

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple – Un But – Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO (USTTB)
FACULTÉ DE MÉDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
(FMOS)



ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022

N°.....

TITRE

ETUDES CLINIQUE ET GENETIQUE DE LA SCLEROSE
LATERALE AMYOTROPHIQUE DANS LE SERVICE DE
NEUROLOGIE DU CHU POINT G

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 23/06/2022 Devant la Faculté de
Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Par **M. GUINDO Ibrahim**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Pr Cheick Oumar GUINTO

Membre : Dr Kékouta DEMBELE

Directeur : Pr Youssoufa Mamoudou MAIGA

Co-Directeur : Dr Guida LANDOURE

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A Allah : le Tout puissant, le Tout miséricordieux, le Très miséricordieux, le Seigneur de l'Univers, l'Omnipotent, l'Omniscient, le Premier et le Dernier, l'Apparent et le Caché de nous avoir accordé la force, le courage et la santé d'avoir mené à terme ce travail.

Au Prophète MOHAMMAD : Que la paix et salut de Dieu soit sur lui.

A mon Père Bila Sina Guindo

Père, je ressens une profonde gratitude à votre égard que mes mots ne parviendront pas exprimer à sa juste valeur. Merci pour l'éducation que vous m'avez octroyé, pour l'enseignement des valeurs morales, du sens élevé de la droiture, de la culture du travail et de l'excellence. C'est une fierté pour moi de t'avoir comme père, ce travail est le tien. Je prie le Tout Puissant Allah pour qu'il te donne santé et longévité.

A ma Mère Fatoumata Guindo

Mère, pleine de sagesse, d'humilité, de tendresse, d'empathie, recevez ici en quelque mots mes reconnaissances à votre endroit que nulle expression ne saurait décrire en réalité. Merci pour le combat que vous n'avez jamais cessé de mener pour notre cause et surtout pour votre confiance en nous depuis à bas âge. Qu'Allah te garde longtemps auprès de nous et en bonne santé.

A ma Tante Hadjaratou Diarra

Vous êtes une mère pour moi, merci pour l'assistance inconditionnelle dont vous avez toujours fait preuve. Qu'Allah t'accorde santé et longévité.

A mes frères et sœur : Fatoumata, Aïssata, Mariam, Mamadou, Kadiatou, Nouh, Feu Hassane (Paix à son âme)

Vous qui m'avez soutenu sur tous les plans durant tant d'année aussi bien dans les moments d'aisance que dans la difficulté, ce travail est le vôtre. Puisse le Tout Puissant fortifier d'avantage nos liens.

A mes oncles : Feu Youssouf Guindo, Feu Yaya Guindo, Feu Boureima Guindo, Ali Guindo, Madou Guindo, Modibo Guindo, Tidiane Guindo.

A mes tantes : Madina Guindo, Hawa Guindo, Rokia Guindo, Feu Oumou Guindo, Feu Hama Guindo, Ina Guindo, Oumou Sina Guindo, Haleymatou Guindo pour ne citer que celle-ci.

Remerciements

A Allah : De m'avoir assisté depuis toujours et son Prophète Mohammad (Paix et salut sur lui) d'avoir été un exemple et une bénédiction pour l'humanité entière.

A mon Père et ma mère : Je vous remercie du plus profond de mon être.

A la famille Guindo de Ségou : **Feu Yaya Guindo**, ma tante **Salimatou Kassambara** ainsi que mes cousins et cousines en particulier **Abdoulaye Guindo**. Merci pour votre soutien.

A la famille Guindo de Boré : **Feu Youssouf Guindo**, mes tantes **Djeneba et Fatoumata** ainsi que mes cousins et cousines en particulier **Oumar, Madjou, Souleymane**. Merci d'avoir valorisé ce lien de parenté.

A la famille Guindo de Bandiagara : **Abass Guindo** et toute sa famille. Merci pour vos bénédictions.

A la famille Ouologuem de Bamako : **Feu Oumar Ouologuem, ma tante Hawa Guindo et mes cousins Yaya, Sekou, Moussa**. Merci pour vos bienfaits.

A la famille Diepkilé de Ségou : Ma tante **Madina Guindo** ainsi que mes cousins et cousines **Baba, Adama, Issa, Natogoma, Balkissa**. Qu'Allah fortifie nos liens.

A la mémoire de mon oncle Feu Capitaine Zantigui Mariko: Remarquable ami de mon père, merci pour les conseils, les mots d'encouragements et votre empathie, qu'Allah vous récompense par le paradis.

A mon oncle Mahamane Cissé: mes sincères remerciements.

A mon oncle Amadou Boré et toute sa famille

A mes beaux frère: Dr Lanseny Keita merci pour l'assistance depuis le début de ce cursus universitaire, pour les conseils, l'orientation;

Lassine Cissé, Balaoulé Dembélé pour ne citer que ceux-ci.

A mes belles sœurs : **Kadi Tapily, Djessou Togo** pour le respect que vous m'avez accordé. Qu'Allah bénisse vos foyers.

A mes neveux et nièce : Bila, Djeneba, Fatoumata, Youssouf, Diabou pour ne citer que ceux-ci. Merci pour la joie que vous m'avez apporté.

A Feu Ali Nantoumé et son fils Seydou Nantoumé pour le respect accordé à la famille.

A Tégué Guindo, Malick Guindo et à leurs familles.

A Dr Traoré Tidiane et sa famille à Ségou.

A Dr Boré Oumar et sa famille.

A Dr Yalcouyé Abdoulaye: mes sincères remerciements pour tout ce que vous avez fait pour nous dans le cadre de notre formation.

A mes ami(e)s : Salikènè Coulibaly, Cheick Oumar Thiam, Ali Traoré, Abdel Kader Nalia, Mouhamed Nalia, Adama Berthé, Malou Saran Koné, Mohamed Touré, Mohamed Koné, Lassine Doumbia, Moussa Sidibé, Youssouf Sanogo, Maimouna Sow, Fanta B Tounkara, Salimata Bagayoko, Ahmadou K Kébé, Marie T Konaté, Aissata Kassougué, Mariétou Bah, Ousmane Mariko, Youssouf A Maiga. Je vous souhaite le meilleur pour la vie.

A mes camarades aînés et cadets de la FMOS/FAPH : Aliou Oulé Tounkara, Youssouf Sanogo, Ibrahim Sangaré, Bougountio Coulibaly, Charles Dioni, Youssouf Traoré, Mohamed Dramé, Ismael Samaké, Karim Coulibaly, Derep Veltomto Limane, Issiaka Sacko, Sekou Touré, Sekou Dembélé, Dramane Diallo, Bachacka Diarra, Yacouba Diakité, Oumou Sanogo, Assetou Sidibé, Issouf Diallo, Dr Fousseni Berthé, Hamza Diallo, Malick Guindo, Abdoulaye Kouriba, Boulkassoum Thienta, Diakaridia Diakité, Djadié Tanapo, Sekou Théra, Amadou Coulibaly pour ne nommer que ceux-ci. Pour avoir rendu ce séjour mémorable au sein de la FMOS/FAPH. Je vous souhaite une bonne continuation dans vos différentes entreprises.

A tous les internes du Service de Neurologie du CHU du Point G:

Moussa Ziguimé, Moussa Ay Sangaré, Aissata Touré, Linda Fotsa, Samuel Ephrata, Mamadou Kotioubé, Ali Souleymanou, Soungalo Koné. Merci pour la qualité remarquable de votre collaboration et pour l'estime que vous m'avez accordé.

Aux médecins en spécialisation en neurologie : Abdoulaye Bocoum, Abba Cissé, Abdel Kader Cissé, Mohamed Emile Dembélé, Hassana Samir, Bakary Samaké, Oumou Traoré, Abdoulaye Taméga, Adama Témè, Mody Dramé pour ne nommer que ceux-ci. Je vous souhaite une bonne continuation.

Aux externes du service de neurologies : Korotoum Traoré, Mahalmoudou Traoré, Marguerite, Carole N'jiki, Alida Sorel, Jordane Fianyoh, Emmanuela, Stelalla, Steve Fokoua, Abradramane Doucouré, Denise Mbandi, Tatiana, Mariam Bah, Ami Ruth.

A l'équipe de neurogénétique: Pr. Guinto Cheick Oumar, Pr. Mahamadou Traore, Pr. Souleymane Coulibaly, Dr Guida Landouré, Dr Samassékou Oumar, Dr Diallo Seybou H, Dr. Coulibaly Thomas, Dr Coulibaly Souleymane dit Papa; Dr Diallo Salimata, Dr Cissé Lassana; Dr Diarra Salimata, Dr Tamega Abdoulaye, Dr Bocoum Abdoulaye, Dr Dembélé Mohamed Emile, Dr Maiga Alassane dit Baneye, Dr Traoré Oumou, Dr Kané Fousseni, Dr Sidibé Cheick Oumar, Mr Salia Bamba, Mme Kadiatou Diallo, Soumaila Niaré.

Je vous remercie pour l'effort fournis pour la réalisation de ce travail. Ce travail est entièrement le vôtre.

A nos collaborateurs du laboratoire NIH (USA, Bethesda)

A nos collaborateurs de l'Université Collège Londres (UCL)

A nos maîtres Docteurs: Mamadou Karambé, Guida Landouré, Adama Seydou Sissoko, Thomas Coulibaly, Toumany Coulibaly, Samba Djimdé, Dr Zeinab Koné.

Vous êtes des maîtres exemplaires. Votre rigueur dans le travail, votre synergie m'ont permis d'apprendre de vos connaissances en toute aisance. Chers maîtres veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

A tout le personnel du service de neurologie CHU du Point G

A tout le corps infirmier et les techniciens de surface: Merci pour votre bonne collaboration.

A mes camarades de la 11ème promotion du numerus clausus à la FMOS «Feu Professeur Gangaly Diallo »

Au bureau de la coordination des thésards du CHU Point G

A tous les personnels du Centre de Santé Communautaire de Banankabougou

A l'association <<Guina>> Dogon FMOS/FAPH

A la ligue islamique des élèves et étudiants du Mali

A tous les membres de la Société Malienne de Génétique Humaine

A tous les membres de la Société Africaine de Génétique Humaine

A tous les membres de la Société Malienne de Neurosciences

A nos partenaires de National Institutes of Health de la branche NINDS (NIH)

A tous les membres du Consortium de H3Africa

A tous les membres de H3Africa Fellows's Club

A tout le personnel de la FMOS/FAPH

A tous mes enseignants depuis le primaire jusqu'à l'université

A tout le personnel de l'Hôpital CHU Point G

Hommages Aux Membres du Jury

A notre Maitre et Président du jury

Professeur GUINTO Cheick Oumar

- Professeur titulaire à la FMOS ;
- Responsable de l'enseignement de la neurologie à la FMOS ;
- Praticien hospitalier au CHU du Point G ;
- Coordinateur du DES de Neurologie ;
- Chef de Service de Neurologie au CHU du Point G ;
- Président de la Société de Neurologie du Mali ;
- Vice-président de la ligue de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie ;
- Membre fondateur de la Société Malienne de Neurosciences ;
- Membre de la Société Africaine de Neurosciences ;
- Membre du Consortium Human Heredity and Health in Africa (H3Africa).

Cher maître, c'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury. Votre grande disponibilité, votre simplicité et vos qualités humaines font de vous un encadreur à la limite de la perfection.

Soyez rassuré cher maitre de notre profonde gratitude.

A notre Maitre et Juge

Dr DEMBELE Kékouta

- Spécialiste en neurologie ;
- Ancien interne des hôpitaux du Mali ;
- Praticien hospitalier au Centre de Santé de Référence de la Commune IV ;
- Membre de la société malienne de neuroscience.

Cher maître, c'est à la fois un honneur et un privilège de vous avoir dans notre jury. Votre abord facile ainsi que votre disponibilité ont forcé notre admiration. Recevez ici, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Co-directeur de Thèse

Docteur LANDOURE Guida

- Spécialiste en Neuro génétique (MD, PhD) ;
- Praticien hospitalier au CHU du Point G ;
- Maître-assistant à la FMOS ;
- Investigateur principal de l'étude sur les pathologies neurologiques héréditaires au Mali ;
- Secrétaire général de la Société Malienne de Génétique Humaine ;
- Membre de la Société Malienne de Neurosciences ;
- Membre de la Société Africaine de Génétique Humaine ;
- Membre de la Société Américaine de Génétique Humaine ;
- Membre du consortium Human Hereditary and Health in Africa (H3Africa);
- Membre du Réseau International des Maladies Rares.

Cher Maître, nous avons été touchés par la confiance et la sympathie avec lesquelles vous nous avez accueilli et confié ce travail. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre disponibilité font de vous un maître admiré de tous et un exemple à suivre pour vos étudiants que nous sommes. Nous avons trouvé en vous certes un maître mais aussi un scientifique soucieux de notre encadrement. Veuillez accepter ici, cher Maître, l'assurance de notre estime et profond respect. Puisse ALLAH vous accorder santé et longévité.

A notre Maitre et Directeur de Thèse

Professeur MAIGA Youssoufa Mamoudou

- Neurologue, neurobiologiste ;
- Professeur titulaire de neurologie du CAMES (FMOS/USSTTB) ;
- Titulaire d'un doctorat d'université (PhD) en Neurosciences et médecine de la douleur de l'université de Nantes ;
- Titulaire d'un doctorat d'université (PhD) en neurologie et en neurosciences de l'université des sciences techniques et des technologies de Bamako (USTTB) ;
- Formateur de l'European Epilepsy Academy ;
- Titulaire d'un diplôme de pédagogie et de communication médicale ;
- Membre de la commission Africaine de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie ;
- Secrétaire général de la Société Malienne de Neurologie ;
- Secrétaire général de la Ligue Malienne contre l'Epilepsie ;
- Chef de service de Neurologie du CHU Gabriel Touré de Bamako.

Cher Maître, l'hommage dû à votre rang ne peut être contenu en ces quelques lignes tant nous avons été séduit par votre ouverture d'esprit, votre rigueur scientifique, votre humanisme, votre intégrité morale, vos qualités d'enseignant hors pairs et votre dévouement pour les sciences médicales et plus particulièrement pour la neurologie. Merci pour la confiance et l'honneur que vous nous avez fait en nous acceptant dans votre Service.

Soyez rassuré, cher maître de notre entière disponibilité et de notre profonde gratitude.

Liste des abréviations

AD: Autosomique Dominante

ADN: Acide Désoxyribo Nucléique

ALS-FRS: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale

AOA2: Ataxie Avec Apraxie Optique 2

AR: Autosomique Récessive

ARN: Acide Ribo Nucléique

ASL : Amyotrophie Spinale Infantile

ATU: Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATXN2: Ataxin 2

BLAST: Basic Local Alignment Search Tool

CAG: Cytosine Adenine Guanine

CHRNA1: Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 1 Subunit

CHRNA3: Cholinergic Receptor Nicotinic Gamma Subunit

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CMT4: Charcot–Marie–Tooth neuropathy type 4

CRF: Case Report Form

Cu-Zn: Cuivre-Zinc

DCB: Dégénérescence Corticobasale

DES: Diplôme d'étude spécialisé

DFT: Démence Fronto-temporale

EDTA: Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid

EEG : Electroencéphalogramme

ENMG: Electroneuromyographie

FAPH: Faculté de Pharmacie

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

FMOS: Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

FUS: *Fused in Sarcoma*

GABA: Gamma-Aminobutyric Acid

HMGB1: High Mobility Group Box 1

IgG: Immunoglobuline G

LCS: Liquide Cérébrospinal

MCP1: Monocyte Chemoattractant Protein 1

MiR: Micro RNA

MYOG: Myogenin

NCBI: National Center for Biotechnology Information

NFS: Numération Formule Sanguine

NIH: National institutes of health

NMHD: Neuropathie Motrice Héritaire Distale

NMP: Neurone Moteur Périphérique

NOGO: Neurite Out Growth Inhibitor

OPTN: Optineurine

PCR: Polymerase chain reaction

PSP: Paralyse Supranucléaire Progressive

RBC: Red Blood Cells

REDCap: Research Electronic Data Capture

SCA2: Atrophie Spinocérébelleuse De Type 2

SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique

SMA: Spinal Muscular Atrophy

SMN: Survival of Motor Neuron

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

SOD1: *Super Oxyde Dismutase 1*

SPG: Spastic Paraplegia Gene

SQSTM1: Sequestosome 1

TARDBP: *TARDNA-Binding Protein*

TEP: Tomographie Par Emission De Positron

TGF β : transforming growth factor Beta

TROPALS study: Etude Epidémiologique de la Sclérose Latérale Amyotrophique sous les Tropiques

UBQLN2: Ubiquiline 2

UCL: University College of London

USA: United States of America

USTTB: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

VAPB: Vesicle Associated Membrane Protein

VCP: Vasolin-Containing Protein

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VIH: Virus Immunodéficience Humaine

VS: Vitesse de Sédimentation

Table des Figures

Figure 1: Structure d'un neurone.....	28
Figure 2: Coupe sagittale du système nerveux central	28
Figure 3: Organisation du système nerveux périphérique.....	30
Figure 4: Anatomie du nerf.....	31
Figure 5: Motoneurone central et motoneurone périphérique	32
Figure 6: Schéma représentant l'organisation génétique du corps humain.....	33
Figure 7 : Imagerie par résonance magnétique (FLAIR) chez un patient SLA.....	41
Figure 8 : Sites préférentiels d'implication neuronale dans la SLA	43
Figure 9: Schéma de la participation motoneurone dans différents phénotypes de la SLA	52
Figure 10 : Représentation schématique de nouvelles cibles thérapeutiques de la SLA.	64
Figure 11: Electrophorèse d'ADN sur gel d'agarose	69
Figure 12 : Fréquence globale des Familles SLA	72
Figure 13: Répartition des patients selon le sexe.....	72
Figure 14: Représentation des patients selon l'ethnie.....	73
Figure 15: Représentation des patients selon la région d'origine	73
Figure 16: Répartition des patients selon l'âge au moment de l'inclusion.....	74
Figure 17: Répartition des patients selon la profession	74
Figure 18: Représentation des patients selon le motif de consultation.....	75
Figure 19: Représentation des patients l'âge de début des symptômes	75
Figure 20: Répartition des patients selon la forme de début.....	76
Figure 21: Répartition des patients selon les troubles de la marche	78
Figure 22: Répartition des patients selon la présence de troubles respiratoires.....	78
Figure 23: Représentation en fonction des examens d'imagerie.....	79

Figure 24: Répartition selon la notion de consanguinité dans la famille 80

Figure 25: Pedigree d'une famille illustrant un cas sporadique 81

**Figure 26 : Etude de la vitesse de conduction montrant le potentiel d'action enregistré
sur le nerf médian droit 83**

Figure 27 : Pedigree d'une famille illustrant un cas familial 83

Table des tableaux

Tableau I : Manifestations cliniques de la sclérose latérale amyotrophique	36
Tableau II : Critères d'El Escorial et de Airlie House (El Escorial révisés).....	45
Tableau III : Classification des SLA familiales	48
Tableau IV : ALS functional rating scale – R	59
Tableau V : Répartition des signes d’atteinte du motoneurone centrale.....	76
Tableau VI: Répartition des signes d’atteinte du motoneurone périphérique.....	77
Tableau VII: Répartition des signes d’atteinte au niveau bulbaire.....	77
Tableau VIII: Répartition des patients selon les données de l’ENMG	79

Table des matières

Dédicaces	2
Remerciements	4
Liste des abréviations.....	12
Table des Figures.....	15
Table des tableaux.....	17
Table des matières	18
1 Introduction.....	22
2 Objectifs	24
2.1 Objectif général.....	24
2.2 Objectifs spécifiques	24
3 Généralités	25
3.1 Définition	25
3.2 Intérêt	25
3.2.1 Epidémiologique	25
3.2.2 Diagnostique	25
3.2.3 Thérapeutique.....	25
3.2.4 Pronostic.....	25
3.2.5 Génétique	26
3.3 Epidémiologie.....	26
3.3.1 Incidence	26
3.3.2 Prévalence	26
3.4 Rappels	26
3.4.1 Rappel historique	26
3.4.2 Rappel anatomo-physiologique.....	27
3.4.3 Rappel génétique	32
3.4.4 Rappel physiopathologique	33
3.5 Signes	36
3.5.1 Signes cliniques.....	36
3.5.2 Signes paracliniques.....	40
3.5.3 Formes cliniques (formes de débuts de la SLA)	42
3.6 Diagnostique	44
3.6.1 Diagnostique positif	44

3.6.2	Diagnostic différentiel	46
3.6.3	Diagnostic étiologiques.....	47
3.6.4	Phénotypes	49
3.7	Complications.....	53
3.8	Traitement.....	53
3.8.1	But.....	53
3.8.2	Moyens.....	53
3.8.3	Indications.....	57
3.9	Evolution - Pronostic	58
3.10	Surveillance	58
3.10.1	Surveillance clinique	58
3.10.2	Surveillance paraclinique	62
3.10.3	Hospitalisation	62
3.11	Perspectives	62
3.11.1	Diagnostiques.....	62
3.11.2	Thérapeutiques	63
4	Méthodologie	65
4.1	Cadre et lieu d'étude	65
4.1.1	Cadre d'étude	65
4.1.2	Lieu d'étude	65
4.2	Type et période d'étude.....	65
4.3	Population d'étude.....	65
4.4	Echantillonnage	66
4.4.1	Critères d'inclusion	66
4.4.2	Critères de non inclusion	66
4.5	Procédure de collecte des données	66
4.5.1	Enrôlement.....	66
4.5.2	Examen clinique et paraclinique.....	67
4.6	Génétique et biologie moléculaire	67
4.6.1	Extraction d'ADN	67
4.6.2	Détection de mutations.....	68
4.6.3	Séquençage de l'exome entier ou Whole Exome Sequencing (WES)	69
4.7	Variables.....	70

4.8	Traitement et analyse des données.....	70
4.9	Considérations éthiques	70
4.10	Limite de l'étude	71
5	Résultats.....	72
5.1	Epidémiologie.....	72
5.1.1	Fréquence globale de la SLA.....	72
5.1.2	Sexe	72
5.1.3	Ethnie.....	73
5.1.4	Région d'origine	73
5.1.5	Age au moment de l'inclusion	74
5.1.6	Profession	74
5.3	Clinique.....	75
5.3.1	Motif de consultation	75
5.3.2	Age de début des symptômes.....	75
5.3.3	Forme de début.....	76
5.3.4	Signes cliniques.....	76
5.4	Paraclinique	79
5.4.1	Electroneuromyographie	79
5.4.2	Imagerie.....	79
5.4.3	Génétique	80
5.5	Traitement.....	80
5.6	Evolution.....	81
5.7	Observation 1	81
5.8	Observation 2	83
6	Commentaires et discussion	85
6.1	Epidémiologie.....	85
6.2	Caractéristiques cliniques.....	86
6.3	Sur le plan paraclinique	88
6.3.1	Electroneuromyographie	88
6.3.2	Examens radiologiques	88
6.3.3	Sur le plan génétique.....	88
6.4	Sur le plan thérapeutique.....	89
7	Conclusion et perspectives	90

8	Recommandations.....	91
	Références	92
	Annexes	109
	Fiche signalétique	118
	SERMENT D'HIPPOCRATE	120

1 Introduction

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), ou maladie de Charcot encore appelée maladie de Lou Gehrig aux États-Unis, est une maladie neurodégénérative caractérisée par une atteinte motrice pure. Elle est liée à la dégénérescence progressive du neurone moteur central (NMC) et du neurone moteur périphérique (NMP) dans le territoire bulbaire et spinal (1,2). La maladie fut décrite pour la première fois par Jean Martin Charcot en 1869 qui lui conféra son nom.

La SLA est la plus fréquente des maladies des motoneurones, et constitue la 3^{ème} maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Sa prévalence varie peu en fonction de la zone géographique. Elle est de 4 à 8/ 100 000 en Europe (3–6). Quelques rares études Africaines ont été rapportées, notamment en Algérie où une étude descriptive rétrospective a retrouvé une incidence de 3 /100 000 (7), au Sénégal où une étude transversale sur 1 an a colligé 17 patients (8) et en Afrique du Sud dans la province du Cap Occidental où une étude d'incidence prospective a retrouvé un taux d'incidence brute de 1,09 pour 100 000 personne-année (9).

On distingue principalement deux formes de SLA : les formes sporadiques et les formes familiales représentant respectivement 90 à 95% et 5 à 10% des SLA (10). La moyenne d'âge de début est au tour de 55 ans (20-80 ans). C'est une maladie qui s'aggrave progressivement avec un pronostic le plus souvent mauvais dans la majorité des cas et une médiane de survie entre 2 à 5 ans après le diagnostic. Son diagnostic est parfois difficile au début de la maladie, ou au-devant de certaines présentations cliniques et repose essentiellement sur des données cliniques et électroneuromyographiques (2). Ses étiologies sont mal connues. Cependant, plusieurs hypothèses ont été évoquées avec la participation des facteurs génétiques et environnementaux à l'origine de la dégénérescence des motoneurones. Néanmoins, dans les formes familiales, il existe plusieurs gènes connus à l'origine de la maladie dont les plus fréquents sont *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP*, *FUS* (11).

Les signes cliniques de la SLA incluent une faiblesse et une amyotrophie musculaire, une hypertonie spastique, des crampes, des fasciculations, des troubles de la déglutition, du langage (dysarthrie), de la phonation (voix nasonnée) et une stase salivaire. Il peut exister également des anomalies de reflexes notamment la présence du signe de Babinski et le palmo-mentonnier présent et exagéré. Elle évolue de façon progressive vers la perte des capacités fonctionnelles et l'apparition des troubles bulbaires favorisant l'insuffisance respiratoire, le plus souvent à l'origine du décès du patient (10).

Il n'existe pas de traitement curatif disponible ce jour malgré de nombreux essais cliniques, l'essentiel du traitement étant symptomatique. La SLA est une pathologie assez bien étudiée dans les populations Caucasiennes mais très peu de données existent en Afrique Sub-saharienne et particulièrement au Mali.

Ainsi, nous avons décidé de mener cette étude dans l'optique de caractériser la SLA dans la population malienne, ce qui nous permettra d'avoir une ébauche de données clinique et génétique sur cette pathologie.

2 Objectifs

2.1 Objectif général

- Etudier les aspects cliniques et génétiques de la sclérose latérale amyotrophique dans le Service de Neurologie du CHU du Point G.

2.2 Objectifs spécifiques

- Etablir la fréquence de la sclérose latérale amyotrophique dans le Service de Neurologie CHU du Point G.
- Décrire les aspects cliniques de la sclérose latérale amyotrophique.
- Identifier les désordres génétiques sous-jacents.

3 Généralités

3.1 Définition

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), ou maladie de Charcot encore appelée maladie de Lou Gehrig aux États-Unis, est une maladie neurodégénérative caractérisée par une atteinte motrice pure. Elle est liée à la dégénérescence progressive du neurone moteur central (NMC) et du neurone moteur périphérique (NMC) dans le territoire bulbaire et spinal (1,2).

Le terme « sclérose » fait référence au durcissement et à la dégénérescence de la moelle épinière observés sur les tissus post mortem des patients, le mot « latérale » définit la zone dans laquelle la dégénérescence survient et enfin « amyotrophique » se réfère à la faiblesse et à l'atrophie musculaires retrouvées chez les patients (12).

3.2 Intérêt

3.2.1 Epidémiologique

La SLA est la plus fréquente des maladies du motoneurone, également la maladie neurodégénérative la plus répandue après la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Parmi les deux formes de sclérose latérale amyotrophique, 90 à 95% des cas sont sporadiques, et le reste étant des cas familiaux (10).

3.2.2 Diagnostique

Le diagnostic de la SLA repose essentiellement sur des données cliniques et neurophysiologiques. La diversité de la présentation clinique en fonction de la localisation initiale du déficit et de l'importance de l'atteinte des motoneurons périphérique, central, et une sémiologie souvent incomplète au stade initial sont à l'origine d'un retard diagnostique de plus de 9 mois dans la majorité des cas (13).

3.2.3 Thérapeutique

Il n'y a pas de traitement curatif à ce jour, le Riluzole et l'Edaravone sont les seuls médicaments qui ont démontré une amélioration de la survie globale (10). De diverses nouvelles cibles thérapeutiques sont en cours d'étude.

3.2.4 Pronostic

Les pronostics vital et fonctionnel de la SLA sont globalement mauvais. La sclérose latérale amyotrophique est une maladie d'aggravation progressive aboutissant à la mort avec une médiane de survie entre 2 à 5 ans après le diagnostic. Un diagnostic précoce permet d'impacter favorablement la durée d'évolution de la maladie et la qualité de vie des patients.

3.2.5 Génétique

La génétique de la SLA a connu de grandes avancées au cours de ces vingt dernières années. On distingue à ce jour, une trentaine de gènes impliqués à divers degrés de certitude dont quatre reconnues comme majeurs. Ces avancées ne signifient pas pour autant que les relations gènes-SLA sont parfaitement établies (14,15) .

3.3 Epidémiologie

3.3.1 Incidence

Elle affecte en moyenne chaque année 1 à 3 nouveaux individus pour 100 000 en Europe et en Asie et entre 1 et 2 individus pour 100 000 en Amérique (16–19) .

Peu de choses sont connues sur les caractéristiques épidémiologiques de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) en Afrique. Une étude prospective menée dans la province du Cap occidental en Afrique du sud sur quatre années de suite (2014 à 2018) a rapporté un taux d'incidence de 1,09 pour 100 000 années-personnes (9).

