

UNIVERSITE DE LIMOGES

UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA

**Ecole Doctorale ED 258
Science – Technologie – Santé
Faculté de Médecine
Limoges – France**

**Programa de
Investigaciones Biomédicas
Facultad de Medicina
Montevideo – Uruguay**

Année 2008

Thèse N° []

**Thèse en co-tutelle
pour obtenir le grade de**

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES

**Discipline : Biologie-Science-Santé
Spécialité : Epidémiologie**

présentée et soutenue publiquement par

Juan GIL

le 12 décembre 2008

Titre :

**Epidémiologie comparée de la Sclérose Latérale Amyotrophique en
Limousin, France - Uruguay**

JURY :

**Professeur Pierre-Marie PREUX
Professeur William CAMU
Professeur Laurent GERBAUD
Professeur Philippe COURATIER
Professeur Carlos KETZOIAN
Docteur Cristina VAZQUEZ
Professeur Fernand BOUTROS-TONI**

**Président
Rapporteur
Rapporteur
Directeur de thèse
Co-Directeur de thèse
Co-Directeur de thèse
Membre invité**

A Andrea, Avril et Joaquin,

A mes parents

Remerciements,

A Monsieur le Professeur P COURATIER de m'avoir dirigé à Limoges, amélioré mes connaissances sur la sclérose latérale amyotrophique et apporté le soutien nécessaire pendant les moments difficiles pour mener à bien cette thèse.

A Monsieur le Professeur C KETZOIAN d'avoir accepté la co-direction de cette thèse à Montevideo.

A Madame le Docteur C VAZQUEZ de m'avoir apporté le soutien nécessaire et proposé continuer la co-direction de la thèse à Montevideo.

A Monsieur le Professeur PM PREUX de m'avoir fait confiance et de m'avoir trouvé une place dans l'équipe accueil EA3174 pour réaliser ce travail de thèse.

A Monsieur le Professeur F BOUTROS-TONI qui m'a fait aimer la biostatistique et m'a toujours incité à continuer à me former à la recherche épidémiologique. J'ai acquis une grande partie des connaissances qui sont les miennes en travaillant à ses côtés.

A Monsieur le Professeur M DUMAS, pour m'avoir accueilli pendant toutes ces années à l'Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale de Limoges.

A Monsieur le Professeur JM VALLAT, chef du Service de Neurologie du CHU de Limoges, et tout le personnel du Service pour m'avoir accueilli et permis de mener à bien ce travail.

A tout le personnel de l'Institut d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale de Limoges.

A mes chers amis limougeaux, les Docteurs M DRUET-CABANAC et D AJZENBERG, participant avec ses conseils à différents moments de ce procès.

Au Conseil Régional du Limousin.

Je souhaite également exprimer ma vive reconnaissance à Mme G VIGO de l'Ambassade de France en Uruguay pour son soutien constant.

Enfin, je remercie également à toutes les personnes qui ont pu participer à ce travail, à mes collègues du Departamento de Métodos Cuantitativos et tous mes amis uruguayens pour m'avoir soutenu à la distance.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	8
II. ETAT DE LA QUESTION	11
<u>Repères historiques</u>	12
II.1. Aspects cliniques de la SLA	14
II.1.1. Les signes de début	14
II.1.1.1. Formes à début spinal	14
II.1.1.2. Formes à début bulbaire	14
II.1.1.3. Autres formes initiales	14
II.1.2. Les signes d'examen	15
II.1.2.1. Le syndrome neurogène périphérique	15
II.1.2.2. Le syndrome pyramidal	16
II.1.3. Les signes négatifs	16
II.1.4. Evolution.....	17
II.1.5. Le diagnostic	17
II.1.5.1. Critères diagnostiques d'El Escorial	17
II.1.5.2. Les examens paracliniques	18
II.1.6. Physiopathogénie	19
II.1.7. Evaluation de la progression	19
II.1.7.1. Echelles cliniques d'évaluation	20
II.1.7.2. Exploration de l'état respiratoire	21
II.1.7.2.1. Evaluation clinique	22
II.1.7.2.2. Evaluations fonctionnelles respiratoires	22
II.1.7.2.3. Gazométrie	24
II.1.7.2.4. Exploration du sommeil	24
II.1.7.3. Evaluation de l'état nutritionnel	25
II.1.8. Traitement	26
II.1.8.1. Une prise en charge globale	26
II.1.8.1.1. Rééducation kinésithérapique	26
II.1.8.1.2. Orthophonie	26
II.1.8.1.3. La nutrition	27
II.1.8.1.4. Psychologique	27
II.1.8.1.5. Le traitement symptomatique	27
II.1.8.1.6. Prise en charge respiratoire	28
II.1.8.1.7. Les soins palliatifs	29
II.1.8.2. Le traitement étiologique	29
II.2. Données épidémiologiques de la maladie	30
II.2.1. Incidence	30
II.2.2. Prévalence	33
II.2.3. Facteurs de risque	35
II.2.4. Mortalité	45
II.2.5. Histoire naturelle	46
II.2.6. Facteurs pronostiques	47
II.3. Contexte géographique de populations SLA	49
II.3.1. L'Uruguay	49
II.3.2. Le Limousin	50

