux
- Déficits enzymatiques génétiques
- Atteintes toxiques exogènes
- Traumatismes physiques
- Syndromes inflammatoires et vascularites
- Myélopathie cervicarthrosiques
- Atteints neurogènes post-radiques
- Maladie de Creutzfeld-Jakob et autres maladies à prion.

Annexe 3: Principaux signes de Sclérose Latérale

Amyotrophique



Annexe 4:

Echelle SANOFI



sanofi	PRODUCT NO.: SR 57746A	Center Number	Subject Number	Visit Number	CRF Page Number
	PROTOCOL NO.: EFC 1923	<input type="text"/>	<input type="text"/>	3	63

**VISUAL ANALOG SCALE
MONTH 1**

Date Performed: day month year

For each scale: please measure the distance (in mm) from Point 0 to the vertical mark made by the subject, and record below.

Instructions to the Subject: Please indicate with a stroke on each line, the intensity of your symptoms TODAY. Mark clearly and perpendicularly across each line.

Fasciculations

1. Not at all |-----| Tremendous
 0 100 mm

Cramps

2. Not at all |-----| Tremendous
 0 100 mm

Stiffness

3. Not at all |-----| Tremendous
 0 100 mm

Fatigability

4. Not at all |-----| Tremendous
 0 100 mm



sanofi	PRODUCT NO.: SR 57746A	Center Number	Subject Number	Visit Number	CRF Page Number
	PROTOCOL NO.: EFC 1923			3	66

SPASTICITY SCALE MONTH 1

Date Performed:
 day month year

1. MASSETER OR JAW REFLEX

- 1 Normal
- 2 Exaggerated

2. BABINSKI SIGN

Right:

- 1 Flexion
- 2 Abolished
- 3 Motionless (Indifferent)
- 4 Extension

Left:

- 1 Flexion
- 2 Abolished
- 3 Motionless (Indifferent)
- 4 Extension

3. DEEP TENDON REFLEX

Right bicep:

- 1 Normal
- 2 Abolished
- 3 Present but in an atrophied muscle
- 4 Abnormally brisk

Left bicep:

- 1 Normal
- 2 Abolished
- 3 Present but in an atrophied muscle
- 4 Abnormally brisk

Right tricep:

- 1 Normal
- 2 Abolished
- 3 Present but in an atrophied muscle
- 4 Abnormally brisk

Left tricep:

- 1 Normal
- 2 Abolished
- 3 Present but in an atrophied muscle
- 4 Abnormally brisk

Right brachoradialis:

- 1 Normal
- 2 Abolished
- 3 Present but in an atrophied muscle
- 4 Abnormally brisk

Left brachoradialis:

- 1 Normal
- 2 Abolished
- 3 Present but in an atrophied muscle
- 4 Abnormally brisk

Right Quadricep:

- 1 Normal
- 2 Abolished
- 3 Present but in an atrophied muscle
- 4 Abnormally brisk

Left Quadricep:

- 1 Normal
- 2 Abolished
- 3 Present but in an atrophied muscle
- 4 Abnormally brisk

Right tricep sural:

- 1 Normal
- 2 Abolished
- 3 Present but in an atrophied muscle
- 4 Abnormally brisk

Left tricep sural:

- 1 Normal
- 2 Abolished
- 3 Present but in an atrophied muscle
- 4 Abnormally brisk

Any missing data will be queried.
If comments, please indicate in the Comments section (page 905).



sanofi	PRODUCT NO.: SR 57746A	Center Number	Subject Number	Visit Number	CRF Page Number
	PROTOCOL NO.: EFC 1923			3	67

SPASTICITY SCALE (continued)
MONTH 1

4. HYPERTONIA

Right Upper Limb:

- 0 Absence of hypertonia
- 1 Hypertonia only just detectable
- 2 Marked hypertonia but easily corrected
- 3 Hypertonia very difficult to correct
- 4 Limb is immobile

Left Upper Limb:

