



HAL
open science

Intérêt diagnostique du Test Combiné du Quadriceps dans la Sclérose Latérale Amyotrophique : étude de cohorte

Annaïck Desmaison

► **To cite this version:**

Annaïck Desmaison. Intérêt diagnostique du Test Combiné du Quadriceps dans la Sclérose Latérale Amyotrophique : étude de cohorte. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03426391

HAL Id: dumas-03426391

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03426391v1>

Submitted on 12 Nov 2021

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

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

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

DESMAISON Annaïck

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2021

**Intérêt diagnostique du Test Combiné du Quadriceps dans
la Sclérose Latérale Amyotrophique : étude de cohorte**

Directeur de thèse :

Madame GUY Nathalie, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, Neurologie

Président du jury :

Monsieur CLAVELOU Pierre, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur MOISSET Xavier, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur TAITHE Frédéric, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, Neurologie

Monsieur TRUFFERT André, Docteur, Geneva University Hospital, Switzerland, Neurology

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOIX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes

M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M. BERGER Marc	Hématologie
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
Mle BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. RUIVARD Marc	Médecine Interne

1ère CLASSE

M. CAILLAUD Denis	Pneumo-physiologie
M. VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M. D'INCAN Michel	Dermatologie - Vénérologie
Mme JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M. GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M. TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M. MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M. RICHARD Ruddy	Physiologie
M. SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie Chirurgie	Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

2ème CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne

Nutrition Humaine

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne

Médecine Générale

M. CAMBON Benoît

Médecine Générale

M. TANGUY Gilles

Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine

Bactériologie Virologie

Mme BOUTELOUP Corinne

Nutrition

Mme FOGLI Anne

Biochimie Biologie Moléculaire

Mle GOUAS Laetitia

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel

Biophysique et Traitement de l'Image

Mle GOUMY Carole

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. MARCEAU Geoffroy

Biochimie Biologie Moléculaire

Mme MINET-QUINARD Régine

Biochimie Biologie Moléculaire

M. ROBIN Frédéric

Bactériologie

Mle VERONESE Lauren

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. DELMAS Julien

Bactériologie

Mle MIRAND Andrey

Bactériologie Virologie

M. OUCHCHANE Lemlih

Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON	Céline Parasitologie - Mycologie
Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

**MAITRES DE CONFERENCES DE
2ème CLASSE**

M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d’Urgence

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
DE MEDECINE GENERALE**

1ère CLASSE

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----------------------------	-------------------

2ème CLASSE

Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme VAURS-BARRIERE	Catherine Biochimie Biologie Moléculaire

CLASSE NORMALE

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie 7
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale

Remerciements et dédicaces

A mon président du jury, Monsieur le Professeur Pierre Clavelou,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury, et je vous en remercie sincèrement. Soyez assuré de mon profond respect.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Nathalie Guy

Je te remercie de m'avoir accueillie au sein du Centre SLA, et de me transmettre ton savoir. Ta disponibilité et ton accessibilité me sont précieuses au quotidien, c'est un plaisir de travailler avec toi.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Xavier Moisset

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Tes conseils ont été décisifs dans la voie qu'a prise mon internat, et je t'en remercie sincèrement. Ta sagesse est un bienfait permanent au sein de l'équipe de neurologie.

Monsieur le Docteur Frédéric Taithe

Je te remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse. Tu me dispenses toujours ton enseignement avec bienveillance, ce dont je te suis reconnaissante. Ton énergie et ta bonne humeur sont contagieuses et appréciées.

Monsieur le Docteur André Truffert,

Je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, je suis honorée de pouvoir bénéficier de ton expertise pour juger ce travail. Nos échanges de mails ont ravivé mon attrait pour la recherche, il y a tant de pistes de travail à explorer !

Merci à l'équipe du **Centre SLA** et à **Bruno Pereira** pour votre aide dans ce travail.

Merci **aux médecins du service de neurologie** pour votre accompagnement dans ma formation.

Benoît, ma famille, mes amis, je vous remercie pour votre soutien inébranlable.

Table des matières

Liste des abréviations.....	11
INTRODUCTION.....	12
1. Généralités sur la SLA.....	12
1.1. Epidémiologie.....	12
1.2. Présentation clinique.....	12
1.3. Prise en charge et évolution de la maladie.....	14
2. Critères diagnostiques.....	15
2.1. Exploration électroneuromyographique.....	16
2.2. Problématique de la mise en évidence d'une atteinte du MNC.....	17
3. Méthodes d'exploration du motoneurone central.....	18
3.1. Potentiels évoqués moteurs.....	18
3.1. Inhibition intracorticale.....	19
3.2. Triple stimulation magnétique transcrânienne.....	20
3.3. Test combiné des quadriceps.....	21
4. Objectifs de l'étude.....	27
ARTICLE.....	29
Introduction.....	32
Methods.....	34
Results.....	38
Discussion.....	44
PERSPECTIVES.....	49
CONCLUSION.....	51
Références Bibliographiques.....	52
Annexes.....	57
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	59

Liste des abréviations

ALS : amyotrophic lateral sclerosis

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

CMAP : *compound motor action potential*

CMCT : *central motor conduction time*

CSP : *cortical silent period*

ENMG : électroneuromyogramme

IQR : *Interquartile ranges*

LMN : *Lower motor neuron*

M ou réponse M : Réponse motrice

MEP : *Motor evoked potential*

MNC : motoneurone central

MNP : motoneurone périphérique

MRC : *Medical Research Council*

PEM : potentiels évoqués moteurs

PMCT : *peripheral motor conduction time*

PTR : *patellar T reflex*

QCT : *Quadriceps combined technique*, test combiné des quadriceps

SLA : sclérose latérale amyotrophique

SMT : stimulation magnétique transcrânienne

TCMC : temps de conduction moteur central

TCP : temps de conduction périphérique

TCMP : temps de conduction moteur périphérique

T-MEP-LL : *combined patellar tendon Reflex- Motor Evoked Potentials to lower limb*

TMS : *transcranial magnetic stimulation*

TST : *Triple stimulation technique*, technique de triple stimulation

UMN : *upper motor neuron*

INTRODUCTION

1. Généralités sur la SLA

1.1. Epidémiologie

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie qui touche les motoneurones, induisant leur dégénérescence progressive et inéluctable. Elle est une des maladies rares les plus fréquentes, avec un taux d'incidence de 2 à 3 pour 100 000 habitants/an en Europe, légèrement supérieur chez les hommes que chez les femmes et une prévalence de 2 à 8/100 000(1,2). L'âge moyen de début est 58-63 ans pour les formes sporadiques, et 47-52 ans pour les formes familiales. Il existe cependant des atteintes chez des patients jeunes de moins de 30 ans, ou âgés de plus de 80 ans, âge au-delà duquel l'incidence diminue rapidement. Environ 10% des SLA sont familiales, transmises principalement sur un mode dominant(3).

1.2. Présentation clinique

La maladie se caractérise par une atteinte variable selon la prédominance centrale ou périphérique de la dégénérescence motoneuronale. L'atteinte des motoneurones centraux (MNC) induit des signes cliniques pyramidaux. Au niveau des membres, il peut s'agir d'une hypertonie spastique, de réflexes ostéotendineux vifs, polycinétiques et diffusés, de réflexes cutanéoplantaires en extension et d'un signe de Hoffmann. Au niveau thoracique, il peut être observé une perte des réflexes cutanés abdominaux. Au niveau bulbaire, un syndrome pseudobulbaire et une exagération des réflexes médian (masseterin et palmo-mentonnier) peuvent être présents. L'atteinte des motoneurones périphériques (MNP) induit des signes d'atteinte périphérique : fasciculations, abolition des réflexes ostéotendineux, et amyotrophie. L'aggravation est inexorable, en tache d'huile, de proche en proche d'un groupe musculaire à l'autre.

De ces atteintes motoneuronales initiales, de leur prédominance respective et de leur extension aux autres régions du corps vont dépendre les symptômes des patients(2). Le spectre clinique de l'atteinte est vaste et peut ainsi aller de l'atrophie musculaire

progressive(4) à la sclérose latérale primaire(5) pour lesquels la neurodégénérescence motoneuronale est restreinte exclusivement aux motoneurons périphériques ou centraux respectivement.

La topographie des atteintes est également très variable (**Figure 1**) et les différentes formes de SLA sont habituellement classées en fonction des régions corporelles atteintes. On détermine ainsi les formes bulbaires lorsqu'il existe une dysarthrie ou une dysphagie initiale, et les formes spinales lorsque la plainte initiale correspond à une faiblesse musculaire sur les membres supérieurs ou inférieurs. Il existe aussi des formes spécifiques ou dites atypiques (**Figure 1(6)**), par exemple, des formes à début thoracique, des formes à prédominance proximale aux membres supérieurs appelées *flail-arm syndrome* ou aux membres inférieurs appelées *flail-leg syndrome*, et des formes hémiplegiques « syndrome de Mills ». Ces phénotypes particuliers ont des évolutions propres probablement liées à des physiopathologies différentes.

Les deux atteintes qui grèvent le pronostic de la maladie sont la dénutrition et l'insuffisance respiratoire. La dénutrition, secondaire à l'atteinte bulbaire, associée à une pénibilité des repas, une anorexie et un hypermétabolisme(7) est un facteur indépendant de mauvais pronostic lorsqu'elle est présente dès le début de la maladie(8). L'atteinte de la fonction respiratoire volontaire peut passer longtemps inaperçue, justifiant une surveillance systématique par un bilan spirométrique et une oxymétrie nocturne. Elle se manifeste le plus souvent, en premier par des troubles du sommeil nocturne, puis par une orthopnée, et enfin une insuffisance respiratoire continue nécessitant une ventilation non invasive.

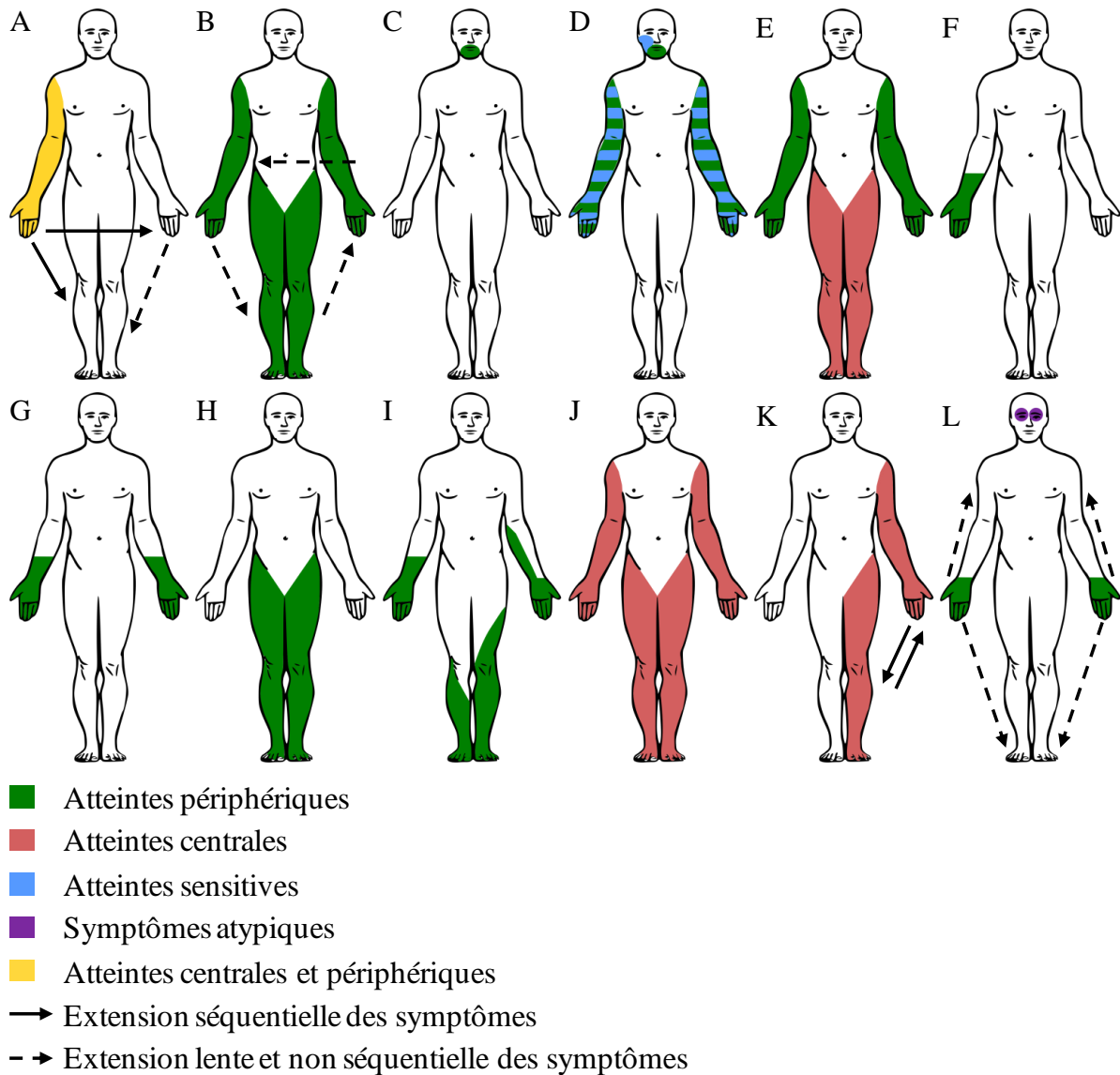


Figure 1. Représentation des différents phénotypes de maladie du motoneurone

(A) SLA spinale, (B) Atrophie musculaire progressive, (C) SLA bulbaire, (D) facial-onset sensory and motor neuropathy syndrome, (E) Flail-arm syndrome, (F) Maladie de Hirayama, (G) O'Sullivan-Mc-Leod syndrome, (H) Flail-leg syndrome, (I) SLA pseudopolyneuritique, (J) Sclérose latérale primaire, (K) Mills' syndrome, (L) FEWDON-MND syndrome. D'après Pinto *et al.*(6).

