

# Paramètres électrophysiologiques permettant d'évaluer l'évolutivité de la sclérose latérale amyotrophique

J.POUGET (\*)

**RÉSUMÉ :** La question est posée de la place des examens électrophysiologiques dans l'évaluation de la progression et du pronostic de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) en pratique clinique. Les méthodes retenues, surtout si elles sont destinées à être incluses dans la méthodologie des essais thérapeutiques, doivent répondre à certaines exigences en particulier de quantification, de sensibilité et de reproductibilité. Elles visent à explorer la perte en neurones moteurs périphériques et centraux, mais aussi les processus de compensation comme la réinnervation. La perte en neurones moteurs périphériques peut être évaluée par l'amplitude du potentiel d'action musculaire global (CMAP), mais surtout par l'estimation du nombre d'unités motrices (MUNE). La réinnervation périphérique peut être évaluée par la densité de fibres et l'amplitude des macropotentiels d'unité motrice et sa qualité fonctionnelle par la mesure du jitter ou l'existence d'un décrement lors des stimulations répétitives. La perte en neurones moteurs centraux peut être évaluée par la stimulation magnétique transcrânienne et la technique de triple collision. Parmi les différentes approches, le MUNE et la technique de triple collision semblent les méthodes les plus appropriées pour mettre en évidence la perte des neurones moteurs périphériques et centraux au cours de l'évolution de la SLA.

CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY FOR ESTIMATION OF PROGRESSION AND PROGNOSIS IN ALS

**SUMMARY :** The role of clinical neurophysiology in the evaluation of disease progression in ALS has to be precised. To be included in the methodology of therapeutic trials, neurophysiological methods have to be quantitative, sensitive and reproducible. Their goal is to assess peripheral and central motor neuron loss but also compensatory processes such as reinnervation. The peripheral motor neuron loss can be evaluated by compound muscle action potential amplitude and mainly by motor unit number estimate (MUNE). Peripheral reinnervation can be evaluated by fiber density and macro-MUP amplitude. Functional aspects of reinnervation can be assessed by jitter measurement or the occurrence of decrement when using repetitive stimulation. Central motor neuron loss can be evaluated by transcranial magnetic stimulation and the triple collision technique (TST). Among the various electrophysiological approaches, MUNE and TST seem to be the most appropriate to evaluate peripheral and central motor neuron loss over time in ALS.

**KEY WORDS :** *electrophysiology - ALS - progression - prognosis*

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou maladie de Charcot, est une maladie neurodégénérative singulière dans la mesure où elle atteint de manière conjointe, quelquefois dissociée dans le temps, les neurones moteurs dits centraux cortico-spinaux et cortico-bulbaires, et les neurones moteurs dits périphériques ou motoneurones spinaux et bulbaires. Son évolutivité peut être définie par sa vitesse d'évolution et donc la vitesse de perte neuronale de ces populations cellulaires. Elle peut-être corrélée à la perte de fonction de ces neurones en faisant une approximation théorique sur au moins deux points :

- les neurones survivants peuvent être soumis à un dysfonctionnement qui va se superposer à la perte de fonction des neurones dégénérés.
- des phénomènes de plasticité fonctionnelle peuvent s'installer lors de la perte d'une partie de la population neuronale et s'exprimer par un gain de fonction qui vise à réduire la perte de fonction des neurones dégénérés (cas de la réinnervation par exemple).

Les méthodes visant à évaluer l'évolutivité du processus pathologique sont identiques à celles qui peuvent être utilisées afin d'évaluer la perte neuronale à un instant donné. En effet, soit l'on considérera qu'une perte neuronale importante est un facteur de mauvais pronostic traduisant un état évolutif et évolué, soit si l'on se réfère à une évolution linéaire du processus pathologique, comme tendent à le montrer les travaux étudiant par exemple la perte de force (1), l'évolutivité peut être définie par la pente de variation des paramètres d'évaluation du nombre de neurones survivants à deux instants de l'évolution.

Il convient d'ajouter que l'évolutivité de la perte neuronale n'est que partiellement corrélée à la survie puisque cette dernière fait intervenir l'importance stratégique de certains neurones moteurs pour la survie : respiration et déglutition en particulier.