- 0 Absence of hypertonia
- 1 Hypertonia only just detectable
- 2 Marked hypertonia but easily corrected
- 3 Hypertonia very difficult to correct
- 4 Limb is immobile

Right Lower Limb:

- 0 Absence of hypertonia
- 1 Hypertonia only just detectable
- 2 Marked hypertonia but easily corrected
- 3 Hypertonia very difficult to correct
- 4 Limb is immobile

Left Lower Limb:

- 0 Absence of hypertonia
- 1 Hypertonia only just detectable
- 2 Marked hypertonia but easily corrected
- 3 Hypertonia very difficult to correct
- 4 Limb is immobile

Masseter:

- 0 Absence of hypertonia
- 1 Hypertonia only just detectable
- 2 Marked hypertonia but easily corrected
- 3 Hypertonia very difficult to correct
- 4 Limb is immobile

5. FASCICULATIONS

Upper Limbs:

- 0 Absence
- 1 Present but only sporadically
- 2 Severe (diffuse and permanent)

Lower Limbs:

- 0 Absence
- 1 Present but only sporadically
- 2 Severe (diffuse and permanent)

Trunk:

- 0 Absence
- 1 Present but only sporadically
- 2 Severe (diffuse and permanent)

Tongue:

- 0 Absence
- 1 Present but only sporadically
- 2 Severe (diffuse and permanent)

6. HOFFMANN SIGNS

Right:

- 0 Absent
- 1 Present

Left:

- 0 Absent
- 1 Present

7. ATROPHY

Tongue:

- 0 Absent
- 1 Present

Upper limbs:

- 0 Absent
- 1 Present

Lower limbs:

- 0 Absent
- 1 Present

Any missing data will be queried.
If comments, please indicate in the Comments section (page 905).



sanofi	PRODUCT NO.: SR 57746A PROTOCOL NO.: EFC 1923	Center Number <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin: 2px;"></div>	Subject Number <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin: 2px;"></div>	Visit Number 3	CRF Page Number 68
---------------	--	---	--	-------------------	-----------------------

**MANUAL MUSCLE TESTING
MONTH 1**

Date Performed:	No trace of contraction	Flicker of contraction	Active movement with gravity eliminated	Active movement against gravity but not against resistance	Active movement against gravity and resistance	Normal power at first try	
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; margin: 2px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> day month year </div>	0	1	2	3	4	5	
1. UPPER LIMBS							
1. Thumb adduction	Left	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Right	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Terminal phalanx flexion	Left	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Right	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Hand flexion	Left	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Right	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Hand extension	Left	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Right	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Forearm flexion	Left	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Right	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Forearm extension	Left	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Right	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Arm abduction	Left	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Right	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Any missing data will be queried.

If comments, please indicate in the Comments section (page 905).



sanofi	PRODUCT NO.: SR 57746A	Center Number	Subject Number	Visit Number	CRF Page Number
	PROTOCOL NO.: EFC 1923			3	69

MANUAL MUSCLE TESTING (continued)
MONTH 1

		No trace of contraction	Flicker of contraction	Active movement with gravity eliminated	Active movement against gravity but not against resistance	Active movement against gravity and resistance	Normal power at first try
		0	1	2	3	4	5
II. LOWER LIMBS -subject sitting on edge of chair							
8. Plantar flexion of toes	Left	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Right	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Plantar flexion of foot	Left	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Right	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Dorsiflexion of foot	Left	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Right	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Leg flexion	Left	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Right	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Leg extension	Left	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Right	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Thigh flexion	Left	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Right	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Thigh abduction	Left	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Right	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
III. NECK							
15. Neck flexion		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Neck extension		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Any missing data will be queried.
If comments, please indicate in the Comments section (page 905).



sanofi	PRODUCT NO.: SR 57746A	Center Number	Subject Number	Visit Number	CRF Page Number
	PROTOCOL NO.: EFC 1923			3	70

