

Résumé scientifique

État de l'art du sujet

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative motoneuronale qui entraîne un déficit musculaire inexorablement progressif. L'atteinte des muscles respiratoires, et tout particulièrement du diaphragme, est un déterminant majeur non seulement du pronostic vital (comme l'illustrent les relations statistiques fortes entre durée de survie et réduction de la capacité vitale, CV), mais également de la qualité de vie des patients (chez qui l'atteinte des muscles respiratoires entraîne dyspnée et troubles majeurs du sommeil). L'assistance ventilatoire mécanique au masque ("ventilation non-invasive", VNI) réduit la dyspnée, améliore la qualité de vie, et prolonge la survie. Elle représente néanmoins des contraintes significatives, logistiques et cliniques, en particulier lorsque les besoins d'assistance dépassent la seule période nocturne. Sa faisabilité et son efficacité tendent à diminuer à mesure que la sévérité de la maladie augmente.

Intérêt général du projet dans le contexte

Toute mesure qui serait susceptible de ralentir la dégradation de la force diaphragmatique au cours de la SLA aurait le potentiel d'allonger la durée de vie des patients, de retarder l'apparition de l'insuffisance respiratoire et de ses symptômes, et donc le recours à la VNI.

Les interventions pharmacologiques dirigées vers la cellule musculaire diaphragmatique ou l'induction de contractions musculaires par une stimulation nerveuse -phrénique- ne sont pas susceptibles d'arriver à ce résultat s'agissant d'une atrophie de dénervation évolutive, qui fait progressivement disparaître de plus en plus d'unités motrices. Par contre, il est concevable qu'une stimulation musculaire directe (dont on sait qu'elle peut augmenter la masse musculaire, la force et l'endurance du diaphragme chez des tétraplégiques) puisse entretenir la trophicité du diaphragme malgré la perte motoneuronale. Des résultats préliminaires obtenus au sein d'une cohorte de 40 patients atteints de SLA vont dans ce sens.

Objectifs scientifiques

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un dispositif de stimulation électrique intramusculaire pour le reconditionnement diaphragmatique au cours de la SLA.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique internationale, non randomisée, les patients étant leurs propres contrôles. Cent patients seront inclus [dont 20 par le centre français], âgés de 18 ans ou plus, souffrant d'une SLA certaine ou probable selon les critères d'El Escorial avec une CV comprise entre 50 et 85% au moment de l'inclusion, et ayant une réponse identifiable du diaphragme à une stimulation phrénique diagnostique. Une première période d'une durée de 3 mois permettra d'établir une courbe de décroissance de la CV de référence. Des stimulateurs intra-diaphragmatiques (NeuRxRA/4®, Synapse, Oberlin, OH, USA) seront ensuite implantés par voie laparoscopique sous anesthésie générale (si à ce terme la CV reste supérieure à 45%, ceci pour des raisons de sécurité anesthésique). Au décours de cette implantation, un reconditionnement diaphragmatique sera effectué à raison de 3 à 5 sessions quotidiennes de stimulation d'une durée de 30 minutes. L'effet de ce traitement sera évalué sur 9 mois, avec pour critères de jugement principaux le rythme de déclin de la CV (efficacité) et la survenue d'effets

secondaires (sécurité), et pour critères secondaires le rythme de déclin des scores fonctionnels et des scores de qualité de vie. La prise en charge usuelle des patients (riluzole, VNI) ne sera pas modifiée. Du point de vue statistique, le rythme de décroissance de la CV au cours des deux périodes d'intérêt sera comparé au moyen d'un modèle linéaire Bayésien et d'une analyse d'interchangeabilité graphique de Bland et Altman. Deux analyses intérimaires seront conduites (à chaque fois que 31 patients ne recevant pas de VNI auront atteint une durée de suivi de 12 mois).

Applications à la pathologie et à la thérapeutique humaines.

Cette étude clinique pourrait, si elle s'avérait positive, poser la première pierre d'une modification radicale de la prise en charge respiratoire de la SLA.