1.3. Prise en charge et évolution de la maladie

La SLA reste une maladie incurable et rapidement évolutive, responsable de 50% de décès à 3-5 ans, dans la plupart des cas par insuffisance respiratoire terminale(9).

A l'heure actuelle et depuis 30 ans, seul le RILUZOLE existe comme traitement. Il permet d'augmenter la médiane de survie de 11,8 à 14,8 mois(10). Ainsi, la prise en charge est essentiellement symptomatique, qu'elle soit médicamenteuse, paramédicale, ou d'appareillage avec la ventilation non invasive (11) ou la gastrostomie(12)

Du fait de la grande variabilité d'expression clinique et de progression de la maladie, l'accompagnement médical doit être régulier, individualisé et pluridisciplinaire, afin de permettre une constante adaptation au(à la) patient(e). La prise en charge en centre SLA est un facteur pronostique de survie indépendant(13) mais c'est surtout aussi un moyen d'améliorer la qualité de vie. L'enjeu est donc celui d'une prise en charge et donc d'un diagnostic précoce. Actuellement les progrès thérapeutiques, notamment dans les formes génétiques(14–16), font de l'identification précoce du diagnostic et éventuellement d'une mutation qui y est associée un enjeu majeur.

2. Critères diagnostiques

Des critères diagnostiques ont successivement été proposés pour tenter de catégoriser le degré de certitude du diagnostic de SLA : critères d'El Escorial(17), critères d'Airlie House(18), critère d'Awaji Shima(19), et maintenant critères de Gold Coast(20). Ces derniers sont les plus sensibles pour établir un diagnostic précoce(21). Tous reposent globalement sur l'idée d'une association d'atteinte du motoneurone central et périphérique dans différents territoires, et la notion d'évolutivité. L'absence d'argument électroneuromyographique (ENMG), radiologique, biologique, biochimique ou anatomopathologique pour une autre maladie pouvant expliquer les symptômes est indispensable.

L'atteinte des MNC et MNP sont topographiées selon 4 régions anatomiques :

- La région bulbaire incluant les muscles de la langue, les muscles faciaux et les muscles masticateurs, un seul muscle atteint est nécessaire
- La région thoracique incluant les muscles paraspinaux et abdominaux, un seul muscle atteint est nécessaire
- Les régions cervicales et lombosacrées, pour lesquelles est requis l'atteinte d'au moins deux muscles innervés par deux racines différentes aux membres supérieurs et aux membres inférieurs respectivement

2.1. Exploration électroneuromyographique

L'ENMG est ainsi l'examen complémentaire de choix pour aider à poser le diagnostic de SLA. C'est un prolongement de l'examen clinique, il permet de déterminer les régions anatomiques ayant une atteinte des MNP, et d'exclure d'éventuels autres diagnostics. Du fait de la difficulté à établir un diagnostic certain, la répétition des examens électromyographiques, et l'exploration de muscles atteints et non atteints est importante.

L'analyse de la conduction motrice identifie la dégénérescence axonale des motoneurones par une diminution de l'amplitude des réponses motrices. Les vitesses de conduction motrice sont normales, sauf en cas d'atteinte axonale très sévère. Les amplitudes de potentiels sensitifs sont en règle normaux (à l'exception des formes pseudopolynévritique ou ils peuvent être un peu diminués). D'autres anomalies doivent inciter à rechercher des diagnostics différentiels.

Lors de l'examen à l'aiguille, l'atteinte des MNP est documentée par la présence d'une dénervation active et chronique. La dénervation active se traduit sur des muscles au repos par des potentiels de fibrillation, et des pointes positives. Il se surajoute des fasciculations au repos, souvent polyphasiques et de durée allongée, signe d'hyperexcitabilité motoneuronale(22). La dénervation chronique se manifeste en contraction par des potentiels moteurs géants, instables, polyphasiques et un recrutement de type neurogène (tracés appauvris avec sommation temporelle des potentiels d'unité motrice).

Dans les critères dit d'Awaji(19), une atteinte du MNC et du MNP dans trois des quatre régions pose le diagnostic de forme certaine. Si seulement deux régions sont atteintes, avec l'atteinte centrale rostrale à l'atteinte périphérique, le diagnostic de forme probable est retenu. Le diagnostic de SLA possible est retenu en cas d'atteinte des MNC et MNP dans une seule région ; ou d'atteinte des MNC dans au moins deux régions sans atteinte de MNP ; ou en cas d'atteinte du MNP rostrale par rapport à l'atteinte du MNC. Alors que les critères précédents permettaient de déterminer uniquement cliniquement l'atteinte des différentes régions, ces critères mettent au même niveau l'atteinte périphérique retrouvée

cliniquement et celle démontrée par l'ENMG, et accordent la même importance aux fasciculations qu'aux fibrillations et aux ondes positives.

L'association de ces critères permet de diminuer le délai du diagnostic (9 mois vs 15 mois avec les précédents critères El Escorial(23)) grâce à une plus grande sensibilité(24) (81% versus 62%) notamment dans les formes bulbaires(25) (82% versus 59%). Toutefois, ces derniers critères bien que plus sensibles que les précédents, ont été récemment remis en question. Une étude multicentrique effectuée sur 400 patients a démontré que la fiabilité inter-examineur des critères d'Awaji est faible(26). De plus, le critère de certitude est trop tardif, en sachant que 29% des patients meurent sans avoir rempli stricto sensu les critères de SLA certaine(27).

Ce constat a conduit à l'élaboration de critères simplifiés de Gold Coast(20). Seuls les catégories SLA certaine et l'absence de SLA sont conservées. La SLA est certaine si les critères suivants sont présents :

- Atteinte motrice progressive
- Atteinte du MNC et du MNP dans au moins une région (et dans la même région si une seule région est atteinte) ou atteinte du MNP dans au moins deux régions
- Investigations complémentaires excluant les autres diagnostics possibles

2.2. Problématique de la mise en évidence d'une atteinte du MNC

Quelques soit les critères utilisés, tous reposent sur l'existence d'une atteinte uniquement clinique du MNC. Or la coexistence de l'atteinte du MNP avec l'atteinte centrale peut masquer les signes cliniques d'atteinte centrale. Ceux-ci peuvent même être absents au stade initial de la maladie dans 7 à 10% des cas(28), alors que 50 à 75% d'entre eux ont une dégénérescence des MNC retrouvée en anatomopathologie postmortem(29) ou en imagerie(30). De même, les formes atypiques de SLA ne remplissent en général jamais les critères de forme certaine, et 7 à 10% des patients voient finalement leur diagnostic de SLA reconsidéré vers une autre maladie neurologique(27).

Ces erreurs de diagnostics par excès ou par défaut, ont un impact individuel majeur, du fait du retard à l'instauration d'un traitement potentiellement efficace, à l'inclusion dans des essais cliniques, ou à l'accompagnement génétique permettant de prendre en charge les autres membres de la famille.

L'identification électrophysiologique de l'atteinte des MNC ne fait toujours pas partie des critères diagnostiques de SLA, mais il est admis que si des méthodes neuroélectrophysiologiques fiables se développaient, elles pourraient apporter un réel avantage diagnostique(31).

3. Méthodes d'exploration du motoneurone central

3.1. Potentiels évoqués moteurs

Les moyens actuels permettant d'identifier sur le plan électrophysiologique une altération de la voie motrice centrale, reposent sur l'étude des potentiels évoqués moteurs (PEM).

Il s'agit de façon conventionnelle d'utiliser une stimulation magnétique transcrânienne(32) (SMT). La SMT permet l'activation indolore et sans danger de structures nerveuses profondes tel le cortex cérébral moteur. Les contre-indications à la SMT, sont les mêmes que celles de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) : présence de corps étrangers ferromagnétiques intracrâniens tels que les clips d'anévrismes ou certains implants(33), présence d'un stimulateur cardiaque. L'épilepsie constitue une contre-indication relative, car le risque de déclencher une crise par SMT non itérative est très faible.

Le stimulus entraîne une réponse musculaire proportionnelle aux nombres de motoneurones activés. La réponse musculaire est enregistrée par électromyogramme de surface au niveau du muscle cible. Le PEM est caractérisé par son amplitude et sa latence d'apparition dont les variations reflètent les variations d'excitabilité des projections corticospinales du muscle. Les paramètres dérivés sont le temps de conduction moteur central (TCMC)(34) et le rapport d'amplitude (PEM/M) existant entre les PEM et la réponse motrice périphérique (réponse M).

Le rapport d'amplitude PEM/M renseigne sur le nombre d'axones moteurs corticospinaux ayant participé à la propagation des potentiels d'action : c'est donc un moyen de quantifier

une lésion axonale ou un bloc de conduction sur le trajet des axones corticospinaux. Cependant, l'amplitude, la durée, et la surface des PEM a une variabilité inter-individuelle mais également intra-individuelle importante, qui s'explique par la désynchronisation physiologique de la conduction centrale et par le fait que certains motoneurons spinaux déchargent plus d'une fois en réponse à un stimulus transcrânien unique(35,36). Comparer son amplitude à celle de la réponse M ne suffit pas à harmoniser les valeurs obtenues chez un même individu(37–39).

Le TCMC renseigne sur la vitesse de propagation des potentiels d'action le long des voies motrices centrales, une propriété dépendant surtout de la qualité fonctionnelle de la myéline. Dans les SLA, le rapport d'amplitude PEM/M est habituellement diminué et le TCMC est allongé du fait de la perte prédominante des fibres à conduction les plus rapides (40), mais la technique reste trop variable pour une pratique clinique de routine. Par ailleurs, l'étude des PEM n'est pas spécifique, ils peuvent être altérés dans des pathologies très variables(38). C'est pourquoi d'autres approches ont été envisagées pour tenter d'augmenter la sensibilité mais aussi la spécificité de l'étude des PEM.

3.1. Inhibition intracorticale

Certaines approches analysant l'excitabilité corticale ont été évaluées dans la SLA. La période de silence cortical correspond à l'interruption d'une activité musculaire volontaire par la SMT controlatérale. Elle reflète l'inhibition intracorticale liée aux interneurons gabaergiques principalement de type B. Elle augmente théoriquement avec l'augmentation du stimulus. Dans la SLA, elle est diminuée voire absente de façon précoce et avec une sensibilité de plus de 70%(41). Cette approche peut aider au diagnostic en augmentant la spécificité vis-à-vis de diagnostics différentiels comme la maladie de Kennedy ou les neuropathies motrices à bloc de conduction.

De même, l'étude de l'inhibition intracorticale, obtenue par l'utilisation de stimulations couplées conditionnante et test, permet d'apprécier le réseau cortical inhibiteur des interneurons gabaergiques A. Cette approche, en objectivant la diminution de l'inhibition

intracorticale dans la SLA, reflète que l'hyperexcitabilité est présente dès les stades précoces de la maladie(41,42).

Cependant, si cette hyperexcitabilité corticale précoce dans la SLA paraît avérée, les données concernant une corrélation avec l'évolution de la maladie restent insuffisantes.

3.2. Triple stimulation magnétique transcrânienne

La Triple Stimulation magnétique Transcrânienne (TST) permet, par des collisions de potentiels évoqués propagés en sens inverses le long des axones, de synchroniser la conduction centrale et de quantifier la proportion des motoneurones spinaux activés par la voie corticospinale, elle-même directement proportionnelle à la quantité de neurones corticospinaux fonctionnels. Le résultat est donné sous la forme d'un rapport d'amplitude entre la courbe test du patient, et une courbe témoin, renseignant de manière précise l'atteinte du premier motoneurone(37–39). Un rapport avoisinant les 100% est toujours obtenu chez les sujets normaux. Chez les patients SLA, le pourcentage est réduit du fait d'un défaut de conduction corticospinale.

La TST est 2 à 3 fois plus sensible que les PEM standards pour détecter des déficits de la conduction corticospinale dans les affections touchant le système nerveux central(37–39). Rösler *et al.* ont étudié les résultats de la TST chez 48 patients SLA(36). Une diminution du rapport d'amplitude (<93%) a été mise en évidence chez 50% d'entre eux, alors que seulement 19% avaient un TCMC altéré. Malgré cela, la sensibilité de la TST, dans cette indication, reste de l'ordre de 60%(36,37,43). Il existe plusieurs limites de la technique. La plus importante d'entre elles est qu'une atteinte nerveuse proximale (entre les motoneurones spinaux et le point d'Erb) peut être interprétée faussement comme une atteinte centrale. De même, une diminution du ratio des amplitudes n'est pas spécifique de la maladie du motoneurone et peut être due à une autre cause lésionnelle. Enfin, elle n'est validée qu'aux membres supérieurs, n'explorant ainsi pas l'ensemble de la voie cortico-spinale(43), et elle ne peut pas être appliquée en cas d'atteinte des MNP ou d'amyotrophie du muscle cible trop sévères.