**LIMB SCALE
MONTH 1**

Date Performed:
day month year

	Normal 3	Impaired 2	Slight 1	None 0
1. Hold up head	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Turn in bed	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Sit up in bed	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Writing ability	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Buttoning, zipping	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Put on shirt, blouse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Put on skirt, trousers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Cut meat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hold fork	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Fill up a glass and drink from it	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Lift hand and shake	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Comb one's hair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Brush one's teeth	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Lift book or tray	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Lift fork or pencil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Change arm position	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Go up or down stairs, 1 flight	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Walk around the block (approximately 1 km)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Walk unassisted	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Walk with assistance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Remain standing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Any missing data will be queried.
 If comments, please indicate in the Comments section (page 905).



sanofi	PRODUCT NO.: SR 57746A	Center Number	Subject Number	Visit Number	CRF Page Number
	PROTOCOL NO.: EFC 1923			8	168

ALS FUNCTIONAL RATING SCALE (ALSFRS)
MONTH 8

Date Performed: / /
 day month year

1. SPEECH

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

2. SALIVATION

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

3. SWALLOWING

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

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

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

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

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

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

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

6. DRESSING AND HYGIENE

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

7. TURNING IN BED/ADJUSTING BEDCLOTHES

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

8. WALKING

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

9. CLIMBING STAIRS

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

10. BREATHING

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

Any missing data will be queried.
If comments, please indicate in the Comments section (page 905).



sanofi	PRODUCT NO.: SR 57746A	Center Number	Subject Number	Visit Number	CRF Page Number
	PROTOCOL NO.: EFC 1923			8	167

**BULBAR SCALE
MONTH 8**

Date Performed:
day month year

	Normal 3	Impaired 2	Slight 1	None 0
1. Blow	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Whistle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Blow out cheeks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Jaw movement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Click tongue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Tongue protrusion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Tongue against cheek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Tongue against palate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Cough	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Absent 3	Moderate 2	Marked 1	Severe 0
10. Hypersialorrhea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Nasalisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Speech mumbling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Normal 3	Soft 2	Minced 1	Semi-liquid 0
13. Swallowing food (Note: Score "0" if feeding tube was used. Subject must be excluded if score = 0.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Any missing data will be queried.

If comments, please indicate in the Comments section (page 905).

BIBLIOGRAPHIE

1 / BENSIMON G., LACOMBLEZ L, MEININGER V., et al.

Etude contrôlée du Riluzole dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique.

N. Engl. J. Med., 1994, n°9, 330 : 585-591.

2 / BERGER M.M, KOPP N., VITAL C. et al.

Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord of patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Neurology, 2000, 54 : 20-25.

3 / BLOCK W., KARITZKY J., TRABER F., et al.

Proton magnetic resonance spectroscopy of the primary motor cortex in patients with motor neuron disease. Subgroup analysis and follow-up measurements.

Arch. Neurol., 1998, 55 : 931-936.

4 / BOUCHE P.

La sclérose latérale amyotrophique (maladie du motoneurone).

Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris, France), Neurologie, 17078 A10, 5-1986, 20 p.

5 / BOUCHE P., LE FORESTIER N.

La sclérose latérale amyotrophique..

Encycl Méd chir (Elsevier, Paris), Neurologie, 17-078-A-10, 1999, 10 p.

6 / BRADLEY WG., KRASIN F.

A new hypothesis of the etiology of amyotrophic lateral sclerosis. The DNA hypothesis.

Arch. Neurol., 1982, 39 : 677-680.

7 / BROOKS BENJAMIN RIX

Defining Optimal Management in ALS: from first symptoms to announcement.

Neurology, vol 53, n°8, nov 1999, suppl 5.

8 / BROWN ROBERT H., MEININGER V., SWASH M.

Amyotrophic Lateral Sclerosis.

London : Martin Dunitz, 2000, 479 p.

9 / **BRUCE-CHARRIER C.**

La maladie de Charcot et son traitement par le riluzole.

Thèse n°93 pour du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Bordeaux, 1997.

10 / **BRYSON H. M., FULTON B., BENFIELD P.**

Riluzole

Drugs, 1996 oct : 52 (4) : 549-563.