Les évaluations de la maladie sous l'influence des thérapeutiques ont privilégié au cours des principaux essais médicamenteux de ces dernières années, soit la survie, soit la capacité vitale respiratoire, soit des scores de force (par testing musculaire quantifié en particulier), soit des échelles fonctionnelles composites. Ces paramètres complexes font intervenir sans les distinguer des phénomènes multiples : atteinte

(\*) Service de Neurologie et Maladies Neuromusculaires, Hôpital de la Timone – 264 rue Saint-Pierre – F-13385 Marseille.

centrale et périphérique inhérente à la maladie mais aussi motivation, coopération, fatigue, etc... Ceci impose à la méthodologie de ces essais un long temps d'évaluation et un nombre important de patients à inclure dans un essai contrôlé. Il apparaît donc légitime de poser la question de la place des paramètres électrophysiologiques dans l'étude de l'évaluation et de l'évolutivité du processus pathologique. Les critères de choix des méthodes mises à disposition doivent répondre aux impératifs suivants : méthode quantitative et objective, méthode sensible et reproductible, méthode utilisable par plusieurs centres et opérateurs, méthode suffisamment interprétable en regard des macrophénomènes biologiques causaux.

Si la question de la place des paramètres électrophysiologiques dans cette approche est légitime, la réponse n'est pas simple. Nous essaierons dans ce travail d'apporter des éléments de réponse qui nécessiteraient des études complémentaires afin de devenir des éléments de preuve.

#### LES LÉSIONS ET MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES EN CAUSE DANS LA SLA

Ils peuvent être schématisés de la manière suivante et vont s'exprimer de manière le plus souvent concomitante chez le même patient à un moment donné :

- la perte en neurones moteurs périphériques et/ou dysfonctionnement de ces neurones.

C'est l'élément le plus accessible à l'exploration périphérique visant à évaluer la perte en unités motrices au travers de l'enregistrement de l'activité musculaire et de la stimulation périphérique des axones moteurs.

- les processus de compensation périphérique par réinnervation musculaire.

Ils interviennent dans la compensation fonctionnelle par leurs aspects quantitatifs et qualitatifs.

- la perte en neurones moteurs centraux et/ou leur dysfonctionnement.

Elle est moins aisément accessible à l'exploration électrophysiologique, mais les techniques de stimulation magnétique transcrânienne ont permis des progrès notables dans son évaluation.

- les processus de compensation centraux.

Ils ne sont pas connus tant au niveau cortical qu'au niveau spinal. Un processus de réinnervation à ce niveau est possible mais non prouvé.

Cette segmentation des processus pathologiques en cause est schématique, mais nous servira de fil conducteur afin d'étudier les

méthodes électrophysiologiques d'évaluation dont nous disposons.

#### MÉTHODES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES D'ÉVALUATION DE LA SLA

##### LA PERTE EN NEURONES MOTEURS PÉRIPHÉRIQUES

###### *Examen EMG de détection classique*

- La présence d'une activité spontanée sous la forme de potentiels de fibrillation ou de potentiels lents positifs est un indicateur de la présence de fibres musculaires dénervées, par la perte en axones moteurs. C'est un paramètre précieux pour le diagnostic mais sa quantification n'est pas aisée. Elle traduit souvent, lorsqu'elle est abondante, un processus rapidement évolutif.

- L'appauvrissement des tracés de contraction volontaire traduit une perte en unités motrices (UM) qui dépend à la fois de la perte en neurones moteurs périphériques et du défaut de commande centrale par perte en neurones moteurs centraux.

###### *EMG de surface*

- Le potentiel musculaire global (CMAP : « Compound Muscle Action Potential »).

Son amplitude et sa surface sont le résultat combiné de la perte en axones moteurs et de la réinnervation compensatrice. Il s'agit d'une mesure simple, rapide, non invasive, standardisée dans les différents laboratoires, habituellement réalisée pour les muscles distaux mais faisable pour les muscles proximaux. Ce paramètre apparaît bien corrélé à la force maximale de contraction volontaire et diminue de manière linéaire avec le temps chez un patient donné (2).

Dengler (3) mentionne plusieurs réserves quant à l'utilisation de ce paramètre :

- il est le reflet mixte de la dénervation et de la réinnervation, comme nous l'avons dit. Cela le rend peu sensible au début de l'évolution lorsque la réinnervation, en augmentant la taille des UM restantes, vient masquer la baisse d'amplitude liée à la perte des autres UM.
- il est sensible à différents problèmes méthodologiques : sa taille dépend de la position anatomique des UM par rapport à l'électrode active et beaucoup de la position de l'électrode active par rapport au point moteur. Une désynchronisation des UM telle qu'on peut l'observer dans un processus de réinnervation évolutive, va provoquer des phénomènes d'annulation de phase qui

réduisent la taille du potentiel d'action global sans que cela corresponde à une perte réelle en UM. Enfin, l'amplitude peut varier avec la température, ce qui va nécessiter un contrôle dans des muscles distaux, en particulier atrophiques.