D'autres stratégies s'avèrent donc intéressantes à développer.

3.3. Test combiné des quadriceps

Principe

Le Test Combiné des Quadriceps (QCT) également dénommé T-MEP-LL pour *combined patellar tendon reflex-Motor Evoked Potentials to lower limb*, est une technique à la fois simple, rapide, et bien tolérée, mise au point pour évaluer la conduction respective des voies motrices centrales et périphériques (44,45).

Le QCT repose sur le couplage de mesures des conceptions motrices des nerfs fémoraux, des PEM par SMT avec recueil de la réponse évoquée motrice sur les quadriceps, et de la percussion du réflexe rotulien, geste éminemment clinique, dont la latence et l'amplitude de la réponse peuvent être mesurées. Il est souvent difficile de se prononcer sur le caractère normal ou anormal des réflexes myotatiques surtout dans le cadre d'atteintes motrices mixtes. Le test a été développé dans la perspective d'identifier la part respective d'atteinte centrale et périphérique et de dégager ainsi une atteinte éventuelle des MNC. A la différence de la TST qui n'explore la conduction corticospinale qu'à l'étage cervical, le QCT, en recueillant la réponse motrice aux membres inférieurs, permet de prendre en compte la conduction corticospinale dans son ensemble, incluant des régions plus caudales.

Méthode

La technique de QCT(45) s'établit en trois temps :

- Etude du nerf fémoral en stimulo-détection pour l'analyse du MNP
- Etude des PEM par SMT pour analyse de la voie corticospinale
- Etude du réflexe T

L'installation expérimentale est décrite dans la **Figure 2**.

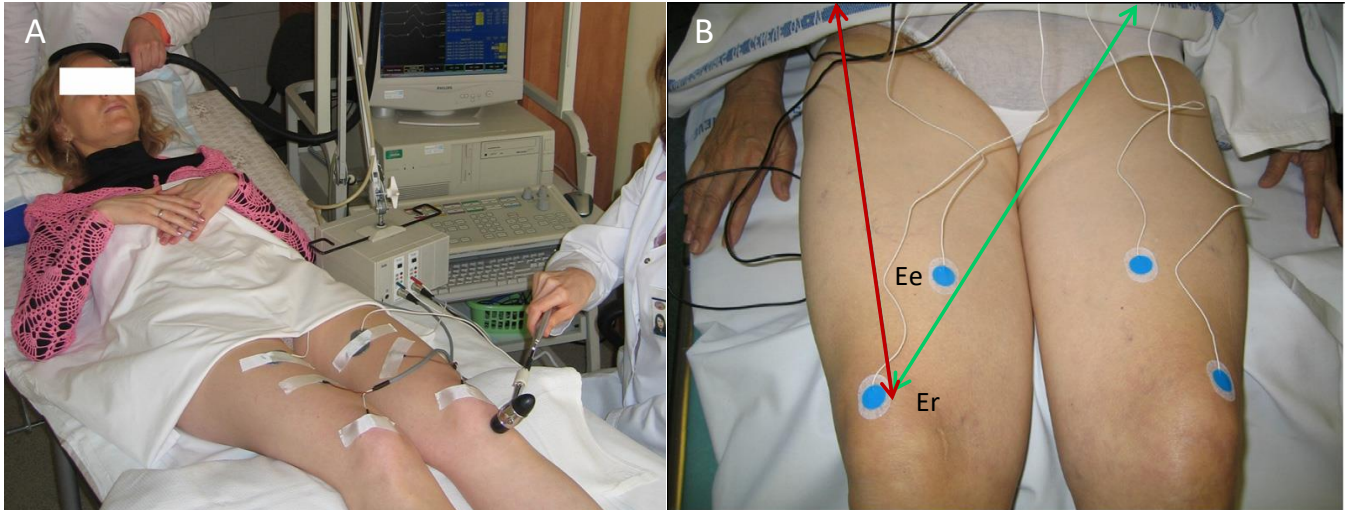


Figure 2. Installation expérimentale pour le QCT

(A) Le(la) patient(e) est allongé(e) sur le dos, avec un coussin sous les genoux.

(B) Position des électrodes d'enregistrement. L'électrode d'enregistrement (Ee) est placée au quart de la distance entre l'épine iliaque antéro-supérieure homolatérale et le bord supérieur de la patella (flèche rouge), sur la ligne joignant l'épine iliaque antéro-supérieure controlatérale et le bord supérieur de la patella homolatérale (flèche verte). L'électrode de référence (Er) est placée sur la patella.
D'après Alisaunskiene *et al.*, 2007(45).

L'enregistrement des réponses motrices (M) du nerf fémoral au pli inguinal, en stimulation monopolaire supramaximale, est effectué au repos et lors d'une contraction des quadriceps. La stimulation est faite pendant 1 msec, d'intensité croissante jusqu'à obtenir une amplitude maximale.

L'enregistrement des PEM par SMT est effectué en utilisant une double bobine conique dont l'intersection est appliquée au vertex. Pour faciliter les réponses, on demande au sujet une contraction volontaire symétrique des 2 muscles quadriceps en réalisant une extension bilatérale et simultanée des genoux au moment de la SMT. Quatre réponses sont enregistrées, la latence la plus courte et l'amplitude la plus grande sont retenues. L'amplitude du pic négatif est mesurée en mV, et le temps entre l'artéfact de stimulation et la première déflexion négative correspond à la latence en msec.

Le réflexe patellaire T est obtenu en percutant le tendon patellaire avec un marteau électrique capable de déclencher le balayage de l'électromyogramme. Vingt mesures sont effectuées par côté. La latence et l'amplitude sont mesurées de la même façon que

précédemment, la latence la plus courte et l'amplitude la plus grande sont utilisées pour les analyses.

Mesures obtenues et paramètres déduits

Les mesures directes obtenues sont les suivantes (**Figure 3**) :

- Latence de la réponse M
- Latence de la réponse T (la plus courte d'une série de 20 percussions)
- Latence des PEM (la plus courte d'une série de 4 stimuli)
- Amplitude de la réponse M maximale
- Amplitude de la réponse T maximale (la plus grande d'une série de 20 percussions)
- Amplitude des PEM (la plus grande d'une série de 4 stimuli)

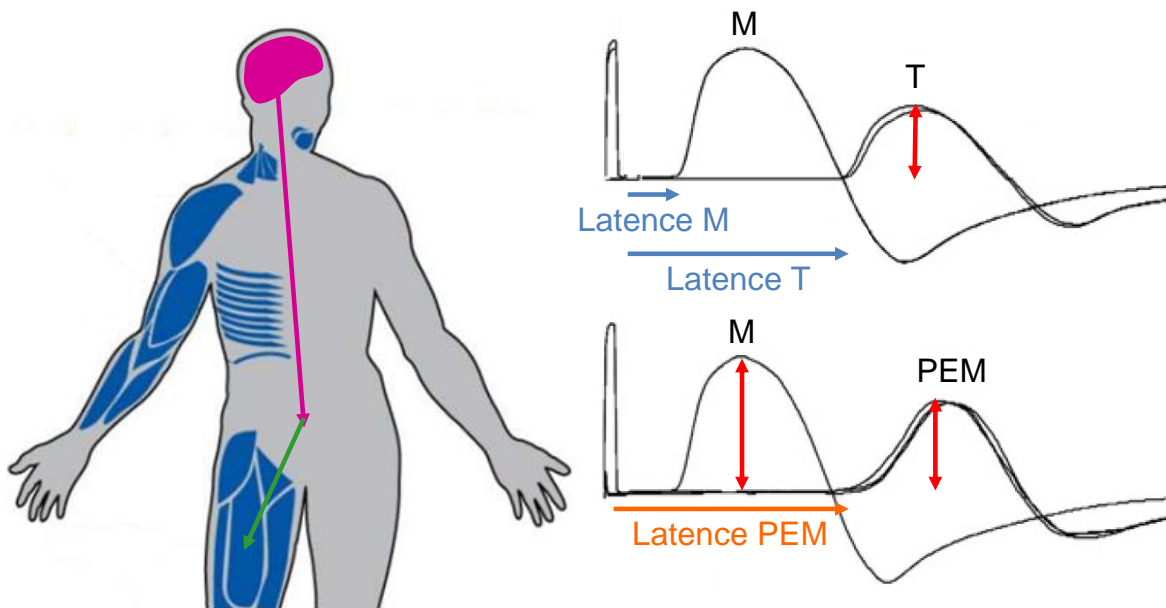
Ces mesures étant très variables, notamment concernant le réflexe patellaire, cela justifie la répétition de la mesure et la sélection des meilleures valeurs.

Les paramètres suivants sont ensuite déduits de calculs basés sur les mesures directes :

- Temps de conduction moteur périphérique (TCMP)= (latence T-1)/2
- Temps de conduction moteur central (TCMC)=latence PEM-TCMP
- Rapport d'amplitude : PEM/Mar ; T/Mar ; T/PEMar
- Rapport de latence T/PEMr

Le détail des normes ainsi définies en fonction de la taille et de l'âge sont détaillées dans le **Tableau I(44,45)**.

Ces paramètres obtenus et calculés permettent d'identifier différents aspects de dysfonction de la conduction de motoneurones. L'étude du réflexe T reflète l'état fonctionnel de la population des motoneurones spinaux qui sont activés par les fibres afférentes périphériques du réflexe myotatique. L'étude des PEM reflète la fonctionnalité du faisceau corticospinal.



Temps de conduction motrice périphérique (TCMP) = (latence T-1) / 2
 Temps de conduction motrice centrale (TCMC) = latence PEM-TCMP
 Rapport d'amplitudes PEM/M, T/M, T/PEM
 Rapport de latences T/PEM

Figure 3. Exemple d'un enregistrement de QCT, et ses paramètres mesurés et calculés
 En haut à droite, sont enregistrées la réponse motrice M après stimulation du nerf fémoral, et deux réponses du reflexe T patellaire. En bas à droite sont enregistrés la réponse motrice M après stimulation du nerf fémoral et trois potentiels évoqués moteurs (PEM). Les paramètres mesurés sont reportés sur les tracés (latences et amplitudes de M, de T et de PEM), les paramètres calculés TCMP, TCMC, les rapports d'amplitudes PEM/M, T/M et T/PEM et de latences T/PEM sont indiqués en dessous.

Paramètre de QCT	Paramètres de correction	Valeurs normales
M		
Latence M (ms)	T, A	≤ 5.5
Amplitude (mV)	T, A	≥ 7.5
PEM		
TCMC (ms)	T	≤ 12.0
Ratio des amplitudes PEM/M (%)		≥ 30.0
Latence PEM (ms)	T, A	≥ 23.7
T		
TCMP (ms)	T, A	≤ 11.8
Ratio des amplitudes T/M (%)	T, A	≥ 8.5 et ≤ 72.0
Valeurs calculées		
Ratio des latences T/PEM (%)		≥ 94.0 et ≤ 118.0
Ratio des amplitudes T/PEM (%)	A	≥ 8.0 et ≤ 120.0

Tableau I. Valeurs de référence pour les paramètres mesurés et déduits au cours du QCT

Les normes sont corrigées sur la taille (T) et l'âge (A). D'après Alisauskiene *et al.*, 2007(45).

Ainsi par l'étude des ratios de latence et d'amplitude entre la réponse T, et les PEM par SMT recueillis sur les quadriceps, on peut théoriquement quantifier la part centrale et périphérique d'une atteinte mixte, et déceler des hypo ou hyper-réflexies physiologiques (qui dans le cas d'une suspicion de SLA peuvent poser des problèmes d'interprétation).

En cas d'atteinte centrale, les ratios de latences et d'amplitudes T/MEP sont généralement inversement corrélés : T/MEPIr diminué et T/MEPar augmenté en cas de ralentissement central, et T/MEPIr allongé et T/MEPar diminué en cas de ralentissement périphérique.

Truffert *et al.* ont comparé cette approche chez 180 patients souffrant d'atteintes neurologique centrales et périphériques des membres inférieures à 100 témoins(44). Il a pu être déterminé que les paramètres les plus pertinents pour la détection des anomalies de la conduction motrice centrale sont :

- TCMC (sensibilité : 94%)
- Rapport d'amplitudes M/PEM (sensibilité : 83%)
- Rapports de latences et d'amplitudes T/PEM (sensibilité : 96%)

La spécificité de ces 4 paramètres réunis est supérieure à 95%.

Les résultats peuvent ensuite être représentés sur un graphique bidimensionnel(**Figure 4**) où les ratios d'amplitudes figurent en ordonnées et les ratios de latences en abscisse. Les limites des normes pour les paramètres considérés y figurent. Ce diagramme se révèle utile pour distinguer d'un coup d'œil les atteintes centrales, périphériques ou mixtes, ainsi que les situations d'hyper- ou d'hypo-réflexie physiologiques.