11 / **BUSHARA KO.**

Sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis : a hypothesis of a new treatment-botulinum A injections of the parotid glands.

Med. hypotheses, 1997, 48 : 337-339.

12 / **CAMU W.**

Les traitements médicamenteux dans la SLA.

In : Progrès en Médecine Physique et de Réadaptation, 2^{ème} série, L. Simon, J Pélissier, C Hérisson (eds), Paris : Masson, 1998, p113-8.

13 / **CAROSCIO J.T., COHEN L.A., GUDESBLATT M.**

Amitriptyline in amyotrophic lateral sclerosis.

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

14 / **CASTAIGNE P., LHERMITTE F., SCHULLER E., et al.**

Les protéines du liquide céphalorachidien au cours de la sclérose latérale amyotrophique.

Rev. Neurol., 1971, 125 : 393-400.

15 / **CHABRIERES G.**

La sclérose latérale amyotrophique : le combat d'une association.

Mémoire pour l'obtention de l'attestation d'université de soins palliatifs. Marseille, 1997.

16 / **COHEN Y.**

Abrégé pharmacologique.

Paris : Masson, 4^{ème} édition, 1997, 466 p.

17 / CONRADI S., RONNEVILLO., VESTERBERG O.

Lead concentration in skeletal muscle in amyotrophic lateral sclerosis patients and control subjects.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1978, 41 : 1001-1004.

18 / COURATIER P., et al.

Cell culture evidence for neuronal degeneration in ALS being linked to glutamate AMPA/kainate receptors.

Lancet, 1993, 341 : 265-268.

19 / COURATIER et al.

Neuroprotective effects of Riluzole in ALS CSF toxicity.

Neuropharmacol. Neurotoxicol., 1994, 5 : 1012-1014.

20 / DRUET-CABANAC M.

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

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

21 / DE RECONDO J.

Sémiologie du système nerveux : du symptôme au diagnostic.

Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1995, 482 p.

22 / DESPOIT J-C.

Nutrition et maladies neuro-musculaires traumatiques et dégénératives.

Thèse pour l'obtention du grade de Docteur d'Université. Clermont-Ferrand, sept 1999.

23 / DENG HX., HENTATI A., TAINER JA., et al.

Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu, Zn superoxide dismutase.

Science 1993, 261 : 1047-1051.

24 / EISEN AA.

ALS- Multifactorial disease.

In : Pathogenesis and Therapy of ALS, G.Serratrice and T.Mansat (eds), Advances in Neurology, vol 68, Lippincott, Philadelphia, 1995, 121-134.

25 / EISEN A., WEBER M.

Treatment of ALS.

Drugs & Aging ,1999, 14(3) : 173-196.

26 / ESTEVEZ et al.

Riluzole (RP 54274) Protective effet on excitatory amino acid-mediated neurotoxicity on motoneuron-enriched cultures.

Eur. J. Pharmacol. 1995, 280 : 47-53.

27 / FALLER A., SPRUMONT P., SCHUNKE M.

Le corps humain.

Suisse : Lamarre, 4^{ème} édition, 1999, 472 p.

28 / FESTOFF BARRY W.

Amyotrophic Lateral Sclerosis- Current and futur treatment strategies.

Drugs, 1996 ; 51(1) 28-44.

29 / GAJDUSEK D-C., SALAZAR A-M.

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

Neurology, 1983, 32 : 107-126.

30 / GANZINI L., JOHNSTON W.S., McFARLAND B.H., et al.

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

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

31 / GOODMAN, GILMAN

Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments.

London : McGraw-Hill, 9^{ème} édition, 1998, 1677 p.

32 / GUILLEM J-F.

Histoire naturelle de la sclérose latérale amyotrophique. Etude de l'évolution clinique de la maladie.

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

33 / GUILOFF R.J., MACGREGOR B. THOMPSON E., et al.

Motor neuron disease with elevated cerebrospinal fluid protein.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1980, 43 : 390-396.

34 / GUYTON ARTHUR C.