Quelques rares études Africaines ont été rapportées, notamment en Algérie où une étude descriptive rétrospective dans un CHU a retrouvé 41 cas avec une incidence de 03 nouveaux cas/100 000/an sur une période de 8 ans (7), au Sénégal où une étude transversale sur 1 an a colligé 17 patients (8) et en Afrique du Sud précisément dans la province du Cap Occidental où une étude d'incidence prospective sur 4 ans a retrouvé un taux d'incidence brute de 1,09 pour 100 000 personne-année (9).

3.3.2 Prévalence

La prévalence de la SLA varie peu en fonction de la zone géographique, avec entre 4 et 8 individus atteints pour 100 000 en Europe et entre 2 et 3 individus atteints pour 100 000 en Amérique et en Asie avec néanmoins une prévalence plus forte au Japon de 11,2/100 000 habitants. La SLA affecte légèrement plus les hommes que les femmes avec un ratio d'incidence homme/femme d'environ 1,35/1(4–6,20).

3.4 Rappels

3.4.1 Rappel historique

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative décrite pour la première fois par le neurologue français Jean-Martin Charcot en 1869. Cette maladie, restée méconnue après son premier diagnostic, est devenue populaire lorsque le joueur de base-ball Lou Gehrig en est mort en 1941. La SLA se caractérise par la dégénérescence conjointe des neurones moteurs corticaux au niveau du cortex moteur et des motoneurons bulbaires et spinaux localisés respectivement au niveau du bulbe rachidien et de la moelle spinale (12).

Bien que l'existence de facteurs génétiques dans la SLA soit de mieux en mieux connus, les relations entre génétique, hérédité, et SLA furent longtemps controversées. En effet, il aura fallu attendre près de 80 ans après la description princeps de Jean Marie Charcot pour que le concept de formes familiales de SLA soit reconnu, grâce aux travaux de Mulder et Kurland en 1955 (21). Cette reconnaissance a ensuite conduit à essayer de préciser le phénotype des formes familiales de SLA, ce qui fut établi 30 ans plus tard (22). Depuis 1993 avec l'identification de la mutation du gène SOD1, près d'une vingtaine de gènes ont été associés à cette affection de nos jours. Ces gènes sont impliqués à divers degrés de certitude dans la SLA (8,14).

3.4.2 Rappel anatomo-physiologique

Le système nerveux est un réseau complexe de nerfs et de cellules nerveuses (neurones) qui font circuler des signaux et des messages provenant du cerveau et de la moelle épinière vers différentes parties du corps, et vice-versa. Il est constitué du système nerveux central et du système nerveux périphérique. Son unité fondamentale est appelée cellule nerveuse ou neurone.

Le neurone est la structure de base du système nerveux car assure la transmission de l'information à travers l'organisme tout entier (**Figure 1**). Il comprend :

- Un corps cellulaire de forme étoilée en générale (le cytoplasme contient un noyau et tous les éléments de la cellule animale ordinaire et en particulier le corps de Nissl et des neurofibrilles).
- Des prolongements cytoplasmiques qui sont de deux types, les dendrites plus courtes mais ramifiées mais le plus souvent nombreuses et l'axone ou cylindraxe le plus souvent long et unique.

Ces neurones peuvent être classés selon leur fonction : les neurones sensitifs, qui transmettent l'information (influx nerveux) de la périphérie vers le système nerveux central ; les interneurones, qui au sein du système nerveux central transmettent l'influx nerveux entre deux autres neurones, et enfin les neurones moteurs (motoneurones), qui transmettent l'information depuis le système nerveux central jusqu'aux muscles et glandes.

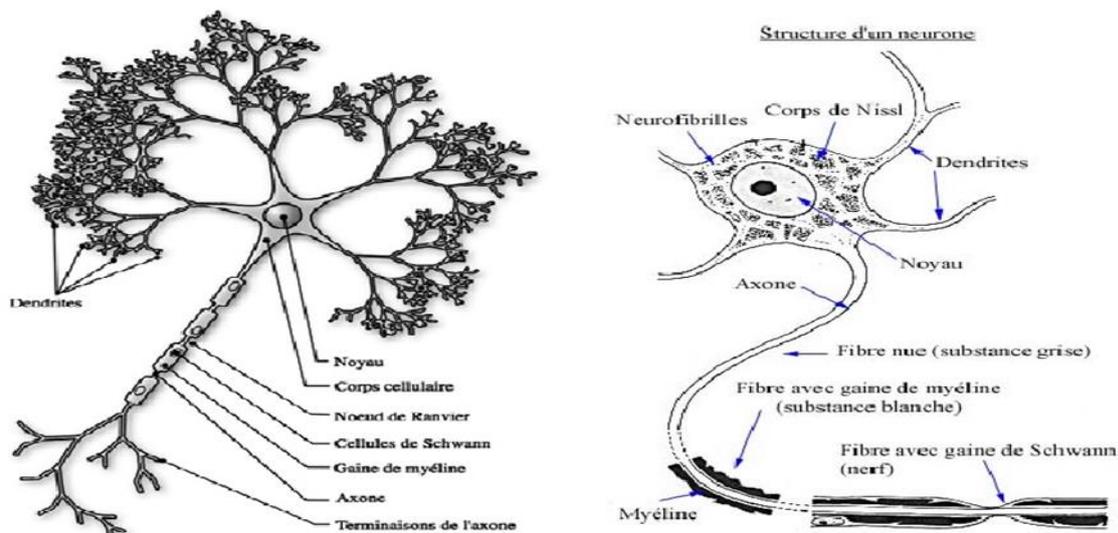


Figure 1: Structure d'un neurone (22,23)

3.4.2.1 Système nerveux central

Le système nerveux central ou névraxe est composé de l'encéphale (cerveau, cervelet et le tronc cérébral) et la moelle épinière (**Figure 2**). Il a pour rôle la réception, le traitement, l'intégration et l'émission des messages nerveux.

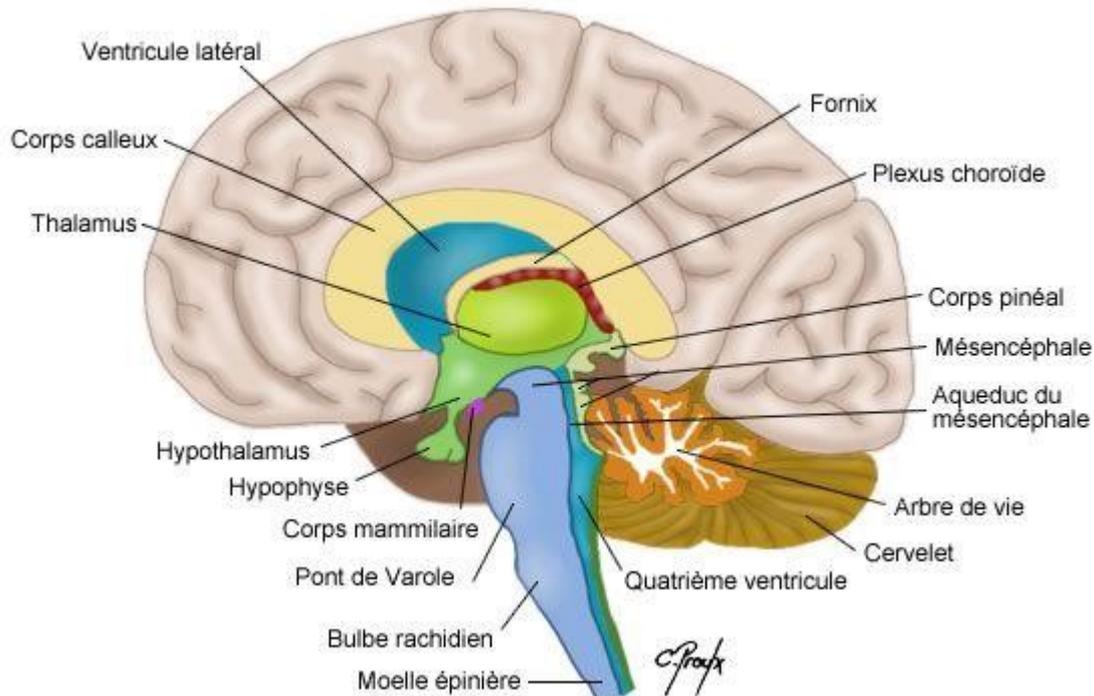


Figure 2: Coupe sagittale du système nerveux central (25)

3.4.2.2 Système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique est composé de 12 paires de nerfs crâniens et de 31 paires de nerfs rachidiens dont huit cervicaux, douze thoraciques, cinq lombaires, cinq sacrées et une au niveau du coccyx (**Figure 3**). Le nerf périphérique est un ensemble de faisceaux constitués par le prolongement des neurones (**Figure 4**). Sa fonction principale est de faire circuler l'information entre les organes et le système nerveux central.

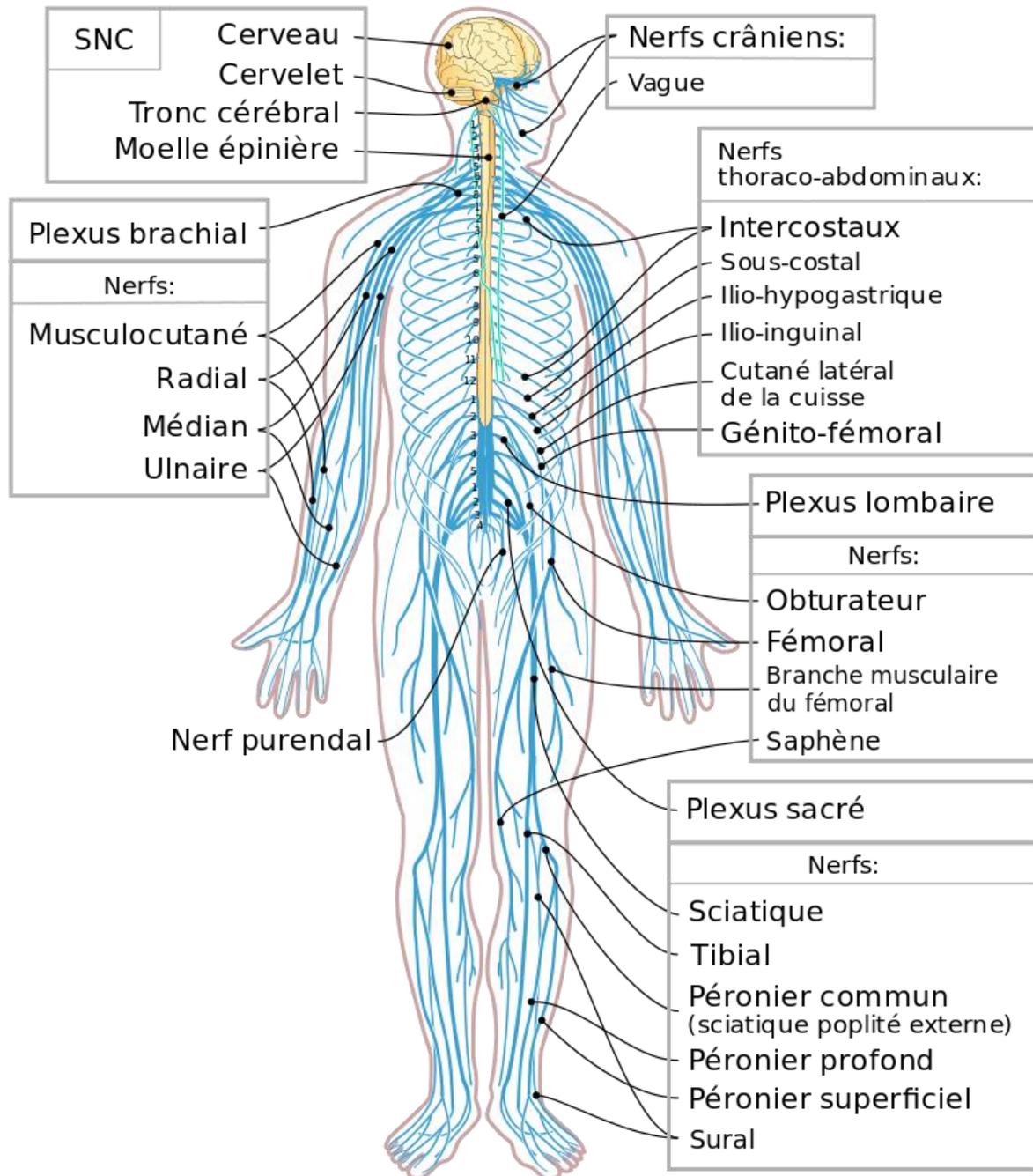


Figure 3: Organisation du système nerveux périphérique (26)

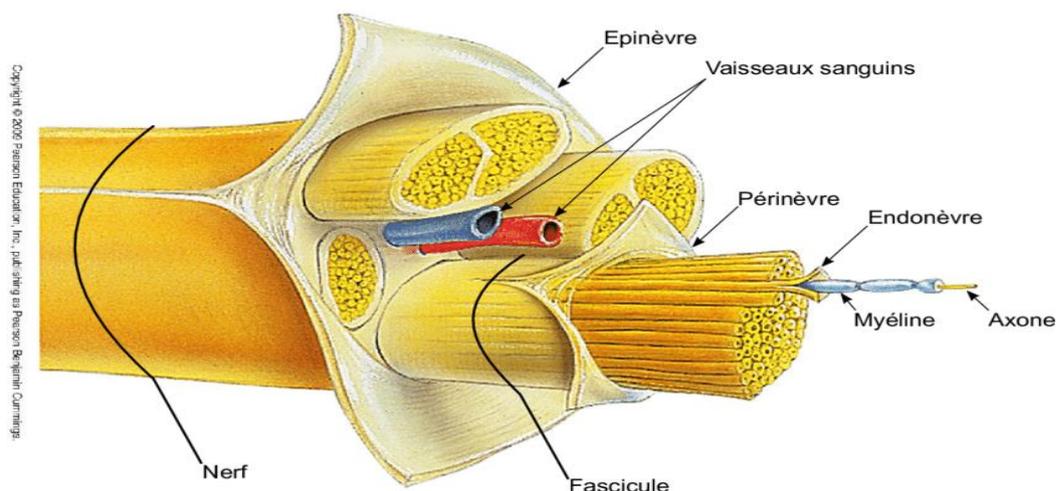


Figure 4: Anatomie du nerf (27)

3.4.2.3 Physiologie du motoneurone

Les motoneurones sont des cellules nerveuses permettant de transmettre aux muscles les ordres des mouvements à effectuer. Il en existe deux types : les motoneurones centraux et les motoneurones périphériques (**Figure 5**).

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

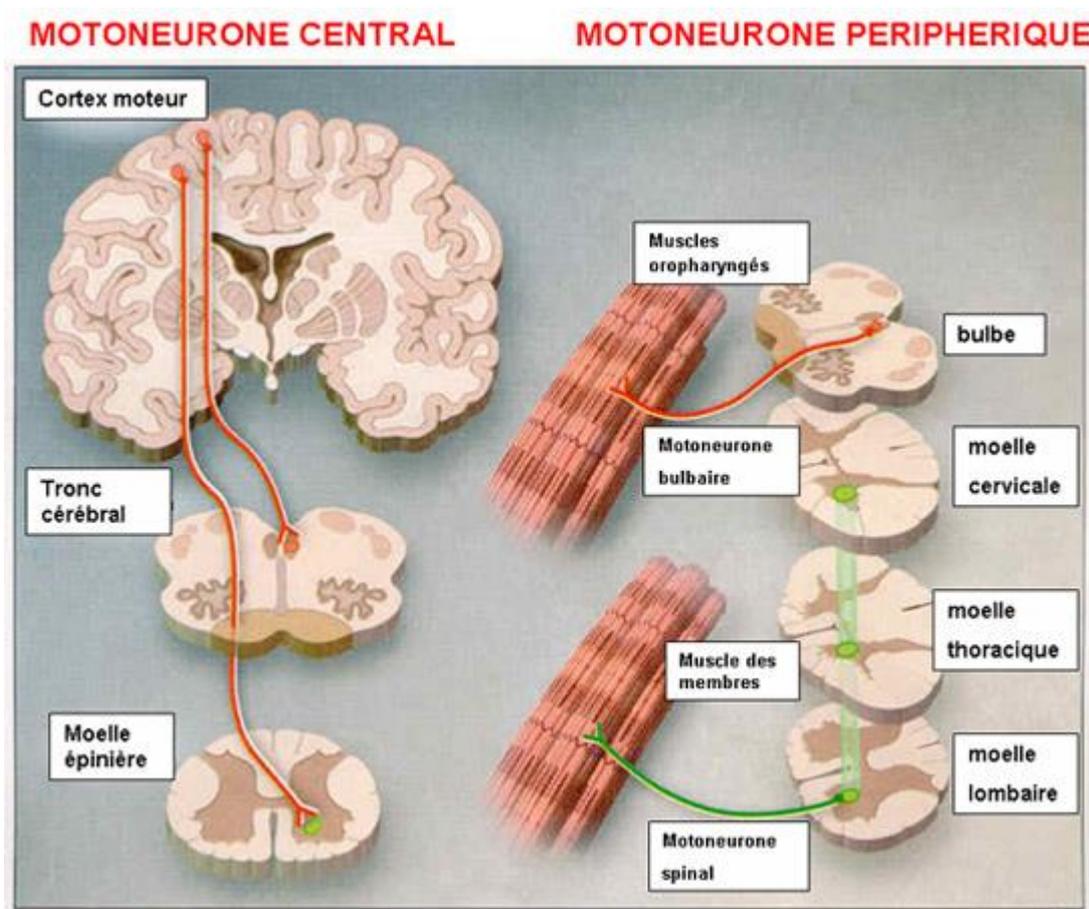


Figure 5: Motoneurone central et motoneurone périphérique (28)

3.4.3 Rappel génétique

Le corps humain est constitué de milliards de cellules. Chaque cellule contient en son centre un noyau, ce dernier est constitué de lots de chromosomes qui sont au nombre de 23 paires homologues dont 22 non sexuels appelés « autosomes » et une paire de chromosomes sexuels. Chaque chromosome est constitué de la chromatine qui est formée à son tour d'une protéine appelée « histone » et une molécule d'ADN (**Figure 6**). Les molécules d'ADN sont formées de chaînes de quatre éléments appelés bases, à savoir A (adénine), T (thymine), G (guanine) et C (cytosine). La séquence des bases constitue un code déterminant le type de protéine produit par le gène et toute modification de cette séquence peut affecter le fonctionnement de la protéine codée.

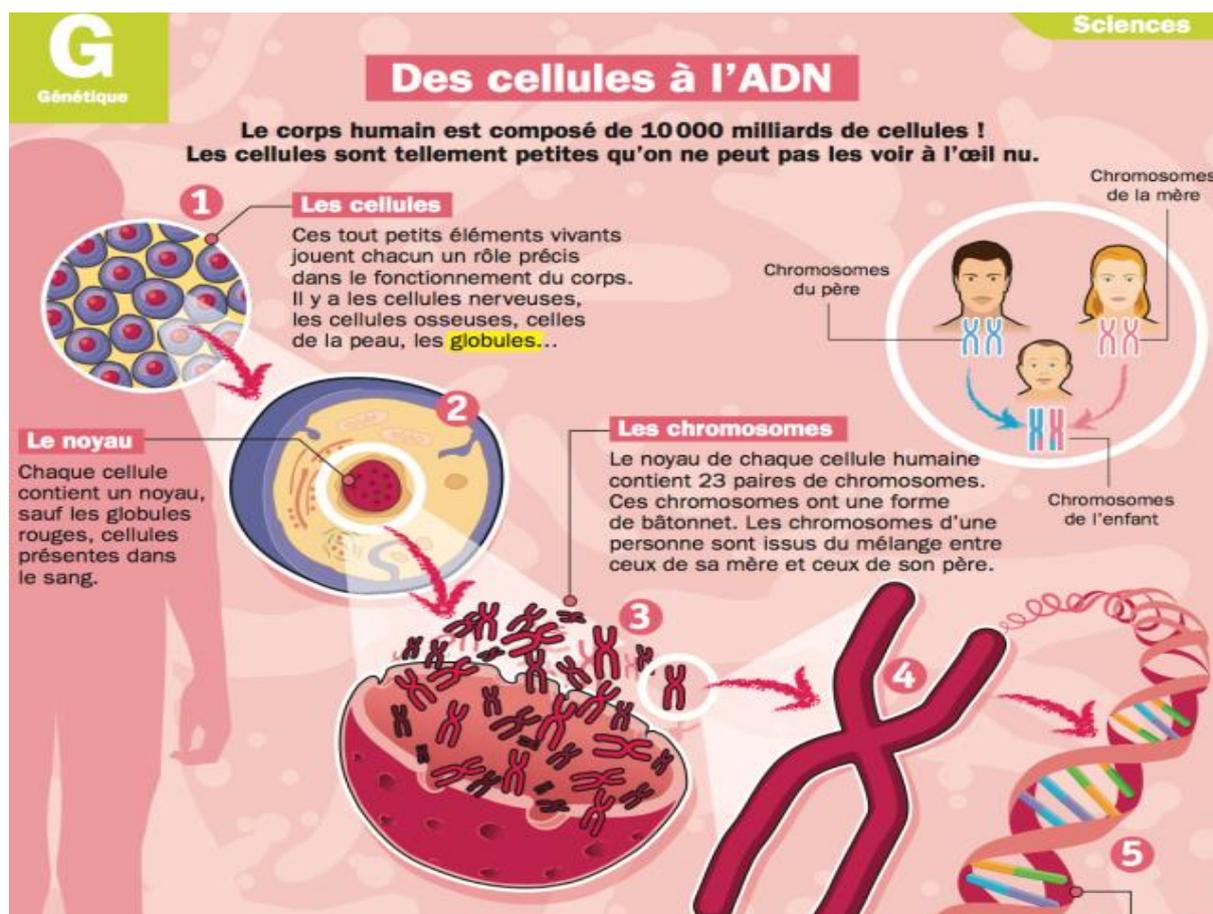


Figure 6: Schéma représentant l'organisation génétique du corps humain (29)

3.4.4 Rappel physiopathologique

La physiopathologie de la SLA est mal connue, cependant plusieurs voies pathogéniques ont été impliquées et agissent très probablement de façon non exclusive, parmi lesquelles nous avons:

➤ Anomalie de l'homéostasie protéique

La SLA partage avec bon nombre de maladies neurodégénératives la présence d'agrégats protéiques qui forment des inclusions dans les motoneurones. Un constituant majeur de ces agrégats est la protéine TAR-DNA *binding protein* (TDP-43), qui est par ailleurs mutée dans certaines formes familiales de SLA. Elle s'accumule dans les neurones et les cellules non neuronales dans les formes sporadiques et les formes familiales, à l'exception de celles liées au gène de la superoxyde dismutase (*SOD1*) (30). D'autres protéines composent ces agrégats : cystatine C et transferrine dans les corps de Bunina, *SOD1* ou encore de la protéine *fused in sarcoma/translated in liposarcoma* (FUS-TLS).

Ces agrégats seraient secondaires à une altération des voies de dégradation protéique par le protéasome ou des mécanismes d'autophagie.

➤ **Anomalie du métabolisme des acides ribonucléiques**

Ce mécanisme est suggéré par le fait que des protéines mutées, notamment *TDP-43* et *FUS*, jouent un rôle dans l'épissage, le transport et la translation des acides ribonucléiques (ARN). L'existence dans les mutations du gène *C9orf72* d'accumulations focales d'ARN au sein des noyaux conduirait à une séquestration des facteurs de transcription perturbant la viabilité cellulaire.

➤ **Anomalies des neurotransmetteurs et des afférences motoneuronales**

L'excitotoxicité a fait l'objet de recherches importantes, même si ce mécanisme est considéré comme tardif dans la cascade neurodégénérative. Les arguments principaux sont l'augmentation du taux de glutamate dans le liquide cébrospinal (LCS) (31) et l'effet du riluzole (32). La mort neuronale serait liée à une entrée de calcium dans la cellule associée à un défaut relatif de systèmes de tampons calciques.

Les perturbations des afférences motoneuronales et des neurotransmetteurs font l'objet d'une attention plus récente (33). De multiples afférences centrales et périphériques se projettent sur les motoneurons, directement ou par l'intermédiaire d'interneurons, ce qui conditionne leur état d'excitabilité, leur fonctionnement et leur survie. Des anomalies des voies corticales inhibitrices dépendantes de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ont été démontrées en tomographie par émission de positons (TEP) (34) ou spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (35). Des anomalies des systèmes médullaires inhibiteurs glycinergiques pourraient contribuer à augmenter l'excitabilité des motoneurons (36). Une altération des afférences provenant des fuseaux neuromusculaires contribuant à aggraver l'excitabilité est suggérée par les modèles animaux (37) et chez l'homme (38,39).

➤ **Rôles des cellules non neuronales et de l'inflammation**

Les modèles animaux ont montré que la dégénérescence motoneuronale n'était pas un processus cellulaire autonome (40) mais dépendait aussi des astrocytes, de la microglie, des oligodendrocytes et des cellules de Schwann. Il est important de mentionner que la réaction inflammatoire dépendante des cellules microgliales peut être toxique mais également neuroprotective (41,42). Par ailleurs, de nombreux travaux ont contribué à souligner le rôle possible de la jonction neuromusculaire et du muscle dans la physiopathologie de la dégénérescence motoneuronale (43–47).

➤ **Mécanismes de propagation**

L'étude des mécanismes de propagation des lésions neurodégénératives qui sous-tendent l'aggravation et l'extension des signes cliniques (48) s'inscrit dans le mécanisme de propagation de type prion «prion like» étendu à des maladies comme la maladie de Parkinson

ou la maladie d'Alzheimer (49) . Dans la sclérose latérale amyotrophique, ces mécanismes expliqueraient la propagation intercellulaire ou par les réseaux neuroanatomiques ou par le passage transsynaptique de protéines mutées, voire par la diffusion de facteurs toxiques par le LCS ou le sang (48).

➤ **Autres mécanismes**

D'autres mécanismes ont été impliqués dans la dégénérescence des motoneurones comme le stress oxydatif, les perturbations du transport axonal, le stress du réticulum endoplasmique, ou les anomalies mitochondriales (49) .

3.5 Signes

3.5.1 Signes cliniques

3.5.1.1 Signes cliniques classiques de la SLA

La SLA est caractérisée par une faiblesse musculaire progressive. Les signes cliniques dépendent du siège de l'atteinte (**Tableau 1**). Les symptômes révélateurs peuvent être bulbaires et ou spinaux cervicaux, thoraciques ou lombaires. L'évolution est très hétérogène entre les formes à progression rapide (patients devenant dépendant de la ventilation en quelques mois après le diagnostic) et les formes à progression lente (avec des patients vivant plus de 10 ans après le diagnostic).

Tableau I : Manifestations cliniques de la sclérose latérale amyotrophique

Systèmes impliqués	Symptômes et signes
<i>Bulbaire</i>	Dysarthrie
	Dysphagie
	Hyper sialorrhée
	Atrophie de la langue
	Fasciculations de la langue
<i>Motoneurones supérieurs</i>	Hyperéflexie
	Spasticité
	Signe de Babinski
	Signe de Hoffmann
	Réflexe mentonnier
	Réflexe naso-palpébral
	Diffusion des réflexes ostéo-tendineux
	Faiblesse motrice
<i>Motoneurones inférieurs</i>	Faiblesse musculaire
	Atrophie musculaire
	Crampes
	Fasciculations

Dans sa forme classique, la SLA débute au niveau des membres, généralement les bras, dans environ deux tiers des cas. Les premiers symptômes sont le plus souvent unilatéraux et focaux. Les premières manifestations comprennent une perte de dextérité de la main ou une

faiblesse lors des mouvements d'antépulsion ou d'abduction du bras. Aux membres inférieurs le déficit le plus commun touche les releveurs du pied responsables d'un steppage. La progression du déficit soit dans le membre controlatéral, soit dans le membre ipsilatéral induit de manière progressive une incapacité motrice conduisant à un handicap(1).

Les signes neurologiques résultant de l'atteinte des neurones contrôlant l'articulation, la mastication et la déglutition sont communément dénommés « signes bulbaires » (50). Les signes bulbaires proprement dits traduisent l'atteinte des motoneurones périphériques des noyaux du bulbe alors que les signes pseudo-bulbaires désignent l'atteinte des motoneurones centraux les contrôlant (exagération des réflexes nauséux et masséterins, bâillements fréquents et rire et pleurer spasmodique). Ces deux atteintes peuvent être à l'origine de troubles de déglutition et de dysarthrie. La SLA à début bulbaire est plus fréquente chez les femmes âgées, et présente un pronostic plus péjoratif que les formes spinales (51). Le premier symptôme est souvent une dysarthrie alors que la dysphagie est plus retardée. Il s'associe généralement une hypersialorrhée et une altération de l'état nutritionnel.

Les formes axiales sont beaucoup plus rares réalisant un phénotype caractéristique de tête-tombante (dropped-head), qui est associé à une douleur des muscles cervicaux et à un trouble de l'équilibre.

Si l'atteinte respiratoire est habituelle dans l'évolution de la maladie, elle constitue un mode de révélation rare de la SLA (52). Les symptômes respiratoires de la SLA sont : la dyspnée à l'effort puis au repos, l'orthopnée et les signes d'hypoventilation alvéolaire nocturne (53,54). Ces derniers incluent des réveils nocturnes fréquents, des cauchemars, une asthénie, des céphalées matinales, une diminution de l'appétit et des troubles de la concentration. (53–57)

Les troubles cognitifs dans la SLA ont été décrits par Pierre Marie au 19^e siècle (Marie, 1892), mais ont été considérés comme rares jusqu'à récemment. Manifestement, la démence frontotemporale (DFT) survient chez environ 15 % des personnes atteintes de SLA, le plus souvent dans sa forme comportementale. De rares cas d'aphasie primaire ou de démence sémantique ont été décrits. Une atteinte cognitive modérée est retrouvée chez près de 50 % des patients sur les tests neuropsychologiques évaluant les fonctions exécutives et ou le langage(58,59). Les patients atteints de SLA associés à des troubles cognitifs sans démence ont une survie plus courte, peut-être en raison de la difficulté à prendre des décisions et accepter certaines interventions thérapeutiques (60).