II.3.3. Comparaison de la structure des populations	51
II.4. Contexte sanitaire des populations SLA	52
II.4.1. Uruguay	52
II.4.2. Limousin	53
II.5. Conclusions	54
III. TRAVAUX DE RECHERCHE	55
<u>Objectif général et cadre de la recherche</u>	<u>56</u>
1. Incidence de la SLA en Limousin, France : 1997-2007.....	58
2. Pronostic de la SLA en Limousin et en Uruguay: Etude comparative	67
3. Etude des circonstances et des causes de décès dans la SLA	77
4. Facteurs pronostiques dans la SLA: application d'un modèle multi-états ...	90
IV. DISCUSSION GENERALE	101
IV. 1. Des résultats des travaux	102
IV. 2. Des aspects méthodologiques	106
V. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	113
VI. BIBLIOGRAPHIE	115
VII. ANNEXES	127

I. INTRODUCTION

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est la plus fréquente des maladies du motoneurone chez l'adulte. Cette affection neurodégénérative touche à la fois les motoneurons périphériques localisés dans la corne antérieure de la moelle épinière ou des noyaux moteurs du bulbe et les neurones moteurs centraux du cortex cérébrale. Sa physiopathologie est imparfaitement élucidée. L'existence de formes familiales dans 5 à 10 % des cas a permis de réaliser des modèles animaux sur lesquels sont évaluées les molécules neuroprotectrices potentielles avant le passage à l'homme. Sur le plan clinique, l'évolution est progressive marquée par des paralysies extensives qui conduisent au décès dans des délais variables entre 2 et 5 ans. Le profil évolutif est hétérogène et il est possible de déterminer schématiquement trois profils différents : des patients déclineurs rapides (environ 25%) dont la médiane de survie est inférieure à 12 mois, des patients déclineurs lents avec une durée d'évolution supérieure à 5 ans (25%) voire 10 ans (10%) et enfin des patients avec un profil classique mais hétérogène avec une durée d'évolution moyenne de 36 mois. Cette variabilité évolutive ne permet pas en pratique clinique de prédire le pronostic à long terme même si des facteurs pronostiques sont bien identifiés.

Ce travail de thèse, a été réalisé dans le cadre d'une cotutelle entre l'Université de Limoges et l'Université de la République en Uruguay. L'objectif majeur était de débiter des travaux collaboratifs de neuroépidémiologie comparée dans deux régions du globe distinctes : une région située dans les zones tempérées de l'hémisphère Nord et un pays localisé en zone subtropicale de l'hémisphère Sud. La recherche s'est déroulée sur une période de 3 ans avec un séjour pendant 1 an en France puis des séjours de 3 mois.

Ce travail de recherche épidémiologique comporte 4 études publiées pour 2 d'entre elles et 2 acceptées dans des revues internationales.

Le premier travail de recherche est focalisé sur l'étude de l'incidence de la SLA en Limousin depuis 10 ans. Le deuxième travail a comparé les données épidémiologiques de la SLA en Uruguay avec le centre de référence SLA situé

au CHU de Limoges sur la période 2002-2004. Le troisième travail multicentrique a analysé les circonstances et les causes de décès de 302 patients suivis en France dans 16 centres experts en 2006-2007. Le quatrième travail a permis de comprendre par un modèle multi-états le poids de certains facteurs pronostiques.