Neurosciences (Neuroanatomie et Neurophysiologie).

Italie : Piccin, 1996.

35 / HAAS JOANNA F.

The tolerability and adverse event- profile of Riluzole.

Rev-Contemp. Pharmacother, 1997, 8 : 265-273.

36 / HARRINGTON T.M., COHEN M.D., BARTLESON J.D., et al.

Elevation of creatine kinase in amyotrophic lateral sclerosis. Potential confusion with polymyositis.

Arthritis Rheum, 1983, 26 : 201-205.

36 / HETTA J., LANSSON I.

Sleep in patients with amyotrophic lateral sclerosis.

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

37 / HIRANO A.

Cytopathology of amyotrophic lateral sclerosis.

Adv. Neurol., 1991, 56 : 91-101.

38 / HUGON J.

Excitotoxic blocking strategies in ALS.

In : Pathogenesis and Therapy of ALS, G. Serratrice and T. Munsat (eds), Advances in Neurology, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995 ; vol 68 : 245-252.

39 / ISHIKAWA K., NAGURA H., YOKOTA T., et al.

Signal loss in the motor cortex on magnetic resonance images in amyotrophic lateral sclerosis.

Ann. Neurol., 1993, 33: 218-222.

40 / KIESSLING WR.

Thyroid function in 44 patients with amyotrophic lateral sclerosis.

Arch. Neurol. 1982, 39 : 241-242.

41 / KOLDE G., BACHUS R., LUDOLPH AC.

Skin involvement in amyotrophic lateral sclerosis.

Lancet, 1996, 347 : 1226-1227.

42 / KURLANDER HM., PATTEN BM.

Metals in spinal cord tissue of patients dying of motor neuron disease.

Ann. Neurol., 1979, 6 : 21-24.

43 / LEE LR., ANNEGERS JF., APPEL SH.

Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis and the effect of referral selection.

J Neurol Sci 1995 ,132 : 207-215.

44 / LACOMBLEZ L., BENSIMON G., LEIGH P.N., et al.

Etude de détermination des doses de Riluzole dans le traitement de la SLA.

The Lancet, 1996,n°9013, 347 : 1425-1431.

45 / LEIGH PN., RAY-CHAUDHUI K.

Motor neuron disease.

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

46 / LE TAILLANTER M.

Maladie de CHARCOT – Premier espoir.

Impact médecin n° 215, décembre 1993 : 22-24.

47 / LIPTON SA., ROSENBERG PA.

Excitatory amino acid as a final common pathway for neurologic disorders.

N. Engl. J. Med., 1995, 330(9) : 613-622.

48 / LUDOLPH A.C.

Therapeutic advances in ALS : focus in Riluzole.

Neurology, dec 1996, vol47, n°6, suppl 4.

49 / MALGOURIS C. et al.

Neuroprotective effects of Riluzole on N-methyl-D-Aspartate- or veratridine-induced excitotoxicity in rat hippocampal slices.

Neurosci. Lett , 1994, 177 : 95-99.

50 / MARTINET M., MONTAY G., RHODES G.

Pharmacokinetic and Metabolism of Riluzole.

Drugs of Today, vol 33, n°8, 1997, pp 587-594.

51 / MEININGER V.

La sclérose latérale amyotrophique.

Impact médecin – les dossiers du praticien n° 237, mai 1994.

52 / MEININGER V.

La Sclérose Latérale Amyotrophique.

Le concours médical, 1995, 117-16.

53 / MILLER ROBERT G.

ALS standard of care consensus conference.

Neurology, avril 1997, vol48, n°4, suppl 4.

54 / MITSUMOTO H., CHAD D.A., PIORO E.P.

Course and prognosis.

In : ALS Mitsumoto H., Chad DA., Pioro EP (eds), Philadelphia, FA David Company, 1998, pp 197-225.

55 / MOULARD B., CAMU W., MALAFOSSE A., et al.

Etude clinique des formes familiales de sclérose latérale amyotrophique.
Rev Neurol 1997, 153 : 314-324.