La dépression et l'anxiété peuvent survenir à tout stade de la maladie, au moment de l'annonce du diagnostic jusqu'au stade de l'insuffisance respiratoire. De façon étonnante le taux de dépression est plus faible que dans la majorité des autres maladies dégénératives (61). Lorsqu'ils sont présents, les symptômes émotionnels nuisent à la qualité de vie associés à un sentiment de désespoir (62).

Il n'existe pas de test spécifique pour diagnostiquer la SLA. Comme les premiers symptômes peuvent être assez discrets (crampes, faiblesse de la main, modification de la voix), les médecins ont parfois du mal à faire le diagnostic. Ils doivent avant tout « éliminer » les maladies proches de la SLA. Pour ce faire, un électroneuromyogramme (ENMG) est effectué. L'ENMG montre l'atteinte neurogène et l'absence d'anomalie de la stimulodétection confirme l'atteinte du MNP, mais aussi l'extension à des zones cliniquement préservées (2).

Des critères diagnostiques de la SLA, notamment les critères diagnostiques d'El Escorial (63) ont été révisés à Airlie House en 1998 (64). Les patients sont classés en fonction de la combinaison du siège des atteintes des MNP et des MNC dans différentes régions. Des modifications récentes ont été apportées par les critères d'Awaji qui intègrent les potentiels de fasciculation comme critère diagnostique (65–67). Ces dernières modifications permettent d'améliorer la sensibilité du diagnostic, en particulier pour les patients aux stades très précoces(68).

3.5.1.2 Signes cliniques inhabituels de la SLA

Alors que les critères d'El Escorial excluait la présence de troubles de la sensibilité, de signes extrapyramidaux ou de troubles cognitifs, leur présence possible a conduit à définir le cadre des SLA atypiques dénommées « SLA-plus »(64,69–71). Comme signes inhabituels on peut noter :

- **Troubles sensitifs** : Des troubles de la sensibilité subjective, comme des paresthésies ou des douleurs, peuvent être observés au cours de la SLA. Il n'existe toutefois pas de données précises permettant d'établir leur fréquence.
- **Troubles sphinctériens** : Des troubles urinaires discrets, à type d'impériosités mictionnelles ou de dysurie, peuvent se rencontrer mais une incontinence est rarement observée(50). Ils semblent plus fréquemment rencontrés au cours des SLA familiales liées à une mutation du gène codant pour la SOD1(22,72–75). L'incontinence fécale est considérée comme très rare, bien qu'il n'y ait pas d'études systématiques concernant ce symptôme(50).

- **Signes extrapyramidaux et cérébelleux** : La présence de signes parkinsoniens a été rapportée chez des patients présentant par ailleurs un tableau typique de SLA (50,69,71,76–78). Les signes observés peuvent être une bradykinésie, un tremblement ou une hypertonie extrapyramidale. La survenue de troubles posturaux avec rétropulsion pourrait être parfois une manifestation précoce de la SLA (79). Il existe de rares observations de signes cérébelleux associés à un tableau de SLA typique(69,80).
- **Troubles cognitifs** : Longtemps considérée comme rare, une atteinte cognitive est en fait relativement fréquente dans la SLA. Il s'agit de troubles cognitifs touchant particulièrement les fonctions exécutives, notamment révélés sur les épreuves de fluence verbale orale et écrite(81,82). Ces troubles cognitifs semblent apparaître précocement au cours de la maladie et sont d'aggravation lente, sans corrélation avec la progression de l'atteinte motrice(81,82). Ils sont plus fréquents dans les formes bulbaires de la maladie(59,82).
- **Troubles oculomoteurs** : Plusieurs études ont montré qu'il pouvait exister des anomalies infra cliniques de la motricité oculaire au cours de la SLA (83–87). Il s'agit de troubles d'origine supra nucléaire, avec notamment un ralentissement des saccades et des mouvements de poursuite. D'autre part, les patients maintenus en vie sur de longues durées grâce à une ventilation mécanique peuvent développer des troubles oculomoteurs, comme une absence de fermeture volontaire des paupières ou une ophthalmoplégie complète (88).
- **Dysautonomie** : Un syndrome algoneurodystrophique, pouvant être précoce dans l'évolution de la maladie, a rarement été rapporté chez des patients souffrant de SLA (89). Dans un cas associé à une mutation de la SOD1, une atteinte motrice évoluée « locked-in » était associée à un syndrome dysautonomique ayant conduit à un arrêt cardiaque (90).
- **Complications cutanées de décubitus** : Les complications cutanées liées au décubitus sont rarement observées au cours de la SLA, même à des stades tardifs (50,91).

3.5.1.3 Arguments évolutifs

Les symptômes vont survenir de façon asymétrique, un seul membre étant touché au début de la maladie, et ceci parfois durant plusieurs mois. Les atteintes du MNC et du MNP seront également non proportionnelles, certains patients présentant un tableau surtout périphérique et d'autres présentant un tableau surtout central.

3.5.2 Signes paracliniques

3.5.2.1 Electroneuromyogramme

L'examen complémentaire clé est l'électroneuromyogramme, permettant de confirmer l'atteinte de la corne antérieure, de préciser l'étendue des lésions et d'exclure une atteinte des troncs nerveux, en particulier une neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction (NMMBC) qui est l'un des principaux diagnostics différentiels (13).

Le diagnostic de SLA sera renforcé par la constatation :

- D'une diminution des amplitudes des potentiels d'action moteurs et des vitesses de conduction normales ou peu ralenties ;
- Et l'absence de blocs de conduction évocateurs d'une NMMBC lors de la stimulation des troncs moteurs ;
- De la normalité de l'exploration neurographique sensitive ;
- De l'enregistrement de tracés de détection combinant un tracé de dénervation active au repos (potentiels de fibrillations, potentiels lents de dénervation et potentiels de fasciculations) et des tracés neurogènes faits de PUM poly phasiques, de grande amplitude dont la fréquence s'élève avec l'effort ;
- De l'impossibilité de la systématisation de ces anomalies qui ne respectent aucun territoire radiculaire, tronculaire et plexique et qui dépassent un territoire radiculaire, tronculaire et plexique. Tout comme l'examen clinique, la normalité de l'exploration sensitive neurographique est un élément clé du diagnostic (13).

3.5.2.2 Imagerie par résonance magnétique

Une IRM de l'encéphale et de la fosse postérieure si le début est bulbaire ou une IRM de la moelle spinale si le début est spinal. L'imagerie cherchera à éliminer toute lésion extra- et intramédullaire (myélopathie cervicarthrosique, syringomyélie, plus rarement, un aspect en hyper signal des cornes antérieures de la moelle d'origine possiblement ischémique « snake eyes » (92,93) et des processus expansifs tumoraux ou inflammatoires du système nerveux central (sclérose en plaques, vascularite).

Dans la SLA, un hyper signal de la voie pyramidale peut être mis en évidence, mais il est inconstant, tardif et non spécifique. Pour qu'il prenne plus de valeur, il est nécessaire que l'hyper signal soit présent sur les séquences pondérées en T2 ou en FLAIR, localisé sur le trajet du faisceau corticospinal et observé sur plusieurs niveaux de coupe depuis les centres semi-ovales jusqu'au tronc cérébral (**Figure 7**). Plus rarement, il a été décrit l'existence d'un hypo signal T2 ou fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) du cortex moteur primaire ou une atrophie corticale prédominant au niveau frontal qui peut être détectée surtout quand il

existe une DFT associée à un stade tardif de l'évolution.

On peut aussi retrouver une réduction de la densité de la matière grise au niveau de plusieurs structures comme le cortex moteur mais également l'hippocampe droit et le cortex insulaire droit ; une réduction de l'épaisseur globale des couches corticales (94).

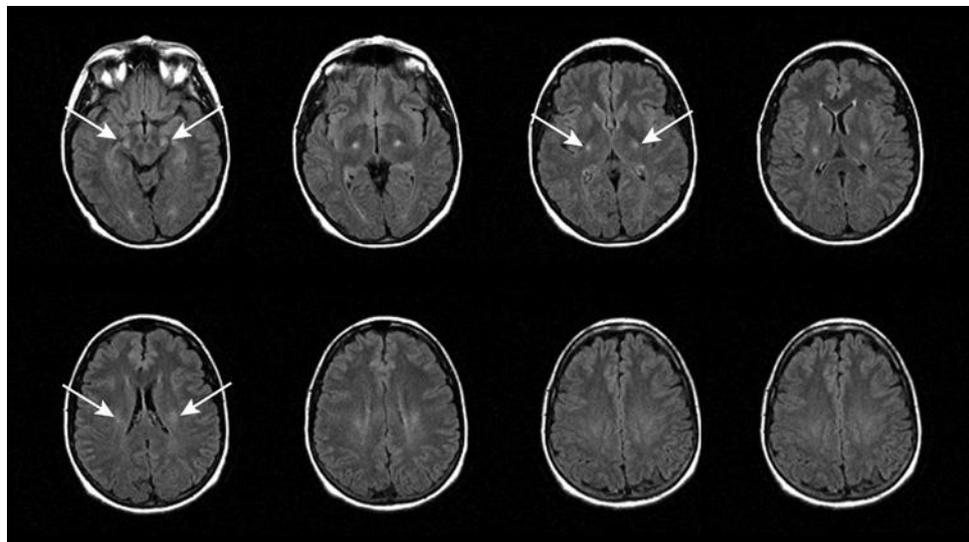


Figure 7 : Imagerie par résonance magnétique (FLAIR) chez un patient SLA.

A noter l'hyper signal du faisceau pyramidal détendant des pédoncules cérébraux aux centres semi-ovales (flèches).

3.5.2.3 Autres

➤ Biopsie musculaire

Il est également possible de réaliser une biopsie musculaire afin de mettre en évidence une dénervation du muscle ainsi qu'une atrophie des fibres musculaires par histologie. Des études ont montré que le muscle était également une source de biomarqueurs diagnostiques de la SLA. On observe une induction de *NOGO A* (neurite outgrowth inhibitor A) associée à une diminution de *NOGO C* ainsi que l'induction d'autres gènes comme *CHRNA1* (cholinergic receptor nicotinic alpha 1 subunit), *CHRNG* et *MYOG* (myogenin) au niveau du muscle deltoïde des patients SLA (44,95). Néanmoins, la douleur occasionnée par ce prélèvement ne le rend pas indispensable.

➤ Biologie :

Les examens suivants peuvent être demandés selon les cas: une NFS, un bilan thyroïdien (T4, TSH), une immunofixation des protéines plasmatiques.

La réalisation d'une ponction lombaire sera discutée selon le tableau clinique. À la différence de ce que l'on peut noter dans les cas de neuropathies infectieuses ou inflammatoires, l'étude du liquide cébrospinal est normale sans anomalie du comptage cellulaire, de la

protéinorachie et il n'y a pas de synthèse intrathécale (13).

- **Test génétique** : recherche des gènes dont la pathogénie est établie.

3.5.3 Formes cliniques (formes de débuts de la SLA)

L'apparition d'un déficit moteur des membres, habituellement asymétrique, constitue le signe de début le plus fréquent de la maladie (96,97). Ces formes sont très variées, mais en fonction des localisations de début, le tableau clinique peut être facilement trompeur. La SLA peut se présenter sous deux formes principales: la forme «Spinale» qui débute par l'atteinte d'un membre, et la forme «bulbaire».

3.5.3.1 Formes à début spinal

Les crampes musculaires constituent un signe évocateur important et précoce. Elles s'associent le plus souvent à un déficit moteur mais peuvent être révélatrices de la maladie dans 10 % des cas. Les cliniciens désignent la faiblesse, l'atrophie musculaire et les fasciculations comme des signes ayant pour origine le motoneurone périphérique (MNP), alors que l'hyperreflexie et l'hypertonie indiquent l'implication du motoneurone central (MNC). Le déficit moteur d'un membre est fréquent et représente environ 70 % des cas. Il peut être bilatéral mais reste alors asymétrique. Le membre supérieur est plus souvent atteint que le membre inférieur. L'atteinte de la partie distale du membre est plus fréquente et se manifeste par un déficit des gestes fins de la main ou par un steppage (par la paralysie des muscles releveurs du pied et des orteils, notamment le muscle tibial antérieur, le muscle court extenseur des orteils et le muscle long extenseur des orteils).

- **Début au membre supérieur**

Il est le plus fréquent (plus de 40 % des cas). Le début est en général très focal, en distalité à la main touchant soit la première loge interosseuse, soit l'éminence thénar. L'examen de la sensibilité devra être attentif, ainsi que la recherche d'une amyotrophie diffuse avec un déficit moteur touchant aussi bien le versant cubital que médian.

- **Début au membre inférieur**

Ce début de la SLA diffère du précédent selon deux points essentiels : d'une part un début plus volontiers purement périphérique et une évolution habituellement un peu plus longue, de 1 à 2 ans. C'est la troisième forme de SLA par ordre de fréquence, elle représente 20 à 25 % des cas.

3.5.3.2 Forme bulbaire

C'est la deuxième forme par ordre de fréquence, représentant 30 % des cas (98,99). Le début de la maladie est plus tardif, après 65 ans ; la prédominance féminine est nette, puisque cette forme touche deux à trois femmes pour un homme. L'évolution de cette forme est également

plus rapide. La médiane de survie des patients atteints de forme bulbaire est en règle générale inférieure à 30 mois. Dans cette forme clinique, la faiblesse commence dans les muscles bulbaires, avec une dysarthrie, une dysphagie et les fasciculations de la langue.

Aux signes d'atteinte du MNP vont s'associer des signes d'atteinte centrale, en particulier une vivacité anormale du réflexe massétérin. Enfin, le rire et pleurer spasmodique devront être précocement recherchés ; ces réactions se manifestent initialement par une simple hypersensibilité émotionnelle, puis à terme donnent des crises de rire ou de pleurs immotivées et parfois très difficiles à arrêter.

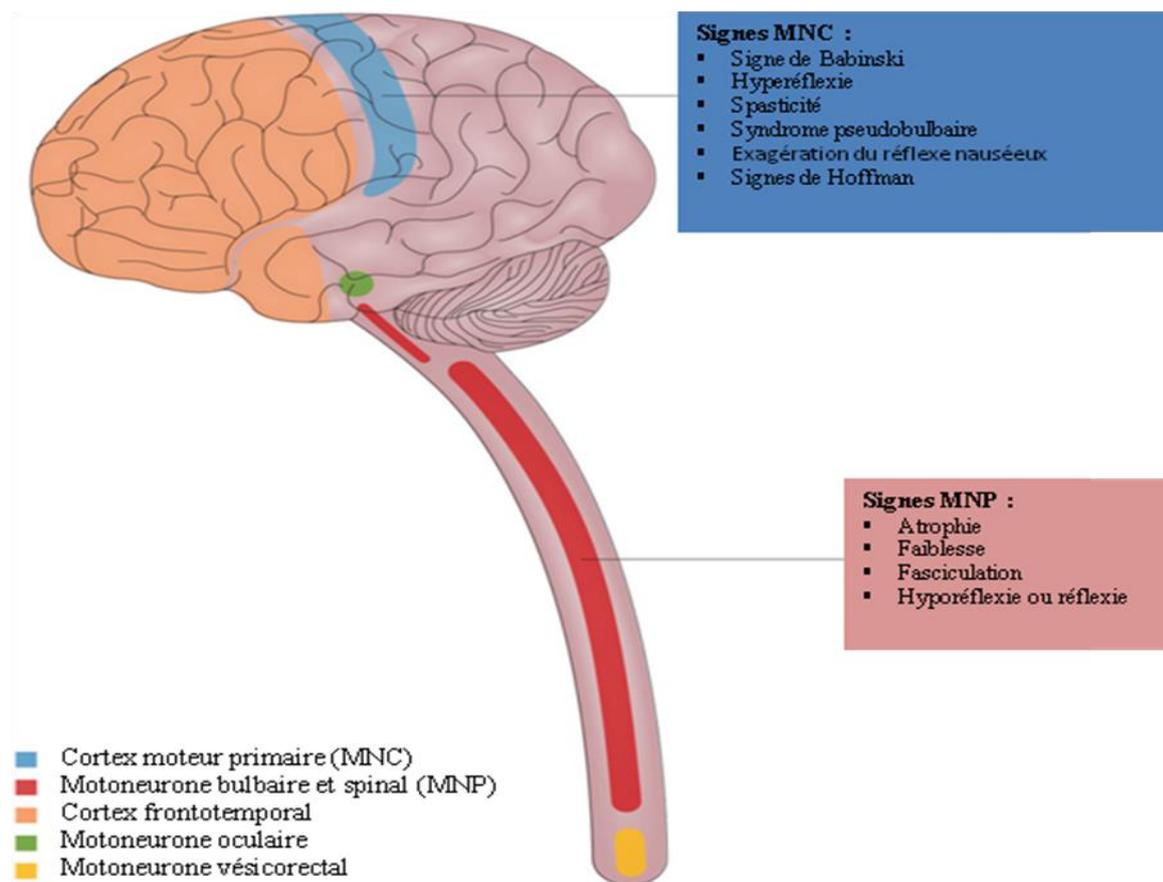


Figure 8 : Sites préférentiels d'implication neuronale dans la SLA

Source: Bart Swinnen & Wim Robberecht, 2014: Nature Reviews Neurology 10, 661–670 (2014) doi:10.1038/nrneurol.2014.184.

Les motoneurones dans le cortex primaire de moteur (**bleu**) et motoneurones bulbo spinaux périphériques (**en rouge**) sont les sites préférentiellement touchés par la SLA. Les neurones dans le cortex fronto-temporale (**orange**), cependant, sont fréquemment impliqués ainsi le phénotype résultant sera dans le spectre de SLA démence frontotemporale. La participation du neurone moteur oculaire (**vert**) et vésicorectal (**jaune**), est rare, et se produit surtout dans les cas de maladie de longue durée d'évolution.

3.5.3.3 Formes pyramidales

Elles correspondent à la sclérose latérale primitive. Celle-ci comporte un syndrome tétra pyramidal et pseudobulbaire. Elle est d'évolution très progressive, supérieure à 3 ans, date à laquelle l'atteinte du MNP se dévoile lentement, parfois sur les seules données électromyographiques (100).

3.6 Diagnostic

3.6.1 Diagnostic positif

Il n'existe pas de test spécifique pour diagnostiquer une SLA. Le diagnostic de la SLA repose sur un ensemble de caractéristiques cliniques et électrophysiologiques. La variabilité des résultats cliniques précoces au cours de la SLA et l'absence de marqueur biologique de diagnostic rendent difficile le diagnostic absolu et compromettent la certitude du diagnostic dans la pratique clinique (63,101). A ce jour, un diagnostic de SLA est défini comme possible, probable, probable avec examens complémentaires ou certain à partir des critères diagnostiques révisés d'El Escorial (64). Ces critères se basent sur la mise en évidence de signes cliniques ou électrophysiologiques d'atteinte du MNC et MNP dans quatre différents territoires : bulbaire, cervical, thoracique et lombaire. C'est l'électromyogramme (EMG) qui apportera des arguments en faveur d'une atteinte du MNP en mettant en évidence la combinaison d'une dénervation en cours, ce qui impose l'enregistrement de fibrillations et de potentiels positifs et de signes de réinnervation sous la forme de potentiels d'unité motrice larges, instables s'associant à un appauvrissement du tracé. Le scanner cérébral et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont très souvent réalisés afin de vérifier l'intégrité de la moelle épinière et/ou du cerveau. L'analyse du liquide céphalo-rachidien n'est pas systématique et est surtout réalisée pour s'assurer de l'absence d'infection.

Les critères d'El Escorial (63) et leur révision sous la forme de critères de Airlie House (64) ont été développés pour définir le niveau de certitude d'un diagnostic afin de standardiser les modalités d'inclusion des patients dans les essais cliniques et les études observationnelles (**Tableau II**). Un certain nombre d'études ont identifié qu'un diagnostic certain lors du début de la maladie était associé à une survie plus courte(102–105). Toutefois, d'autres travaux n'ont pas confirmé cette association (71).

Le **tableau II** illustre les critères de diagnostic les plus utilisés (critères de diagnostic d'El Escorial et d'Airlie House) :

Tableau II : Critères d'El Escorial et de Airlie House (El Escorial révisés)

Critères d'El Escorial (1991)	Définition clinique
SLA cliniquement certaine	MNC + MNP bulbaire + MNP 2 autres régions ou MNC + MNP cervicaux, thoraciques et lombaires
SLA cliniquement probable	MNC + MNP dans 2 régions
SLA possible	MNC + MNP dans 1 seule région ou MNC dans 2 régions
SLA suspectée	MNP dans 2 régions au moins
Critères d'Airlie House (1998)	Définition clinique
SLA cliniquement certaine	MNC + MNP bulbaire dans 3 régions spinales ou 2 régions spinales et bulbaires
SLA cliniquement probable	MNC + MNP dans 2 régions au moins avec MNC rostral/MNP
SLA cliniquement probable étayée par des examens paracliniques	MNC + MNP dans 1 région ou MNC dans 1 région et MNP par ENMG dans au moins 2 membres
SLA cliniquement possible	MNC + MNP 1 région ou MNC dans 2 régions ou MNP rostral/MNC
SLA suspectée	Exclue

Les critères diagnostiques de la SLA les plus utilisés sont ceux de Airlie House (64). Ces critères permettent de définir quatre degrés de certitude diagnostique (Tableau II), mais ces critères présentent un problème de sensibilité puisque près de 25 % des patients ne remplissent pas les critères de SLA certaine au moment du décès. Dans le but d'apporter une amélioration de leur sensibilité, de nouveaux critères ont été proposés à Awaji en 2008, à l'initiative de la Fédération Internationale de Neurophysiologie Clinique (65). Il a été retenu que les potentiels de fasciculation, en présence de signes de dénervation chronique et dans un contexte clinique de la SLA, doivent être considérés comme équivalant à des signes de dénervation active telle que les fibrillations et ondes pointues positives.

En résumé :

Trois critères cliniques doivent être présents chez un patient atteint de SLA :

- Signes cliniques d'atteinte des MNC
- Signes cliniques d'atteinte des MNP
- Aggravation progressive de la maladie

3.6.2 Diagnostic différentiel

Tout écart dans la formule clinique, électrophysiologique ou biologique doit inciter à rechercher activement une maladie pouvant comporter un syndrome ressemblant à une forme inhabituelle de sclérose latérale amyotrophique. Le mode de début influence la discussion diagnostique (106) :

- Début aux membres supérieurs : neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction persistants ; myosite à inclusions (d'autant plus que l'EMG peut montrer une activité spontanée de type fibrillations) ; myélopathie cervicale ; syringomyélie ; radiculo-plexopathie post-radique. Certaines amyotrophies monoméliques restent limitées à un membre et se stabilisent après quelques années d'évolution. Dans la maladie de Hirayama, l'amyotrophie « oblique » s'étend du bord cubital de l'avant-bras aux muscles interosseux et hypothénariens. Cette affection est due à des lésions des motoneurons de la corne antérieure de la moelle cervicale qui pourraient être la conséquence d'une ischémie limitée à la partie la plus centrale du territoire de l'artère spinale antérieure (artères sulco-commissurales). Une compression de la moelle cervicale basse lors de la flexion de la nuque pourrait être responsable de ces phénomènes ischémiques ;
- Début bulbaire : myasthénie, polymyosite, certaines myopathies ;
- Début par les muscles de la nuque (syndrome de la tête tombante) ou par les muscles respiratoires (diaphragme) : myasthénie, polymyosite, certaines myopathies ;
- Début aux membres inférieurs : neuropathies motrices du diabète ; neuropathies post-radiques après irradiation des lymphatiques et de la partie adjacente de la partie inférieure de la moelle notamment chez les patients traités pour cancer du testicule ;
- D'autres diagnostics doivent parfois être évoqués : intoxication par le plomb ou le mercure, maladies infectieuses (VIH), syndrome post-poliomyélitique, déficit partiel en hexosaminidase A, neuropathie motrice paranéoplasique associée notamment à un lymphome ou un myélome, certaines formes motrices de polyradiculoneuropathies chroniques inflammatoires.

Les amyotrophies spinales et bulbo-spinales progressives de l'adulte, affections neurodégénératives héréditaires, qui ne s'accompagnent jamais de signes pyramidaux, doivent être formellement distinguées de la SLA (106).

3.6.3 Diagnostic étiologiques

3.6.3.1 Formes sporadiques

Dans la très grande majorité des cas, la SLA est une affection sporadique dont la cause reste inconnue. Le large consensus actuel est de plaider pour une interaction gène-environnement: les facteurs liés au mode de vie, les expositions environnementales, professionnelles ou chimiques, les agents infectieux, les apports nutritionnels, le degré d'activité physique, et la traumatologie (107) sont parmi les nombreux facteurs qui peuvent jouer un rôle dans l'apparition de la pathologie.

3.6.3.2 Formes familiales

La SLA survient sous une forme familiale dans 5 à 10 % des cas. Sans prendre en compte le facteur géographique, la mutation du gène *C9orf72* est actuellement la plus représentée dans la SLA et la DFT. Elle représente environ 35% des SLA familiales, 6 % des SLA sporadiques, 25% des DFT familiales et enfin 5% des DFT sporadiques (108–111).

L'hérédité est le plus souvent autosomique dominante. Environ 20 % de ces formes autosomiques dominantes sont liées à des mutations du gène de la *Cu-Zn superoxyde dismutase de type 1 (SOD1)*.

Dans certaines régions nordiques, une mutation du gène *SOD1*, fréquente dans la population générale, est responsable à l'état homozygote d'une forme autosomique récessive de SLA.

3 à 4 % des formes familiales sont dues à des mutations du gène *TARDBP (TAR DNA-binding-protein)* codant la protéine TDP43 et 4 à 5 % sont dues à des mutations du gène *FUS*.

Des gènes de susceptibilité pourraient jouer un rôle dans les formes sporadiques : association avec un haplotype du gène du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) ou avec un nombre anormal de copies du gène *SMNI* codant la protéine majeure de survie du motoneurone. Le gène *ATAXN2*, codant l'ataxine2, comporte normalement la répétition d'un triplet CAG dont la longueur est de 22/23 ; une amplification de la répétition ≥ 39 est en cause dans l'ataxie spinocérébelleuse de type 2; des amplifications intermédiaires (27/33) qui ne sont pas trouvées chez les contrôles sont trouvées dans environ 1 % des cas de SLA sporadique ou familiale.

Tableau III : Classification des SLA familiales (14)

Nom	Gène	Locus	Transmission	Phénotypes associés
ALS1	SOD1	21q22.1	AD, AR (rare)	SLA
ALS2	Alsine	2q33	AR	SLA juvénile
ALS3		18q21	AD	SLA
ALS4	Senataxine	9q34	AD	SLA juvénile, AOA2, NMHd, CMT4
ALS5	Spatacsine	15q15.1–q21.1	AR	SLA juvénile ; SPG11
ALS6	FUS	16q12	AD	SLA, Tremblement essentiel
ALS7		20ptel	AD	SLA familiale
ALS8	VAPB	20q13	AD	SLA avec tremblements, SMA
ALS9	ANG	14q11.2	AD	SLA
ALS10	TARDBP	1p36	AD	SLA, DFT
ALS11	FIG4	6q21		SLA, CMT4 ?
ALS12	OPTN	10p13	AD	SLA, glaucome chronique à angle ouvert
ALS13	ATXN2	12p24,	AD	SLA typique, SCA2
ALS14	VCP	9p13.3	AD	SLA, myosite à inclusions–Paget–DFT
ALS15/ALS X	UBQLN2	Xp11	Dominant-X	SLA
ALS16	SIGMAR	9p13.2		
XALS		X	Dominante liée à l’X	SLA familiale
ALS/FTD2	C9ORF72	9q21–q22	AD	SLA, SLA-DFT, DFT Parkinsonisme, DCB, PSP

AD : autosomique dominante ; AOA2 : ataxie avec apraxie optique 2 ; AR : autosomique récessive ; CMT4 : Charcot–Marie–Tooth neuropathy type 4 ; DCB : dégénérescence corticobasale ; DFT : démence frontotemporale ; NMHd : neuropathie motrice héréditaire

distale ; PSP : paralysie supranucléaire progressive ; SCA2 : atrophie spinocérébelleuse de type 2 ; SLA : sclérose latérale amyotrophique ; SMA : spinal muscular atrophy ; SPG : spastic paraplegia gene.

3.6.4 Phénotypes

Il apparaît de plus en plus évident d'essayer de caractériser le phénotype clinique des patients. Une meilleure connaissance de ces phénotypes permettra de mieux comprendre comment le processus pathogène se propage de région en région. D'autre part, le profil évolutif des différents phénotypes est variable et les échecs des différents essais ces 20 dernières années doivent amener les cliniciens à mieux caractériser leurs patients avant l'inclusion dans ces études. Les phénotypes de la SLA ont été reconnus et caractérisés par une participation variable des MNC et MNP bulbaires et spinaux.

Huit phénotypes cliniques distincts sont reconnus dans la littérature: classique, bulbaire, flail arm, flail leg, pyramidale, respiratoire, PMNP et PMNC (112–117).