De Carvalho et Swash (4) proposent un index composite, appelé « *Neurophysiological Index* », dérivé de l'amplitude du CMAP, de la fréquence d'occurrence des ondes F et de la latence distale, selon la formule suivante :

$$\ll NI \gg = ( \text{Amplitude CMAP} / \text{latence distale} ) \times \text{fréquence onde F (\%)}$$

Ils montrent que cet index est corrélé à la force de contraction volontaire et qu'il apparaît sensible dans le suivi de patients SLA selon leur mode évolutif.

On peut noter que l'utilisation de scores composites utilisant le potentiel d'action global de plusieurs muscles d'un même membre a été peu étudiée.

- l'estimation du nombre d'unités motrices (MUNE pour *Motor Unit Number Estimate*). Cette méthode a bénéficié de nombreux travaux au cours des 30 dernières années et plusieurs techniques ont été proposées. Son avantage par rapport à la mesure du CMAP est qu'elle reflète purement le nombre d'UM, sans traduire le processus de réinnervation compensatrice. Schématiquement, on estime le nombre d'UM d'un muscle en divisant l'amplitude ou la surface du CMAP de ce muscle, représentant le nombre total de ses UM, par l'amplitude ou la surface moyenne de potentiels d'UM individuelles recueillies par les mêmes électrodes.

Différentes techniques ont été proposées pour déterminer des potentiels d'UM individuelles.

#### *La méthode incrémentielle*

Il s'agit de la première méthode décrite par McComas (5). L'étude faite par cette méthode au cours de l'évolution montre une perte rapide en UM au début de l'évolution avec une diminution de pente de décroissance après la première année (6). Le MUNE apparaît prédictif de la survie des patients SLA (7).

#### *La méthode du*

« *spike-triggered-averaging* »

Il s'agit d'une méthode dérivée de la macro-EMG mais avec un enregistrement de surface des UM. Strong *et al.* (8) ont étudié dans le biceps brachial de patients SLA, le MUNE et la force et ont montré, dans une certaine mesure, une relation entre ces deux paramètres.

#### *La méthode des points multiples de stimulation*

Proposée par Milner-Brown et Brown dès 1976 (9), cette méthode a été adaptée par la suite (10). Un suivi évolutif de patients SLA montre une diminution moyenne de 53 % des UM en 6 mois d'évolution au niveau des muscles de l'éminence thénar (11). Le suivi montre également une variation selon les patients plus ou moins évolutifs (12). Un travail a comparé au cours de l'évolution le MUNE au score de testing manuel MRC, à l'échelle fonctionnelle d'Appel et à la capacité vitale : il montre une plus grande sensibilité du MUNE par rapport aux autres paramètres (13). Cette méthode a bénéficié d'une bonne reproductibilité et peut être utilisée dans le modèle animal de souris transgénique SOD (14).

#### *La méthode statistique*

Introduite par Daube (15), elle est disponible sur l'appareil Nicolet Viking. Elle se différencie des autres méthodes en estimant la taille moyenne des UM à 3 ou 4 niveaux différents d'intensité de stimulation du nerf moteur. Yuen et Olney (16) ont étudié le MUNE, le CMAP, la densité des fibres dans le muscle abductor digiti minimi et la force de préhension de la main chez des patients SLA sur 6 mois. Les paramètres les plus sensibles sont le MUNE et la densité de fibres. Une diminution rapide du MUNE est corrélée à une survie plus courte et une augmentation plus importante de la densité de fibres à une survie plus longue. La reproductibilité de cette méthode est satisfaisante (17) et assez comparable à la méthode des points multiples de stimulation (18).

Au total, le MUNE apparaît comme une bonne méthode d'évaluation, la seule à traduire la perte en UM isolément et à pouvoir être répétée dans le temps afin d'évaluer l'évolution et l'évolutivité de la SLA. La reproductibilité est correcte pour la technique des points multiples de stimulation et pour la technique statistique. Les limites sont le fait que ces méthodes étudient principalement des muscles distaux et que seuls 1 à 2 muscles peuvent être analysés en pratique.