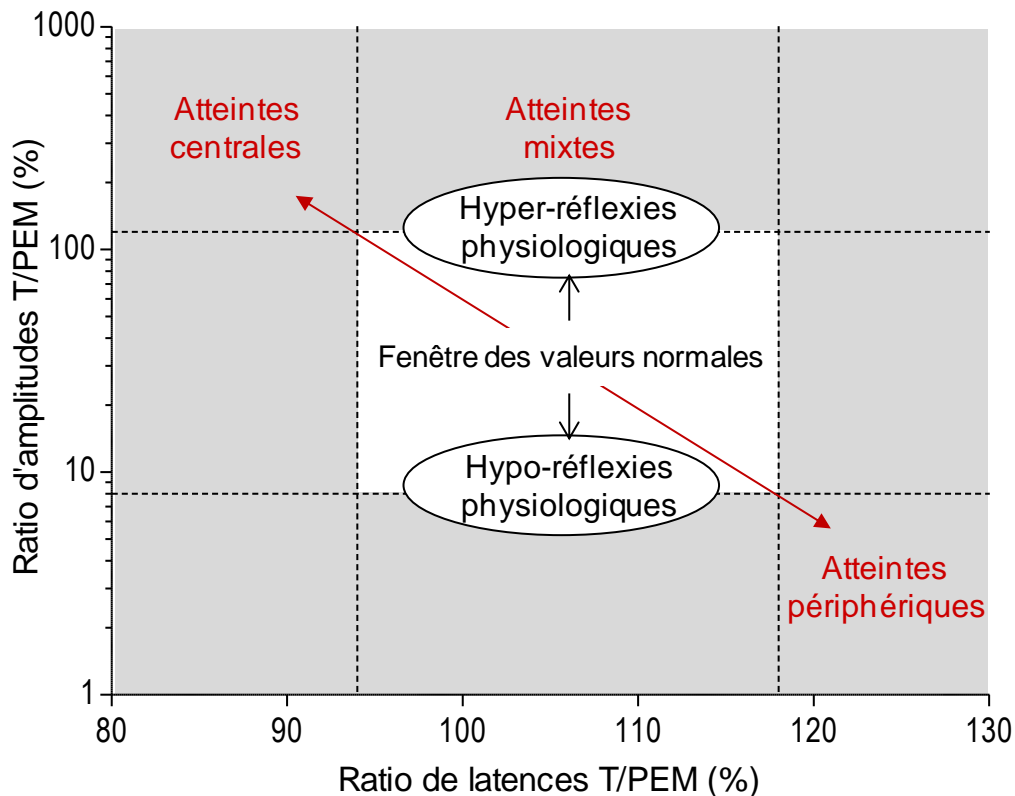


Figure 4. Diagramme des ratios des amplitudes et des latences T/PEM

Les valeurs normales se situent à l'intérieur de la fenêtre blanche. Les zones des valeurs anormales sont représentées par des surfaces grisées. En rouge sont représentées la déviation des valeurs obtenues pour des atteintes centrales (en haut à gauche), périphérique (en bas à droite) ou mixte (en haut centré). Les hypo- et hyper-réflexies physiologiques sont respectivement situées vers les limites inférieures et supérieures de la fenêtre blanche, pouvant être à l'extérieur des limites normales mais de façon modérée. D'après Truffert *et al.*, 2007(46).

Intérêt du QCT pour le diagnostic de SLA

L'atteinte simultanée du premier et du deuxième motoneurone dans la SLA réalise un aspect d'anomalies mixtes au QCT. On trouve typiquement dans cette affection et de manière assez souvent asymétrique : (1) une réduction de l'amplitude des réponses M périphériques sans anomalies des latences, par réduction du stock motoneuronal et (2) des signes de dysfonctionnement pyramidal combinant une hyper-réflexie patellaire (augmentation des rapports T/M et T/PEM) et une réduction de taille plus ou moins importante des PEM (diminution du rapport d'amplitude PEM/M), avec un ralentissement modéré ou sans ralentissement de la conduction corticospinale. Sur le diagramme des ratios d'amplitudes et de latences T/PEM, cela se traduit par une déviation des paramètres vers le haut et plus ou

moins vers la gauche selon le degré de ralentissement de la conduction corticospinale (**Figure 4**).

Par conséquent, le QCT pourrait être une aide au clinicien dans les situations douteuses. Il pourrait être utilisé chez les patients adressés pour suspicion de SLA, lorsqu'il s'agit de démontrer l'existence d'une atteinte du premier motoneurone (soit par atteinte de la conduction corticospinale, soit par mise en évidence d'une hyper-réflexie pathologique) notamment dans les formes dépourvues de signes d'atteinte pyramidale des membres, dans les formes débutantes ou dans les formes bulbaires de la maladie.

On peut également imaginer que cette approche pourrait permettre de caractériser de façon quantifiée les différents phénotypes de SLA. Les progrès en génétique de la SLA effectués au cours de ces dernières années(47), laissent penser que l'hétérogénéité phénotypique retrouvée dans cette maladie, répond sans doute à une grande hétérogénéité mécanistique et génotypique. Une meilleure caractérisation précoce et quantifiée du diagnostic et du phénotype a un double intérêt. D'une part, le bénéfice de la prise en charge précoce est avéré, mais l'apparition de nouvelles thérapies dans les atteintes génétiques(15,16), ainsi que le développement des essais cliniques incite à diminuer le temps d'errance diagnostique. D'autre part le développement d'approches thérapeutiques davantage ciblées sur l'identification des mécanismes en cause rend d'autant plus pertinente une identification quantitative des phénotypes de la maladie. La question que ce test puisse être également un marqueur pronostique se pose.

4. Objectifs de l'étude

Ce travail de thèse a pour objectif d'étudier l'intérêt du QCT (T-MEP-LL) dans la SLA. Pour cela, 135 patients adressés au centre de SLA de Clermont-Ferrand pour une suspicion de SLA ont été inclus. Ces patients ont été examinés cliniquement et ont bénéficié d'un ENMG classique, puis d'un QCT. Les patients dont le diagnostic de maladie du motoneurone a été retenu ont ensuite été suivis dans le centre SLA de façon trimestrielle, jusqu'à leur décès s'il est survenu avant la fin de l'étude.

Les résultats sont présentés dans l'article ci-dessous. Dans une première partie, l'intérêt du QCT dans l'identification d'une atteinte des MNC et pour poser le diagnostic de maladie du motoneurone est analysé. Dans une deuxième partie, une association entre le QCT et l'évaluation clinique ou fonctionnelle des patients a été recherchée. Enfin, dans une troisième partie, l'intérêt pronostique du QCT a été évalué.

ARTICLE

Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis using Combined Patellar Tendon Reflex-Motor Evoked Potentials to Lower Limb (T-MEP-LL): a monocentric cohort

A. Desmaison¹, A. Tuffert⁴, B. Pereira², J.P. Camdessanche⁵, N. Guy¹⁻³

¹*Service de Neurologie, CRCSLA et maladies du neurone moteur, CHU de Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, 63000, Clermont-Ferrand, France*

²*Unité de Biostatistiques, CHU de Clermont-Ferrand, Délégation de Recherche Clinique et de l'Innovation, 63000, Clermont-Ferrand, France*

³*Université Clermont Auvergne, Inserm Neuro-Dol U1107, F-63000 Clermont-Ferrand, France*

⁴*Division of Neurology, Department of Clinical Neurosciences, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland*

⁵*Service de Neurologie, CRCSLA et maladies du neurone moteur, CHU de Saint Etienne, 42270, Saint-Priest-en-Jarez, France*

Objective

To evaluate whether Combined Patellar Tendon Reflex-Motor Evoked Potentials to Lower Limb (T-MEP-LL) is relevant to assess corticospinal function in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), in a monocentric retrospective study.

Methods

T-MEP-LL was performed on 100 patients with motor neuron disease (MND) and 35 patients with other neurological pathologies, during routine diagnosis explorations. Clinical evaluation of the patients included neurological examination, the revised ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R) and Medical Research Council (MRC) score. Awaji and Gold Coast criteria were determined for each patient. Survival was calculated if death occurred.

Results

T-MEP-LL shows a sensitivity of 66% and a specificity of 68.6% to detect MND. T-MEP-LL was abnormal in 66% of the MND patients and 31.43% of patients with other neurological pathologies ($p < 0,001$). Among MND patients without sign of upper motor neuron (UMN), T-MEP-LL shows a greater specificity. T-MEP-LL can help to improve diagnosis criteria. T-MEP-LL results were not correlated with ALSFRS-R and MRC

score but it could be a prognosis factor knowing that T-MEP-LL alteration was associated with a shorter time to death (2.03 years [1.26-4.80] vs 3.16 [2.29-4.59], p=0.04).

Conclusions

T-MEP-LL is an easy and painless technique applicable in daily clinical practice, and it has a good sensitivity and specificity to detect motor neurone. T-MEP-LL might be an interesting prognosis factor that needs to be confirmed by other studies.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis; upper motor neuron; motor evoked potential, T-MEP-LL, electrophysiological diagnosis, Awaji criteria, Gold Coast criteria.

Glossary: ALS: amyotrophic lateral sclerosis; ALSFRS-R: Revised-ALS functional rating scale; CMAP: compound motor action potential; CMCT: central motor conduction time; CSP: cortical silent period; IQR: interquartile ranges; LMN: lower motor neuron; MEP: motor evoked potentials; MND: motor neuron disease; MRC: Medical Research Council score; PMCT: peripheral motor conduction time; PTR: patellar T reflex; TMS: transcranial magnetic stimulation; TST: triple stimulation technique; UMN: upper motor neuron.

Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rapidly progressive and invariably fatal neurodegenerative disorder of both upper motor neurons (UMN) and lower motor neurons (LMN). Diagnosis relies on identification of concurrent UMN and LMN dysfunction, with the level of certainty depending on the extent of these dysfunctions. In the revised El-Escorial diagnostic criteria(18), the Awaji diagnosis criteria(19), and the recent Gold Coast criteria(20), electromyography has the same diagnostic significance as clinical LMN signs but UMN signs are defined only by clinical examination. Clinical UMN signs are sometimes difficult to assess in ALS patients, due either to the combination with LMN signs which may mask them or to their absence especially in the early stages of the disease. Diagnosis is then sometimes delayed for months(23), with major consequences on adequate management strategies such as initiation of Riluzole treatment or recruitment into therapeutic trials. Moreover, with the advent of future new therapies especially in cases of genetic mutations(14–16), improvement in clinical and genetic diagnosis delay is needed. The lack of reliable marker of UMN damage beyond the clinical evidence still remains a critical issue.

The functional integrity of UMN system in ALS can be objectively assessed by transcranial magnetic stimulation (TMS) techniques(48–51). Triple stimulation technique (TST), a TMS technique developed by Magistris *et al.* has been shown to be both sensitive and specific for the detection of UMN dysfunction in ALS patients(36–39,52–55). However, TST is not yet widely used, sometimes perceived as painful due to the combination of electrical stimulation, and TST was most often performed in the upper limbs. Adding TST in the lower limbs could further improve sensitivity but is a more invasive technique and there is no literature data about this technique in ALS. Similarly, the cortical silent period (CSP) study and the intracortical inhibition and facilitation study with double shock and special paradigms permit to appreciate excitatory and inhibitory cortical interneuron network. In ALS, these approaches

show an early cortical hyperexcitability resulting from a reduction or an absence of the inhibitory effect. Even if they are sensitive and probably specific, these approaches require expertise and are not widely used(41,42,56).

To date none of these techniques has shown enough diagnostic accuracy for its place to be clearly determined in the diagnostic strategy of ALS patients. Hence, it is necessary to have a TMS technique applicable in clinical practice, evaluated in a large number of patients and by different teams and sensitive at the early stages of the disease.

A technique combining Patellar Tendon Reflex and Motor Evoked Potentials to Lower Limb (T-MEP-LL) is another method useful in assessing dysfunction of UMN and peripheral conduction(45). It combines the neurography of the femoral nerve with recording on the quadriceps, motor evoked potentials (MEPs) and recording of the patellar T reflex (PTR). PEM with recording on the quadriceps allows recording of the whole corticospinal conduction including caudal regions. Recording of the PTR helps distinguish physiological brisk reflexes (both T and MEP amplitudes are high, T/MEP amplitude ratio is normal) from a pathological brisk reflex (MEP amplitude is decreased, T/MEP amplitude ratio is increased). The T/MEP amplitude ratio helps to distinguish ALS patients from those with pure UMN alteration and from those with pure LMN alteration(46). The T/MEP latency ratio gives an estimate of the relative slowing of peripheral (increased ratio) and central conduction (decreased ratio). Then, it addresses not only the loss of motor drive due to corticospinal conduction failure but explore also the “productive” aspects of corticospinal dysfunction, namely increased tendon reflexes and muscle tone, even in the absence of clinical paresis allowing to free oneself from the subjective impression of the examiner

T-MEP-LL is simple, quickly performed and well tolerated, allowing its possible use in routine. We therefore aimed to evaluate T-MEP-LL in a monocentric study in a large number of ALS patients at their diagnostic assessment.

Methods

Study participants

The T-MEP-LL was performed as a routine examination for the exploration of a suspected ALS in patients referred in the Clermont-Ferrand University Hospital ALS center (France) from February 2010 to March 2021. A standard electroclinical evaluation was performed for all patients according to the Awaji criteria(19) and Gold Coast criteria(20), and included full nerve conduction study testing at least 8 motor and 6 sensory nerves and needle electromyography in as many muscles as necessary to try to reveal 3 affected regions. Patients achieved neuroimaging and biological and lumbar puncture analyses to exclude mimicking diseases.

Clinical evaluation

The clinical evaluation of the patients at the electrophysiological examination time included research for UMN signs (pathologically brisk reflexes, Hoffmann and Babinski signs, brisk palmo-mental reflexes) and for LMN signs (absent or reduced reflex, amyotrophy, weakness, fasciculations).