II. ETAT DE LA QUESTION

Le nom de la sclérose latérale amyotrophique reste attaché à celui de Jean Martin Charcot. Depuis sa description princeps, de nombreux papiers ont été publiés permettant de décrire dans sa globalité cette pathologie neurodégénérative d'expression essentiellement motrice. Les données épidémiologiques sont également nombreuses tant sur l'épidémiologie descriptive que sur l'identification de facteurs pronostiques.

Repères historiques

L'histoire de la SLA est en relation étroite avec une des préoccupations importantes de J.M.Charcot : la recherche de la lésion anatomo-clinique responsable de l'hystérie. Lorsqu'il publie en 1865 son mémoire à ce sujet (Charcot, 1865), Charcot l'intitule : « Sclérose des cordons latéraux de la moelle épinière, chez une femme hystérique, atteinte de contractures permanentes des quatre membres ». Il souligne dans ce mémoire deux points essentiels : la notion de la contracture musculaire, phénomène qu'il rapproche alors des contractures paroxystiques observées chez les hystériques; et la notion de sclérose fasciculaire, qu'il décrit pour la première fois, sur laquelle il va insister à de nombreuses reprises et distinguer de la sclérose en plaques (Charcot, 1874 ; Charcot et Gombault, 1875).

Grâce au remarquable travail de Cruveilhier (1853), Charcot associe très vite l'atrophie musculaire observée chez les patients à l'atteinte des motoneurones de la corne antérieure. Dès 1869, il publie avec Joffroy (Charcot et Joffroy, 1869), deux cas d'atrophie musculaire progressive qui conduisent en fait à la formalisation de la sclérose latérale amyotrophique. Ce n'est que vers 1870 (Charcot, 1870) qu'il rattache à la SLA une entité anatomo-clinique reconnue dès 1859 par Duménil (Duménil, 1859), « la paralysie musculaire progressive de la langue, du voile du palais et des lèvres » qui deviendra la paralysie labio-glosso-pharyngée.

Les successeurs de Charcot, et notamment F.Raymond (Raymond et Cestan, 1905), vont contribuer à sursimplifier le concept de SLA et à n'en retenir que l'association pure et exclusive d'une atteinte des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière et/ou du bulbe (motoneurone inférieure (MNI)) et des motoneurones du cortex moteur (motoneurone supérieur ou neurone moteur central (NMC)). L'atteinte des motoneurones corticaux serait seule responsable de la sclérose fasciculaire, alors que dans toutes ses publications, autant avec Gombault (Charcot et Gombault, 1875) qu'avec P.Marie (Charcot et Marie, 1885), Charcot insistera toujours sur l'atteinte large des cordons latéraux et sur la constance de l'atteinte des voies propriospinales.

Par ailleurs, ce n'est qu'abusivement et par simplification que la contracture, symptôme cardinal de la maladie pour Charcot, est assimilée avec la spasticité pyramidale. Quoi qu'il en soit, cette simplification se retrouvera dans la définition clinique des Critères d'El Escorial (Brooks, 1994), donnant pour définition de la SLA celle d'une maladie caractérisée par des symptômes et signes cliniques d'atteinte du MNI, des symptômes et signes cliniques d'atteinte du NMC et une aggravation progressive.

Autour du concept de SLA vont aussi se développer d'autres concepts cliniques associés. L'atteinte pure des cordons latéraux de la moelle, reconnue par Erb en 1875, est isolée sous les termes de sclérose latérale primitive et reste peu discutée (Le Forestier et al., 2000). En revanche, l'atteinte pure des moto-neurones de la corne antérieure va soulever des querelles terminologiques notables. Souvent encore dénommée atrophie musculaire progressive, elle a été transitoirement dénommée poliomyélite antérieure chronique et se retrouve récemment sous le vocable de *lower motor neuron syndrom*.

II.1. Aspects cliniques de la SLA

II.1.1. Les signes de début

II.1.1.1. Formes à début spinal

Le déficit moteur d'un membre est le plus fréquent, représentant environ 70% des cas. Il peut être bilatéral, mais reste alors asymétrique. Le membre supérieur est atteint un peu plus souvent que le membre inférieur. L'atteinte de la partie distale du membre est plus fréquente, se manifestant par un déficit des gestes fins de la main ou un steppage. Moins souvent, c'est l'atrophie musculaire qui est le signe d'appel, surtout à la main. Les crampes musculaires constituent un signe important évocateur et précoce. Elles s'associent le plus souvent à un déficit moteur, mais peuvent être révélatrices de la maladie dans près de 10% des cas. Elles attirent l'attention par leur survenue récente et leur diffusion. Elles surviennent soit au repos, en particulier la nuit, soit lors de la contraction ou l'étirement musculaire.