### LA RÉINNERVATION

#### *Morphologie des potentiels d'UM*

La variation morphologique des potentiels d'unité motrice (PUM) recueillis en EMG conventionnelle par un électrode concentrique au cours de la SLA traduit un processus de réinnervation et, dans une certaine mesure, les caractères de cette réinnervation. La morphologie des PUM dépend d'une association com-

plexe de facteurs structuraux et spatiaux (nombre et taille des fibres, homogénéité de la distribution des fibres musculaires de l'UM ou fragmentation) mais aussi de facteurs fonctionnels (conduction des potentiels le long des ramifications axonales et le long des fibres musculaires, transmission neuromusculaire dans la plaque motrice). On peut schématiquement considérer que des paramètres d'amplitude et surface augmentés traduisent une augmentation du nombre de fibres de l'UM et que le polyphasisme fait intervenir des mécanismes de fragmentation spatiale ou fonctionnelle de l'UM. La durée peut varier selon les deux types de modification de l'UM.

Cette complexité des mécanismes responsables de la morphologie des PUM rend peu utilisable les techniques d'analyse quantifiée des PUM pour une évaluation longitudinale des mécanismes de réinnervation.

#### *La densité de fibres étudiée en EMG de fibre unique et la macro-EMG.*

Les deux techniques proposées par Stålberg sont, par contre, un excellent reflet de l'aspect quantitatif du processus de réinnervation, en particulier la densité de fibres (19).

– La densité de fibres est un paramètre sensible du degré de réinnervation. Elle est précocement augmentée alors que la force et le volume musculaire sont conservés. Elle augmente ensuite lorsque la force diminue et traduit les tentatives de compensation de la perte en UM par les UM survivantes. Elle a tendance à diminuer au stade d'atrophie musculaire tardif, témoignant de la faillite du processus de réinnervation.

– L'amplitude et la surface des macro-PUM augmentent au cours de la SLA par le même mécanisme de réinnervation mais diminuent également au stade d'atrophie musculaire évoluée. La mise en relation de la taille des UM révélée par le macro-PUM et l'enregistrement des propriétés mécaniques de ces UM montre qu'il existe au cours de la SLA une diminution de l'efficacité contractile des UM (20,21). Le paramètre n'a toutefois pas été étudié en fonction du degré d'évolutivité de la maladie.

#### *Transmission neuromusculaire*

Le jitter mesuré en EMG de fibre unique et le décrétement observé au cours des stimulations nerveuses répétitives traduisent classiquement un défaut de fonctionnement de la transmission neuromusculaire au niveau de la plaque motrice. Ils peuvent être modifiés au cours de la SLA lorsque la réinnervation possède de mauvaises propriétés fonctionnelles. En effet, on sait

qu'une réinnervation immature ou défaillante va induire un défaut de conduction (« *sprouting* ») dans les plaques motrices nouvellement formées. Ce défaut de conduction peut aller jusqu'au blocage de la conduction que l'on peut observer lors de l'étude du jitter et qui va être responsable d'un décrétement lors des tests de stimulation répétitive.

– Le jitter est peu modifié au début du processus pathologique de la SLA lorsque la réinnervation permet une bonne compensation. Il va progressivement augmenter lorsque la réinnervation devient fonctionnellement insuffisante. Schwartz et Swash (22) ont ainsi proposé des critères EMG évolutifs de la SLA, basés sur l'EMG de fibre unique avec étude de la densité de fibre et du jitter et sur la macro-EMG :

- stade 1 : la force est normale et il n'y a pas d'amyotrophie. La densité de fibres est légèrement augmentée
  - stade 2 : la force et le volume musculaire sont conservés. La densité de fibres est augmentée avec quelques anomalies du jitter et des blocs. La réinnervation est bien compensée. Les macro-PUM ont leur plus grande amplitude.
  - stade 3 : le muscle est faible et fatigable. Une amyotrophie est notée. La densité de fibres est très augmentée mais les blocs sont nombreux. Il s'agit d'une phase précoce de décompensation.
  - stade 4 : le muscle est très faible et atrophique. La densité de fibres diminue. Il existe des anomalies prononcées du jitter et des blocs. Les macro-PUM sont de petite amplitude. La réinnervation est en échec.
- Les tests de stimulation répétitive, à une fréquence basse de stimulation de 2 à 3 Hz, peuvent montrer un décrétement précoce au cours de la SLA. (23-27). Bien qu'il puisse atteindre 25 % dans certains cas, il ne dépasse pas habituellement 10 % (23). Sa présence est un facteur de mauvais pronostic (25). Couplant l'analyse du décrétement à l'estimation du nombre d'UM dans le même muscle, Wang et al. (27) retrouvent dans une étude longitudinale une corrélation qui démontre l'évolution simultanée de la perte en UM et de la faillite de la réinnervation.