Age at disease onset, onset site and predominantly affected side, delay to the diagnosis, revised ALS functional rating scale (ALSFERS-R)(57), MRC score, King staging and cognitive impairment (confirmed by a neuropsychologic examination) were recorded. The diagnosis of ALS was made according to the Awaji recommendations for electrophysiological testing(19)and Gold Coast criteria(20). Disease duration (defined as the interval of time between first symptom and patients' death), percentage of the functional impairment at diagnosis (percentage of ALSFERS alteration: $(48-ALSFERS)/48$), percentage of evolution time (delay to examination divided by the disease duration) and time to death (time from diagnosis to death) were calculated if death occurred during the study.

Electrophysiological protocol

Electrophysiological tests were performed using the same instrumentation and technique described in details in two previous studies(45,46), under the name “quadriceps combined technique” (QCT). Recordings were done by a Viking EDX electromyograph (Nicolet, Madison, Wisconsin, USA). The magnetic stimulator was a Magstim 200 (Magstim Company, Spring Gardens, Whitland, Dyfed, UK) and the probe used a nude double cone coil centred above the vertex. Tendon reflexes were elicited by an electrical hand-held hammer (Medelec, Oxford Instruments, Wiesbaden, Germany) which was connected to the trigger input of the electromyograph. All the subjects were positioned in a supine comfortable position with a pillow under the knees. Recording was from both vastus medialis muscles with surface electrodes. The active electrode was placed on the thigh, on a line joining the superior edge of the patella to the contralateral anterior superior iliac spine at a distance from the superior edge of the patella equal to the quarter of the distance between the ipsilateral anterior superior iliac spine and the superior edge of the patella; the reference electrode was on the patella. The ground electrode was placed on the thigh between the site of electrical stimulation and the active electrode.

The procedure was carried out in three steps: (1) electrical stimulation of both femoral nerves to record compound motor action potential (CMAP) responses on vastus medialis muscles, (2) transcranial magnetic stimulations (TMS), and (3) PTR recordings.

- Electrical stimuli: the stimulation site was at the groin below the inguinal ligament, 2 cm laterally from the femoral artery. A monopolar stimulation was used with a small hand-held surface cathode probe (diameter 0.8 cm) applied over the femoral nerve and a large plate anode placed on the gluteal region. The stimulus duration was 1 ms; intensity was increased until the M response reached its maximal amplitude. The amplitude (Mamp) (estimated as of maximal negative peak) and the latency (Mlat) (defined from the stimulus

artifact to the onset of the negative deflection) of the response were measured, at rest and during quadriceps contraction.

- TMS: the centre of the double cone coil was applied over the vertex, with induced current flowing in a postero-anterior direction. TMS was applied while the subject was contracting the target muscle. Complete motor deficits were not observed in our series so that an active collaboration (facilitation) could be obtained from all patients. TMS intensity, expressed as a percentage of the maximum output of 2.0 T, was increased until the amplitude of the MEP did not increase further. Four responses were recorded on each side to reach the best possible amplitude (MEPampl) and the shortest latency (MEPlat) of MEP from the stimulus artifact to the negative deflection from baseline.
- PTR recordings: the PTR was obtained by tapping the patellar tendon with the hammer. Twenty responses were recorded on each side using either Jendrassik's manoeuvre, adjusting knee joint angle or strength of percussion to reach the best possible amplitude (Tamp) and shortest possible latency (Tlat) from the onset of the mechanical stimulus artifact to the onset of the negative deflection.

The latency and amplitude measurements are corrected with height and age for each parameter (see detailed method in(45)).

MEP/M amplitude ratio (MEPar) in percent is calculated as a marker of central conduction failure if decreased. Central motor conduction time (CMCT) is a marker of corticospinal conduction slowing. The CMCT was calculated as follows: in a first step, the peripheral motor conduction time (PMCT) was defined with a formula $(Tlat-1)/2$, then CMCT was measured as MEPlat-PMCT.

T/M amplitude ratio (Tar) expressed in percent is a marker of patellar hyperreflexia if increased. The T/MEP amplitude ratio (TMEPar), is, when increased (over 120%), a combined marker of both corticospinal dysfunction and patellar hyperreflexia. The T/MEP

latency ratio (TMEPlr) reflects the respective proportion of central conduction slowing (decreased ratio below 94%) and peripheral conduction slowing (increased ratio over 118%). Because T/MEPar and T/MEPlr are combined score, T-MEP-LL is considered altered if T/MEPar or T/MEPlr is abnormal for at least one side (respectively increased over 120% and decreased below 94%). Reference values for each parameters are presented in Truffert *et al.*(46).

Statistical analyses

Patient characteristics are described by numbers and percentages for categorical variables and by the mean and standard deviation, or the median and interquartile ranges (IQR), with respect to their statistical distribution, for variables of a quantitative nature. Normality was examined by the Shapiro-Wilk test. Between groups comparisons (MND vs. others) were made using the Chi2 test or, when appropriate, Fisher's exact test for categorical variables, and Student's t test or Mann-Whitney test for quantitative variables.

The hypothesis of equality of variances was investigated by the Fisher-Snedecor test. These analyses were completed by diagnostic analysis approaches: ROC curve, determination of optimal thresholds with respect to clinical relevance and indicators usually reported in the literature (Youden, Liu and efficiency), and estimation of diagnostic values of sensitivity and specificity and of negative and positive predictive values and their 95% confidence intervals. Comparisons of quantitative variables for independent groups with more than two modalities were performed by analysis of variance or Kruskal-Wallis test after studying homoscedasticity (equality of variances) by Bartlett test. The study of the relationships between quantitative variables was carried out by correlation coefficient: Pearson or Spearman with regard to the statistical distribution. Furthermore, the estimation of overall survival was performed by Kaplan-Meier method and comparisons between independent groups by log-rank test. The hypothesis of risk proportionalities was investigated by

Schoenfeld test and graphical visualization. All analyses were performed with Stata software (version 15, StataCorp, College Station, US) considering a risk of two-sided first-kind error of 5%.

Results

Study participants

One hundred thirty-five patients were included in the study from February 9, 2010 to March 23, 2021. T-MEP-LL was well tolerated in all patients. One hundred have a final diagnosis of motor neurone disease (MND) (98 with a diagnosis of ALS and 2 of primary lateral sclerosis); 28 patients have another diagnosis (other peripheral neuropathy (n=17), medullar lesion (n=6), central neurodegenerative disorders (n=5), and 7 have inconclusive diagnosis (with spontaneous improvement or no progression). These 35 patients compose the "other diagnosis" group.

The available data are as follows: sex, age, onset site and side, UMN clinical signs, number of LMN affected regions, cognition, delay of the T-MEP-LL examination and T-MEP-LL values were given for all MND patients; ALSFRS-R for 94/100 MND patients and MRC score for 78/100 MND patients. Data are summarized in **Table 1**.

Among the MND patients, male/female ratio was 1.8 and median age at disease onset was 60.6 (+/- 13.1). T-MEP-LL was performed with a median delay of 9.6 (IQR[5.7-18.1]) months after disease onset. Based on the Awaji ALS criteria, among the 100 MND patients, 38 were classified as definite, 20 as probable, 2 as possible and 40 as suspected due to absence of UMN symptoms. Based on Gold Coast ALS criteria, 92 were classified as positive. Onset site was spinal for 63 patients, bulbar for 21 patients and generalized with both bulbar and spinal symptoms for 16 patients. Asymmetric onset was reported for 71 patients. Ten patients had cognitive impairment. Electric or clinical LMN alteration was found in one body region for 10 patients, in 2 body regions for 31 patients and in 3 body

regions for 59 patients. UMN signs were found in 60 patients. The mean ALSFRS-R score at examination was 38.8/48 (+/-6.3). The mean MRC score at examination was 126/150 +/- 22.1. Sixty-two patients died at time of analysis. Median disease duration was 2.33 years (IQR[1.26-3.67]) at a mean age of 66.3 years (+/- 12.5).

	MND n=100	Others n=35	p
Mean age at examination (years)	60.6 ±13.1	63.8 ±12.0	0.193
Gender (male/female)	64/36	29/6	0.038
Mean age at disease onset (year)	59.4 ±13.1	61.0 ±12.3	0.539
Disease onset (%)			0.034
Spinal	63	11.4	
Bulbar	21	85.7	
Generalized	16	2.9	
Side onset (%)			0.005
Asymetric	71	65.7	
Symetric	25	11.4	
Cognitive troubles (%)	10	8.6	0.805
UMN signs (%)	60	22.9	<0.0001
Number of electroclinically altered body regions (%)			<0.0001
0	0	8.6	
1	10	42.9	
2	31	31.4	
3	59	17.1	
ALSFRS-R at examination (/48), n=94/100	38.8 ± 6.3	/	
MRC at examination (/150), n=78/100	126 ± 22.1	/	
Cervical	56.8 ± 12.9	/	
Upper limbs	59.6 ± 14.9	/	
Lower limbs	9.6 ± 0.7	/	
Awaji criteria (%)			
Definite	38	/	
Probable	20	/	
Possible	2	/	
Suspected	40	/	
Gold Coast criteria (%)			
Yes	92	/	
No	8	/	
Median examination delay (months)	9.59 [5.68-18.07]	/	
Deaths (%)	62	/	
Mean death age (years)	66.3 ± 12.5	/	
Median disease duration* (years)	2.33 [1.26-3.67]	/	

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients.

*For dead patients only. MND: Motor neuron disease; UMN: Upper motor neuron, ALSFRS-R: Revised-ALS functional rating scale; MRC: Medical Research Council score

T-MEP-LL results

All values of T-MEP-LL test are significantly different between ALS groups and others. They are presented in **Table 2**. T/MEPIr seems to be the most significant value between ALS and other patients.

	Normal values	MND (n=100)		Other (n=35)		p
		Mean \pm SD	patients with abnormal values (%)	Mean \pm SD	patients with abnormal values (%)	
M amplitude (mV) α	≥ 7.5	8.96 \pm 2.86	37	9.99 \pm 3.56	22.9	0.0159
T/M amplitude ratio (%) α	≥ 8.5 et ≤ 72	44.97 \pm 27.79	19	33.49 \pm 34.02	17.1	0.0055
CMCT (ms)*	≤ 12	14.36 \pm 5.95	76	11.97 \pm 2.87	42.9	0.0014
MEP/M amplitude ratio (%)	≥ 30	47.29 \pm 63.30	46	69.58 \pm 68.59	22.9	0.0137
T latency (ms) α	≤ 25	23.26 \pm 3.20	24	24.62 \pm 4.29	28.6	0.0057
PMCT (ms) α	≤ 11.8	10.98 \pm 1.59	28	11.68 \pm 2.16	40.0	0.0043
MEP latency (ms) α	≤ 23.7	25.96 \pm 5.82	74	24.25 \pm 3.01	51.4	0.0188
T/MEP latency ratio (%)	≥ 94 et ≤ 118	92.20 \pm 16.47	58	101.90 \pm 14.43	25.7	< 0.0001
T/MEP amplitude ratio (%) $\$$	≥ 8 et ≤ 120	545.00 \pm 1108.00	46	172.30 \pm 520.2	22.9	0.0072

Table 2. T-MEP-LL parameters in MND patients and patients with other diagnosis.

Coefficients for correction of observed values $COV = yo - aH - a'A + c$. yo: observed values; a: coefficient of the linear correlation with height (H); a': coefficient of the linear correlation with age (A); c, constant.

** Correction with height, α correction with age and height, $\$$ correction with age*

CMCT: central motor conduction time; M: motor response; MEP: motor evoked potential; PMCT: peripheral motor conduction time; T: patellar reflex.

Because T/MEPIr and T/MEPar are combined measurement for both peripheral and central motor nervous system impairment, these ratios are probably the most relevant of the test; hence we choose to focus the study on them. Results are represented on **Figure 1**. Altered T-MEP-LL (Abnormal T/MEPIr or T/MEPar at least in one side) is found in 66 of the 100 MND patients, while in only 31.4% (11/35) of patients with other diagnosis. It has a sensitivity of 66% and a specificity of 68.6% to differentiate MND to other diagnosis (**Table 3**). In the group of MND patients without UMN sign, the test is less sensitive but it raises the specificity to 77.8% in this group. Among them, 45% have altered T-MEP-LL results. However, the usual measure of CMCT is also a useful parameter to diagnose MND patients with a sensitivity of 76% even if the specificity decreases. In patients without UMN clinical sign

CMCT is also relevant for the diagnosis with a sensitivity of 65% and a specificity of 66.7% (Table 3), with 65% of MND patients without UMN sign having increased CMCT. Thus, it appears that the combination of measures of the T-MEP-LL could improve the ability of neurologist to the diagnosis of MND.