56 / MULDER DW., KURLAND LT., OFFORD KP., et al.

Familial adult motor neuron disease: amyotrophic lateral sclerosis.
Neurology, 1986, 36 : 511-517.

57 / NAGATA H., MIYATA S., NAKAMURA S., et al.

Heavy metal concentrations in blood cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis.
J. Neurol. Sci., 1985, 67 : 173-178.

58 / NEILSONS S., ROBINSON I., ALPEROVITCH A.

Rising amyotrophic lateral sclerosis in France 1968-1990 increased life expectancy and inter-disease competition as an explanation.
J. Neurol., 1994, 241 : 448-455.

59 / NEWALL AR., ORSER R., HUNT M.

The control of oral secretions in bulbar ALS/MND.
J. Neurol. Sci., 1996, 139 : suppl : 43-44.

60 / NORRIS FH.

Care of the amyotrophic lateral sclerosis patients.
In Mitsumoto H. and Norris FH (eds), Amyotrophic lateral sclerosis. A comprehensive guide to management.
New York : Demos, 1994 , pp 29-42.

61 / OBI T., MIZOGUCHI K., MATSUOKA H., et al.

Muscle cramp as the result of impaired GABA function- an electrophysiological and pharmacological observation.
Muscle Nerve, 1993, 16 : 1228-1231.

62 / OLIVARES L., SAN ESTEBAN E., ALTER M.

Mexican « resistance » to amyotrophic lateral sclerosis.
Arch. Neurol., 1972, 27 : 397-40.

63 / ORELLE RW., KING AW., HILTON DA., et al.

Familial amyotrophic lateral sclerosis with a point mutation of SOD-1 : intrafamilial heterogeneity of disease duration associated with neurofibrillary tangles.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1995, 59 : 266-270.

64 / PATTEN BM., HARATI Y., ACOSTA L., et al.

Free amino acid levels in ALS.

Ann. Neurol., 1978, 3 : 305-309.

65 / POSER CM., BUNCH LD.

Serum amino acid studies in ALS.

Arch. Neurol., 1966, 14 : 305-312.

66 / POSER CM., JOHNSON M., BUNCH LD.

Serum amino acid studies in ALS.

Arch. Neurol., 1965, 12 : 604-609.

67 / POUGET J., BLIN O.

Sclérose Latérale Amyotrophique : les éléments d'un diagnostic.

Laboratoire Rhône-Poulenc Rorer, 1996, 15 p.

68 / PRATT JD., DELAERE P., SHUTZMANN JM.

Riluzole (RP 54274) : Neuroprotective activity in a model of progressive motor neuron disease (Mnd mouse).

Report 1993 CRV-BIOL 429.

69 / PREUX P-M.

La sclérose latérale amyotrophique en Limousin.

Thèse n°169 / 1 pour l'obtention du diplôme de docteur en médecine. Limoges, 1992.

70 / PROVINCIALI L., CANGIOTTI A., TULLI D., et al.

Skin abnormalities and autonomic involvement in the early stage of ALS.

J. Neurol. Sci., 1994, 126 : 54-61.

71 / RILUTEK®. Dossier d'AMM, 1995.

72 / RINGER SP., MURPHY JR., ALDERSON MK., et al.

The natural history of amyotrophic lateral sclerosis.

Neurology, 1993, 43 : 1316-1322.

73 / RIVIERE M., MEININGER V., ZEISSER P., al.

An analysis of extended survival in patients with ALS treated with riluzole.

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

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

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

Neurology, 1986, 36 : 7-13.

75 / ROMAN G.C.

Neuroepidemiology of amyotrophic lateral sclerosis : clues to aetiology and pathogenesis.

J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry., 1996, 61 : 131-137.

76 / ROSEN DR., SIDDIQUE T., PATTERSON D., et al.

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

Nature, 1993, 362 : 59-62.

77 / ROTHSTEIN J.D.

Excitotoxic mechanisms in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis.