3.6.4.1 Forme classique

C'est la forme décrite initialement par Charcot. Elle débute en moyenne à 63 ans, touche plus souvent les hommes (ratio : 1,65 : 1). Elle se caractérise par un déficit moteur amyotrophiant, progressif, souvent asymétrique, touchant les membres supérieurs, associé à un syndrome pyramidal sans atrophie aux membres inférieurs. Il existe un syndrome pyramidal mais qui ne va pas au-devant des signes cliniques. Plus ou moins tardivement survient une atteinte bulbaire à la fois centrale et périphérique, l'atteinte centrale se traduisant, entre autres, par l'apparition d'une labilité émotionnelle et parfois un syndrome pseudobulbaire. La médiane de survie est de 2,6 ans avec 13 % de survivants à dix ans.

3.6.4.2 « Flail arm » (ou diplégie brachiale atrophiante)

Ces formes, qui seraient plus fréquentes dans les populations d'origine africaine, se caractérisent par un déficit moteur initial, pouvant durer plus de 20 mois, essentiellement périphérique et prédominant à la racine des membres supérieurs. Il s'y associe tardivement des signes centraux modérés. L'âge moyen de début est de 63 ans avec une prédominance masculine (ratio : 4 : 1) et une évolution lente, la médiane de survie étant de quatre ans et le taux de survie à dix ans de 17 %.

3.6.4.3 « Flail leg » ou forme pseudopolynévritique de P. Marie et Patrikios

Elles sont caractérisées par une atteinte distale périphérique des membres inférieurs de début souvent unilatérale touchant d'abord la loge antéro-externe de jambe puis secondairement la loge postérieure. Des entorses répétées sont parfois révélatrices et l'origine neurologique peut ne pas être authentifiée initialement. L'atteinte du membre controlatéral survient après un

délai variable, de plusieurs semaines ou mois, alors que le déficit progresse au membre primitivement touché. L'examen retrouve une amyotrophie distale des membres inférieurs et une abolition des réflexes achilléens, pouvant s'associer à des signes discrets d'atteinte du motoneurone central comme une exagération inconstante des réflexes rotuliens ou encore un signe de Babinski, mais sans hypertonie. L'évolution est classiquement lente, mais les études récentes montrent une médiane de survie de trois ans et un taux de survie à dix ans de 13 %, ce qui est comparable à celui des formes classiques de SLA (118).

3.6.4.4 Formes bulbaires (paralysie bulbaire pure)

Le début est marqué par une dysphagie aux liquides ou par une dysarthrie. Il s'y associe rapidement des signes pseudobulbaires avec des bâillements incoercibles, rires et pleurs spasmodiques. L'hyper salivation par stase salivaire due à une perte de la déglutition automatique de la salive a des conséquences sur la qualité de vie et sur le profil évolutif de la maladie en favorisant l'encombrement trachéobronchique et les pneumopathies et en compromettant l'efficacité et la tolérance de la ventilation non invasive (119,120). L'âge moyen de début est de 69 ans, plus tardif que les formes classiques, sans prédominance liée au genre. La médiane de survie est de deux ans, plus courte que celle des formes classiques, avec seulement 3,4 % de survivants à dix ans.

3.6.4.5 Formes respiratoires

Cette atteinte est un mode de début rare de la SLA (50). L'âge moyen de début est de 62 ans avec une nette prédominance masculine (sex-ratio : 6 : 1). L'atteinte respiratoire peut être révélée par des signes chroniques d'hypoventilation alvéolaire (121) ou par un tableau de décompensation respiratoire aiguë nécessitant la mise en route rapide d'une ventilation artificielle (122). L'examen neurologique montre habituellement d'autres signes d'atteinte du motoneurone (121), mais il peut parfois être normal. Le pronostic est particulièrement péjoratif avec une médiane de survie de 1,5 an et aucun survivant à dix ans (118).

3.6.4.6 Formes à prédominance centrale

Les signes pyramidaux y sont prédominants avec un déficit modéré et une hypertonie marquée prédominant aux membres inférieurs responsable de troubles de la marche et des troubles de la posture et de l'équilibre entraînant des impacts importants sur la relation des patients avec leurs aidants et les soignants et peuvent interférer avec les directives anticipées concernant notamment les suppléances vitales.

3.6.4.7 Formes périphériques pures ou atrophie musculaire progressive

Elles sont caractérisées par une atteinte clinique diffuse et exclusive du motoneurone périphérique pendant toute la durée de l'évolution. Ces formes sont maintenant considérées comme faisant partie du spectre de la SLA, car les études post mortem montrent une dégénérescence du faisceau corticospinal dans la majorité des cas ainsi qu'une atteinte du motoneurone central et des inclusions TDP-43 similaires à celles observées dans la SLA dans 85 % des cas (123). L'évolution est lente avec une médiane de survie de 7,3 ans.

3.6.4.8 Formes centrales pures ou sclérose latérale primitive

L'atteinte clinique du motoneurone central (syndrome pyramidal des membres inférieurs, spasticité, syndrome pseudobulbaire, absence d'atrophie significative) y est exclusive. Ce diagnostic nécessite un recul évolutif d'au moins quatre ans après le début des symptômes, l'atteinte du motoneurone périphérique survenant en règle générale avant ce délai (124). L'examen post mortem montre une atteinte des motoneurons périphériques dans la très grande majorité des cas, ce qui suggère que la sclérose latérale primitive appartient bien au spectre de la SLA (125). Ces formes ont le meilleur pronostic évolutif avec une médiane de survie de 13 ans et 71 % de survivants à dix ans.

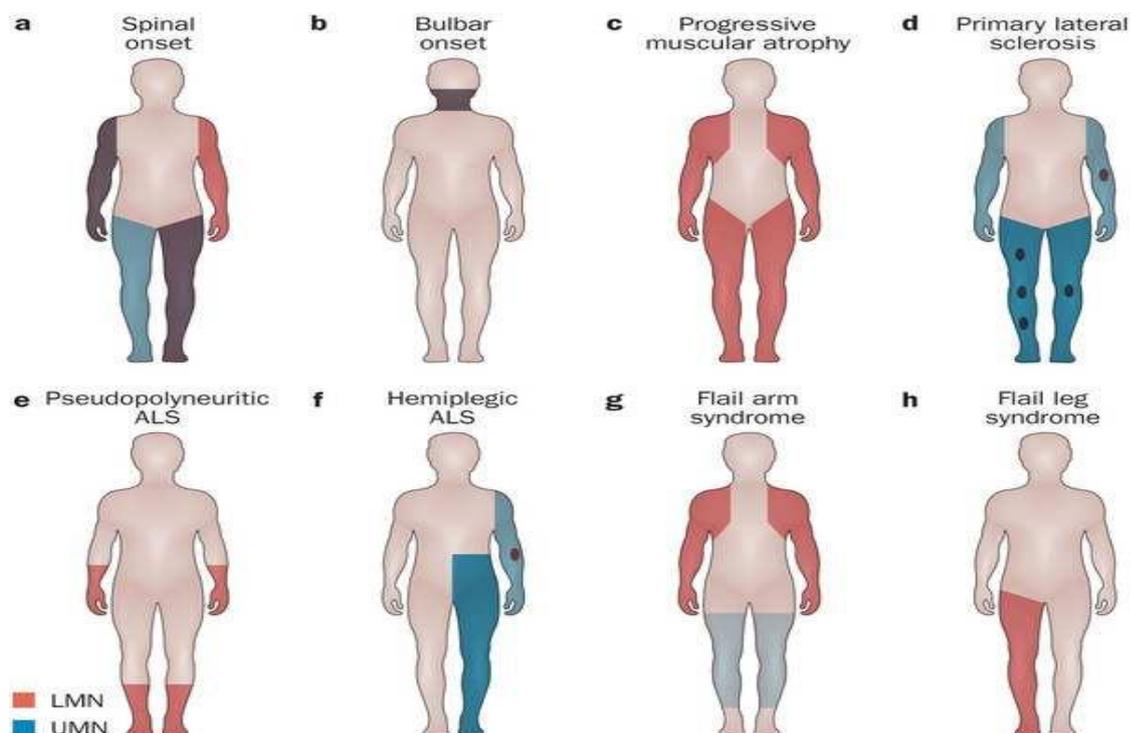


Figure 9: Schéma de la participation motoneurone dans différents phénotypes de la SLA
(126)

Rouge : implication du MNC, **Bleu** : participation du MNP. **Couleur plus foncée** indique une participation plus sévère. A) **SLA à début spinal** : une inégale participation du MNC et du MNP est observée au niveau de tous les membres. B) **SLA à début bulbaire** : la participation des MNP et MNC est observée dans les muscles bulbaires. C) **Atrophie musculaire progressive** : les motoneurones périphériques dans les bras et les jambes sont impliqués, souvent proximale. D) **Sclérose latérale primitive** : les MNC des bras et des jambes sont principalement impliqués, mais plus tard dans la maladie, une participation discrète du MNP peut être détectée. E) **SLA pseudo polynévritique** : seuls les motoneurones périphériques restreints aux membres distaux sont impliqués. F) **SLA hémiplegique** : participation unilatérale du MNC en épargnant le visage, et parfois une participation discrète du MNP peut être observée. G) **Flail arm syndrome** : la participation du MNP est limitée aux membres supérieurs, mais des légers signes du MNC peuvent être détectés au niveau des jambes. H) **Flail leg syndrome** : la participation du MNP est limitée aux membres inférieurs et est souvent asymétrique.

3.7 Complications

Il existe de nombreuses complications associées à la sclérose latérale amyotrophique, y compris le déclin respiratoire avec nécessité éventuelle d'assistance ventilatoire, dysphagie, dysarthrie, malnutrition, spasmes, spasticité, fatigue, fonctionnelle déclin dû à la faiblesse musculaire, à la sialorrhée, aux sécrétions de mucus épais et à l'atteinte pseudobulbaire.

Certaines complications peuvent survenir en raison des médicaments moins courants destinés à gérer les symptômes de la maladie elle-même. Ces effets secondaires comprennent des troubles gastro-intestinaux et des arythmies avec la mexilétine, l'élévation des transaminases et l'asthénie avec le riluzole, et les troubles de la marche et céphalées avec l'edaravone (10).

3.8 Traitement

La prise en charge est essentiellement symptomatique. Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique. Elle est pluridisciplinaire faisant intervenir des expertises médicales neurologique, pneumologique, nutritionnelle, de médecine physique et paramédicales intégrant une évaluation sociale et psychologique du patient et de son entourage.

3.8.1 But

- Améliorer la qualité de vie des patients
- Augmenter la durée de survie des patients

3.8.2 Moyens

3.8.2.1 Médicamenteux

Thérapeutiques à visée étiologique :

Le Riluzole : est le seul traitement qui ait prouvé son efficacité pour ralentir l'évolution de la SLA. Ses mécanismes d'action, mal élucidés, sont probablement multiples et font intervenir au moins une modification du métabolisme du glutamate. Pris par voie orale, à la dose de 100 mg/j (50 mg matin et soir), le riluzole diminue le risque relatif de décès d'environ 7 % à 12 mois et 18 mois non ajusté et 24 % après ajustement sur les facteurs de risque (32). Le traitement, dans l'ensemble bien toléré, peut induire dans moins de 5 % des cas une asthénie transitoire au début du traitement, ou une élévation des transaminases qui impose de surveiller régulièrement le bilan hépatique (127).

L'Alphatocophérol : une étude randomisée en double aveugle de l'alphatocophérol (à la posologie de 1 000 mg/jour) contre placebo chez des patients déjà traités par riluzole montre, avec une faible significativité, un ralentissement du passage des stades initiaux au stade avancé de la SLA, jugé à l'aide de l'ALS Health State Scale, après 3 mois d'utilisation (128).

Thérapeutiques à visée symptomatique (128) :**➤ Douleur**

Les crampes sont les douleurs les plus fréquentes et les plus spécifiques, aux stades initiaux et intermédiaires. L'étude des pratiques médicales dans la SLA montre une utilisation plus fréquente des dérivés de la quinine par rapport au baclofène, à la phénytoïne et à la gabapentine. Aucune étude méthodologiquement robuste n'a été effectuée dans la SLA pour valider l'efficacité de ces différentes molécules.

➤ Spasticité

La spasticité est à l'origine de douleurs. Elle aggrave le handicap moteur et réduit la qualité de vie. Il importe cependant de respecter le niveau de spasticité fonctionnellement utile. Bien qu'aucune étude randomisée n'ait pu prouver l'efficacité des molécules habituellement utilisées dans le traitement de la spasticité, les pratiques médicales font état de la préférence accordée au baclofène per os ou dans certains cas par voie intrathécale. En cas d'administration orale, il convient de rechercher progressivement la dose minimale efficace sans dépasser 10 mg/kg.

➤ Labilité émotionnelle (rire et pleurer spasmodiques)

Le jury recommande l'utilisation en première intention des antidépresseurs tricycliques du fait de leur action combinée sur les troubles salivaires. En cas d'intolérance aux tricycliques un traitement par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine est proposé (seule la fluvoxamine a fait l'objet d'une étude).

➤ Troubles salivaires

- ✓ **Traitements locaux de la stase salivaire :** Ils passent par des mesures physiques: installation facilitant la déglutition, soins de bouche, aspirations mécaniques par matériel portable. Les pratiques médicales font état de l'utilisation en première intention de collyre d'atropine administré par voie sublinguale à la dose de 0,5 à 2 mg/j. Des techniques plus récentes font appel à l'injection de toxine botulique de type A dans les glandes salivaires sous repérage échographique ou à l'utilisation de la radiothérapie parotidienne à la dose de 7 à 14 Gy.
- ✓ **Traitement des modifications de la consistance salivaire :** La production d'une salive épaisse, attribuée à une innervation β -adrénergique, conduit à proposer un traitement par β -bloquants : le propranolol et le métoprolol ont fait l'objet d'une étude ouverte.

- ✓ **Xérostomie** : La sécheresse buccale survient particulièrement chez les patients présentant une atteinte bulbaire évoluée. Elle est liée à une respiration bouche ouverte la nuit et peut s'associer à une stase salivaire diurne, ce qui rend son traitement particulièrement délicat. Le traitement comprend les simples mesures d'humidification, les soins de bouche citronnés et l'utilisation nocturne de spray de salive artificielle ou de pilocarpine.

- **Traitement de la fatigue**

Elle est fréquente, d'origine plurifactorielle et indéterminée, et retentit défavorablement sur la qualité de vie. Des études portant sur l'utilisation du modafinil ou de la pyridostigmine ont abouti à des résultats qui ne permettent pas au jury de proposer des recommandations.

- **Dépression et anxiété**

Elles sont fréquemment associées et peuvent se rencontrer à tous les stades de la maladie. Elles font l'objet avant tout d'une proposition de prise en charge psychothérapeutique. Du fait de l'action des antidépresseurs tricycliques sur la labilité émotionnelle et les troubles salivaires, le jury recommande leur utilisation en première intention en cas de dépression. En cas d'anxiété associée, il est préférable d'avoir recours aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou à l'association aux benzodiazépines en tenant compte de leur effet dépresseur respiratoire.

- **Troubles du sommeil**

Ils sont plurifactoriels et doivent faire rechercher plus particulièrement des signes d'hypoventilation alvéolaire, un syndrome d'apnées du sommeil, un syndrome anxiodépressif. Le traitement spécifique de l'insomnie repose en première intention sur les antihistaminiques pour leur faible effet dépresseur respiratoire. Les hypnotiques type zolpidem et zopiclone sont prescrits de préférence aux benzodiazépines.

- **Constipation**

Elle est quasi constante, liée à l'immobilité, aux modifications des apports nutritionnels et parfois d'origine iatrogène. Sa prise en charge repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques, les massages et la verticalisation tant qu'elle est possible. La prise en charge médicamenteuse n'est pas spécifique à la SLA.

- **Prévention des phlébites et des embolies pulmonaires**

Aucune étude ne faisant état de l'incidence des complications thromboemboliques dans la SLA, le jury ne peut établir de recommandation quant à la prescription d'une héparine de bas poids moléculaire.

➤ **Médicaments contre-indiqués**

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

3.8.2.2 Non Médicamenteux

Kinésithérapie

La kinésithérapie doit respecter la fatigabilité du patient. Il s'agit essentiellement d'une prise en charge musculaire de relaxation et de massages, sans travail actif et sans électrothérapie. À tous les stades de la SLA, la thérapie physique est utile pour le maintien de la mobilité. Une kinésithérapie régulière permet de prévenir l'algodystrophie¹ et la thrombose veineuse.

Ergothérapie

Une prise en charge spécialisée permet de préserver et de développer l'indépendance et l'autonomie des patients dans leur environnement quotidien.

Ventilation non invasive (VNI)

L'interrogatoire doit systématiquement rechercher une dyspnée d'effort ou de repos, mais également une orthopnée qui suffisent à poser l'indication d'une VNI dans la SLA(55). Son objectif est de suppléer à la défaillance des muscles respiratoires. Elle devrait idéalement être initiée dans le cadre du suivi trimestriel, au moment où les critères de mise en route d'une VNI sont remplis (129). Trop souvent, l'initiation de la VNI est retardée (130). La VNI est pourtant extrêmement efficace lors de SLA. A titre d'exemples, Bach et al rapporte une survie pouvant atteindre 114 mois chez certains de leurs patients sous ventilation (131). Kleopa et al, sur 122 patients, notent une survie de quatorze mois chez des patients ventilés contre trois mois chez les patients non ventilés(132).

Critères de mise en route d'une ventilation non invasive :

I. Symptômes (fatigue, dyspnée, céphalées matinales, etc.)

Et au moins un élément suivant :

II. A) $PaCO_2 > 6 \text{ kPa (45 mm Hg)}$

B) Saturation en oxygène $< 88 \%$ pendant 5 minutes consécutives sur une oxymétrie nocturne

C) Capacité vitale $< 50 \%$ de la valeur prédite ou pression au cours d'une inspiration maximale $< 60 \text{ cm de H}_2\text{O}$.

Orthophonie

Elle est utilisée pour lutter contre les troubles dysarthriques et de déglutition. Elle a pour objectif de maintenir une phonation efficace et une déglutition satisfaisante. Celle-ci doit être systématiquement proposée en présence de signes bulbaires.

Prise en charge nutritionnelle

La dénutrition est un facteur de mauvais pronostic et elle impacte notamment sur le capital musculaire du patient et par conséquent son autonomie et sa qualité de vie. L'objectif d'un dépistage précoce est de sensibiliser le patient et son entourage aux recommandations nutritionnelles ainsi qu'aux conséquences des troubles sous-jacents (fausses routes, constipation, déshydratation, etc.). Une adaptation de la texture des repas peut se révéler nécessaire pour minimiser le risque de fausse route et permettre le maintien d'une ration calorique suffisante. La décision de gastrostomie par voie percutanée est prise quand les troubles bulbaires sont sévères ou quand l'état nutritionnel du patient se dégrade (perte de poids > 10% du poids du corps). Son effet sur la survie reste débattu dans la littérature.

Prise en charge psychologique

La SLA peut s'accompagner de troubles du contrôle émotionnel qui doivent être expliqués au patient et surtout à son entourage. Il s'agit d'une simple baisse du seuil émotionnel ou de phénomènes de pleurs ou de rires réflexes. Un syndrome dépressif peut y être associé.

L'utilisation de certains médicaments psychotropes (Amitriptyline, antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine) est souvent utile. Ces signes ne doivent pas être confondus avec d'authentiques troubles cognitifs modifiant le comportement dont la prise en charge est différente. La pathologie étant évolutive, elle nécessite une adaptation continue à la progression du handicap du patient.

Prise en charge en soins palliatifs

Les soins palliatifs sont à considérer tout au long de la maladie depuis le diagnostic jusqu'à l'accompagnement terminal. Une planification permettant de rassurer la patient et sa famille jusqu'au stade terminal de la maladie doit être mise en place (HAS, 2006).

3.8.3 Indications

La prise en charge est conditionnée par le niveau évolutif de la maladie et le niveau de handicap du patient. Elle n'est donc pas figée mais régulièrement adaptée, évaluée. Elle doit même anticiper les différents stades de handicap prévisibles, ce qui peut soulever des difficultés d'appropriation du projet par le malade et l'entourage.

3.9 Evolution - Pronostic

La sclérose latérale amyotrophique est une pathologie d'aggravation progressive vers la perte des capacités fonctionnelles et la survenue de complication bulbaire à l'origine du décès. Si la médiane de survie est de trois ans, il faut insister sur l'hétérogénéité évolutive de la maladie avec l'existence de formes d'évolution rapide ou au contraire de formes lentes. Ainsi, selon les séries, le pourcentage de formes lentes de plus de 60 mois est compris entre 10 et 30 %. Des formes dites « bénignes » peuvent évoluer sur plus de 30 ans. Le phénotype clinique conditionne en partie le pronostic mais il est impossible de prédire individuellement l'évolutivité de la maladie. La cause principale de décès est l'insuffisance respiratoire terminale (77 %), puis les pneumopathies favorisées par les troubles de la déglutition (14%). Certains patients présentent des morts subites nocturnes dont le mécanisme n'est pas encore élucidé (127).

3.10 Surveillance

3.10.1 Surveillance clinique

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

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

Le profil évolutif de la SLA, par la dégradation des fonctions motrices, va rapidement s'exprimer chez le patient par des incapacités fonctionnelles avec un retentissement majeur dans les actes de la vie quotidienne.

Il existe de multiples échelles d'évaluation d'incapacité. L'ALS functional rating scale (ALSFRS) n'est pas une échelle basée sur l'observation du patient par l'évaluateur, mais sur des réponses à des questions. Elle explore les fonctions les plus pertinentes à évaluer chez le patient porteur d'une SLA. C'est une échelle simple et facile à réaliser. Une version révisée

(ALSFERS-R), plus performante, a été proposée et validée (Tableau IV). Elle prend d'avantage en compte la fonction respiratoire. Elle est complétée par des évaluations plus précises en fonction des difficultés mises en évidence.

Tableau IV : ALS functional rating scale – R (133)

1 Parole	4 – normale 3 – perturbations détectables 2 – intelligible avec répétition 1 – utilise occasionnellement une communication non verbale 0 – perte de la parole
2 Salivation	4 – normale 3 – hypersialorrhée discrète avec bavage nocturne 2 – hypersialorrhée modérée mais permanente 1 – hypersialorrhée gênante 0 – bavage continu nécessitant l'utilisation d'un mouchoir
3 Déglutition	4 – alimentation normale 3 – quelques fausses routes 2 – consistance des aliments modifiée 1 – suppléments alimentaires 0 – alimentation parentérale exclusive
4 Écriture	4 – normale 3 – lente et imprécise mais compréhensible 2 – tous les mots ne sont pas compréhensibles 1 – tient un stylo mais incapable d'écrire 0 – incapable de tenir un stylo

5 Hygiène	4 – normale 3 – autonome mais avec efficacité diminuée 2 – assistance occasionnelle ou substitution 1 – assistance d’une tierce personne requise 0 – assistance permanente totale
6a Préparation des aliments	4 – normale 3 – lente et maladroite mais seul 2 – aide occasionnelle pour couper les aliments 1 – les aliments sont préparés mais mange seul 0 – doit être nourri
6b En cas de gastrostomie	4 – utilisation normalement autonome 3 – maladroit mais toutes les manipulations sont effectuées seul 2 – aide nécessaire pour la mise en place 1 – fourni une aide minime aux soignants 0 – doit être nourri
7 Mobilisation au lit	4 – normale 3 – lenteur et maladresse mais autonome 2 – ajuste les draps avec difficulté 1 – peut bouger mais pas se retourner dans le lit 0 – dépendant
8 Marche	4 – normale 3 – difficultés de déambulation 2 – marche avec assistance 1 – mouvements sans déambulation 0 – pas de mouvement des jambes

9 Montée d'escaliers	4 – normale 3 – lente 2 – fatigue 1 – aide nécessaire 0 – impossible
10 Dyspnée	4 – absente 3 – à la marche 2 – dans une ou plus des situations suivantes : repas, toilette, habillage 1 – au repos, difficultés respiratoires en position assise ou allongée 0 – difficulté importante, envisage l'utilisation d'un appareil de ventilation mécanique
11 Orthopnée	4 – absente 3 – quelques difficultés pour dormir la nuit en raison d'un souffle court, n'utilise habituellement pas plus de 2 oreillers 2 – besoin de plus de 2 oreillers pour dormir 1 – ne peut dormir qu'assis 0 – ne peut pas dormir
12 Insuffisance respiratoire	4 – absente 3 – utilisation intermittente d'une assistance ventilatoire 2 – utilisation continue d'une VNI la nuit 1 – utilisation continue d'une VNI jour et nuit 0 – ventilation mécanique invasive par intubation ou trachéotomie

3.10.2 Surveillance paraclinique

3.10.2.1 Examens biologiques

Dans le cadre du suivi du traitement par le Riluzole (hémogramme, ALAT, ASAT, mensuelle les 3 premiers mois puis trimestrielle si pas d'anomalie), en cas d'événement intercurrent, dans la prévention des complications respiratoires (gazométrie, réserve alcaline).

3.10.2.2 Autres examens :

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

3.10.3 Hospitalisation

- Transitoire : complication, pose de gastrostomie, mise en place d'une ventilation non invasive ou invasive, séquence programmée de rééducation, autres motifs (ajustement thérapeutique...).
- Permanente (formes évoluées) : prise en charge institutionnelle.

3.11 Perspectives

3.11.1 Diagnostiques

L'identification de biomarqueurs dans le sang et le LCR représente un enjeu important dans le diagnostic de cette pathologie. De nombreux marqueurs sériques ont été mis en évidence chez les patients, principalement des médiateurs inflammatoires comme les immunoglobulines de type G (IgG), le TGF β , HMGB1 ou des chimiokines (MCP1) (134–137). L'autre source de biomarqueurs diagnostiques est le LCR, avec notamment le plus connu et étudié : les chaînes légères du neurofilament dont la quantité augmente fortement chez les patients SLA (138). Enfin, plusieurs études ont montré une augmentation des concentrations en ascorbate et en glutamate dans le LCR des patients SLA (139,140). Un dernier type de biomarqueurs a été étudié ces dernières années, il s'agit des micro ARN. Les données récemment publiées montrent une augmentation de la proportion des petits ARN (moins de 40 nucléotides) dans le plasma des patients SLA et plus particulièrement, une dérégulation de plusieurs dizaines d'entre eux, notamment miR-206, induit dans le sang de patients et dans celui de souris SOD1G93A (141–143). La limite de ces biomarqueurs est double. Premièrement, certains sont également retrouvés dans d'autres maladies neurodégénératives comme MCP1 ou les chaînes légères du neurofilament chez certains patients Alzheimer (144,145). Ensuite, la plupart de ces marqueurs ne sont induits ou réprimés qu'à des stades symptomatiques, dès lors, ils ne permettent pas d'agir en amont du développement des symptômes. Leur principal intérêt est d'entériner ou non le diagnostic de SLA chez des patients présentant des symptômes moteurs proches de ceux d'une SLA.

3.11.2 Thérapeutiques

Des études récentes portant sur une meilleure connaissance des mécanismes de la dégénérescence neuronale ont été à l'origine de plusieurs cibles thérapeutiques donc plusieurs molécules sont en essai en fonction des différentes cibles notamment (146) :

Le dysfonctionnement mitochondrial : C'est un point clé dans diverses maladies neurodégénératives telles que la SLA. Des mitochondries dysfonctionnelles entraînent une altération de la production d'énergie dans les neurones et provoquent finalement leur mort. La dextrométhorphanne actuellement utilisé pour la maladie de Parkinson, en association avec la quinidine a montré une modalité de traitement efficace pour les symptômes pseudobulbaires et bulbaires de la SLA.

Par ailleurs, l'olesoxime et la cutamesine sont à des niveaux d'essai moins avancés.

Le transport et l'excitotoxicité du glutamate : L'essai clinique avec le topiramate n'a pas abouti, mais celui de la ceftriaxone et du Talampanel sont plus prometteurs.

L'agrégation des protéines : L'arimoclomol est un dérivé de l'hydroxylamine. Elle a montré des résultats positifs à la fois aux stades précoces et tardifs de la maladie.

La modification du métabolisme et du traitement de l'ARN : Le métabolisme et le traitement de l'ARN dérégulés affectent également les ARN non codants tels que les micro ARN (miARN). Ces miARN régulent l'expression génique de divers processus tels que l'apoptose, la nécroptose et l'inflammation. Certains miARN ont été trouvés dans la SLA, qui contrôlent l'apoptose, la nécroptose et l'autophagie des motoneurones, ce qui en fait une cible thérapeutique.

Le transport axonal : La première preuve d'une altération du transport axonal a été observée dans les cas de SLA post-mortem. Divers médicaments tels que la noscapine, l'inhibiteur de la GSK-3 β et le lithium avec le valproate ont montré des résultats positifs dans le modèle de souris transgénique *SOD1*.

La microglie ou le macrophage : De nombreuses études confirment le rôle des macrophages dans la neuro-inflammation et la dégénérescence des motoneurones dans la SLA. Une nouvelle molécule, la NP001, s'est avérée être un régulateur de ces macrophages. Les études de phase 1 et 2 ont montré des résultats prometteurs en termes de sécurité, de tolérance et d'arrêt de la progression de la maladie chez les patients présentant une neuro-inflammation marquée induite par les macrophages.

***C9orf72* :** Le gain de mutations fonctionnelles dans le gène *C9orf72* peut conduire à des répétitions d'hexa nucléotides chez les patients SLA et peut affecter diverses voies en aval qui

incluent des dommages à plusieurs niveaux au sein de la cellule. Des études ciblant ces diverses voies sont en cours.

Le stress oxydatif : A l'origine de la production de radicaux libres, conduit à la mort cellulaire par apoptose qui est un phénomène régulé essentiellement par les mitochondries. Il s'est avéré que dans les SLA impliquant le gène SOD1 il existe un dysfonctionnement mitochondrial qui favoriserait cette apoptose d'où les études ciblant cette voie sont en cours.