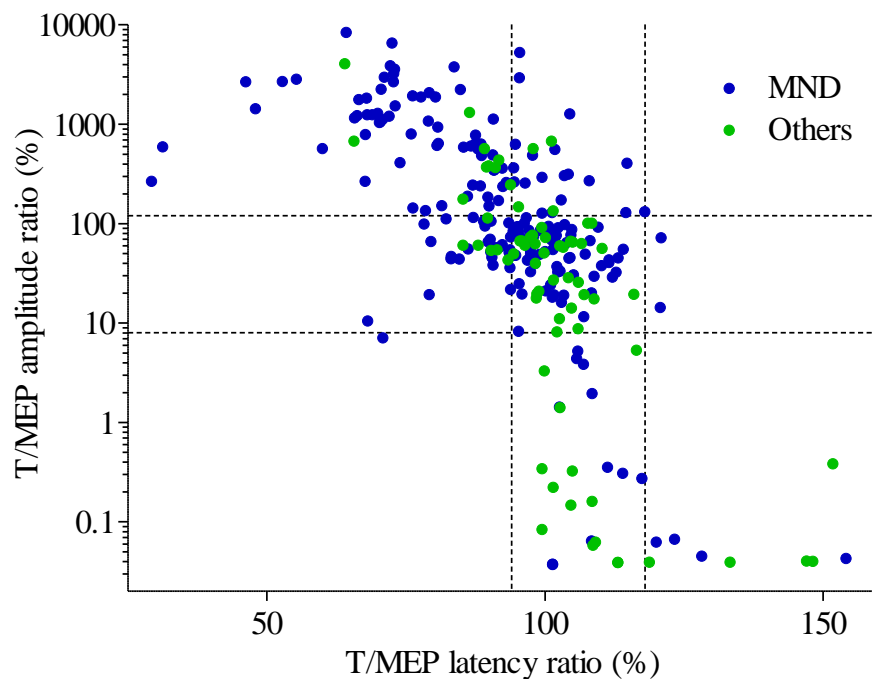


Figure 1. Comparison of T/MEP amplitude and latency ratios in patient with motor neuron disease (MND, in blue) and with other diagnosis (Others, green)

Normal values are in between dashed lines.

	Normal values	To detect ALS		To detect ALS if no UMN sign	
		Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
CMCT (ms)	≤ 12	76.0	57.1	65.0	66.7
MEP/M amplitude ratio (%)	≥ 30	46.0	77.1	30.0	77.8
T/MEP latency ratio (%)	≥ 94 et ≤ 118	58.0	74.3	37.5	85.2
T/MEP amplitude ratio (%)	≥ 8 et ≤ 120	46.0	77.1	22.5	81.5
Altered T-MEP-LL		66.0	68.6	45.0	77.8

Table 3. Sensitivity and specificity of T-MEP-LL parameters to detect MND, and to detect MND if there is no clinical UMN sign.

T-MEP-LL is considered altered if T/MEP latency ratio or T/MEP amplitude ratio is abnormal on at least one side. CMCT: central motor conduction time; M: motor response; MEP: motor evoked potential; T: patellar reflex. MND: motor neuron disease; UMN: upper motor neuron.

From there, we studied the potential help of T-MEP-LL results according to the diagnostic criteria of the patients. When we combined Awaji criteria, that include only clinical criteria of UMN impairment to altered T-MEP-LL test, to give the same significance between abnormal T-MEP-LL and clinical UMN signs for diagnosis (in mirror of clinical and electrophysiological abnormalities for LMN signs in Awaji criteria), it increases the diagnosis of MND to certain from 38% to 46%, and decreases the unclassified patients from 40% to 22% (**Figure 2**). This is also the case in both bulbar and spinal subgroup. Moreover, if T-MEP-LL is added to Gold Coast criteria in MND patients, it reaches the positive diagnosis from 92 % to 96%.

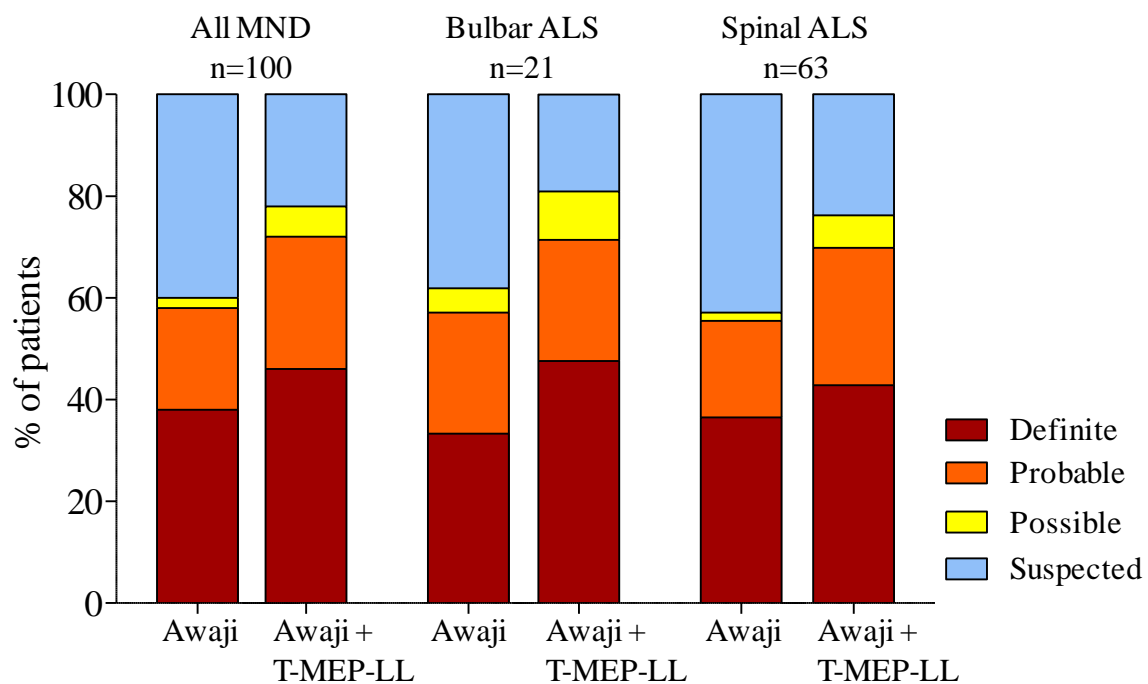


Figure 2. Awaji criteria for the patients with MND and changes in diagnosis certainty according to the use of T-MEP-LL to identify UMN dysfunction

ALS: amyotrophic lateral sclerosis; MND: motor neuron disease; UMN: upper motor neuron.

Correlations between T-MEP-LL and clinical data

There was no significant difference in the rate of altered T-MEP-LL between patients with bulbar onset or spinal onset (61.9% (n=13/21) versus 65.1% (n=41/63), p=0.793).

There is also no significant difference depending on the number of clinically altered body region. Sixty percent of the MND patients with one, 74.2% of patients with two and 62.7% of patients with three altered body regions had abnormal T-MEP-LL (p=0.504).

For MND patients with asymmetric onset disease, mean T/MEPIr is more decreased, and mean T/MEPar is more increased, on the affected side compared to the contralateral side but this difference does not reach significance.

Concerning the functional impairment, there is no significant correlation between T/MEPIr or T/MEPar and ALSFRS-R or MRC score. There is no difference in the mean ALSFRS-R score, the mean MRC score and mean percent of functional impairment whether T-MEP-LL was altered or not (respectively 38.2 ± 6.5 vs 40.1 ± 5.9 , p=0.172; 123.9 ± 24.5 vs 129.9 ± 16.1 , p=0.64; and 20.3 ± 13.6 vs 16.3 ± 12.5 , p=0.171).

T-MEP-LL as a prognostic parameter

Prognostic parameters were analysed for the 62 patients who died.

There is a tendency of longer disease duration, when T-MEP-LL is normal, (median of 2.74 years IQR[2.14-3.74] vs 1.95 [1.22-3.63], p=0.193) but this does not reach significance.

Survival curves depending on T-MEP-LL do not show statistical difference, but after one year, deaths seem to occur more rapidly in patients with altered T-MEP-LL (**Figure 3**).

Curves meet again at 3 years of disease.

Difference of the median time from the T-MEP-LL examination to death between MND patients with normal and altered T-MEP-LL is statistically significant (3.16 years IQR[2.29-4.59] vs 2.03 [1.26-4.80], p=0.04).

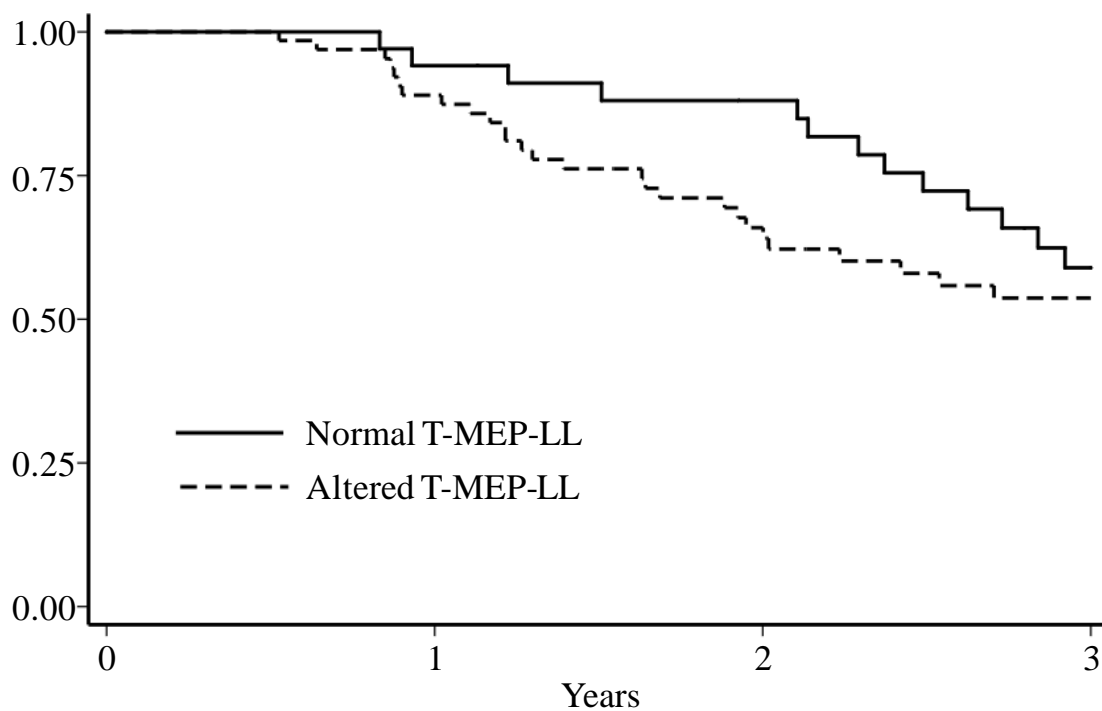


Figure 3. Kaplan-Meier curve of patients with MND depending on normal or altered T-MEP-LL at diagnosis.

MND: motor neuron disease

Discussion

The study aims to evaluate the diagnosis interest of T-MEP-LL in patients suspected of ALS. The interest of T-MEP-LL was previously promote by Truffert *et al.*, in a large panel of pathology (of which there were eleven ALS patients), for distinguishing peripheral, central or mixed nervous system impairment(46). A large number of patients, reflecting clinical heterogeneity of the disease, was included in our study at the time of their diagnostic assessment, which allows to evaluate in real life the diagnosis interest of T-MEP-LL.

Usually, in ALS, CMCT is potentially prolonged and PEM/M amplitude ratio is decreased related to axonal degeneration especially of the fast corticospinal track fibers. However, sensitivity is usually disappointing because MEP size is a variable parameter even in healthy subjects, and in ALS the desynchronization of the descending volleys after TMS is often abnormally increased(43,51,58,59). By synchronization of the motor neuron responses driven

to discharge by TMS, it has been shown better accuracy of TST approach with near 62% of positivity in ALS patients in correlation with muscle force(36,37,43), but still, CMCT appears abnormally prolonged only in 30 to 38% of ALS patients without UMN impairment. Another study suggests that TST approach could be even less sensitive in patients without UMN signs (abnormalities of TST amplitude ratio in 27% of patients)(60).

TST has some limitations. It is limited to the upper limbs, and might be uncomfortable due to the repetition of stimulations, especially at the Erb's point. Applying it to the lower limbs is a more invasive technique and has never been tested in ALS.

In this study, T-MEP-LL appears to be an interesting candidate for routine application that can bring arguments for UMN alteration in patients explored for MND. In our cohort, T-MEP-LL (defined by T/MEPIr or T/MEPar altered on at least one side) is at least as sensitive as TST(36,37) with a sensitivity of 66% and a specificity of 68.6% to differentiate MND to other diagnosis. Among the patients without clinical UMN sign, the test raises the specificity to 77.8%, even if sensitivity decreases. Surprisingly, it is interesting to observe in our study that CMCT is also a sensitive and specific measure to help the ALS diagnosis since 76% of patients have delayed value. Sensitivity and specificity to detect ALS even in absence of clinical UMN signs is also over 60%, with 65% of patients with increased CMCT. Another study comparing T-MEP-LL results between 97 definite ALS and 100 controls confirms that T/MEP amplitude ratio and CMCT are the more discriminating parameters to detect ALS (61). In the two studies, T-MEP-LL seems able to detect with more efficiency early corticospinal conduction slowing, resulting from loss of rapid conduction motor neuron.

It is important to note in these two studies the use of a double cone coil probe centered above the vertex, which is able to active with ice pick stimulation precisely lower limbs motor cortex closer to the cell body of the spinal neuron. CMCT depends not only on motor axon conduction but also on time to activation of the pyramidal cells, and a double cone coil probe

is probably more able to activate more pyramidal cells in destination to lower limbs. That could explain why CMCT is a greater sensitive measure in our two studies.