In : Pathogenesis and Therapy of Amyotrophic Lateral Sclerosis, G. Serratrice and T. Munsat (eds), Advances in Neurology, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995 ;vol 68 :7-20.

78 / ROTHSTEIN JD., KUNCL RW.

Neuroprotective strategies in a model of chronic glutamate-mediated motor-neurons toxicity.

J. Neurochem. 1995, 65 : 643-651.

79 / ROTHSTEIN J.D., TSAI G., KUNCL R.W., et al.

Abnormal excitatory amino acid metabolism in ALS.

Ann. Neurol., 1990, 28 : 18-25.

80 / SALES LUIS ML., HORMIGO A., MAURICIO C., et al.

Magnetic resonance imaging in motor neuron disease.

J. Neurol., 1990, 237 : 471-474.

81 / SHARMA KR., KENT-BRAUN JA., MAJUMDAR S., et al.

Physiology of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis.

Neurology, 1995, 45 : 733-740.

82 / STRONG MG., HUDSON AJ., ALVORD WG.

Familial amyotrophic lateral sclerosis, 1850-1989 : a statistical analysis of the world literature.

Can J. Neurol. Sci., 1991, 18 : 45-58.

83 / TERAO SI., SOBUE G., YASUDA T., et al.

Magnetic resonance imaging of the corticospinal tracts in ALS.

J. Neurol. Sci. 1995, 133 : 66-72.

84 / UKADAF., YAMAO S., NAGATA H., et al.

Pathologic laughing and crying treated with levodopa.

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

85 / VIDAL

Le dictionnaire, 1999. Edition du Vidal.

86 / WAHL F., STUTZMANN JM.

Riluzole (RP54274) : Neuroprotective activity by the oral voie in a model of Huntington's chorea in the rat.

Report 1994, CRVA/BIOL 567.

87 / WARAGAI M., SHINOTOH H., HAYASHI M., et al.

High signal intensity on T1 weighted MRI of the anterolateral column of the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1997, 62 : 88-91.

88 / WEINER LP.

Possible role of androgen receptors in amyotrophic lateral sclerosis.: a hypothesis.

Arch. Neurol., 1980, 37 :129-131.

89 / WHITEHOUSE PJ., WAMSLEY JK., ZARBIN MA., et al.

Amyotrophic lateral sclerosis : alterations in neurotransmitter receptors.

Ann. Neurol., 1983, 4 : 8-16.

90/file://\Serveur\Admin\Raoulthecat\FRM,cadre,La Sclérose Latérale Amyotro...\sclelate.ht

91 / <http://www.biam2.org/biam/www/Spe25118.html>

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	9
<u>GENERALITES</u>	12
<u>A/ HISTORIQUE</u>	13
<u>B/ EPIDEMIOLOGIE</u>	16
I/ Incidence et prévalence	16
<i>1° Incidence</i>	16
<i>2° Prévalence</i>	17
II/ Répartition selon le sexe	17
III/ Evolution de la maladie	17
IV/ Mortalité	18
V/ Facteurs de risque	18
VI/ Epidémiologie en Limousin	19
<u>C/ LA CLINIQUE</u>	24
I/ Forme classique ou forme spinale	24
II/ Forme bulbaire	27
III/ Autres formes	28
<i>1° Forme pseudo-polynévritique</i>	28
<i>2° SLA familiale</i>	29
<i>3° SLA et démence</i>	29
<i>4° Les variantes</i>	29
IV/ Symptômes généraux	30
V/ Les critères de diagnostics	31
VI/ Diagnostics différentiels	33
<u>D/ EXAMENS COMPLEMENTAIRES</u>	38