L'edaravone est déjà connu pour son rôle neuroprotecteur dans les cas de lésions cérébrales, elle a été approuvée dans le cadre de traitement de la SLA au Japon en 2015 et aux Etats-Unis en 2017. Il s'agit d'un antioxydant peu spécifique permettant l'élimination de radicaux libres naturellement générés par les cellules (147). Des études ont montré son fort potentiel antioxydant par rapport à d'autres molécules de ce type comme le trolox, l'analogue hydrosoluble de la vitamine E, un antioxydant naturel. Les essais cliniques en double aveugle ont mis en évidence un score ALSFRS plus élevé ainsi qu'un meilleur maintien des capacités pulmonaires des patients traités à l'edaravone (148–152). Elle est toutefois disponible en France sous forme d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

SOD1 : La superoxyde dismutase joue un rôle important dans la détoxification des radicaux superoxydes générés au cours des processus métaboliques. Le 2,3, 54-tétrahydrostilbène et l'héspéridine présentant une plus grande affinité envers la SOD pour la liaison peuvent ainsi être utilisés comme agents potentiels pour concevoir et développer de nouveaux médicaments dans le traitement de la SLA.

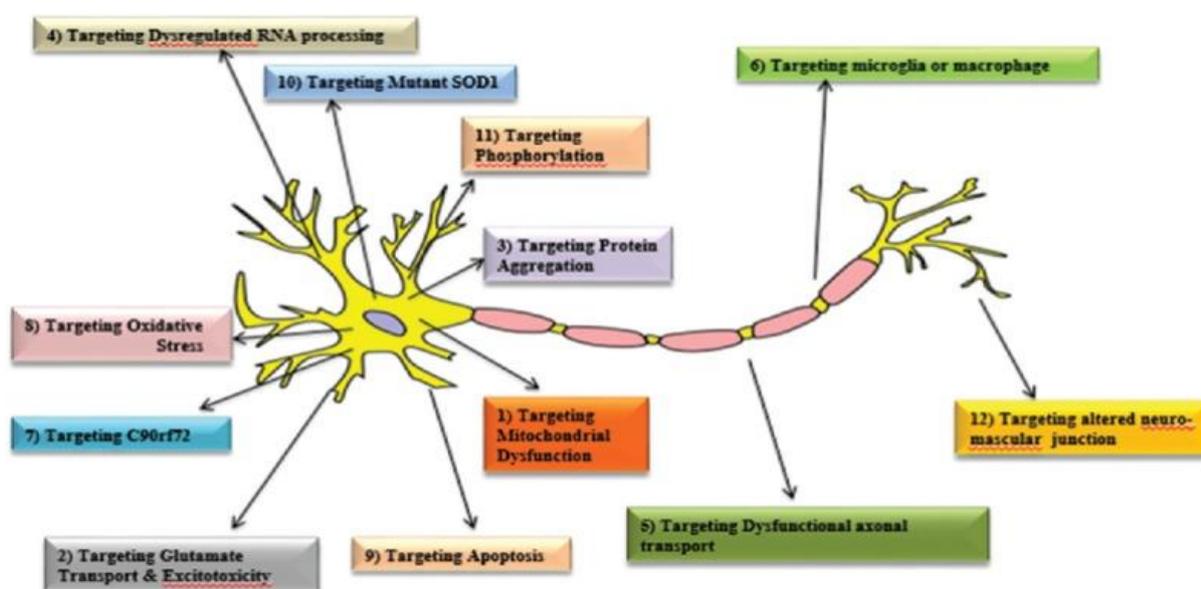


Figure 10 : Représentation schématique de nouvelles cibles thérapeutiques de la SLA (146).

4 Méthodologie

4.1 Cadre et lieu d'étude

4.1.1 Cadre d'étude

C'est une étude dont la partie clinique s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU du Point "G", la partie biologique dans le laboratoire du même service et dans des laboratoires partenaires au National Institutes of Health (NIH) aux U.S.A.

4.1.2 Lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le Service de Neurologie CHU Point G, hôpital de 3^{ème} référence dirigé par un Professeur titulaire de neurologie (Chef de Service). Le service est composé par une équipe faite de huit médecins spécialistes, neuf thésards, deux infirmiers major (A et B), dix infirmiers et six techniciens de surface. À noter que des étudiants en spécialisation (DES) en neurologie y font des rondes, Le service dispose de deux salles de consultation et des salles d'examen électroneurophysiologiques (EEG et ENMG). Le service est subdivisé en deux (2) unités d'hospitalisations (A et B) comprenant 20 salles d'hospitalisation contenant 37 lits et réparties comme suit :

Unité A: 10 salles d'hospitalisation avec un total de 18 lits, un bureau pour le surveillant, une salle des infirmiers et une salle des techniciens de surface. L'unité est pilotée par un staff de trois spécialistes, sept DES, quatre thésards, un surveillant, six infirmiers et deux techniciens de surface.

Unité B: 10 salles d'hospitalisation avec un total de 19 lits, un bureau pour le surveillant, une salle des infirmiers et une salle des techniciens de surface. L'unité est aussi pilotée par un pool de quatre spécialistes, sept DES, quatre thésards, un surveillant, quatre infirmiers et trois techniciens de surface.

À l'étage, il y a le bureau et le secrétariat du Chef de Service, sept bureaux pour les spécialistes, une salle des internes, une salle des DES, une salle des techniciens de surface, une salle de formation, une salle de staff et un laboratoire de Neurogénétique.

4.2 Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude de recherche active, longitudinale et descriptive. Elle s'est déroulée sur une période de 7 ans allant du 5 février 2014 au 30 juillet 2021.

4.3 Population d'étude

Elle a porté sur les patients vus en consultation ou à domicile, avec suspicion de SLA et inclus dans le protocole de recherche de H3Africa **U01HG007044** durant la période d'étude.

4.4 Echantillonnage

Il s'agissait d'un échantillonnage exhaustif portant sur les patients répondant aux critères ci-dessous :

4.4.1 Critères d'inclusion

Les patients présentant les signes cliniques de SLA avec ou pas de notion familiale, et ayant consenti pour la participation au protocole de recherche H3Africa au Mali.

4.4.2 Critères de non inclusion

Les patients ayant les signes cliniques de SLA n'ayant pas donné leur consentement ou chez qui d'autres motoneuropathies ont été retrouvées.

4.5 Procédure de collecte des données

4.5.1 Enrôlement

Il s'était fait conformément au protocole de recherche numéro U01HG007044 sur les maladies neurologiques héréditaires déjà en cours et approuvé par le Comité d'Ethique de la FMOS/FAPH. Les familles étaient sélectionnées parmi celles vues sous le protocole ci-dessus cité et enrôlées après un consentement libre et éclairé global puis individuel ou un assentiment pour les patients mineurs ou mentalement inaptes. Le consentement des patients a été fait dans des locaux sécurisés, non accessibles au public pendant l'entretien, dans le but de garder les échanges confidentiels. Après présentation des membres de l'équipe de recherche composée de neurologues, d'internes, d'une assistante sociale et d'un neurogénétiicien, le consentement était obtenu après une explication minutieuse en long et en large des grandes lignes de l'étude et dans la langue du participant. Le caractère volontaire et libre et les risques, inconvénients et avantages potentiels liés à leur participation ont été particulièrement soulignés. Deux exemplaires (un pour le participant et un pour les archives du projet) des fiches de consentement de l'étude de recherche **U01HG007044** étaient signés par le participant, l'investigateur et un témoin. Certains de ces patients étaient vus dans le Service de Neurologie du CHU du Point G au cours de nos consultations de neurogénétiique de routine ou référés par des collègues opérant dans d'autres structures. D'autres étaient vus à domicile. Un numéro d'anonymat unique de l'étude était attribué à chaque participant et les familles étaient numérotées par ordre d'enrôlement. Aussi, les parents proches affectés ou non ont été enrôlés pour tester la ségrégation d'éventuelles variantes génétiques et servir comme contrôles dans cette étude ou d'autres études futures, après consentement.

4.5.2 Examen clinique et paraclinique

Avant l'examen clinique, l'histoire familiale était recueillie et un arbre généalogique (pedigree) construit sur un support PowerPoint. Les patients ont bénéficié d'un examen clinique réalisé par une équipe pluridisciplinaire comprenant des neurologues du C-H-U Point "G", de Gabriel Touré et de l'Hôpital Mère-Enfant "Le Luxembourg" et un neurogénétiicien. Des examens complémentaires biologiques tels que la Numération Formule Sanguine (NFS), la glycémie, le dosage de la vitamine B6, B9, B12, l'urée, la créatininémie, l'ionogramme sanguin complet, les transaminases et la sérologie VIH au cas par cas ont été réalisés pour exclure des causes communes. L'IRM médullaire ou encéphalique et l'ENMG ont été réalisées au cas par cas pour éliminer les diagnostics différentiels ou chercher les signes en faveur de la SLA. En plus, des consultations spécialisées selon l'orientation clinique et les plaintes des patients, ont été demandées afin de compléter le tableau clinique.

Une réévaluation tous les 6 mois a été préconisée pour le suivi de l'évolution de la maladie.

4.6 Génétique et biologie moléculaire

4.6.1 Extraction d'ADN

Un prélèvement sanguin de 10 ml correspondant à deux cuillérées à café a été effectué dans un tube EDTA pour extraire l'ADN dans le but de faire des analyses génétiques. L'extraction de l'ADN a été effectuée en utilisant le Puregene Blood DNA Kit C (QIAGEN, Valencia, CA, USA) qui se compose de :

- RBC cell lysis solution
- Cell lysis solution
- Protein precipitation solution
- DNA hydration solution
- Guidebook

Les autres réactifs utilisés ne venant pas avec le Kit sont:

- l'isopropranolol pur
- L'éthanol à 70% qui a été préparé dans notre laboratoire en utilisant l'éthanol pur et de l'eau de grade moléculaire.

Nous avons procédé à l'extraction de l'ADN selon le protocole en **annexe 1**.

4.6.2 Détection de mutations

Séquençage de gènes candidats (technique Sanger)

Des gènes candidats ont été sélectionnés selon notre orientation clinique et le séquençage fait dans notre laboratoire ou des laboratoires partenaires ou dans des laboratoires privés selon la convenance. Pour ce faire, les gènes les plus fréquemment mis en cause dans la SLA ont été en premier testés dans les familles. Des amorces couvrant les exons de ces gènes ont été choisies et commandées avec une compagnie (IDT DNA Technologies Inc, Coralville, IA)

La PCR (Polymerase Chain Reaction) utilisant un volume total de 25µl contenant 50 ng d'ADN génomique, 10 pmol de chaque amorce et de la polymérase FastStart, Master Mix (Roche, USA) sera effectuée selon le protocole suivant: cinq minutes à 95°C pour la première étape, suivie de 35 cycles de 95°C pendant 30 secondes et de 55-60°C pendant 30 secondes à une minute, suivie d'une étape finale d'extension de 10 minutes à 72° C. Toutes les réactions seront effectuées dans un thermocycleur T100 de BioRad (Hercules, CA, USA). Les fragments d'ADN ont été séparés par électrophorèse sur 2% de gel d'agarose contenant 10% de SYBR® Safe DNA Gel Stain S33102 (Thermofisher, MA, USA). Les gels seront coulés dans une cassette RunOne de EmbiTec contenant une solution tampon TAE 1X à une tension constante de 75V pendant 20 à 30 minutes. Electrophorèse sur gel d'agarose est une méthode utilisée en biochimie et en biologie moléculaire pour séparer l'ADN, l'ARN ou des protéines en fonction de leur poids moléculaire. La **Figure 11** montre l'appareil d'électrophorèse qui doit être branché à une source de courant continu direct. Les molécules chargées contenues dans les échantillons pénètrent alors le gel à travers des capillaires. Les molécules chargées négativement migrent vers l'électrode positive. La **Figure 11** montre un schéma après la migration d'électrophorèse, le gel est éclairé sous ultraviolet afin d'observer les bandes d'ADN fluorescente l'estimation de la taille des fragments est faite grâce à la comparaison avec l'échelle de marqueur de taille moléculaire (DNA-ladder) utilisée simultanément dans un autre puits lors de la migration pour permettre l'identification de fragments d'ADN corrects. Le gel est généralement pris en photo avec un appareil photo numérique, bien que la couleur de l'ADN fluorescent soit rouge-orangée, les photographies sont publiées en noir et blanc. Dans notre étude, le marqueur de taille de l'échelle utilisé sera de 100 pb (Hyperladise I de Bioline, Londres, Royaume-Uni). Pour les gènes à variante faux-sens unique, les fragments d'ADN ont été coupés et purifiés en utilisant le Qiagen Gel Extraction kit (Qiagen, CA, USA). Lorsque la première PCR donne un seul fragment, pour les autres échantillons, le produit de PCR est directement purifié en utilisant le Qiagen PCR Purification Kit (Qiagen, CA, USA). Pour la PCR de séquençage, deux réactions comportant l'une l'amorce avant et l'autre

l'amorce inverse ont été envoyées à la compagnie GENEWIZ (Frederick, MD USA). Le séquençage direct de l'ADN génomique à partir des amorces directe et inversée sera effectué en utilisant le séquenceur ABI genetic analyzer 3500XL utilisant le BigDye® Terminator. Le software ChromaPro a été utilisé pour visualiser les chromatogrammes et l'outil BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) de NCBI (National Center for Bio-technology Information) pour détecter les mutations. Ce dernier est un outil de recherche bio-informatique permet de comparer la séquence d'ADN amplifiée du patient avec celle de la séquence de référence de la base de données (Database) [website: blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi]. Lorsqu'une variante de séquence non observée dans les bases de données SNPs NCBI et Ensembl mais aussi de gnomAD est retrouvée chez l'individu concerné, la ségrégation sera vérifiée dans la famille et la conservation de l'acide aminé muté ou du nucléotide parmi toutes les espèces disponibles seront vérifiés par alignement à l'aide du logiciel MultAlin.

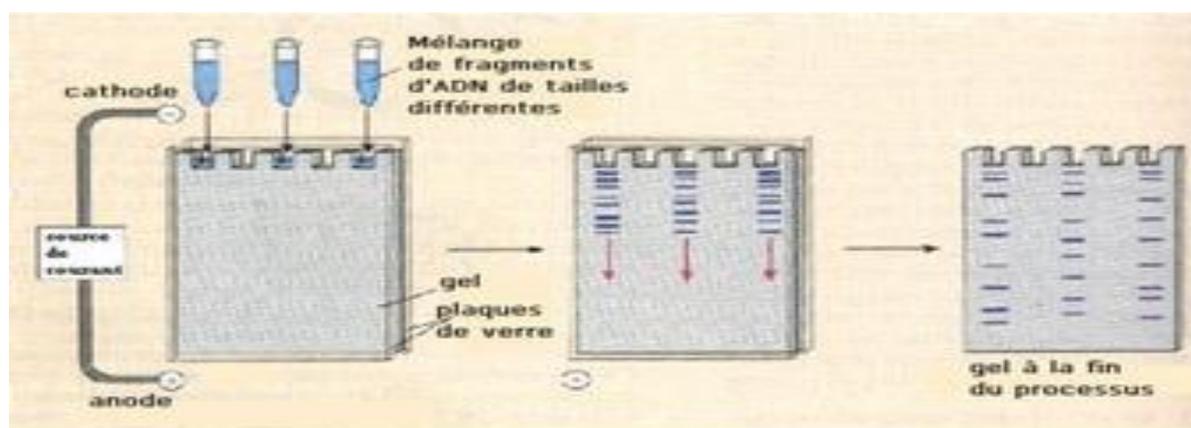


Figure 11: Electrophorèse d'ADN sur gel d'agarose (153)

4.6.3 Séquençage de l'exome entier ou Whole Exome Sequencing (WES)

Dans les cas où le test de gènes candidats revient négatif, un séquençage de tout l'exome sera fait dans le laboratoire de NIH Intramural Sequencing Center (Bethesda, MD 20892) ou dans un laboratoire privé (Omega, Emory University, Atlanta, GA). Pour ça, les ADN d'un trio ou d'un quartet (les deux parents, au moins un patient et un frère ou sœur non atteint), si disponible seront enrichis en utilisant la technique d'enrichissement ciblé SureSelect Exome (Version 1.0; Agilent Technologies, Santa Clara, CA) et séquencé dans un Genome Analyzer Iix (Illumina, San Diego, CA). L'alignement de séquence et l'appel des variantes sera fait contre le génome de référence humain (UCSC hg 19) en utilisant Genome Analysis Toolkit (Broad Institute, Cambridge, MA). Les variantes de séquence seront filtrées contre la base de données dbSNP de NCBI (National Center for Biotechnology Information) (Build 135).

L'analyse des données sera faite dans notre laboratoire en utilisant le logiciel Varsifter et sa fonction Varsifter.command pour les échantillons faits à NISC et IlluminaStudio pour les échantillons faits à Omega. Les variantes seront arrangées selon leur fréquence et celles avec une fréquence 0,00000 seront sélectionnées et vérifiées à leur tour dans la base des données gnomAD, ExAc Browser (Broad Institute, Texas, USA), NCBI et Ensembl. Finalement, les variantes inexistantes dans ces bases ou avec des fréquences très faibles seront retenues pour une confirmation par le séquençage conventionnel Sanger et puis analyse de ségrégation dans la famille.

4.7 Variables

Les principales variables caractéristiques de notre étude étaient :

- variables sociodémographiques: nom, prénom, âge, sexe, ethnie, profession, résidence
- variables cliniques: motif de consultation, âge d'apparition des premiers symptômes, données de l'examen clinique, le résultat des consultations spécialisées.
- variables paracliniques: résultat de l'imagerie médullaire et/ou cérébrale, de l'ENMG, du test génétique.

4.8 Traitement et analyse des données

Les données ont été recueillies sur dossier médicaux, saisie et analyser avec Word et Excel. Les graphiques ont été effectués avec le tableur Excel du logiciel Microsoft office 2016. Notre moteur de recherche a été NCBI, Google Scholar et Mendeley nous a servi d'outil de référencement et de citation bibliographique.

4.9 Considérations éthiques

Notre étude est un projet de recherche approuvé par les comités d'éthique de la FMOS sous le numéro N° 2020/ 129 /CE/FMOS/FAPH.

L'éligibilité des participants à notre étude était conditionnée à l'obtention du consentement libre et éclairé (verbal et écrit). L'exposé sur le consentement était présenté par un investigateur lors d'un focus groupe. Cet exposé a pour but de s'assurer que chaque participant comprenne les détails et tous les points importants de l'étude à savoir: le but de l'étude, le caractère volontaire de la participation, la possibilité de retrait à tout moment sans répercussion sur les soins, les critères de participation, les procédures, les avantages, risques et désagréments liés à la participation, la confidentialité et la compensation financière. Cette compensation financière a été fixée à 3000 FCFA par le Comité d'Ethique de la FMOS. Un consentement pour le partage de données avec d'autres chercheurs ou une utilisation dans d'autres études ont été demandés à chaque participant. Les fiches d'enquête établies sont

dotées de numéros de sticker afin de garantir l'anonymat des participants et la confidentialité des informations recueillies. Le même numéro sera retrouvé sur la fiche de consentement et sur le tube de prélèvement pour un même participant. Les numéros de téléphone des participants sont répertoriés pour la retro information. Toutes les données, y compris un fichier principal reliant les numéros d'échantillons d'ADN aux participants sont stockées, dans un serveur institutionnel sécurisé.

4.10 Limite de l'étude

La non faisabilité des analyses génétiques tel que le séquençage ciblé des panels de gènes sur place, de l'IRM, de l'ENMG dans certains cas vu l'indisponibilité technique, l'inaccessibilité géographique et la pandémie à COVID 19. L'impossibilité de classifier les patients selon le critère d'El Escorial révisé à Airlie House dans la majorité des cas due à la technique de réalisation de l'ENMG, ont constitué les limites de la présente étude.

4.11 Conflit d'intérêt

Les investigateurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt lié à cette étude.

5 Résultats

5.1 Epidémiologie

5.1.1 Fréquence globale de la SLA

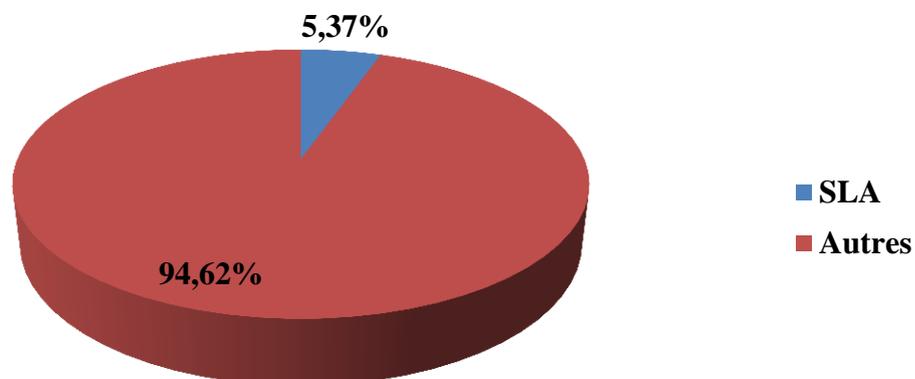


Figure 12 : Fréquence globale des Familles SLA

Sur **391** familles atteintes de maladies neurologiques héréditaires enrôlées, le diagnostic de SLA a été évoqué dans **21** cas, soit **5,37%** des familles.

5.1.2 Sexe

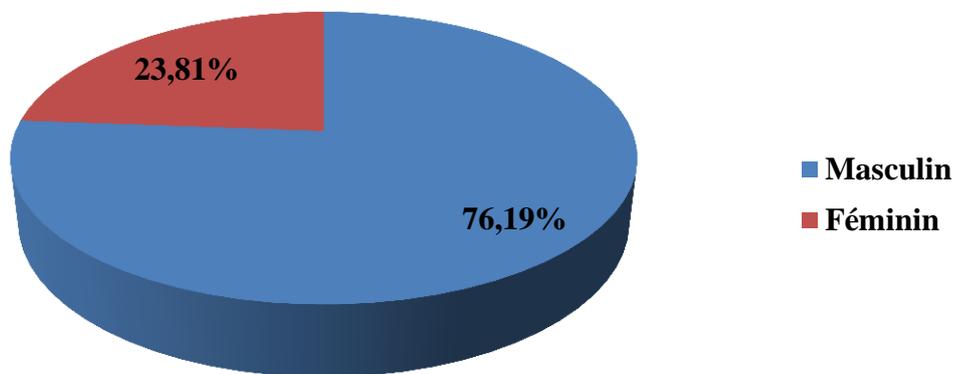


Figure 13: Répartition des patients selon le sexe

Le sexe masculin était le plus représenté avec **76,19%**, soit un sex-ratio de **3,2** en faveur des hommes.

5.1.3 Ethnie

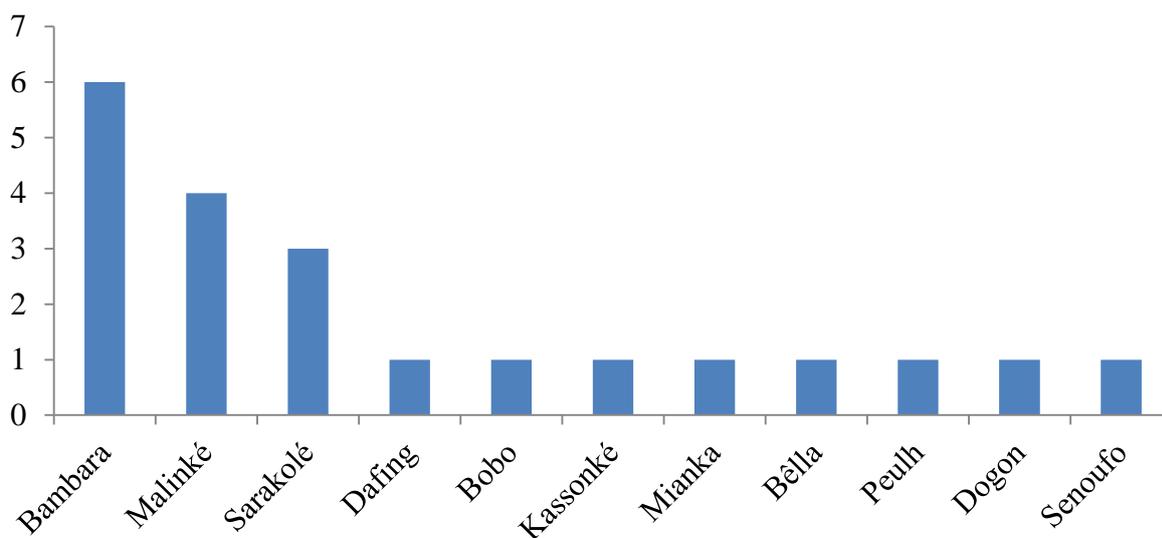


Figure 14: Représentation des patients selon l'ethnie

Le groupe ethnique majoritairement représenté était les Bambaras avec **28,57 % (6 familles)**.

5.1.4 Région d'origine

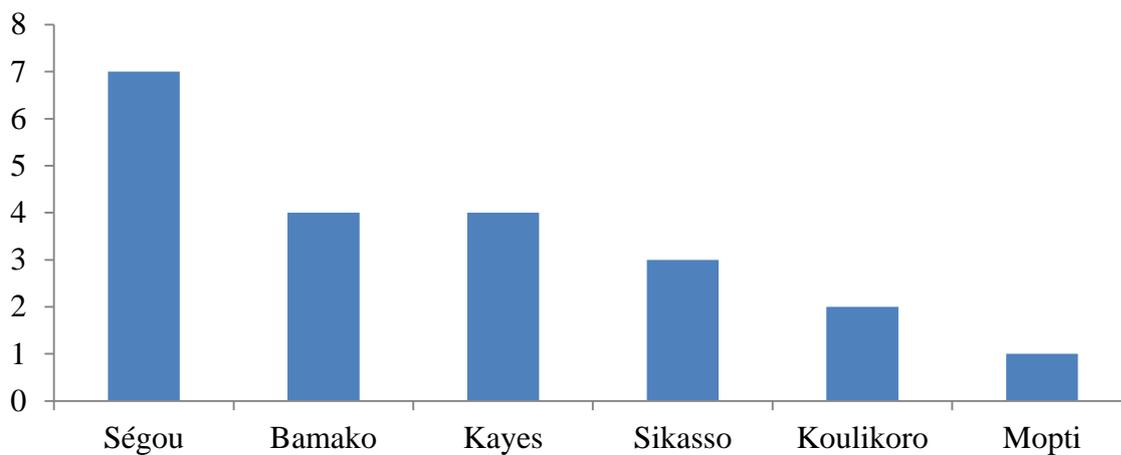


Figure 15: Représentation des patients selon la région d'origine

Ségou était la région d'origine la plus représentée avec **33,33 %**.

5.1.5 Age au moment de l'inclusion

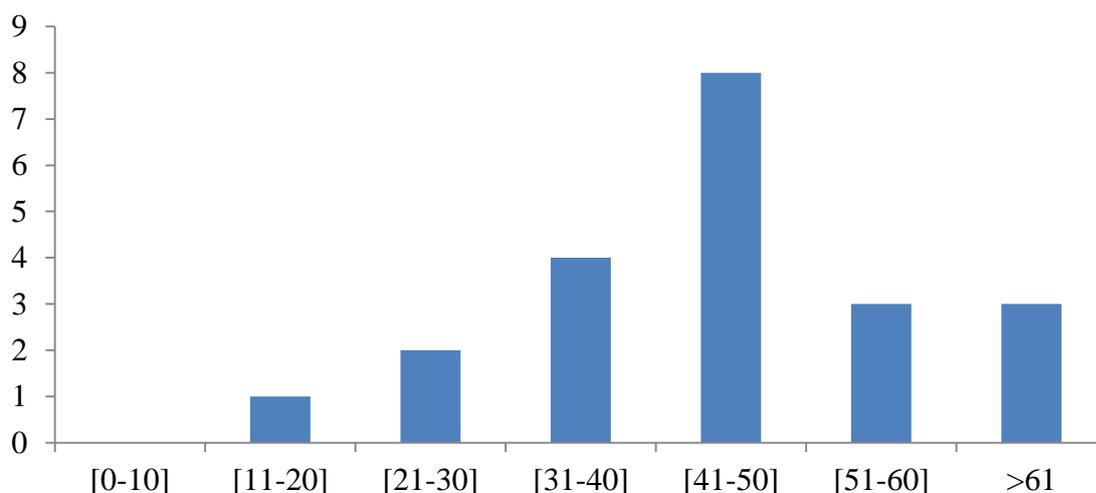


Figure 16: Répartition des patients selon l'âge au moment de l'inclusion

L'âge moyen de nos patients était de **42,9 ans** avec des extrêmes de **15** et **65 ans**. La tranche d'âge la plus représentée était celle de **41-50 ans** avec **8 patients (38,10 %)**.