Nevertheless, a recent study of MEP in ALS patients reports that conventional MEP measurements (delayed CMCT or unreliable MEP in at least one limb) is abnormal in 70% of patients without clinical UMN evidence(62). As in our results, these usual MEP measures may be of interest, but paradigms of stimulation are different and cannot be really compared. Moreover, while T-MEP-LL explores only the evoked response on lower limbs, they also explored the upper limbs to consider positivity if only one measure is abnormal in at least one limb, and they did not compare their results to any control group.

Other TMS techniques such as the CSP appears highly sensitive, and is precociously decreased or absent in ALS (41,63,64). Intracortical inhibition and facilitation study obtained involving paired-pulse paradigms is also an approach showing an enhancement of facilitation in ALS(42). These approaches show that cortical hyperexcitability is an early characteristic of ALS but correlation with clinical measures (ALSFRS- R, rate of disease progression, and disease duration) disclosed conflicting results(56,65).

In our study, the affected side has more altered T-MEP-LL parameters but contrary to TST(43), no statistical correlation was found between T-MEP-LL results and ALSFRS-R and MRC score, at time of examination. More than ALSFRS-R rate, the ALSFRS-R rate decline is known to be a significant prognostic factor in ALS patients(66–68), which has not be analysed in our study.

Anyhow, all of these studies underscore the importance of electrophysiological exploration of the corticospinal tract, as an extension of the clinical examination, to improve diagnosis.

T-MEP-LL permits the exploration of the whole corticospinal track by recording the response at the quadriceps. Moreover, considering the three most sensitive and specific values CMCT,

T/MEPlr and T/MEPar, there is no need to record the CMAP peripheral (M) response on femoral nerve, which can be technically difficult and painful, whose results may fluctuate depending on the target muscles. Then this approach could be much easier, quickly performed and painless, as compared with TST(69). Our result show that adding T-MEP-LL to Awaji criteria can increase the diagnosis of MND to certain from 38% to 46%, and decrease the unclassified patients from 40% to 22%. Even if different TMS paradigms are probably all interesting to improve the certainty of diagnosis, this was never previously quantified.

Interestingly, patients with T-MEP-LL alteration at time of examination have a significant reduced life expectancy of 14 months. Survival curves are not statistically different but patients with normal T-MEP-LL show a delayed survival, then at 3 years their survival join the survival of patients with altered T-MEP-LL. If future studies could confirm that corticospinal abnormalities are an early prognosis factor, it could fuel the debate about the origin of the degenerative process in ALS in favor of the hypothesis of the “dying forward” as opposed to the hypothesis of the “dying-back” suggesting that the pathology would begin in the muscle or in the neuromuscular junction(70). This result and the correlation or not with functional impairment progression need to be confirmed with a prospective cohort.

Of course, our study has some limitations. The study has not been designed prospectively to compare T-MEP-LL between MND patients and other, and this control group is thereby small. But we place ourselves in real conditions, and the retrospective analysis made it possible to sort with certainty the cases of proven ALS from other diagnoses.

Aside satisfactory sensitivity and specificity, the advantage of T-MEP-LL is the exploration of the whole corticospinal track by the recording responses at the quadriceps. Moreover, considering the three most sensitive and specific values CMCT, T/MEPlr and T/MEPar, there is no need to record the CMAP peripheral (M) response on femoral nerve, which can be technically difficult and painful, whose results may fluctuate depending on the target muscles.

Then this approach could be much easier, quickly performed and painless, as compared with TST(69).

In conclusion, T-MEP-LL, by the combination of patellar tendon reflex study (T amplitude and latency) to MEP to lower limb (MEP latency, CMCT, MEP amplitude), is simple and could improve diagnosis of ALS, especially when clinical UMN signs are lacking. Further studies are needed to determine if it could have a real interest in determining relative degree of upper and lower motor neuron involvement and if it could help to identify different phenotypes(71).

PERSPECTIVES

Une étude prospective visant à déterminer l'intérêt du QCT dans le suivi, le pronostic et la compréhension mécanistique de la SLA démarrera en novembre 2021 au centre SLA de Clermont-Ferrand. L'accord du Comité de Protection des Personnes d'Île de France a été obtenu à la date du 26/07/2021.

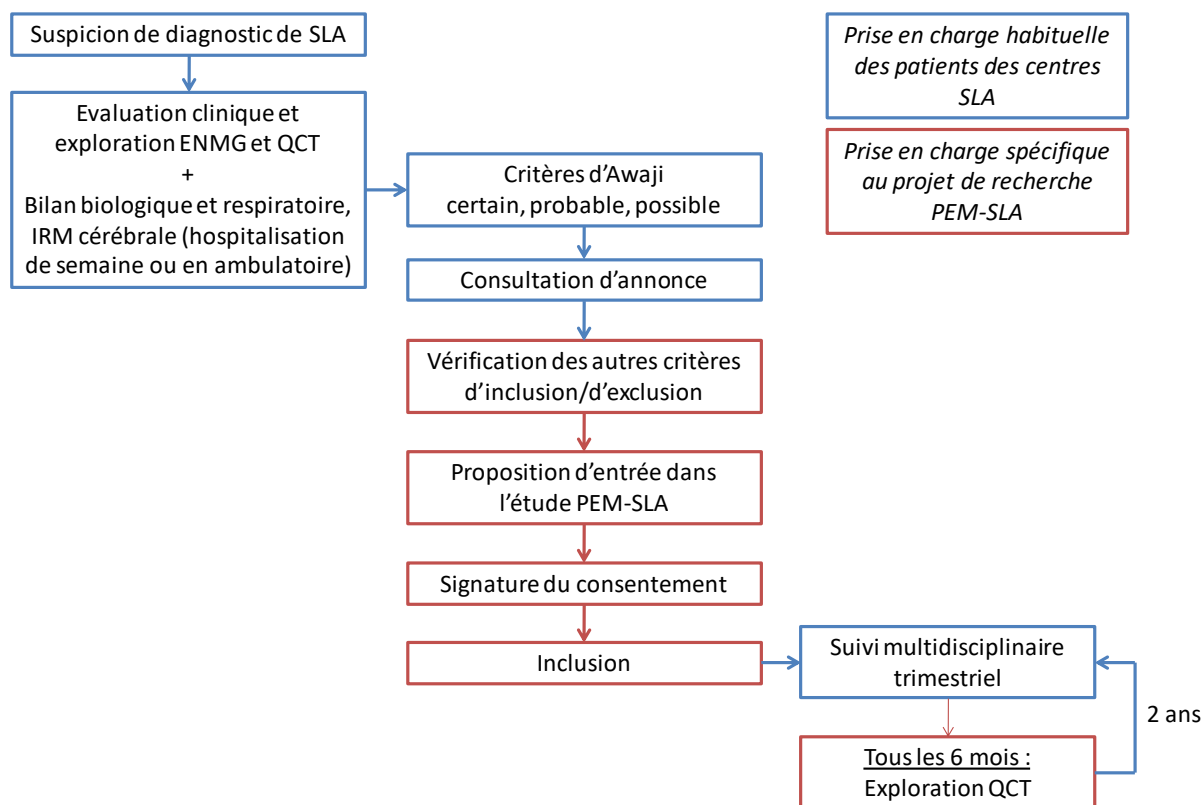


Figure 5. Méthodologie de l'étude

La prise en charge diagnostique initiale est identique à habituellement, le QCT étant déjà fait en pratique routinière. Lorsque le diagnostic de SLA est retenu et annoncé au(à la) patient(e), l'inclusion dans l'étude sera proposée. Le suivi habituel par le centre SLA consiste en une visite trimestrielle pluridisciplinaire. Tous les 6 mois, les QCT propres à l'étude, seront réalisés. Les encadrés bleus concernent la prise en charge habituelle des patients dans le centre SLA, les encadrés rouges concernent les spécificités de l'étude.

L'objectif principal de l'étude est d'étudier l'évolution des paramètres issus du QCT au cours du temps à partir du diagnostic initial de SLA, et les relations entre ces paramètres et les caractéristiques cliniques et l'évolution de la SLA.

L'objectif secondaire est d'identifier des profils dynamiques de patients au regard des paramètres issus du test et des caractéristiques cliniques de la SLA.

Pour cela, nous prévoyons d'inclure 30 patients suspects d'être atteints de SLA, et de réitérer les QCT tous les 6 mois pendant 2 ans maximum. La méthodologie de l'étude est présentée dans la **Figure 5**.

En plus de l'intérêt diagnostique démontré dans ce travail de thèse, l'étude à venir a un double intérêt supplémentaire :

- Physiopathologique : en analysant l'évolution des paramètres du QCT au cours de la maladie, il pourrait être déterminé non seulement la part respective de l'atteinte centrale et périphérique initiale, mais également son extension au cours de la maladie. En étudiant l'évolution du test avec l'évolution clinique de la maladie, l'atteinte centrale pourrait être mise en corrélation avec l'atteinte périphérique. Ceci apporterait des arguments en faveur d'une des hypothèses physiopathologiques de début et de progression de la maladie (*dying-forward ou dying-backward*)(70).

- Pronostic : par la quantification respective de l'atteinte motoneuronale centrale et périphérique, le QCT pourrait permettre de caractériser de façon quantifiée les différents phénotypes de SLA. En effet, l'hétérogénéité clinique de l'affection incite à un travail de démembrement auquel le test QCT pourrait se révéler être un outil pertinent(72). Cette caractérisation phénotypique pourrait permettre d'identifier des facteurs pronostiques dès le diagnostic de la maladie. De plus, la caractérisation d'un phénotype de façon quantitative peut être également pertinente dans une approche d'analyse phénotype-génotype, alors même que de nouvelles mutations causales de la maladie ont pu être récemment identifiées(14).

CONCLUSION

Le Test Combiné du Quadriceps (QCT), en combinant une analyse du reflexe myotatique avec la mesure de Potentiels Evoqués Moteurs (PEM) recueillis sur les quadriceps, permet de mettre en évidence une atteinte de la voie corticospinale. De réalisation rapide, il a été effectué en pratique clinique de routine chez 100 patients atteints de maladie du motoneurone et 35 patients ayant eu un autre diagnostic neurologique.

Dans notre étude, les ratios d'amplitudes et de latence T/PEM et le Temps de Conduction Moteur Central (CMCT) ont des sensibilités et des spécificités de détection de maladies du motoneurone au moins aussi bonnes que la Technique de Triple Stimulation (TST). Ses avantages sont un recueil aux membres inférieurs, ce qui permet l'exploration de l'ensemble de la voie corticospinale, et une technique indolore dès lors que l'on considère les 3 paramètres suscités permettant de s'affranchir d'une stimulation électrique proximale. Ajouter le QCT comme méthode pouvant identifier une atteinte des motoneurones centraux aux critères d'Awaji ou de Gold Coast permet de retenir un diagnostic certain de Sclérose Latérale Amyotrophique chez un nombre plus élevé de patients.

Le QCT pourrait également avoir un intérêt pronostique. Nos résultats montrent que les patients ayant un QCT altéré ont une survie significativement plus courte que ceux ayant un QCT normal. Son intérêt pronostique sera exploré dans une prochaine étude prospective.

Clermont-Ferrand, le
Pierre CLAVELOU
Doyen-Directeur



Clermont-Ferrand, le
Le Président du Jury
Pierre CLAVELOU
Doyen-Directeur

Références Bibliographiques

1. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux P-M, Marin B. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):37–45.
2. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17071.
3. Corcia P, Couratier P, Blasco H, Andres CR, Beltran S, Meininger V, et al. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2017;173(5):254–62.
4. Liewluck T, Saperstein DS. Progressive Muscular Atrophy. *Neurologic Clinics*. 2015;33(4):761–73.
5. Turner MR, Barohn RJ, Corcia P, Fink JK, Harms MB, Kiernan MC, et al. Primary lateral sclerosis: consensus diagnostic criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(4):373–7.
6. Pinto WBVR, Debona R, Nunes PP, Assis ACD, Lopes CG, Bortholin T, et al. Atypical Motor Neuron Disease variants: Still a diagnostic challenge in Neurology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(4):221–32.
7. Bouteloup C, Desport J-C, Clavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier A, et al. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol*. 2009;256(8):1236–42.
8. Marin B, Desport JC, Kajeu P, Jesus P, Nicolaud B, Nicol M, et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011;82(6):628–34.
9. Gil J, Funalot B, Verschueren A, Danel-Brunaud V, Camu W, Vandenberghe N, et al. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *European Journal of Neurology*. 2008;15(11):1245–51.
10. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD001447.
11. Vitacca M, Montini A, Lunetta C, Banfi P, Bertella E, De Mattia E, et al. Impact of an early respiratory care programme with non-invasive ventilation adaptation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):556-e33.
12. Katzberg HD, Benatar M. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD004030.
13. Rooney J, Byrne S, Heverin M, Tobin K, Dick A, Donaghy C, et al. A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(5):496–501.
14. Chia R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *The Lancet Neurology*. 2018;17(1):94–102.
15. Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Bucelli RC, et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2020;383(2):109–19.
16. Mora JS, Genge A, Chio A, Estol CJ, Chaverri D, Hernández M, et al. Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2020;21(1–2):5–14.

17. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci.* 1994;124 Suppl:96–107.
18. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000;1(5):293–9.
19. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clinical Neurophysiology.* 2008;119(3):497–503.
20. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui L-Y, de Carvalho M, Eisen A, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(8):1975–8.
21. Pugdahl K, Camdessanché J-P, Cengiz B, de Carvalho M, Liguori R, Rossatto C, et al. Gold Coast diagnostic criteria increase sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology.* 2021;
22. Lenglet T, Camdessanché J-P. Amyotrophic lateral sclerosis or not: Keys for the diagnosis. *Rev Neurol (Paris).* 2017 May;173(5):280–7.
23. 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? *Journal of the Neurological Sciences.* 2011;302(1):29–32.
24. Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Arch Neurol.* 2012;69(11):1410.
25. Noto Y, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Iose S, Nasu S, et al. Awaji ALS criteria increase the diagnostic sensitivity in patients with bulbar onset. *Clinical Neurophysiology.* 2012;123(2):382–5.
26. Johnsen B, Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, Kollwe K, Paracka L, Dengler R, et al. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis: A multicentre study of inter-rater variation and sensitivity. *Clinical Neurophysiology.* 2019;130(2):307–14.
27. 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. *Archives of Neurology.* 2000;57(8):1171–6.
28. Rocha AJ da, Maia Júnior ACM. Is magnetic resonance imaging a plausible biomarker for upper motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis/primary lateral sclerosis or merely a useful paraclinical tool to exclude mimic syndromes? A critical review of imaging applicability in clinical routine. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2012;70(7):532–9.
29. Ince PG, Evans J, Knopp M, Forster G, Hamdalla HHM, Wharton SB, et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology.* 2003;60(8):1252–8.
30. Kaufmann P, Pullman SL, Shungu DC, Chan S, Hays AP, Del Bene ML, et al. Objective tests for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurology.* 2004;62(10):1753–7.
31. Lacomis D, Gooch C. Upper motor neuron assessment and early diagnosis in ALS: Getting it right the first time. *Neurology.* 2019;92(6):255–6.

32. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106–7.
33. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;108(1):1–16.
34. Mills KR. Magnetic stimulation and central conduction time. In: Eisen A, editor. *Handbook of Clinical Neurophysiology*. Elsevier; 2004. p. 283–93. (Clinical Neurophysiology of Motor Neuron Diseases; vol. 4).
35. Magistris MR, Rösler KM, Truffert A, Myers JP. Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain*. 1998;121(3):437–50.
36. Rösler KM, Truffert A, Hess CW, Magistris MR. Quantification of upper motor neuron loss in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111(12):2208–18.
37. Attarian S, Verschueren A, Pouget J. Magnetic stimulation including the triple-stimulation technique in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2007;36(1):55–61.
38. Magistris MR, Rösler KM, Truffert A, Landis T, Hess CW. A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique. *Brain*. 1999 Feb;122 (Pt 2):265–79.
39. Komissarow L, Rollnik JD, Bogdanova D, Krampfl K, Khabirov FA, Kossev A, et al. Triple stimulation technique (TST) in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(2):356–60.
40. Mills KR. The natural history of central motor abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2003;126(Pt 11):2558–66.
41. Menon P, Geevasinga N, Yiannikas C, Howells J, Kiernan MC, Vucic S. Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *The Lancet Neurology*. 2015;14(5):478–84.
42. Vucic S, Kiernan MC. Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease. *Brain*. 2006;129(9):2436–46.
43. Grapperon A-M, Verschueren A, Jouve E, Morizot-Koutlidis R, Lenglet T, Pradat P-F, et al. Assessing the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis using the triple stimulation technique: A multicenter prospective study. *Clinical Neurophysiology*. 2021;132(10):2551–7.
44. Truffert A, Rösler KM, Magistris MR. Amyotrophic lateral sclerosis versus cervical spondylotic myelopathy: a study using transcranial magnetic stimulation with recordings from the trapezius and limb muscles. *Clinical Neurophysiology*. 2000;8.
45. Ališauskienė M, Magistris MR, Vaičienė N, Truffert A. Electrophysiological evaluation of motor pathways to proximal lower limb muscles: A combined method and reference values. *Clinical Neurophysiology*. 2007;118(3):513–24.
46. Truffert A, Ališauskienė M, Vaičienė N, Magistris MR. A clinical study of corticospinal and peripheral conduction to proximal lower limb muscles. *Clinical Neurophysiology*. 2007;118(8):1824–34.
47. Chia R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *The Lancet Neurology*. 2018 Jan;17(1):94–102.

48. Ziemann U, Eisen A. TMS for ALS: why and why not. *Clin Neurophysiol.* 2004 Jun;115(6):1237–8.
49. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol.* 2008 Mar;119(3):497–503.
50. Huynh W, Dharmadasa T, Vucic S, Kiernan MC. Functional Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol.* 2018;9:1141.
51. Pouget J, Trefouret S, Attarian S. Transcranial magnetic stimulation (TMS): compared sensitivity of different motor response parameters in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000;1 Suppl 2:S45-49.
52. Furtula J, Johnsen B, Frandsen J, Rodell A, Christensen PB, Pugdahl K, et al. Upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis evaluated by triple stimulation technique and diffusion tensor MRI. *J Neurol.* 2013 Jun;260(6):1535–44.
53. Grapperon A-M, Verschueren A, Duclos Y, Confort-Gouny S, Soulier E, Loundou AD, et al. Association between structural and functional corticospinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis assessed by diffusion tensor MRI and triple stimulation technique. *Muscle Nerve.* 2014 Apr;49(4):551–7.
54. Kleine BU, Schelhaas HJ, van Elswijk G, de Rijk MC, Stegeman DF, Zwarts MJ. Prospective, blind study of the triple stimulation technique in the diagnosis of ALS. *Amyotroph Lateral Scler.* 2010;11(1–2):67–75.
55. Wang Y, Wang H, Cui L-Y. Triple Stimulation Technique in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Clin Neurophysiol.* 2019 Mar;36(2):87–92.
56. Menon P, Higashihara M, Bos M van den, Geevasinga N, Kiernan MC, Vucic S. Cortical hyperexcitability evolves with disease progression in ALS. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 2020;7(5):733–41.
57. 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.
58. Urban PP, Wicht S, Hopf HC. Sensitivity of transcranial magnetic stimulation of cortico-bulbar vs. cortico-spinal tract involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *J Neurol.* 2001 Oct 1;248(10):850–5.
59. Vucic S, Kiernan MC. Transcranial Magnetic Stimulation for the Assessment of Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics.* 2017;14(1):91–106.
60. Wang Y, Wang H, Cui L-Y. Triple Stimulation Technique in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Clin Neurophysiol.* 2019;36(2):87–92.
61. Truffert A, Sukockienė E, Desmason A, Guy N, Ališauskienė M, Poncet A, et al. Combined Patellar Tendon Reflex - Motor Evoked Potentials to lower limb (T-MEP LL) as a diagnostic biomarker of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). in preparation.
62. Zoccollella S, Mastronardi A, Scarafino A, Iliceto G, D'Errico E, Fraddosio A, et al. Motor-evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis: potential implications in detecting subclinical UMN involvement in lower motor neuron phenotype. *J Neurol.* 2020;267(12):3689–95.
63. Jurgen Schelhaas H, Arts IM, Overeem S, Houtman CJ, Janssen H, Kleine BU, et al. Measuring the cortical silent period can increase diagnostic confidence for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis.* 2007;8(1):16–9.

64. Menon P, Geevasinga N, Bos M van den, Yiannikas C, Kiernan MC, Vucic S. Cortical hyperexcitability and disease spread in amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2017;24(6):816–24.
65. Shibuya K, Simon NG, Geevasinga N, Menon P, Howells J, Park SB, et al. The evolution of motor cortical dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2017;128(6):1075–82.
66. Kjældgaard A-L, Pilely K, Olsen KS, Jessen AH, Lauritsen AØ, Pedersen SW, et al. Prediction of survival in amyotrophic lateral sclerosis: a nationwide, Danish cohort study. *BMC Neurol*. 2021 Apr 17;21(1):164.
67. Pfohl SR, Kim RB, Coan GS, Mitchell CS. Unraveling the Complexity of Amyotrophic Lateral Sclerosis Survival Prediction. *Front Neuroinform*. 2018;12:36.
68. Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, et al. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2015;16(3–4):230–6.
69. Péréon Y, Nguyen The Tich S, Fournier E, Genet R, Guihéneuc P. Electrophysiological recording of deep tendon reflexes: normative data in children and in adults. *Clinical Neurophysiology*. 2004;34(3):131–9.
70. Vucic S, Kiernan MC. Chapter 45 - Utility of transcranial magnetic stimulation in delineating amyotrophic lateral sclerosis pathophysiology. In: Lozano AM, Hallett M, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2013. p. 561–75. (Brain Stimulation; vol. 116).
71. Goyal NA, Berry JD, Windebank A, Staff NP, Maragakis NJ, van den Berg LH, et al. Addressing heterogeneity in amyotrophic lateral sclerosis CLINICAL TRIALS. *Muscle Nerve*. 2020;62(2):156–66.
72. Paganoni S, Cudkovicz M, Berry JD. Outcome measures in amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. *Clin Investig (Lond)*. 2014;4(7):605–18.
73. Brenner D, Weishaupt JH. Update on amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Current Opinion in Neurology*. 2019;32(5):735–739.
74. Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. *Brain*. 2010;133(10):2838–44.
75. 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;169(1–2):13–21.

Annexes

MEMBRES SUPÉRIEURS	Gauche	Droit
Adduction du pouce		
Flexion des doigts		
Flexion du poignet		
Extension du poignet		
Flexion avant-bras sur le bras		
Extension avant-bras sur le bras		
Abduction du bras		
MEMBRES INFÉRIEURS	Gauche	Droit
Flexion plantaire des orteils		
Flexion plantaire du pied		
Flexion dorsale du pied		
Flexion de la jambe sur cuisse		
Extension de la jambe sur cuisse		
Flexion de la cuisse sur bassin		
Abduction de la cuisse		
COU		
Flexion du cou		
Extension du cou		

Cotations :

5 : Mouvement normal contre résistance

4 : Force diminuée mais mouvement contre résistance possible

3 : Mouvement contre pesanteur possible mais non possible contre résistance

2 : Mouvement sans pesanteur possible

1 : Contraction musculaire sans mouvement

0 : Absence de mouvement et de contraction

Annexe I. Echelle MRC

L'échelle MRC (Medical Research Council(74)) est un testing moteur de 30 muscles (7 muscles par membres supérieurs, 7 par membres inférieurs et deux cervicaux). La force musculaire est notée de 0 (absence de mouvement) à 5 (mouvement normal). Cette échelle permet de suivre l'atteinte musculaire des patients SLA.

1 Parole	4 – normale 3 – perturbations détectables 2 – intelligible avec répétition 1 – utilise occasionnellement une communication non verbale 0 – perte de la parole	9 Montée d'escaliers	4 – normale 3 – lente 2 – fatigue 1 – aide nécessaire 0 – impossible
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	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
3 Déglutition	4 – alimentation normale 3 – quelques fausses routes 2 – consistance des aliments modifiée 1 – suppléments alimentaires 0 – alimentation parentérale exclusive	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
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	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
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 – fournit 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		

Annexe II. Echelle ALSFRS-R

L'échelle ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale-Revised(75)) est un questionnaire de 12 items adapté au suivi des patients atteints de SLA. Elle évalue les fonctions bulbares, les compétences motrices et l'atteinte fonctionnelle respiratoire.

SERMENT D'HIPPOCRATE

(Conseil national de l'ordre des médecins)

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure 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 je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans 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.

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.

Intérêt diagnostique du Test Combiné du Quadriceps dans la Sclérose Latérale Amyotrophique : étude de cohorte

Résumé :

CONTEXTE

Dans les critères diagnostiques de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA), l'atteinte des motoneurones centraux (MNC) ne peut être retenue que si elle est constatée cliniquement. Le Test Combiné du Quadriceps (QCT) est une technique alliant l'étude du réflexe myotatique rotulien et des Potentiels Evoqués Moteurs (PEM) par Stimulation Transcranienne (TST) recueillis au niveau du quadriceps, et permet de quantifier une atteinte de la voie corticospinale.

OBJECTIF

Cette étude a pour but d'évaluer l'intérêt du QCT pour mettre en évidence une atteinte de la voie corticospinale dans la SLA.

METHODE

Le QCT a été réalisé chez 100 patients atteints de SLA et 35 patients atteints d'autres pathologies neurologiques, en exploration diagnostique de routine. Les valeurs des QCT de chaque patient ont été analysées en fonction des critères diagnostiques (Awaji et Gold Coast), de l'examen clinique et fonctionnel (dont les scores MRC et ALSFRS-R) et de la durée de la maladie.

RESULTATS

Les valeurs des QCT sont statistiquement différentes entre les patients SLA et les autres. Le QCT a une sensibilité de 66% et une spécificité de 68,6% pour détecter une SLA. La spécificité du QCT augmente en cas d'absence d'atteinte clinique des MNC. Les résultats du QCT ne sont pas corrélés aux scores MRC et ALSFRS-R. Un QCT altéré est associé à une durée jusqu'au décès plus courte.

CONCLUSION

Le QCT est une technique rapide et indolore, facilement réalisable en pratique clinique de routine, et qui a une bonne sensibilité pour mettre en évidence une atteinte du motoneurone central. Il pourrait également être un facteur pronostique intéressant, ce qui nécessite d'être confirmé dans des études supplémentaires.

Mots-clés :

- Motoneurone central
- Sclérose Latérale Amyotrophique
- Electroneuromyogramme
- Potentiels Evoqués Moteurs
- Triple Simulation Transcranienne
- Facteur pronostique