#### *LA PERTE EN NEURONES MOTEURS CENTRAUX*

Ce processus est un phénomène clé pour le diagnostic de la SLA. Son évaluation est souvent peu sensible lors de l'examen clinique et les techniques d'imagerie conventionnelle du système nerveux central ont été, jusqu'à présent, décevantes pour sa mise en évidence. L'apparition d'une analyse possible grâce à la stimula-

tion magnétique transcrânienne du cortex moteur ouvre indiscutablement des perspectives intéressantes. Plusieurs paramètres peuvent être analysés : le temps de conduction central, l'amplitude de la réponse musculaire après stimulation corticale, le seuil d'excitabilité corticale, la durée de la période de silence. Ces paramètres ont chacun une signification physiologique et une interprétation physiopathologique différentes. Le raccourcissement de la durée de la période de silence est dans notre expérience le paramètre diagnostique le plus sensible (28).

La technique de triple collision proposée par Magistris *et al.* (29) permet une approche quantitative du nombre de neurones moteurs centraux fonctionnels, qui paraît sensible et reproductible. La perte en neurones moteurs centraux mesurée par cette technique chez des patients SLA est corrélée à la perte de force sous contraction volontaire (30).

#### LES PROCESSUS DE COMPENSATION CENTRAUX

Les mécanismes de compensation centraux sont mal connus, car difficiles à aborder en pathologie humaine. On pourrait proposer qu'un processus de réinnervation spinale, analogue à celui de la réinnervation périphérique, se manifeste. Cette hypothèse est à la base du concept de synchronisation des UM, jouant un rôle dans l'observation d'UM « géantes » dans les maladies du motoneurone. Grâce à une étude de la synchronisation des UM, nous avons montré qu'il existait au cours de la SLA une diminution de la synchronisation par rapport à la normale, ce qui ne permet pas d'évoquer un processus de réinnervation centrale (21).

#### CONCLUSION

Au terme de cette analyse, on peut distinguer :

- Des anomalies électrophysiologiques de mauvais pronostic pour un muscle donné à un moment donné chez un patient atteint de SLA, soit à cause d'une dénervation évolutive, soit à cause d'une réinnervation quantitativement insuffisante ou fonctionnellement détériorée :

- présence d'une activité spontanée de dénervation abondante
- appauvrissement important en UM de l'EMG de détection
- diminution importante de l'amplitude du CMAP
- instabilité de la morphologie des PUM en EMG de détection
- faible densité de fibres en EMG de fibre unique
- faible amplitude des macro-PUM

- augmentation importante du jitter et présence de blocs en EMG de fibre unique
  - présence d'un décrétement lors des tests de stimulation répétitive.
- Des anomalies électrophysiologiques dont les propriétés de quantification et de reproductibilité permettent une analyse longitudinale des phénomènes biologiques et qui paraissent avoir une sensibilité suffisante pour déterminer le degré d'évolutivité du processus pathologique :
- l'estimation du nombre d'UM (MUNE) est à l'heure actuelle le meilleur moyen d'étudier la perte en neurones moteurs périphériques. La sensibilité du « *Neurophysiological Index* » par rapport au MUNE reste à déterminer.
  - l'estimation du nombre de neurones moteurs centraux par la stimulation magnétique transcrânienne et la technique de la triple collision est à l'heure actuelle, le meilleur moyen d'étudier la perte en neurones moteurs centraux.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Andres PL, Thibodeau LM, Finison LJ, et al. — Quantitative assessment of neuromuscular deficit in ALS. *Neurol Clin*, 1987, **5** (1), 125-141.
2. Kelly JJ, Thibodeau L, Andres PL, et al. — Use of electrophysiologic tests to measure disease progression in ALS therapeutic trials. *Muscle Nerve*, 1990, **13**, 471-479.
3. Dengler R. — Quantitative compound muscle action potential: con. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2002, **suppl 1**, S105-107.
4. De Carvalho M, Swash M. — Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 2000, **23**, 344-352.
5. Mc Comas A, Fawcett P, Campbell M, et al. — Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1971, **34**, 121-131.
6. Dantes M, McComas A. — The extent and time course of motoneuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 1991, **14**, 416-421.
7. Armon C, Brandstater ME. — Motor unit number estimate-based rates of progression of ALS predict patient survival. *Muscle Nerve*, 1999, **22** (1), 1571-1575.
8. Strong MJ, Brown WF, Hudson AJ, et al. — Motor unit estimates in the biceps brachialis in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 1988, **11**, 415-422.
9. Milner-Brown HS, Brown WF. — New methods of estimating the number of motor units in a muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1976, **39** (3), 258-265.
10. Wang FC, Delwaide PJ. — Number and relative size of thenar motor units estimated by an adapted multiple point stimulation method. *Muscle Nerve*, 1995, **18**, 969-979.
11. Wang FC, Delwaide PJ. — Number and relative size of thenar motor units in ALS patients : application of the