5.1.6 Profession

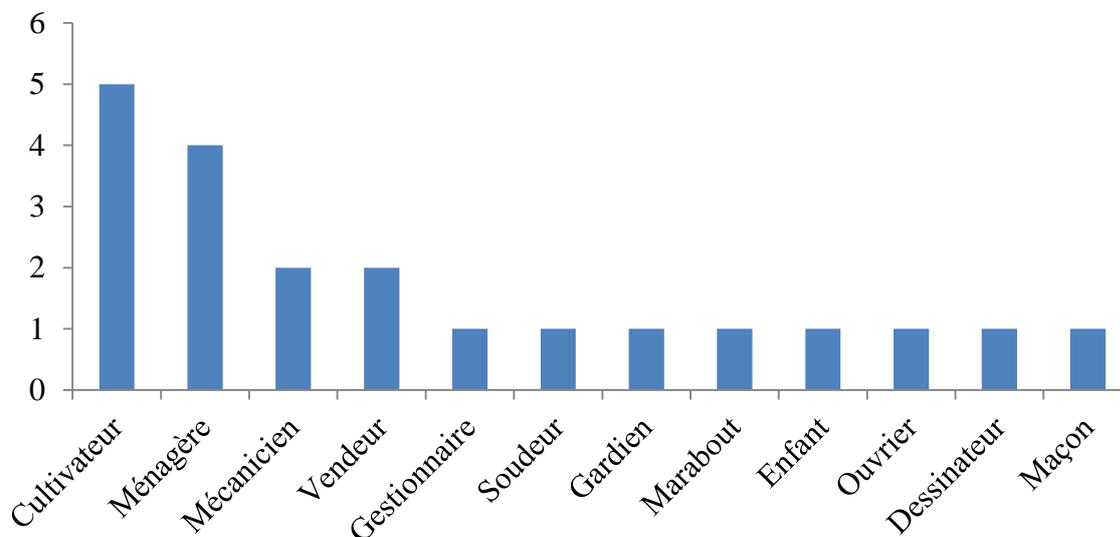


Figure 17: Répartition des patients selon la profession

Les ménagères et les cultivateurs étaient les plus représentés dans notre étude et à part égale avec une fréquence de **23,81 %**.

5.3 Clinique

5.3.1 Motif de consultation

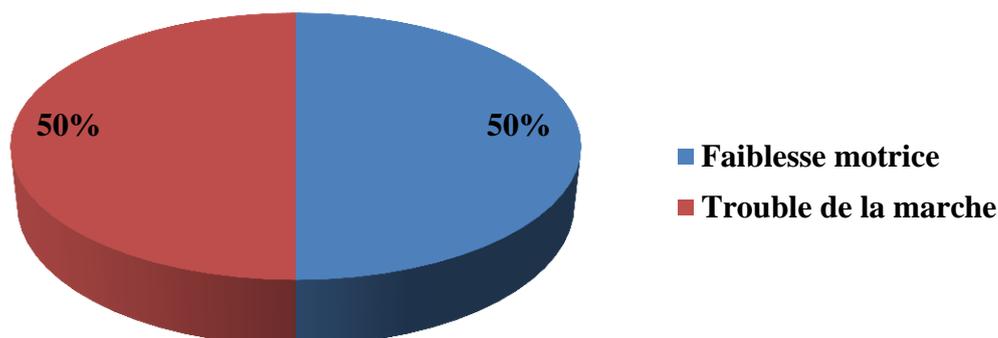


Figure 18: Représentation des patients selon le motif de consultation

Les motifs de consultation les plus fréquents étaient la faiblesse motrice et les troubles de la marche, représentés à part égale avec un taux de **50%**.

5.3.2 Age de début des symptômes

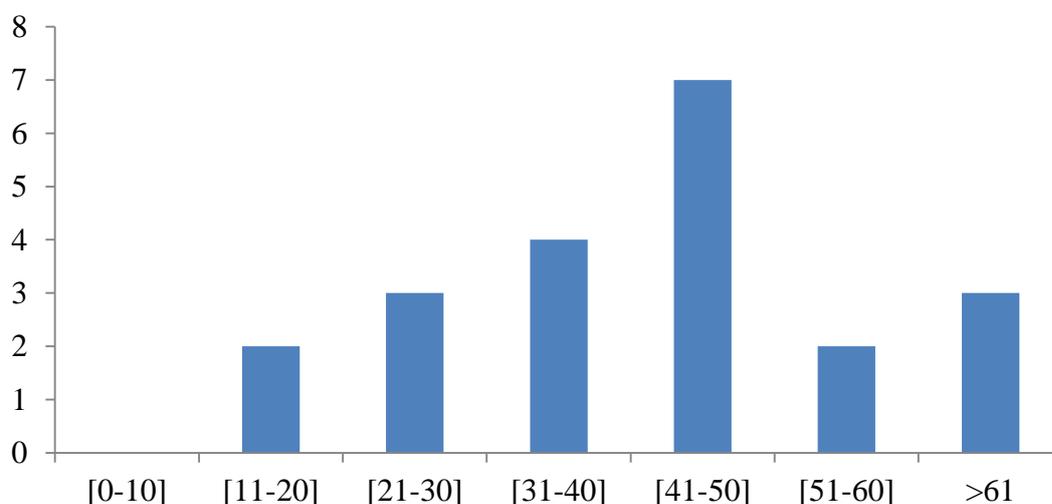


Figure 19: Représentation des patients l'âge de début des symptômes

La moyenne d'âge du début des symptômes était de **41,14 ans** avec des extrêmes de **14** et **65 ans**. Dans **57,14 %** des cas l'âge de début était compris entre **41 – 70 ans**.

5.3.3 Forme de début

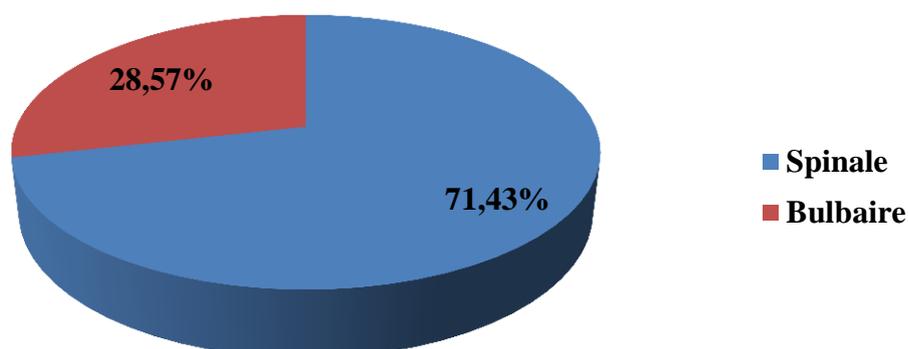


Figure 20: Répartition des patients selon la forme de début

La forme à début spinale était la plus représentée avec **71,43 %** des cas (**15 cas**).

5.3.4 Signes cliniques

Les syndromes pyramidal, et neurogène périphérique étaient présents dans tous les cas (**100%**).

5.3.4.1 Signes d'atteinte du motoneurone centrale :

Tableau V : Répartition des signes d'atteinte du motoneurone centrale

Signes d'atteinte centrale	Nombres de cas	Pourcentage
Hypertonie spastique	4	19,05%
Réflexes ostéo-tendineux vifs	20	95,24%
Signe de Babinski	12	57,14%
Signe de Hoffman	7	33,33%
Trépidation épileptoïde	7	33,33%

Les réflexes ostéo-tendineux vifs étaient les signes les plus présents parmi les signes d'atteinte centrales avec **95,24 %**.

5.3.4.2 Signes d'atteinte du motoneurone périphérique :

Tableau VI: Répartition des signes d'atteinte du motoneurone périphérique

Signes d'atteinte périphérique	Nombre	Pourcentage
Déficit moteur	21	100%
Hypotonie	5	23,81%
Réflexes ostéo-tendineux diminués ou abolis	9	42,86%
Réflexes cutanéoplantaires indifférent	6	28,57%
Amyotrophie	21	100%
Fasciculation	19	90,48%
Paresthésies	6	47,62%
Troubles sensitifs objectifs	3	14,29%

Le déficit moteur et l'amyotrophie étaient les signes les plus présents parmi les signes d'atteinte périphérique avec **100 %**.

5.3.4.3 Atteinte au niveau bulbaire :

Tableau VII: Répartition des signes d'atteinte au niveau bulbaire

Signes d'atteinte bulbaire	Nombre	Pourcentage
Dysphonie	11	52,38%
Troubles de la déglutition	11	52,38%
Dysarthrie	6	28,57%

La dysphonie et les troubles de la déglutition étaient les signes les plus présents parmi les signes d'atteinte au niveau bulbaire, avec **52,38%** chacun.

5.3.4.5 Troubles de la marche :

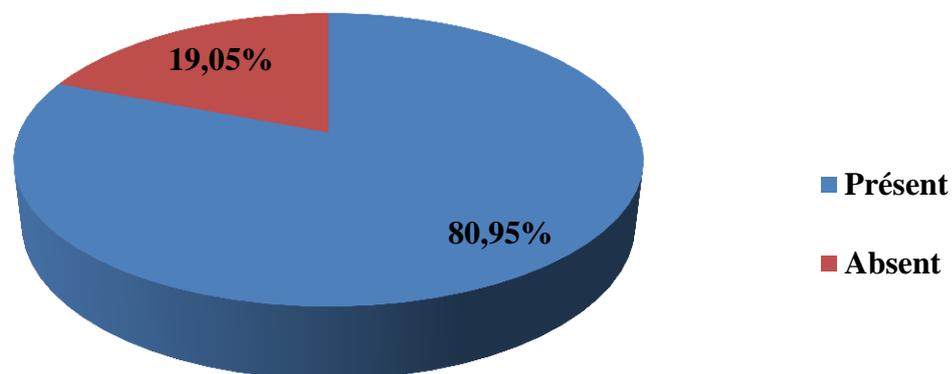


Figure 21: Répartition des patients selon les troubles de la marche

Les troubles de la marche étaient présents dans **80,95 %** des cas.

5.3.4.6 Troubles respiratoire :

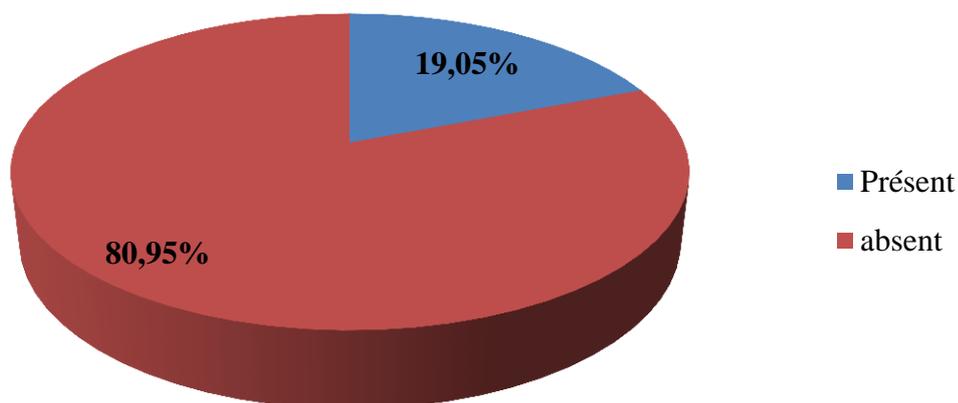


Figure 22: Répartition des patients selon la présence de troubles respiratoires

Les troubles respiratoires étaient survenus dans **19,05 %** des cas.

5.4 Paraclinique

5.4.1 Electroneuromyographie

Tableau VIII: Répartition des patients selon les données de l'ENMG

ENMG		Nombre (%)	Pourcentage
Réalisée	Tracé neurogène sans trouble sensitif	10 (47,62%)	66,67%
	Tracé neurogène avec trouble sensitif	4 (19,05%)	
Non réalisée		6	(28,57%)

L'ENMG a été réalisé dans **70 %** des cas, dont **50 %** étaient en faveur d'un tracé neurogène sans atteinte sensitif.

5.4.2 Imagerie

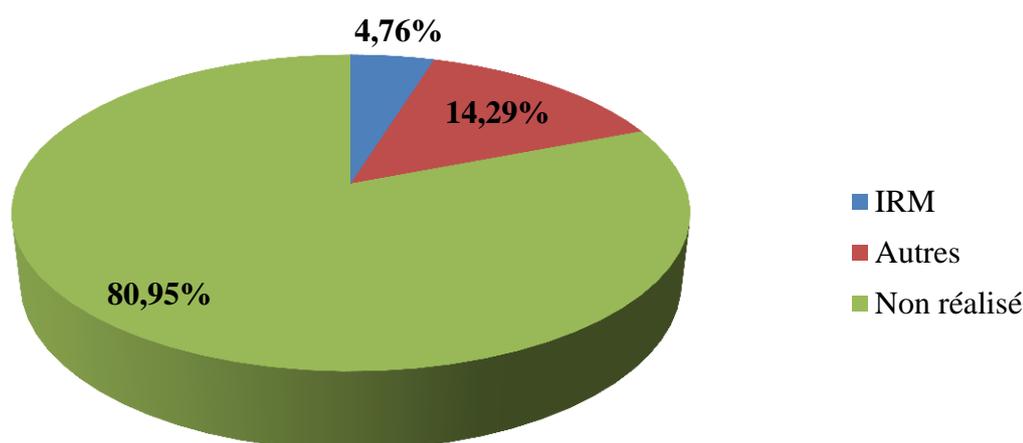


Figure 23: Représentation en fonction des examens d'imagerie

La majorité de nos patients n'avait pas fait d'imagerie cervicale ou cérébrale, soit **80,95 %**.

Parmi celles réalisées nous avons une IRM médullaire qui était normale.

Les autres imageries réalisées comprenaient :

- Un scanner cérébral dont le résultat était en faveur d'une atrophie cérébrale.
- Deux scanners cérébraux normaux.
- Un scanner cervico-dorsal montrant une cervicarthrose débutante sans signe de compression médullaire.

5.4.3 Génétique

5.4.3.1 Notion de consanguinité

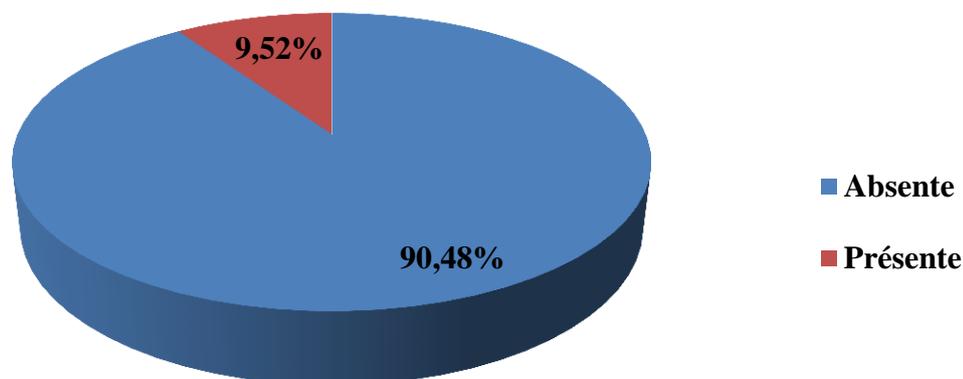


Figure 24: Répartition selon la notion de consanguinité dans la famille

La notion de consanguinité a été retrouvée seulement dans **9,52 %** des cas.

5.4.3.2 Notion de cas similaires dans la famille

Nous avons retrouvé une notion de cas similaire dans une seule famille, soit **4,76 %**.

Les cas sporadiques étaient donc majoritaires avec un taux de **95,24 %**.

5.4.3.3 Test génétique

Le séquençage du gène candidat *C9orf72* responsable de cas de SLA est revenu négatif chez un patient. Cependant, le séquençage de l'exome entier chez le même patient a retrouvé deux nouveaux variants dans deux gènes : c.229T>C ; p.S77P dans le gène *TGM6* causant l'ataxie spinocérébelleuse de type 35 et c.1085A>C, p.L362R dans le gène *DFNA5* causant la surdité non syndromique de type 5 autosomique dominant. Des études supplémentaires sont prévues afin d'établir la relation de cause à effet entre ces variants et la SLA.

Le test génétique des autres familles est en cours.

5.5 Traitement

Parmi nos patients, **52,38 %** ont bénéficié d'un traitement symptomatique à base d'antalgique, antiinflammatoire, stimulant d'appétit, myorelaxant, antidépresseur, kinésithérapie, antiulcéreux, et seulement **4,76 %** ont bénéficié d'un traitement spécifique (le Riluzole).

Aucun traitement n'a été effectué dans les autres cas, soit **38,10 %**.

5.6 Evolution

- Parmi nos patients, **66,67 %** (14 patients) sont décédés. Ceux qui sont encore en vie représentent **23,81 %** et nous avons perdu de vue le reste de notre population d'étude, soit **9,52 %**.
- Parmi ceux qui sont décédés :
 - **9,52 %**. (2 patients) sont survenus dans un délai de **1** mois après le diagnostic, soit 13 et 25 mois à partir du début de la maladie.
 - **4,76 %** (1 patient) sont survenus dans un délai de **2** mois après le diagnostic, soit 16 mois à partir du début de la maladie.
 - **9,52 %**. (2 patients) sont survenus dans un délai de **24** mois après le diagnostic, soit 32 et 72 mois à partir du début de la maladie.
 - Par ailleurs, nous n'avons pas pu déterminer les dates des décès des **38,10 %** restant.
- L'évaluation du délai moyen de survie n'était possible que chez **23,81 %** de nos patients et était estimé à **10,4** mois après le diagnostic et de **31,6** mois à partir du début de la maladie.

5.7 Observation 1

Il s'agit d'un patient d'ethnie malinké, de nationalité malienne, vu en consultation neurogénétique le 09/10/2018, référé par un médecin pour suspicion de sclérose latérale amyotrophique.

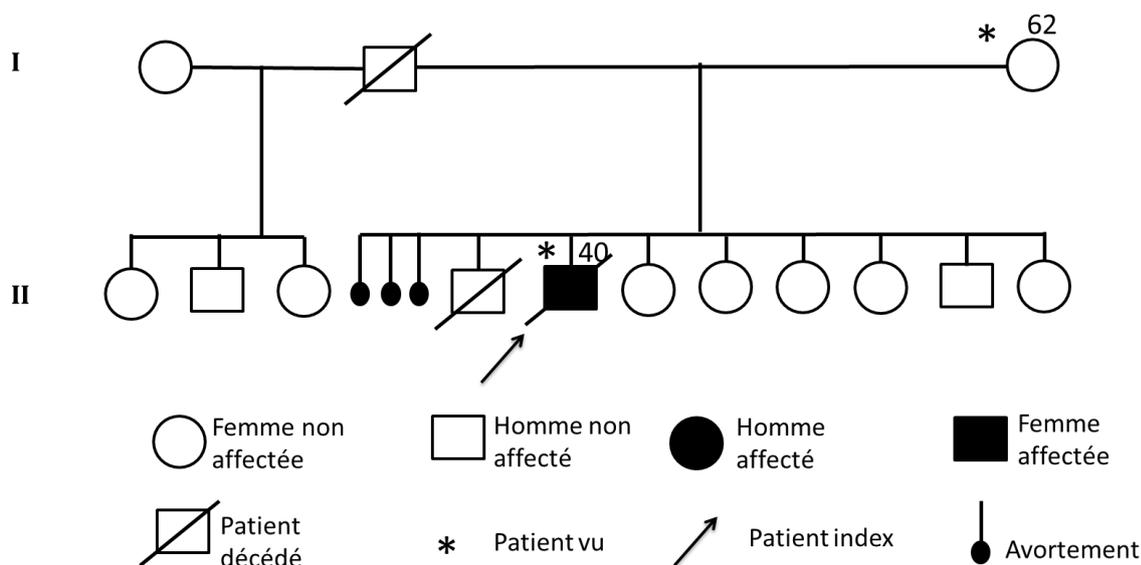


Figure 25: Pedigree d'une famille illustrant un cas sporadique

MK, 40 ans, de sexe masculin (Figure 25, individu II.8), cultivateur dont l'histoire de la maladie remonterait à 2 ans avant son inclusion par un tremblement au niveau du bras gauche, associé à une lourdeur rendant difficile la saisie des objets. Ensuite la même symptomatologie toucha le membre inférieur gauche. L'évolution fut émaillée, 5 mois avant son admission, par l'installation progressive des mêmes symptômes au niveau du membre supérieur droit puis du membre inférieur droit, ce qui motiva des traitements à base de décoction de plantes sans amélioration. Devant la persistance des symptômes, il consulte dans plusieurs centres de santé où il aurait bénéficié de traitement non spécifié avant d'être référé par un neurologue pour une investigation génétique.

Il n'avait pas d'antécédents médico-chirurgicaux connus, ni de facteurs de risque. Il n'y avait pas de cas similaires dans la famille.

A l'examen général, son état général était altéré mais les constantes vitales étaient normales.

A l'examen neurologique, il était conscient, orienté dans le temps et dans l'espace.

Il y avait une dysarthrie, des troubles de la déglutition aux aliments semi liquides, une diplégie faciale.

La force musculaire était cotée au membre supérieur droit à 2/5 en proximal et en distal; au membre supérieur gauche à 2/5 en proximal et 0/5 en distal, au membre inférieur droit à 4/5 en proximal et en distal et au membre inférieur gauche à 4/5 en proximal et 2/5 en distal.

Il n'y avait pas de troubles sensitifs ni superficiels ni profonds.

Les réflexes ostéotendineux étaient diminués au membre supérieur droit et abolis à gauche et vifs aux deux membres inférieurs associés à une trépidation épileptoïde épuisable au membre inférieur droit. Le réflexe cutané-plantaire était indifférent aux deux membres inférieurs.

On notait une amyotrophie de la langue, du deltoïde, du biceps, du triceps, de l'avant-bras, des éminences thénars, hypothénars et des interosseux.

Il y avait des fasciculations spontanées au niveau de la langue, des bras et des cuisses.

Le reste de l'examen clinique était sans particularité.

En résumé, l'examen neurologique avait retrouvé un syndrome pyramidal bilatéral et neurogène périphérique diffus. L'hypothèse diagnostique de SLA fut évoquée notamment une forme à début spinale. L'ENMG a conclu à une atteinte motrice axonale aux quatre membres sans anomalie à l'examen neurographique sensitif. Le test génétique étant en cours, patient est décédé 1 mois après le diagnostic.

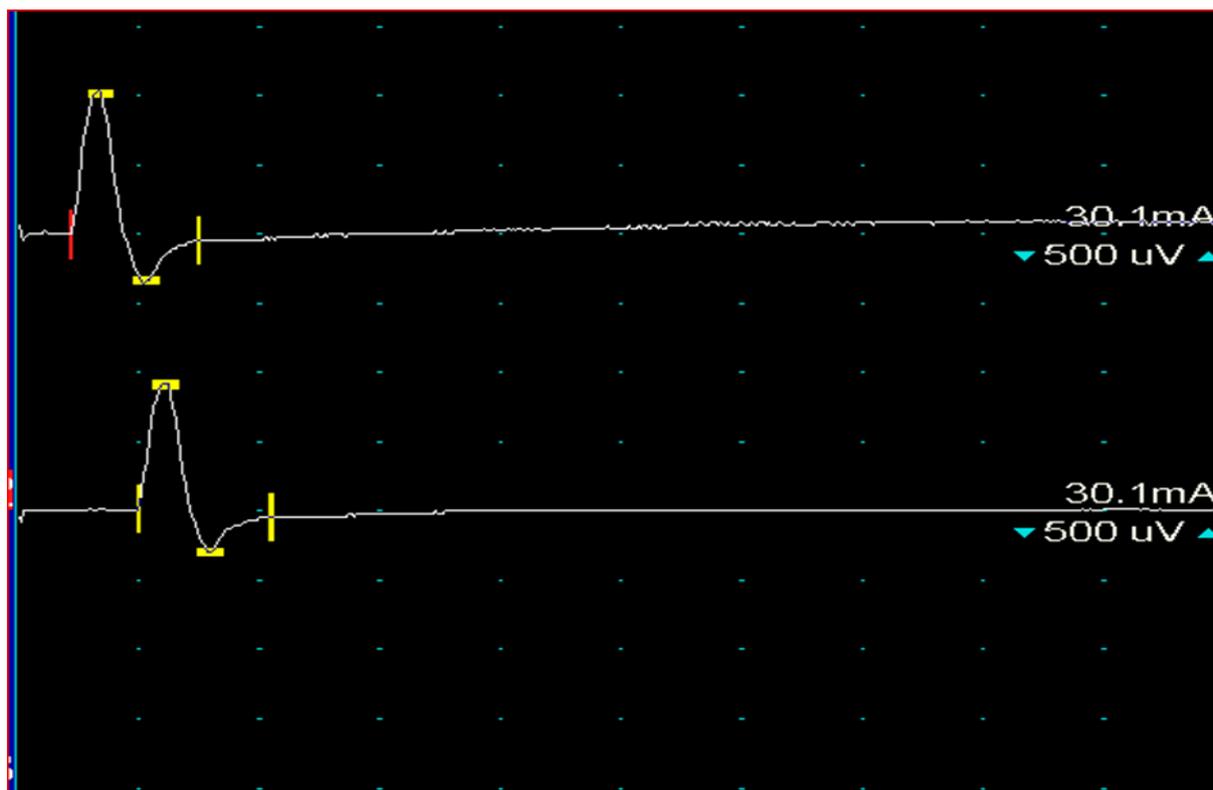


Figure 26 : Etude de la vitesse de conduction montrant le potentiel d'action enregistré sur le nerf médian droit

5.8 Observation 2

Il s'agit d'une famille d'ethnie bambara, malienne, dont le patient index a été vu en consultation neurogénétique le 05/02/2014, ayant consulté pour une faiblesse motrice de l'hémicorps.

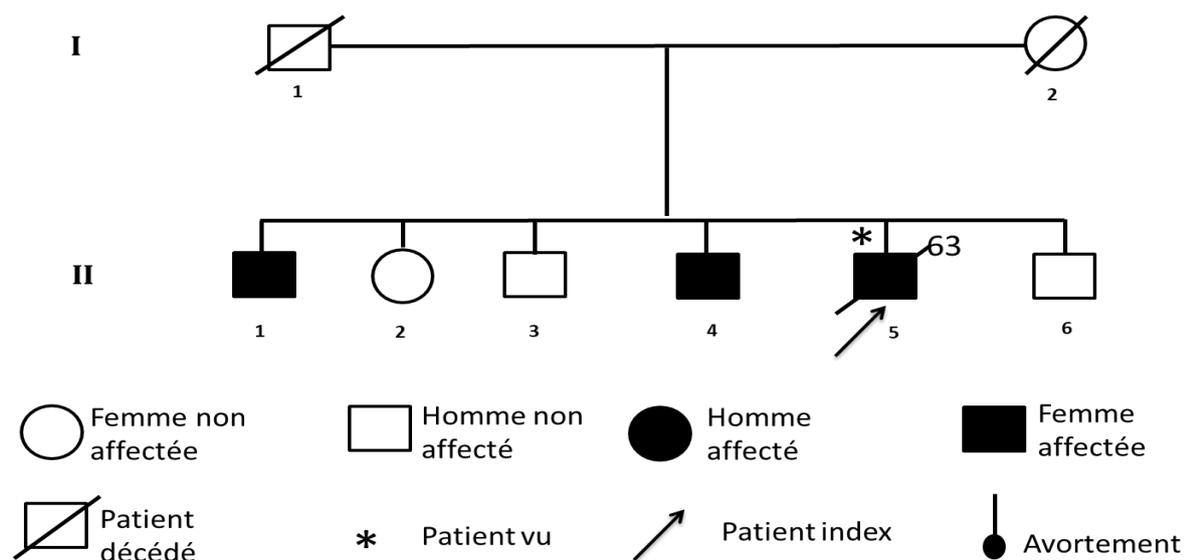


Figure 27 : Pedigree d'une famille illustrant un cas familial

BC, 63 ans, de sexe masculin (Figure 26, individu II.5), cultivateur dont l'histoire de la maladie remonterait au 08/08/2013 marqué par une incapacité d'utiliser son bras droit quand il voulait manger mais sans douleur associé, puis 5 mois plus tard par la propagation des mêmes symptômes au membre supérieur gauche. L'évolution fut emmaillée deux mois après par l'adjonction de déficit moteur progressif du membre inférieur droit entraînant une incapacité de se mettre debout sans assistance ainsi qu'une difficulté à la marche. A noter des notions de déboitement de l'épaule droite.

Il avait un antécédent médical de gastropathie non spécifiée, sans facteur de risque associé. Il y avait une notion de cas similaires dans la famille notamment deux de ses frères aînés qui présentaient les mêmes symptômes et qui sont décédés, dont l'un à l'âge de 75 ans et l'autre à 90 ans.

A l'examen général, il avait un bon état général et les constantes vitales étaient normales.

A l'examen neurologique, il était conscient, orienté dans le temps et dans l'espace. Il y avait une légère dysarthrie. La force musculaire était cotée au membre supérieur droit à 1/5 en proximal et en distal, au membre supérieur gauche à 2/5 en proximal et 3/5 en distal, au membre inférieur droit à 4/5 en proximal et en distal et au membre inférieur gauche à 5/5 en proximal et en distal. Il y avait une hypoesthésie de l'hémicorps droit. Le réflexe ostéotendineux bicipital était aboli aux deux membres supérieurs. Le tricipital était normal aux deux membres supérieurs. Le rotulien et l'achilléen étaient vifs aux deux membres inférieurs. Le réflexe cutané-plantaire était en flexion bilatérale. On notait une amyotrophie au niveau scapulaire. La marche était difficile avec une boiterie à droite. Ailleurs on notait une limitation des mouvements scapulaires associée à une douleur.

En résumé, l'examen neurologique avait retrouvé un syndrome pyramidal droit et neurogène périphérique diffus. Les hypothèses diagnostiques de SLA ainsi qu'une polyarthrose associée à un processus expansif intracrânien furent évoquées.

Le scanner cérébral réalisé était normal en dehors d'une atrophie cérébrale.

Lorsque le patient a été revu à la date du 18/02/2014, le déficit du membre supérieur gauche s'était aggravé. Il s'était également associé des troubles de la déglutition et à l'examen on remarquait des fasciculations linguales et au niveau des membres supérieurs (biceps, triceps et face interne des bras) et une amyotrophie des thénars et hypothénars.

Il a bénéficié d'un traitement symptomatique. L'ENMG n'a pas été réalisé pour faute de disponibilité avant son décès. Le test génétique est en cours.