I/ L'électromyogramme.....	38
II/ La biologie.....	42
III/ Liquide céphalo-rachidien.....	42
IV/ Biopsie neuromusculaire.....	43
V/ Examen par imagerie.....	43
VI/ EFR.....	44
E/ <u>ETIOPATHOLOGIE</u>	45
I/ Etiopathogénie.....	45
1°/ <i>Hypothèse virale</i>	45
2°/ <i>Rôle des métaux</i>	46
3°/ <i>Hypothèse hormonale</i>	46
4°/ <i>Hypothèses biochimiques</i>	47
a) Atteinte primitive du motoneurone.....	47
b) Rôle des récepteurs et des neuromédiateurs.....	47
c) Rôle du muscle ou hypothèse myogénique.....	47
d) Blocage du transport axonal.....	48
II/ Physiopathologie.....	48
1°/ <i>Excitotoxicité</i>	48
2°/ <i>stress oxydatif et de la SOD</i>	54
3°/ <i>Anomalies du cytosquelette-neurofilaments</i>	54
4°/ <i>Hypothèse immunologique</i>	54
<u>PRISE EN CHARGE</u>	55
INTRODUCTION	56
<u>A/ LE RILUZOLE-RILUTEK</u>	57

I/ Introduction	57
II/ Mécanisme d'action	58
1°/ Profil pharmacodynamique: effet neuroprotecteur	58
2°/ Mécanisme d'action	59
III/ Essais cliniques dans la SLA	60
1°/ Première étude: évaluation du bénéfice du traitement par riluzole .	61
2°/ Deuxième étude: étude dose/réponse.....	65
3°/ Troisième étude: étude d'une population à un stade avancé de la maladie	68
IV/ Tolérance.....	68
V/ Propriétés pharmacocinétique.....	70
VI/ Modalités de prescription et de délivrance	70
VII/ Conclusion.....	71
B/ <u>TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES</u>	73
I/ Différents intervenants dans la prise en charge	74
II/ Traitement des différents symptômes.....	74
1°/ Signes d'atteinte du premier motoneurone.....	74
2°/ Signes d'atteinte du deuxième motoneurone.....	77
3°/ Signes généraux	82
4°/ Les appareillages.....	86
<u>CAS CLINIQUES</u>	91
<u>CONCLUSION</u>	113
<u>ANNEXES</u>	116
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	123

SERMENT DE GALIEN

JE JURE en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;

D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

BON A IMPRIMER N° 324

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

DUPUIS (Carine). — Sclérose latérale amyotrophique : prise en charge thérapeutique. — 139 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2000).

RESUME :

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie dégénérative du système nerveux central, d'étiologie inconnue et d'évolution fatale qui affecte les motoneurones centraux et périphériques. Elle survient entre 45 et 75 ans, et elle est plus fréquente chez l'homme. C'est une affection handicapante, d'aggravation progressive, dont la durée d'évolution moyenne est de 36 mois avant le décès.

Selon le site où débute l'atteinte des motoneurones périphériques, on distingue deux formes de SLA : la forme spinale (atteinte des motoneurones de la moelle épinière) et la forme bulbaire (atteinte des motoneurones du tronc cérébral). Mais quelle que soit la forme initiale, la maladie évolue vers une forme complète.

Jusqu'en 1996, la prise en charge des patients ne reposait que sur des thérapeutiques à visée symptomatique.

Mais les essais conduits avec RILUTEK® ont fait changer le statut de la SLA, de par la meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie, de par les résultats dûs au produit lui-même et de par l'évolution de la prise en charge.

Aujourd'hui, la prise en charge des patients atteints de SLA joue un rôle fondamental dans l'amélioration de leur qualité de vie.

Elle consiste à associer le Riluzole, qui prolonge la survie des malades, aux traitements symptomatiques ainsi qu'à des appareils et des aides à domicile.

MOTS CLES :

- Sclérose Latérale Amyotrophique.
- Maladie neurodégénérative.
- Motoneurones centraux et périphériques.
- Riluzole-RILUTEK®.
- Traitements symptomatiques.

JURY : Président : M^{me} le Professeur Nicole OUDART.
Directeur : M. Laurent MAGY, Chef de Clinique.
Juges : M^{me} le Professeur Christiane DELAGE.
M. Jean-Claude DESPORT, Praticien Hospitalier.
Membre invité : M. Patrick BIENVENU, Pharmacien.