- adapted multiple point stimulation method. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998, **109**, 36-43.
12. Wang FC, Bouquiaux O, De Pasqua V, et al. — Changes in motor unit numbers in patients with ALS: a longitudinal study using the adapted multiple point stimulation method. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2002, **3** (1), 31-38.
  13. Felice KJ. — A longitudinal study comparing thenar motor unit number estimates to other quantitative tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 1997, **20** (2), 179-185.
  14. Shefner JM, Cudkowicz ME, Brown RH Jr. — Comparison of incremental with multipoint MUNE methods in transgenic ALS mice. *Muscle Nerve*, 2002, **25** (1), 39-42.
  15. Daube JR — Estimating the number of motor units in a muscle. *J Clin Neurophysiol*, 1995, **12**, 585-594.
  16. Yuen EC, Olney RK. — Longitudinal study of fiber density and motor unit number estimate in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 1997, **49** (2), 573-578.
  17. Olney RK, Yuen EC, Engstrom JW. — Statistical motor unit number estimation: reproducibility and sources of error in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 2000, **23** (2), 193-197.
  18. Lomen-Hoerth C, Olney RK. — Comparison of multiple point and statistical motor unit number estimation. *Muscle Nerve*, 2000, **23**, 1525-1533.
  19. Stålberg E. — Electrophysiological studies of reinnervation in ALS. In: Rowland LP (Ed) *Human Motor Neuron Diseases*. Raven Press : New York, 1982, 47-69.
  20. Dengler R, Konstanzer A, Kuther G, et al. — Amyotrophic lateral sclerosis : macro-EMG and twitch forces of single motor units. *Muscle Nerve*, 1990, **13** (6), 545-550.
  21. Schmied A, Pouget J, Vedel JP. — Electromechanical coupling and synchronous firing of single wrist extensor motor units in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*, 1999, **110**, 960-974.
  22. Schwartz MS, Swash M. — Neurophysiological changes in motoneuron disease. In: Leigh PN, Swash M (Eds), *Motor neuron disease. Biology and management*. Springer-Verlag : London, 1995, 331-344.
  23. Mulder DW, Lambert EH, Eaton LM. — Myasthenic syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 1959, **9**, 627-631.
  24. Denys EH, Norris FH JR. — Amyotrophic lateral sclerosis. Impairment of neuromuscular transmission. *Arch Neurol*, 1979, **36**, 202-205.
  25. Bernstein LP, Antel JP. — Motor neuron disease: decremental responses to repetitive nerve stimulation. *Neurology*, 1981, **31**, 204-207.
  26. Killian JM, Wilfong AA, Burnett L, et al. — Decremental motor responses to repetitive nerve stimulation in ALS. *Muscle Nerve*, 1994, **17**, 747-754.
  27. Wang FC, De Pasqua V, Gérard P, et al. — Prognostic value of decremental responses to repetitive nerve stimulation in ALS patients. *Neurology*, 2001, **57**, 897-899.
  28. 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.
  29. Magistris MR, Rosler KM, Truffert A, et al. — A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique. *Brain*, 1999, **122** (Pt 2), 265-279.
  30. Rösler KM, Truffert A, Hess CW, et al. — Quantification of upper motor neuron loss in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*, 2000, **111**, 2208-2218.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Professeur Jean POUGET, Service de Neurologie et Maladies neuromusculaires. Hôpital Universitaire de la Timone. F-13385 – MARSEILLE cedex 05 – jpouget@mail.ap-hm.fr