6 Commentaires et discussion

La SLA est une maladie neurodégénérative qui touche le motoneurone central et périphérique dans le territoire bulbaire et spinal.

Il s'agissait d'une étude active longitudinale et descriptive dont la partie clinique s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU du Point G et la partie génétique, dans le laboratoire du même service et dans des laboratoires partenaires au National Institutes of Health (NIH) aux U.S.A. Elle a duré 7 ans allant de février 2014 à juillet 2021. Elle a porté sur 21 patients provenant de 21 familles différentes.

Cette étude est la première du genre au Mali, et l'une des rares en Afrique ayant porté sur les caractéristiques cliniques de la SLA sur un si grand nombre de patients. Sa réalisation a permis d'avoir un aperçu global sur l'aspect clinique et des prémisses d'investigation génétique de la SLA au Mali, ce qui contribuera à l'amélioration des données sur cette pathologie. La non faisabilité des analyses génétiques tel que le séquençage ciblé des panels de gènes sur place, l'accès difficile à l'IRM et à l'ENMG dans certains cas, l'inaccessibilité géographique, la pandémie à COVID-19, l'impossibilité de classifier selon les critères d'El Escorial révisés à Airlie House dans la majorité des cas due à la technique de réalisation de l'ENMG ont constitué les limites de la présente étude.

6.1 Epidémiologie

Durant la période d'étude, la fréquence de la SLA était estimée à 5,37 % parmi les pathologies neurologiques héréditaires. Les cas sporadiques étaient majoritaires avec un taux de 95,24 % comme rapporté dans la littérature (1).

La moyenne d'âge de début des symptômes était de 41,14 ans avec des extrêmes de 14 et 65 ans et un pic dans la tranche de 41 à 50 ans. Ceci est inférieur aux données de la population ouest africaine de l'étude TROPALS (154) et de l'étude sud-africaine (9) qui ont rapporté chacune une moyenne de 47 ans. Cependant, nos données sont différentes de celles de **Bello H. et al.** (155) en France qui ont trouvé une moyenne de 70,8 ans. Ceci pourrait s'expliquer

par une espérance de vie supérieure en occident par rapport aux populations Africaines à cause de l'amélioration de la prise en charge de la SLA dans les pays développés.

Le sex-ratio était de 3,2 en faveur des hommes, se rapprochant aux données de **Luna et al.** (154) qui ont trouvé 2,9 mais supérieur à celle de **Marin et al.** (156) qui ont trouvé un taux de 1,3. Cette supériorité peut être due à la moindre exposition des femmes aux facteurs de risque de la SLA tels que le tabagisme et l'activité physique intense ou la petite taille de notre échantillon.

Le groupe ethnique majoritairement représenté était les Bambaras et la région de Ségou était la plus représentée. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les Bambaras sont les plus nombreux dans la population malienne et viennent majoritairement de cette région.

La notion de consanguinité a été retrouvée chez 9,52 % de nos patients, moindre que celle de l'étude TROPALS (154) qui a retrouvé 20,7% de consanguinité dans la population ouest africaine. Cette différence pourrait s'expliquer par la petite taille de notre échantillon ou du fait que la majorité de nos cas étaient sporadiques.

6.2 Caractéristiques cliniques

La forme à début spinale était la plus retrouvée dans notre étude avec un taux de 71,43 % comme communément rapportée dans la littérature. Cette prédominance a été retrouvée dans les études de **Kacem et al.** (157) et de **Selma et al.** (7) qui ont rapporté respectivement des taux de 76,9% et de 82%.

La forme à début bulbaire représentait 28,57 % dans notre étude, supérieure à celle de l'étude TROPALS (154) qui a rapporté un taux de 22,7%. Cette différence pourrait s'expliquer par la petite taille de notre échantillon.

Les motifs de consultation les plus fréquents étaient la faiblesse motrice et les troubles de la marche, représentés à part égale avec un taux de 50 %. Cela peut s'expliquer par le fait que la faiblesse motrice est l'un des premiers signes et le plus souvent constant au cours de

l'évolution de cette maladie aboutissant aux troubles de la marche, conformément aux données de la littérature (140).

A l'examen neurologique nous avons des signes d'atteinte du motoneurone central et périphérique dans tous les cas avec un taux de 100 %. Le déficit moteur et l'amyotrophie étaient présents chez 100% de nos patients. Ces résultats sont supérieurs à ceux de l'étude de **Luna et al.** (154) qui ont trouvé respectivement 87,6 et 90,8 %. Ceci pourrait s'expliquer par le diagnostic tardif dans notre contexte ou d'autres facteurs environnementaux.

Dans notre étude, les fasciculations étaient représentées de façon comparable à celle de **Luna et al.** (154) avec respectivement un taux de 90,48 % et de 90,8 %. Cela est en ligne avec les données de la littérature.

Les troubles de la parole étaient retrouvés chez 76,19 % de nos patients, largement supérieur à celle de **Luna et al.** (154) qui les a retrouvés chez 51,6 %. Cela pourrait s'expliquer par un taux légèrement plus élevé dans notre cohorte de la forme à début bulbaire qui est le plus souvent associé à une installation précoce des troubles du langage ou par le retard de diagnostic dans notre contexte qui laisse assez de temps à toutes les formes confondues à l'installation des signes d'atteinte bulbaire.

La durée d'évolution était variable dans notre étude. Ce constat peut s'expliquer par la variabilité phénotypique de cette maladie comme rapporté dans la littérature (126).

L'évaluation du délai moyen de survie n'était possible que chez 23,81 % de nos patients et était estimé à 10,4 mois après le diagnostic et de 31,6 mois à partir du début de la maladie. Ces données sont proches de celles de l'étude de **Luna et al.** (154) qui a trouvé respectivement 14,0 mois et 35 mois. Ceci peut s'expliquer par un plus grand nombre de patients qui ont reçu le Riluzole qui peut étendre la survie de quelques mois.

6.3 Sur le plan paraclinique

6.3.1 Electroneuromyographie

L'ENMG a été réalisée chez 66,67 % de nos patients et a confirmé l'atteinte neurogène conformément aux données de la littérature (140). En effet, l'ENMG occupe une place importante dans le diagnostic de la SLA car elle permet non seulement une orientation vers cette maladie en confirmant l'atteinte du motoneurone périphérique et son extension à des zones cliniquement préservées mais aussi d'écarter les principaux diagnostics différentiels. Elle comportera l'étude de la conduction nerveuse motrice permettant d'exclure les neuropathies traitables telles que la neuropathie motrice multifocale avec bloc de conduction. L'étude de la conduction nerveuse sensitive, le plus souvent normale dans la SLA et l'électromyogramme de détection à l'électrode-aiguille qui est la composante la plus importante, permettant d'identifier l'implication du NMP souvent avant qu'il ne devienne cliniquement évident, complétant l'examen physique et permettant un diagnostic plus précoce (158).

6.3.2 Examens radiologiques

Les examens radiologiques ont été réalisés chez 19,05 % de nos patients mais n'a trouvé aucune étiologie secondaire expliquant le tableau clinique. Il s'agit surtout de l'IRM médullaire ou cérébrale car elles permettent d'écarter une atteinte médullaire ou encéphalique pouvant être à l'origine du tableau clinique mais aussi de retrouver des signes indirectes tels qu'un hypersignal de la voie pyramidal ou une atrophie corticale fronto-temporale dans les formes de SLA associées à la DFT.

6.3.3 Sur le plan génétique

Le test génétique a été réalisé dans une famille ayant une suspicion de SLA. Il a consisté au test du gène *C9orf72* et est revenu négatif. Par contre, les nouvelles variants génétiques (*TGM6* : c.229T>C ; p.S77P et *DFNA5* : c.1085A>C, p.L362R) retrouvés par le séquençage de l'exome ne sont pas connus être associés à la SLA. Le gène *TGM6* est un gène

connu causant les ataxies spinocérébelleuses notamment le type 35. Le gène *DFNA5* est un gène associé à la surdité non syndromique héréditaire de type dominant. Etant donné que le patient présente une surdité bilatérale, des études futures fonctionnelles et un test génétique d'autres membres de famille pourraient élucider ce cas. En même temps, le test génétique des patients restants pourraient retrouver de variants génétiques, surtout dans le cas familial.

6.4 Sur le plan thérapeutique

Dans notre étude, 57,14 % de nos patients ont reçu un traitement symptomatique, et seulement 4,76 % a été mis sous Riluzole dont le seul but est une augmentation modeste de la durée de survie. Ce taux est nettement inférieur à ceux de **Luna et al.** (154) et de **Selma et al.** (7) qui ont rapporté des taux respectifs de 26,3% et de 19% de patients sous Riluzole. Cela pourrait s'expliquer par le coût élevé du Riluzole mais aussi la petite taille de notre échantillon.

7 Conclusion et perspectives

La SLA est une maladie neurodégénérative qui touche les motoneurons aboutissant progressivement à un handicap dont la physiopathologie et les étiologies ne sont pas complètement élucidées de nos jours. Elle présente une grande variabilité phénotypique qui serait à l'origine le plus souvent d'un retard diagnostique et son traitement est essentiellement symptomatique, faisant intervenir plusieurs disciplines médicales et paramédicales.

Notre étude était active, longitudinale et descriptive portant sur l'aspect clinique et génétique de la SLA. Elle s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU Point G et a concerné 21 patients (21 familles). Elle a démontré un alignement de notre population d'étude à plusieurs niveaux avec les données de la littérature en général, notamment en ce qui concerne la prédominance des cas sporadiques et des hommes, la fréquence élevée des formes à début spinal, la similarité des signes les plus retrouvés à l'examen clinique et l'âge jeune de début des symptômes chez les africains ainsi que leur difficulté d'accessibilité aux soins appropriés contrairement aux autres populations.

A cet effet, il est d'un intérêt capital de mener d'autres études de grande envergure pour mieux comprendre l'épidémiologie de cette pathologie ainsi que l'influence de l'origine ethnique, du patrimoine génétique et des facteurs de risque environnementaux, afin d'améliorer les connaissances en général, surtout le diagnostic et la prise en charge des patients vivant avec cette maladie.

8 Recommandations

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes:

➤ **Aux autorités sanitaires et politiques :**

- ✓ Renforcer l'enseignement de la génétique dans le système éducatif.
- ✓ Assurer la formation des chercheurs, des médecins et des étudiants dans les domaines de la génétique, de la thérapie génique et la biologie moléculaire.
- ✓ Financer des études génétiques cliniques afin de mieux comprendre ces pathologies et faciliter leur prise en charge.
- ✓ Utiliser les médias pour véhiculer l'information sur les maladies neurodégénératives, les risques pour les futures générations (sketchs, radios entre autres).
- ✓ Créer des centres spécialisés dans la prise en charge des maladies neurodégénératives notamment la sclérose latérale amyotrophique.
- ✓ Faciliter l'accès aux traitements de la maladie surtout le Riluzole.

➤ **Aux personnels de santé :**

- ✓ Référer tous cas de faiblesse motrice d'aggravation progressive avec une histoire familiale ou non à des structures spécialisées.
- ✓ Focaliser la sensibilisation à travers des conseils auprès de la population sur les conséquences et risques chez les ethnies cibles à haute tendance aux mariages intra ethniques et/ou intra-communautaires.
- ✓ Intégrer les tradi-praticiens pour référer leurs patients souffrant de troubles neurologiques et véhiculer les informations concernant le caractère chronique de cette maladie.
- ✓ Evaluer les critères d'El Escorial révisés ou critère d'Airlie House devant toute suspicion de SLA.
- ✓ Organiser des enseignements post universitaires sur les maladies neurodégénératives.

➤ **Aux populations :**

- ✓ Consulter pour tout cas de faiblesse motrice d'aggravation progressive.
- ✓ Etre tolérant envers les individus affectés par la SLA et les accompagner jusqu'aux derniers moments.
- ✓ Aider à la mise en place des associations des patients atteints de la sclérose latérale amyotrophique.

Références

1. Gordon PH. Amyotrophic lateral sclerosis: An update for 2013 clinical features, pathophysiology, management and therapeutic trials. Vol. 4, Aging and Disease. International Society on Aging and Disease; 2013. p. 295–310.
2. Couratier P, Marin B, Lautrette G, Nicol M, Preux PM. Épidémiologie, spectre clinique de la SLA et diagnostics différentiels. Vol. 43, Presse Medicale. Elsevier Masson SAS; 2014. p. 538–48.
3. Abhinav K, Stanton B, Johnston C, Hardstaff J, Orrell RW, Howard R, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis in South-East England: A Population-Based Study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(1–2):44–8.
4. Chiò A, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Bottacchi E, Mutani R. Epidemiology of ALS in Italy: A 10-year prospective population-based study. *Neurology*. 2009 Jul 24;72(8):725–31.
5. Hern JEC, Knight R, Davidson D, Forster A, Roberts R, Swingler RJ, et al. The Scottish motor neuron disease register: A prospective study of adult onset motor neuron disease in Scotland. Methodology, demography and clinical features of incident cases in 1989. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(7):536–41.
6. Vazquez MC, Ketzoian C, Legnani C, Rega I, Sanchez N, Perna A, et al. Incidence and Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Uruguay: A Population-Based Study. *Neuroepidemiology*. 2008 Apr;30(2):105–11.
7. Selma M, Benabadji S, Allal S, Saada M, Chahinez DY, Saadi K, et al. Profil épidémiologique de la SLA dans la région de Tlemcen. *Rev Neurol (Paris)*. 2017 Mar;173:S78.
8. Massi DG, Toure K, Nyassinde J, Moustapha N, Amadou GD, Mouhamadou MN. Sclérose latérale amyotrophique : aspects cliniques et épidémiologiques au Sénégal. *Rev Neurol (Paris)*. 2017 Mar 1;173:S78.
9. Henning F, Heckmann JM, Naidu K, Vlok L, Cross HM, Marin B. Incidence of motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis in South Africa: a 4-year prospective study. *Eur J Neurol*. 2021 Jan 1;28(1):81–9.

10. Brotman RG, Moreno-Escobar MC, Joseph J, Pawar G. Amyotrophic Lateral Sclerosis. StatPearls. StatPearls Publishing; 2020.
11. Praline J, Corcia P. Génétique de la sclérose latérale amyotrophique. EMC - Neurol. 2008 Jan;5(2):1–8.
12. Waegaert R. Etude du continuum mécanistique et physiopathologique entre la Sclérose Latérale Amyotrophique et la Démence FrontoTemporale. 2019 Apr 10;
13. Luc Defebvre, Zuber M. C des E de N (CEN). COLLÈGE DE NEUROLOGIE 5ÈME ÉDITION. 5th ed. ELSEVIER-MASSON, editor. 2019. 620 p.
14. Corcia P, Bakkouche S, Dauriat B, Beltran S, Vourc'h P. Génétique de la sclérose latérale amyotrophique. EMC - Neurol. 2019;16(3):1–8.
15. Kinsley L, Siddique T. Amyotrophic Lateral Sclerosis Overview. GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993.
16. Boumédiène F, Druet-Cabanac M, Marin B, Preux PM, Allée P, Couratier P. Contribution of geolocalisation to neuroepidemiological studies: Incidence of ALS and environmental factors in Limousin, France. J Neurol Sci. 2011 Oct 15;309(1–2):115–22.
17. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review of the published literature. Vol. 41, Neuroepidemiology. Neuroepidemiology; 2013. p. 118–30.
18. Talbot K. Motor neurone disease. Vol. 78, Postgraduate Medical Journal. Postgrad Med J; 2002. p. 513–9.
19. Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. Vol. 6, Surgical Neurology International. Medknow Publications; 2015.
20. Abhinav K, Stanton B, Johnston C, Hardstaff J, Orrell RW, Howard R, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis in South-East England: A Population-Based Study. Neuroepidemiology. 2007 Nov;29(1–2):44–8.

21. Mulder DW. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis: 2. Familial aggregations indicative of dominant inheritance part II. *Neurology*. 1955;5(4):249–68.
22. Camu W, Khoris J, Moulard B, Salachas F, Briolotti V, Rouleau GA, et al. Genetics of familial ALS and consequences for diagnosis. In: *Journal of the Neurological Sciences*. *J Neurol Sci*; 1999.
23. Reprenons les bases : www.scilogs.fr/intelligence-mecanique/reprenons-bases-neurone-artificiel-neurone-biologique/ [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 26]. Available from: <http://www.scilogs.fr/intelligence-mecanique/reprenons-bases-neurone-artificiel-neurone-biologique/>
24. Anatomie du tissu nerveux [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 25]. Available from: <http://www.medecine-et-sante.com/anatomie/anattissunerveux.html>
25. Coupe sagittale du système nerveux central [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 22]. Available from: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-cerveau-3125/>
26. Système nerveux périphérique — Wikipédia [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 22]. Available from: https://fr.wikipedia.org/wiki/Système_nerveux_périphérique#/media/Fichier:Nervous_system_diagram-fr.svg
27. Modelisation de l'interface entre une electrode multipolaire et un nerf peripherique Optimisation des courants pour la stimulation neurale selective [Internet]. 2009 [cited 2020 Nov 26]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/328379913_Modelisation_de_l%27interface_entre_une_electrode_multipolaire_et_un_nerf_peripherique_Optimisation_des_courants_pour_la_stimulation_neurale_selective
28. Motoneurone central et motoneurone périphérique IMG [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 22]. Available from: <http://www.democritique.org/Cerveau/IMG/motoneurone.jpg>
29. Chapitre 2 : Les chromosomes et l'information génétique – SVT 007 [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://svt07.wordpress.com/3-a-chapitre-2-les-chromosomes-et-linformation-genetique/>

30. Mackenzie IRA, Bigio EH, Ince PG, Geser F, Neumann M, Cairns NJ, et al. Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Ann Neurol*. 2007 May 1;61(5):427–34.
31. Spreux-Varoquaux O, Bensimon G, Lacomblez L, Salachas F, Pradat PF, Le Forestier N, et al. Glutamate levels in cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis: A reappraisal using a new HPLC method with coulometric detection in a large cohort of patients. *J Neurol Sci*. 2002 Jan 15;193(2):73–8.
32. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Powe L, Durrleman S, et al. A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS. *Neurology*. 1996;47(6 SUPPL. 4).
33. Pradat PF, Dupuis L. Neuroprotective strategies in amyotrophic lateral sclerosis: Modulation of neurotransmitter and neurotrophic input to motor neurons. In: *Handbook of Neurotoxicity*. Springer New York; 2014. p. 1417–34.
34. Lloyd CM, Richardson MP, Brooks DJ, Al-Chalabi A, Leigh PN. Extramotor involvement in ALS: PET studies with the GABA A ligand [¹¹C]flumazenil. Vol. 123, *Brain*. 2000.
35. Foerster BR, Callaghan BC, Petrou M, Edden RAE, Chenevert TL, Feldman EL. Decreased motor cortex γ -aminobutyric acid in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1596–600.
36. Chang Q, Martin LJ. Glycine receptor channels in spinal motoneurons are abnormal in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci*. 2011 Feb 23;31(8):2815–27.
37. Malaspina A, Ngoh SFA, Ward RE, Hall JCE, Tai FWD, Yip PK, et al. Activation transcription factor-3 activation and the development of spinal cord degeneration in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience*. 2010 Aug 25;169(2):812–27.
38. Cohen-Adad J, Mendili MM El, Morizot-Koutlidis R, Lehericy S, Meininger V, Blanche S, et al. Involvement of spinal sensory pathway in ALS and specificity of cord atrophy to lower motor neuron degeneration. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2013 Jan;14(1):30–8.

39. Iglesias C, Sangari S, Mendili MM El, Benali H, Marchand-Pauvert V, Pradat PF. Electrophysiological and spinal imaging evidences for sensory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open*. 2015;5(2).
40. Clement AM, Nguyen MD, Roberts EA, Garcia ML, Boillée S, Rule M, et al. Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. *Science* (80-). 2003 Oct 3;302(5642):113–7.
41. Beers DR, Henkel JS, Xiao Q, Zhao W, Wang J, Yen AA, et al. Wild-type microglia extend survival in PU.1 knockout mice with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Oct 24;103(43):16021–6.
42. Xiao Q, Zhao W, Beers DR, Yen AA, Xie W, Henkel JS, et al. Mutant SOD1G93A microglia are more neurotoxic relative to wild-type microglia. *J Neurochem*. 2007 Sep 1;102(6):2008–19.
43. Fischer LR, Culver DG, Tennant P, Davis AA, Wang M, Castellano-Sanchez A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis is a distal axonopathy: Evidence in mice and man. *Exp Neurol*. 2004;185(2):232–40.
44. Dupuis L, Gonzalez de Aguilar JL, Di Scala F, Rene F, De Tapia M, Pradat PF, et al. Nogo provides a molecular marker for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis*. 2002;10(3):358–65.
45. Bruneteau G, Simonet T, Bauché S, Mandjee N, Malfatti E, Girard E, et al. Muscle histone deacetylase 4 upregulation in amyotrophic lateral sclerosis: Potential role in reinnervation ability and disease progression. *Brain*. 2013;136(8):2359–68.
46. Pradat PF, Barani A, Wanschitz J, Dubourg O, Lombès A, Bigot A, et al. Abnormalities of satellite cells function in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2011 Jul;12(4):264–71.
47. Pradat P-F, Bruneteau G, Gonzalez de Aguilar J-L, Dupuis L, Jokic N, Salachas F, et al. Muscle Nogo-a expression is a prognostic marker in lower motor neuron syndromes. *Ann Neurol*. 2007 Jul 1;62(1):15–20.
48. Pradat P-F, Kabashi E, Desnuelle C. Deciphering spreading mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015 Oct 1;28(5):455–61.

49. Jucker M, Walker L. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2013;501(7465).
50. Hiroshi Mitsumoto, David A. Chad EPP-OUP. Amyotrophic Lateral Sclerosis - Hiroshi Mitsumoto, David A. Chad, Erik P. Piore - Oxford University Press [Internet]. 1998 [cited 2021 Jan 4]. Available from: <https://global.oup.com/academic/product/amyotrophic-lateral-sclerosis-9780803602694?cc=ml&lang=en&>
51. Montine TJ, Li K, Perl DP, Galasko D. Lack of β -methylamino-L-alanine in brain from controls, AD, or Chamorro with PDC. *Neurology*. 2005 Sep 13;65(5):768–9.
52. Norris F, Shepherd R, Denys E, U K, Mukai E, Elias L, et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci*. 1993;118(1):48–55.
53. Lechtzin N, Rothstein J, Clawson L, Diette GB, Wiener CM. Amyotrophic lateral sclerosis: Evaluation and treatment of respiratory impairment. Vol. 3, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*; 2002. p. 5–13.
54. Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A, Ampong MA, Goldstein LH, Johnson J, et al. The management of motor neurone disease. Vol. 74, *Neurology in Practice*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2003.
55. Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, Shaw PJ, Gibson GJ. Noninvasive ventilation in ALS: Indications and effect on quality of life. *Neurology*. 2003 Jul 22;61(2):171–7.
56. Butz M, Wollinsky KH, Wiedemuth-Catrinescu U, Sperfeld A, Winter S, Mehrkens HH, et al. Longitudinal Effects of Noninvasive Positive-Pressure Ventilation in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003 Aug;82(8):597–604.
57. Lyall RA, Donaldson N, Fleming T, Wood C, Newsom-Davis I, Polkey MI, et al. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology*. 2001 Jul 10;57(1):153–6.

58. Gordon PH, Delgadillo D, Piquard A, Bruneteau G, Pradat PF, Salachas F, et al. The range and clinical impact of cognitive impairment in French patients with ALS: A cross-sectional study of neuropsychological test performance. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011 Sep;12(5):372–8.
59. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology.* 2003 Apr 8;60(7):1094–7.
60. Olney R, Murphy J, Forsheew D, Garwood E, Miller B, Langmore S, et al. The effects of executive and behavioral dysfunction on the course of ALS. *Neurology.* 2005;65(11).
61. Rabkin J, Albert S, Rowland L, Mitsumoto H. How common is depression among ALS caregivers? A longitudinal study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2008;10(5–6):1–8.
62. Lou JS, Reeves A, Benice T, Sexton G. Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS. *Neurology.* 2003 Jan 14;60(1):122–3.
63. Brooks BR. El escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. In: *Journal of the Neurological Sciences. J Neurol Sci;* 1994. p. 96–107.
64. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2000;1(5):293–9.
65. De Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. The awaji criteria for diagnosis of ALS. Vol. 44, *Muscle and Nerve.* John Wiley and Sons Inc.; 2011. p. 456.
66. Okita T, Nodera H, Shibuta Y, Nodera A, Asanuma K, Shimatani Y, et al. Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? *J Neurol Sci.* 2011 Mar 15;302(1–2):29–32.
67. Schrooten M, Smetcoren C, Robberecht W, Van Damme P. Benefit of the Awaji diagnostic algorithm for amyotrophic lateral sclerosis: A prospective study. *Ann Neurol.* 2011 Jul;70(1):79–83.

68. De Carvalho M, Swash M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009;10(1):53–7.
69. Davenport RJ, Swingler RJ, Chancellor AM, Warlow CP. Avoiding false positive diagnoses of motor neuron disease: Lessons from the Scottish motor neuron disease register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(2):147–51.
70. Tomik B, Adamek D, Lechwacka A, Orłowiejska-Gillert M, Bata-Słodowska M, Glodzik-Sobańska L, et al. ALS-Plus syndrome. A clinical and neuropathological case study. *Polish J Pathol.* 2000;51(4):191–6.
71. Zoccolella S, Palagano G, Fraddosio A, Russo I, Ferrannini E, Serlenga L, et al. ALS-plus: 5 cases of concomitant amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism. *Neurol Sci.* 2002 Sep;23(SUPPL. 2).
72. Andersen PM, Forsgren L, Binzer M, Nilsson P, Ala-Hurula V, Keränen ML, et al. Autosomal recessive adult-onset amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for Asp90A1a CuZn-superoxide dismutase mutation A clinical and genealogical study of 36 patients. *Brain.* 1996;119(4):1153–72.
73. Jafari-Schluep HF, Khoris J, Mayeux-Portas V, Hand C, Rouleau G, Camu W. Superoxyde dismutase 1 gene abnormalities in familial amyotrophic lateral sclerosis: Phenotype/genotype correlations. The French experience and review of the literature. *Rev Neurol (Paris).* 2004;160(1):44–50.
74. Kawata A, Kato S, Hayashi H, Hirai S. Prominent sensory and autonomic disturbances in familial amyotrophic lateral sclerosis with a Gly93Ser mutation in the SOD1 gene. *J Neurol Sci.* 1997 Dec 9;153(1):82–5.
75. Khoris J, Moulard B, Briolotti V, Hayer M, Durieux A, Clavelou P, et al. Coexistence of dominant and recessive familial amyotrophic lateral sclerosis with the D90A Cu,Zn superoxide dismutase mutation within the same country. *Eur J Neurol.* 2000;7(2):207–11.

76. Eisen A CD. Amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease and Alzheimer's disease: phylogenetic disorders of the human neocortex sharing many characteristics - PubMed [Internet]. Eisen A, Calne D. Amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease and Alzheimer's dCan J Neurol Sci. 1992 Feb;19(1 Suppl):117-23. PMID: 1571856. 1998 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1571856/>
77. Feriha O, Aytul M, Hasan M. A case of camptocormia (bent spine) secondary to early motor neuron disease. Behav Neurol. 2004;15(1-2):51-4.
78. Verma A, Bradley WG. Atypical motor neuron disease and related motor syndromes. Vol. 21, Seminars in Neurology. Semin Neurol; 2001. p. 177-87.
79. Desai J, Swash M. Extrapyrmidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: Backward falls and retropulsion. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;67(2):214-6.
80. Schimke N, Krampfl K, Petri S, Dengler R, Bufler J. Zerebelläre symptome bei motoneuronerkrankungen: Spezielle form des ALS-plus-syndroms. Nervenarzt. 2002;73(8):751-3.
81. Abrahams S, Leigh PN, Goldstein LH. Cognitive change in ALS: A prospective study. Neurology. 2005 Apr 12;64(7):1222-6.
82. Schreiber H, Gaigalat T, Wiedemuth-Catrinescu U, Graf M, Uttner I, Mucbe R, et al. Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis: A longitudinal study in 52 patients. J Neurol. 2005 Jul;252(7):772-81.
83. Jacobs L, Bozian D, Heffner RR, Barron SA. An eye movement disorder in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology. 1981;31(10):1282-7.
84. Cohen B CJ. Eye movements in amyotrophic lateral sclerosis - PubMed [Internet]. Cohen B, Caroscio J. Eye movements in amyotrophic lateral sclerosis. J Neural Transm Suppl. 1983 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6583314/>
85. Leveille A, Kiernan J, Goodwin JA, Antel J. Eye Movements in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Arch Neurol. 1982;39(11):684-6.

86. Ohki M, Kanayama R, Nakamura T, Okuyama T, Kimura Y, Koike Y. Ocular abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Otolaryngol.* 1994;114(S511):138–42.
87. Palmowski A, Jost WH, Osterhage J, Prudlo J, Kasmann B, Schimrigk K, et al. Oculomotor impairment in amyotrophic lateral sclerosis - Case report. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1995;206(3):170–2.
88. Hayashi H. Lactic dehydrogenase activities in single motoneurons in relation to amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 1987;81(2–3):119–31.
89. De Carvalho M, Nogueira A, Pinto A, Miguens J, Sales Luís ML. Reflex sympathetic dystrophy associated with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 1999 Oct 31;169(1–2):80–3.
90. Shimizu T, Kawata A, Kato S, Hayashi M, Takamoto K, Hayashi H, et al. Autonomic failure in ALS with a novel SOD1 gene mutation. *Neurology.* 2000 Apr 11;54(7):1534–7.
91. Swash M. The skin in ALS - PubMed [Internet]. The skin in ALS. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11464947/>
92. Sasaki S. Sporadic lower motor neuron disease with a snake eyes appearance on the cervical anterior horns by MRI. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015 Jul 10;136:122–31.
93. Leboutoux M V., Franques J, Guillevin R, Delmont E, Lenglet T, Bede P, et al. Revisiting the spectrum of lower motor neuron diseases with snake eyes appearance on magnetic resonance imaging. *Eur J Neurol.* 2014;21(9):1233–41.
94. Bede P, Hardiman O. Longitudinal structural changes in ALS: a three time-point imaging study of white and gray matter degeneration. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2018 Apr 3;19(3–4):232–41.
95. Pradat PF, Dubourg O, De Tapia M, Di Scala F, Dupuis L, Lenglet T, et al. Muscle gene expression is a marker of amyotrophic lateral sclerosis severity. *Neurodegener Dis.* 2011 Nov;9(1):38–52.
96. Talbot K. Motor neurone disease. *Postgrad Med J.* 2002 Sep 1;78(923):513.

97. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch Neurol.* 2000;57(8):1171–6.
98. Couratier, P., Druet-Cabanac, M., Truong, C.T., Bernet-Bernady, P., Dumas, M., Vallat JM, Preux PM. [Intérêt d'une base de données informatisée sur la SLA dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de SLA] - PubMed [Internet]. 2000 [cited 2021 Aug 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10795012/>
99. Traynor B, Nalls M, Lai S, Gibbs R, Schymick J, Arepalli S, et al. Kinesin-associated protein 3 (KIFAP3) has no effect on survival in a population-based cohort of ALS patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Jul 6;107(27):12335–8.
100. N Le Forestier, T Maisonobe, L Spelle, A Lesort, F Salachas, B Chassande, P Bouche, Y Samson VM. [What's new in primary lateral sclerosis?] - PubMed [Internet]. 2000 [cited 2021 Aug 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10795013/>
101. Behnia M, Kelly J. Role of electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 1991;14(12):1236–41.
102. Chiò A, Mora G, Leone M, Mazzini L, Cocito D, Giordana M, et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology.* 2002 Jul 9;59(1):99–103.
103. Magnus T, Beck M, Giess R, Puls I, Naumann I, Toyka K. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle Nerve.* 2002;25(5):709–14.
104. Millul A, Beghi E, Logroscino G, Micheli A, Vitelli E, Zardi A. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a population-based registry. *Neuroepidemiology.* 2005 Sep;25(3):114–9.
105. Turner M, Parton M, Shaw C, Leigh P, Al-Chalabi A. Prolonged survival in motor neuron disease: a descriptive study of the King's database 1990-2002. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Jul 1;74(7):995–7.
106. Jean Cambier, Maurice Masson, Catherine Masson HD. *Neurologie.* 13th ed. ELSEVIER-MASSON, editor. 560 p.

107. Hiroshi Mitsumoto, David A. Chad, and Erik P Piro Philadelphia, FA Davis, Rowland LP. Amyotrophic lateral sclerosis Edited by Hiroshi Mitsumoto, David A. Chad, and Erik P Piro Philadelphia, FA Davis, 1998 480 pp, illustrated, \$140.00. *Ann Neurol.* 1998 Feb 1;43(2):277–8.
108. Brettschneider J, Van Deerlin VM, Robinson JL, Kwong L, Lee EB, Ali YO, et al. Pattern of ubiquilin pathology in ALS and FTLN indicates presence of C9ORF72 hexanucleotide expansion. *Acta Neuropathol.* 2012 Jun;123(6):825–39.
109. Lattante S, Conte A, Zollino M, Luigetti M, Del Grande A, Marangi G, et al. Contribution of major amyotrophic lateral sclerosis genes to the etiology of sporadic disease. *Neurology.* 2012 Jul 3;79(1):66–72.
110. Ratti A, Corrado L, Castellotti B, Del Bo R, Fogh I, Cereda C, et al. C9ORF72 repeat expansion in a large Italian ALS cohort: Evidence of a founder effect. *Neurobiol Aging.* 2012;33(10):2528.e7-2528.e14.
111. Van Blitterswijk M, Van Es MA, Koppers M, Van Rheenen W, Medic J, Schelhaas HJ, et al. VAPB and C9orf72 mutations in 1 familial amyotrophic lateral sclerosis patient. *Neurobiol Aging.* 2012;33(12):2950.e1-2950.e4.
112. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Mitsumoto H, Rowland LP. Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron–dominant ALS, and typical ALS. *Neurology.* 2009 Jun 2;72(22):1948–52.
113. Pringle C, Hudson A, Munoz D, Kiernan J, Brown W, Ebers G. Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. *Brain.* 1992 Apr;115 (Pt 2(2):495–520.
114. Sabatelli M, Madia F, Conte A, Luigetti M, Zollino M, Mancuso I, et al. Natural history of young-adult amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2008 Sep 16;71(12):876–81.
115. Tartaglia M, Rowe A, Findlater K, Orange J, Grace G, Strong M. Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: examination of symptoms and signs at disease onset and during follow-up. *Arch Neurol.* 2007 Feb;64(2):232–6.

116. Visser J, Van den Berg-Vos R, Franssen H, Van den Berg L, Wokke J, De Jong J, et al. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. *Arch Neurol.* 2007;64(4):522–8.
117. Wijesekera L, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson M, Ganesalingam J, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology.* 2009 Mar 24;72(12):1087–94.
118. Chiò A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G, Mutani R, et al. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Jul;82(7):740–6.
119. Assouline A, Levy A, Abdelnour-Mallet M, Gonzalez-Bermejo J, Lenglet T, Le Forestier N, et al. Radiation therapy for hypersalivation: A prospective study in 50 amyotrophic lateral sclerosis patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Mar 1;88(3):589–95.
120. Amador M del M, Assouline A, Gonzalez-Bermejo J, Pradat PF. Radiotherapy treatment of sialorrhea in patients with amyotrophic lateral sclerosis requiring non-invasive ventilation. Vol. 262, *Journal of Neurology.* Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2015. p. 1981–3.
121. Howard RS, Wiles CM, Loh L. Respiratory complications and their management in motor neuron disease. *Brain.* 1989 Oct;112(5):1155–70.
122. De Carvalho M, Matias T, Coelho F, Evangelista T, Pinto A, Sales Luís ML. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. In: *Journal of the Neurological Sciences.* Elsevier B.V.; 1996. p. 117–22.
123. Riku Y, Atsuta N, Yoshida M, Tatsumi S, Iwasaki Y, Mimuro M, et al. Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: A comparative study with amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open.* 2014;4(5).
124. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Pinto M, Hays AP, Mitsumoto H, et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology.* 2006;66(5):647–53.

125. D'Amico E, Pasmantier M, Lee YW, Weimer L, Mitsumoto H. Clinical evolution of pure upper motor neuron disease/dysfunction (PUMMD). *Muscle and Nerve*. 2013 Jan;47(1):28–32.
126. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014 Nov 5;10(11):661–70.
127. Pierre-François Pradat. *Sclérose latérale amyotrophique*. 2012.
128. Pr Maurice Giroud. RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES Prise en charge des personnes atteintes de sclérose latérale amyotrophique. Haute Autorité de Santé. 2006.
129. Porte P. Clinical Indications for Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Chronic Respiratory Failure Due to Restrictive Lung Disease, COPD, and Nocturnal Hypoventilation—A Consensus Conference Report. *Chest*. 1999 Aug 1;116(2):521–34.
130. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshef FD, Johnston W, et al. Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review). 2009.
131. Bach J. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AID. *Chest*. 2002;122(1):92–8.
132. Kleopa K, Sherman M, Neal B, Romano G, Heiman-Patterson T. Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *J Neurol Sci*. 1999 Mar 15;164(1):82–8.
133. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*. 1999 Oct 31;169(1–2):13–21.
134. Houi K, Kobayashi T, Kato S, Mochio S, Inoue K. Increased plasma TGF- β 1 in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2002 Nov 1;106(5):299–301.
135. Ilżeczka J, Stelmasiak Z, Dobosz B. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Cytokine*. 2002;20(5):239–43.

136. Simpson EP, Henry YK, Henkel JS, Smith RG, Appel SH. Increased lipid peroxidation in sera of ALS patients: A potential biomarker of disease burden. *Neurology*. 2004 May 25;62(10):1758–65.
137. Hwang CS, Liu GT, Chang MDT, Liao IL, Chang HT. Elevated serum autoantibody against high mobility group box 1 as a potent surrogate biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis*. 2013 Oct;58:13–8.
138. Gille B, De Schaepdryver M, Goossens J, Dedeene L, De Vocht J, Oldoni E, et al. Serum neurofilament light chain levels as a marker of upper motor neuron degeneration in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019 Apr 1;45(3):291–304.
139. Spreux-Varoquaux O, Bensimon G, Lacomblez L, Salachas F, Pradat PF, Le Forestier N, et al. Glutamate levels in cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis: A reappraisal using a new HPLC method with coulometric detection in a large cohort of patients. *J Neurol Sci*. 2002 Jan 15;193(2):73–8.
140. Blasco H, Corcia P, Pradat PF, Bocca C, Gordon PH, Veyrat-Durebex C, et al. Metabolomics in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis: An untargeted approach via high-resolution mass spectrometry. *J Proteome Res*. 2013 Aug 2;12(8):3746–54.
141. Toivonen JM, Manzano R, Oliván S, Zaragoza P, García-Redondo A, Osta R. MicroRNA-206: A potential circulating biomarker candidate for amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2014 Feb 20;9(2).
142. Takahashi I, Hama Y, Matsushima M, Hirotani M, Kano T, Hohzen H, et al. Identification of plasma microRNAs as a biomarker of sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Mol Brain*. 2015 Oct 24;8(1).
143. Waller R, Goodall EF, Milo M, Cooper-Knock J, Da Costa M, Hobson E, et al. Serum miRNAs miR-206, 143-3p and 374b-5p as potential biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurobiol Aging*. 2017 Jul 1;55:123–31.
144. Fenoglio C, Galimberti D, Lovati C, Guidi I, Gatti A, Fogliarino S, et al. MCP-1 in Alzheimer's disease patients: A-2518G polymorphism and serum levels. *Neurobiol Aging*. 2004 Oct;25(9):1169–73.

145. Mattsson N, Insel PS, Palmqvist S, Portelius E, Zetterberg H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid tau, neurogranin, and neurofilament light in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*. 2016 Oct;8(10):1184–96.
146. Batra G, Jain M, Singh R, Sharma A, Singh A, Prakash A, et al. Novel therapeutic targets for amyotrophic lateral sclerosis. *Indian J Pharmacol*. 2019 Nov 1;51(6):418–25.
147. Higashi Y, Jitsuiki D, Chayama K, Yoshizumi M. Edaravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one), a novel free radical scavenger, for treatment of cardiovascular diseases. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2006;1(1):85–93.
148. Group TWG o. b. o. t. EM-AS. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jul 1;16(7):505–12.
149. Kamogawa E, Sueishi Y. A multiple free-radical scavenging (MULTIS) study on the antioxidant capacity of a neuroprotective drug, edaravone as compared with uric acid, glutathione, and trolox. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014 Mar 1;24(5):1376–9.
150. Kikuchi K, Kawahara K, Tancharoen S, Matsuda F, Morimoto Y, Ito T, et al. The free radical scavenger edaravone rescues rats from cerebral infarction by attenuating the release of high-mobility group box-1 in neuronal cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009 Jun;329(3):865–74.
151. Lapchak P, Zivin J. The lipophilic multifunctional antioxidant edaravone (radicut) improves behavior following embolic strokes in rabbits: a combination therapy study with tissue plasminogen activator. *Exp Neurol*. 2009 Jan;215(1):95–100.
152. Rothstein J. Edaravone: A new drug approved for ALS. *Cell*. 2017 Nov 2;171(4):725.
153. Chapitre III Digestion et électrophorèse des acides nucléiques [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 2]. Available from: http://ecologie.univ-batna2.dz/sites/default/files/eco/files/chapitre_3_-mouffok_.pdf
154. Luna J, Diagana M, Ait Aissa L, Tazir M, Ali Pacha L, Kacem I, et al. Clinical features and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis in Africa: The TROPALS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jan 1;90(1):20–9.

155. Hamidou B. Epidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique : Facteurs de risque, incidence et phénotypes. Université de Limoges; 2015 Sep.
156. Marin B, Hamidou B, Couratier P, Nicol M, Delzor A, Raymondeau M, et al. Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe – the French register of ALS in Limousin (FRALim register). *Eur J Neurol*. 2014 Oct 1;21(10):1292-e79.
157. Kacem I, Djebara M Ben, Nasri A, Sidhom Y, Gargouri A, Gouider R. Profil cognitif des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique dans une population tunisienne. *Rev Neurol (Paris)*. 2017 Mar 1;173:S78–9.
158. Joyce NC, Carter GT. Electrodiagnosis in persons with amyotrophic lateral sclerosis. *PM R*. 2013 May;5(5 SUPPL.):S89.

Annexes

Annexe 1:

Procédure de l'extraction d'ADN

On a procédé à l'extraction selon 6 étapes en utilisant les tubes de 50ml EDTA, avec les numéros des stickers correspondant qui sont les numéros d'enrôlements et de confidentialités des patients.

1ère étape:

Objectifs: elle a but d'obtenir les globules blancs puisqu'ils contiennent L'ADN.

Après avoir mis 30ml de RBC Cell Lysis Solution, on ajoute de 10ml de sang puis on remue 10fois environ enfin d'obtention un mélange homogène. Ce mélange est mis au repos pendant 5min à une température (15-25°C), puis centrifugé à 25°C à 2000 x g (rcf)* pendant 2 min. On verse avec précaution le liquide surnageant (hématocytes) dépourvus d'ADN, en gardant 200 µl du liquide résiduel et le culot de globules blancs au fond du tube.

2ème étape:

Objectifs: Lyser les leucocytes contenant l'ADN.

On procède par l'application du vortex vigoureusement sur le pellet dans liquide résiduel précédemment obtenu brièvement jusqu'à ce que le pellet soit complètement dispersé dans le liquide. On ajoute 10ml de Cell Lysis Solution puis vortex fortement pendant de 10secondes et ainsi une solution gluante est obtenue.

3ème étape:

Objectifs: Précipiter les protéines (d'assembler les protéines)

On ajoute 3.33 ml de Protein precipitation à la solution obtenue à l'étape 2 et à passer au vortex vigoureusement pendant 20 secondes puis centrifuger à 25°C 2000 x g (rcf)* pendant 5 minutes.

4ème étape:

Objectif: c'est de précipiter L'ADN (rassembler l'ADN)

La mise en tube de 10ml de Propranol-2 dans de nouveau tube 50 ml EDTA avec les mêmes numéros d'échantillons respectifs. Une fois la centrifugation terminée le liquide surnageant sera versé dans de nouveaux tubes contenant de Propranol-2, puis remué 50fois jusqu'à la visualisation à l'œil nu d'un filament blanc flottant. Centrifugé à 25°C, 2000 x g (rcf)* pendant 3 minutes.

Après la centrifugation, on jette le liquide surnageant en gardant le dépôt blanchâtre au fond du tube qui correspond au pellette d'ADN à sécher pendant 5min.

5ème étape:

Objectif: Lavage de l'ADN.

On ajoute 10 ml d'éthanol 70%: préparé à partir de 35ml éthanol pur et 15ml d'eau pour un tube de 50ml. Pour débarrasser le culot de toute impureté après de multiples manipulations, il va être lavé en le remuant plusieurs fois. Centrifuger à 25°C à 2000 x g (rcf)* pendant une minute car l'étape suivante est très délicate. Une fois la centrifugation terminée, on verse délicatement le liquide surnageant tout en gardant le culot d'ADN, et laisser sécher pendant 15 minutes.

6ème étapes :

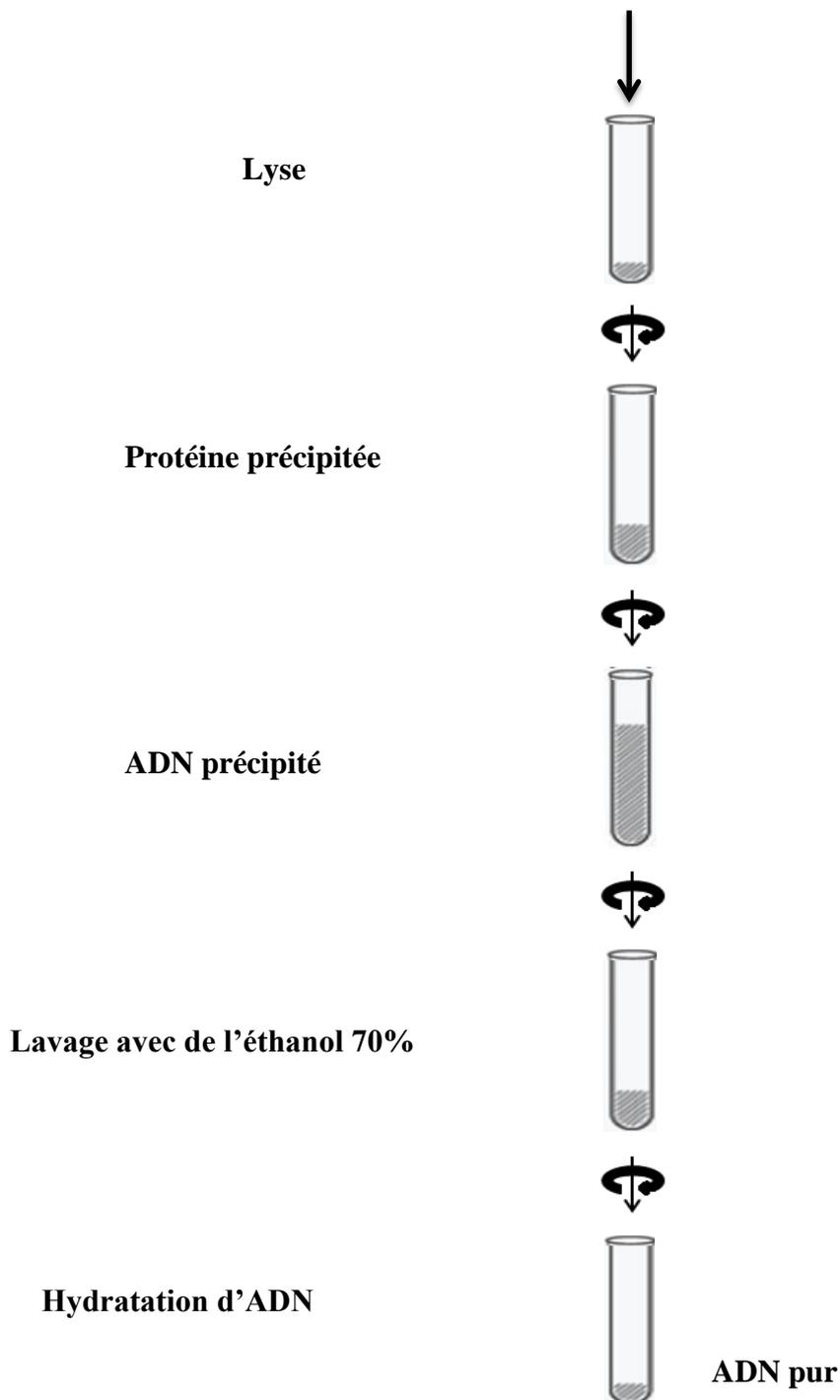
Objectif: Réhydratation de l'ADN

Après le séchage, on ajoute 500ul de DNA Hydratation solution et faire secouer au vortex à une vitesse moyenne jusqu'à une dissolution complète du culot dans la solution, puis placer dans le bain-marie à 65°C pendant une heure.

Une fois l'heure épuisée, centrifugé l'ADN sur une courte durée de quelques secondes pour pouvoir rassembler les gouttelettes éparpillées dans le tube à la suite de l'évaporation. Placer l'échantillon en léger balancement durant toute la nuit.

Le lendemain l'échantillon d'ADN pur sera centrifugé brièvement et mis dans un nouveau tube gradué avec le sticker correspond, conserver dans climat de - 80°C pour un stockage prolongé. Et ainsi l'extraction prend fin.

Schéma Simple d'extraction d'ADN



Annexe 2

Fiche technique SLA

Crf Identification

REDCAP

Study ID (Assigned by investigator):

Family ID (Assigned by data manger):

First Name:

Last Name:

Study site: CHU-Point "G" (Bamako)

Date of visit: (MM-DD-YYYY)

Date subject signed study consent: (MM-DD-YYYY)

Type of informed consent: Study enrollment Broad consent

Upload the first and last page of the Study Consent

Is this a paediatric participant or an adult participant? Adult Minor (under -18)

Affected or unaffected relative or unrelated control?

Proband Yes No

Relationship with the proband

Clinical Investigator

Crf Demographics

Gender Male Female

Undifferentiated

Date of birth
(MM-DD-YYYY)

Approximate age measured in: Years Months

Weeks Days

Ethnic Group:

Current residence:

Region of residency:

Father's town of origin

Mother's town of origin

Are they from the same county? Yes No

Region of origin:

Phone Number

Profession:

Education level: Illiterate Primary Secondary Higher Other

Mother's ethnic group:

Marital status: Single Married Divorced Widow

Matrimonial regime:

Consanguinity between parents Yes No Unknown

Consanguinity between paternal grand-parents Yes No Unknown

Consanguinity between maternal grand-parents Yes No Unknown

Crf Medical History

Was the patient referred? Yes No

Name of referring physician:

Referent physician's diagnosis:

Reasons for visit:

Personal past medical history:

Similar case in the family? Natural conception? Induced conception? Twinning? From a normal pregnancy? Normal delivery? Maternal drug or alcohol intake during pregnancy?

High blood pressure or hypertension? Diabetes? Asthma? Sickle cell disease? Spinal injury? Psychomotor delay? Surgical history? Gynecological history? Other?

Newborn infection?

If abnormal pregnancy:

If other personal past medical:

Do you take any medications ? Yes No

If yes, which ones

Have you consumed or been exposed to toxics? Yes No NA

If yes, which ones: Alcohol? Drugs? Tobacco? Pesticides? Heavy metals?

Other?....

Age at onset:

Neurogenetic Disease:

Perinatal and postnatal history:

Perinatal and postnatal history:

Crf Vital Parameters

General condition rating index disease (WHO Performance status):

Weight (Kg):

Height (cm):

Body Mass Index (BMI) =

Temperature (°C):

Right systolic blood pressure (mmHg):

Right diastolic blood pressure (mmHg):

Left systolic blood pressure (mmHg):

Left diastolic Pressure (mmHg):

Other Information:

Crf Hereditary Motoneuron

History of the disease:

Consciousness: Normal Abnormal NA Unknown

Glasgow score (/15):

Orientation: Normal Abnormal NA Unknown

Cognitive impairment: Present Absent NA Unknown

Memory:

If memory trouble present specify:

Handed laterality: Left-handed Right-handed Ambidextrous handed NA Unknown

Language disorder: Absent Present NA Unknown

If language disorder present specify:

Dysarthria: Present Absent NA Unknown

Dysarthria present specify:

Dysphonia Absent Present

If dysphonia present: Aphonia Hypophonia Non-specific Twanging Unknown

Swallowing trouble: Absent Present NA Unknown

if Swallowing trouble present specify: Dysphagia food Dysphagia fluid

Dysphagia mixte (food and fluid) Odynophagia (pain) Pulmonary aspiration Unknown

Nauseous reflex:

Lingual fasciculations:

Tongue atrophy:

Facial dysmorphism:

Facial weakness:

If facial weakness present specify: Peripheral Central NA Unknown

Visual impairment:

If present specify: Unilateral Bilateral NA Unknown

If hypertonic specify:

Sensory perception:

If abnormal specify:

If Sensory perception abnormal specify site:

If present specify type:

Tendon reflexes: abnormal Brisk Reduced/absent Unknown

Right upper limb bicipital:

Right upper limb tricipital:

Right upper limb stylo-radial:

Right upper limb ulnar-pronator:

Left upper limb bicipital:

Left upper limb tricipital:

Left upper limb stylo-radial:

Left upper limb ulnar-pronator:

Hoffman's sign:

Fasciculations:

If Fasciculation present specify:

Coordination disorders:

Idiomuscular reflexes:

Skeletal deformities:

If skeletal deformities present specify: Claw Camel's back hands Flat hands Tendinous retraction ankyloses NA

If present uploaded the videos and images:

Physical examination of Lower limbs

Same as for the upper limbs except (see above):

Clonus:

If clonus present:

Tendon reflexes: abnormal Brisk Reduced/absent Unknown

Lower limb Patellar:

Right lower limb Achilles:

Left lower limb Patellar:

Left lower limb Achilles:

Plantar reflex:

Gait type:

Dysautonomic symptoms:

Non-neurological symptoms:

Disease progression: Slowly Rapidly Unknown

Diagnostic hypothesis 1: SLA SLP KENNEDY SMA

Diagnostic hypothesis 2: SLA SLP KENNEDY SMA

Diagnostic hypothesis 3: SLA SLP KENNEDY SMA

Biochemical tests:

Blood test:

Complete blood count Lipid profile

Liver assessment: ASAT / ALAT, Gama GT, Alpha foetoprotein

Vitamin E Vitamin B9 Vitamin B12 Vitamin B1 Vitamin B6

Complete blood ion, Kidney function,

Thyroid assessment TSH us, FT4, Blood glucose,

CPK LDH, Aldolase, HIV, myoglobin, carbonic anydrase

Imaging

EMG Brain MRI Spinal MRI

Brain CT-scan Spinal CT-scan Chest X-rays Spinal X-rays Bones X-rays

Muscle ultrasonography Abdominal ultrasonography Thyroid ultrasonography

Fiche signalétique

Nom: GUINDO

Prénom: Ibrahim

Email: ibrahinguindo01@yahoo.fr

Titre: Etudes cliniques et génétiques de la sclérose latérale amyotrophique dans le service de neurologie du CHU Point G

Année universitaire: 2020 - 2021

Ville de soutenance: Bamako

Pays d'origine: Mali

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie (FMOS) et de la Faculté de Pharmacie (FAPH).

Secteur d'intérêt: Neurologie, Neurogénétique, Biologie moléculaire, Recherche scientifique

Résumé :

Cette étude de recherche a concerné des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique, référés ou vus en consultation dans le Service de Neurologie du C-H-U Point G de Février 2014 à Juillet 2021. Elle s'était déroulée en deux phases: une première phase clinique et une seconde phase de biologie moléculaire.

Sur les 391 familles colligées en consultation neurogénétique pendant la période d'étude, le diagnostic de la sclérose latérale amyotrophique a été évoqué dans 21 familles (21 patients) soit 5,37% des familles.

L'âge moyen de nos patients était de 42,9 ans avec des extrêmes de 15 et 65 ans et la forme sporadique représentait 95,24 %. Le sexe masculin était le plus représenté avec un sex-ratio de 3,2. La région la plus représentée était Ségou et l'ethnie majoritaire, les Bambaras.

La notion de cas similaire a été retrouvée dans une famille. Sur le plan clinique, la forme à début spinal était la plus représentée. Tous les patients présentaient des signes d'atteinte du motoneurone centrale et périphérique et les signes majoritairement retrouvés étaient le déficit moteur, les ROT vifs, l'amyotrophie et les fasciculations. Les ENMG réalisés confirmaient l'atteinte du motoneurone périphérique. Le test génétique a retrouvé de nouvelles variantes du gène (*TGM6* et *DFNA5*) non associé à la SLA et en cours chez les autres patients enrôlés.

Dans la majorité des cas, le traitement était essentiellement symptomatique. Le délai moyen de survie était estimé à 10,4 mois après le diagnostic et de 31,6 mois à partir du début de la maladie.

Mots clés: SLA, clinique, Génétique, délai moyen de survie, Mali.

Last name: GUINDO

First name: Ibrahim

Email: ibrahinguindo01@yahoo.fr

Title: Clinical and genetic studies of amyotrophic lateral sclerosis in the neurology department of CHU Point G

College year: 2020 - 2021

City: Bamako

Country: Mali

Deposit local: Library of the Faculty of Medicine and dentistry and Faculty of Pharmacy.

Sector of interest: Neurology, Neurogenetic, Molecular Biology, Scientific Research.

Summary:

This research study has involved patients with amyotrophic lateral sclerosis phenotype, referred by other Neurologists or seen in in the Neurology Department of the Teaching Hospital of Point “G” from February 2014 to July 2021. The study has been conducted in two steps: a first step consisting to clinical evaluation done in the Department of Neurology and second conducted in our associated laboratories concerned molecular biology tests.

Out of the 391 families collected in neurogenetic consultation during the study period, the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis was evoked in 21 families (21 patients), representing a frequency of 5.37%.

The mean age of our patients was 42.9 years with extremes of 15 and 65 years and sporadic cases representing 95.24%. Males were the most represented with a sex ratio of 3.2. The most represented region was Segou, while Bambara represented the most ethnic group.

A notion of a similar case was found in one family. Clinically, the form with spinal onset was the most represented. All the patients presented signs of central and peripheral motor neuron damage and the main signs found were motor deficit, brisk deep tendon reflexes, amyotrophy and fasciculations. The ENMGs confirmed the peripheral motor neuron involvement. Genetic testing found new gene variants (*TGM6* and *DFNA5*) not associated with ALS and is ongoing for the rest of the patients.

In the majority of cases, treatment was mainly symptomatic. The mean survival duration was estimated at 10.4 months after diagnosis and 31.6 months from disease onset.

Keywords: ALS, clinic, Genetics, mean survival time, Mali.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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 !

Je le jure!