II.1.1.2. Formes à début bulbaire

Le début peut se produire aussi dans les muscles d'innervation bulbaire. Il est alors marqué par une dysarthrie, une modification de la voix ou des troubles de la déglutition, comme une sensation d'arrêt du bol alimentaire. Cette forme de présentation est observée dans 20% des cas environ.

II.1.1.3. Autres formes initiales

Beaucoup plus rarement, les patients commencent à se plaindre d'une raideur des membres inférieurs à la marche, liée à une spasticité. De même, une

dyspnée d'effort, par atteinte précoce des muscles respiratoires, est une circonstance révélatrice rare mais possible.

II.1.2. Les signes d'examen

Ils correspondent aux 2 grands syndromes :

- le syndrome neurogène périphérique : atteinte des neurones moteurs périphériques définissant avec, suivant le siège de l'atteinte, une localisation aux membres ou à l'étage bulbaire
- le syndrome pyramidal : atteinte des faisceaux cortico-bulbaires et cortico-spinales

II.1.2.1. Le syndrome neurogène périphérique

Le déficit moteur est associé à une atrophie musculaire qui peut être marquée. Il n'y a pas de systématisation évoquant une atteinte d'un tronc nerveux ou d'une racine. L'évolution se fait avec une extension progressive de proche en proche, « en tache d'huile ». On peut ainsi obtenir en cours d'évolution une atrophie globale de la main (« main de singe »), puis l'atrophie d'un membre (forme monomélique), puis le déficit se bilatéralise et se généralise ensuite.

Les fasciculations représentent un signe très évocateur, surtout si elles diffusent dans des territoires non encore déficitaires cliniquement. Elles doivent être différenciées des fasciculations dites « bénignes » des sujets anxieux, qui restent limitées à un territoire. Elles s'associent souvent aux crampes. L'atteinte des noyaux moteurs bulbaires est marquée par des troubles de la parole mêlant une dysphonie et une dysarthrie : voix éteinte ou nasonnée, mal articulée, qui devient incompréhensible. La langue est atrophique et parcourue des fasciculations. Les troubles de la déglutition sont responsables d'une stase

salivaire gênante, puis d'une dysphagie qui, lorsqu'elle s'aggrave, provoque un rejet des liquides par le nez et un risque de fausses routes quelques fois fatales.

II.1.2.2. Le syndrome pyramidal

Les réflexes tendineux sont vifs et polycinétiques dans les territoires non amyotrophiés. Ils sont conservés à un stade tardif dans des territoires atrophiques. L'hypertonie est plus rare pouvant conduire à une marche raide de type spastique. Le signe de Babinski est inconstant, même en présence d'un syndrome pyramidal par ailleurs franc. A l'étage bulbaire, l'atteinte centrale est marquée par un rire et pleurer spasmodique pseudo-bulbaire et un réflexe massétérin vif.

II.1.3. Les signes négatifs

Ils sont aussi importants que les précédents, car la présence de l'un d'eux contribue, sauf exceptions, à réfuter le diagnostic de SLA.

- Les troubles sensitifs : la SLA est classiquement une maladie motrice pure. On ne parle pas ici des quelques paresthésies ou des douleurs se produisant en cours d'évolution et probablement secondaires au déficit moteur. Rappelons que les crampes douloureuses doivent être considérées comme un symptôme moteur.
- Les troubles sphinctériens
- Les troubles neurovégétatifs
- Les troubles oculomoteurs
- Les troubles démentiels

Il n'y a habituellement pas de détérioration intellectuelle franche, en dehors des formes particulières associant une SLA à une démence fronto-temporale.

II.1.4. Evolution

Quelle que soit la topographie initiale du déficit, la faiblesse musculaire va s'aggraver inexorablement et toucher de manière rapide l'ensemble des groupes musculaires. Elle va être à l'origine d'une tétraparésie avec grabatation et dépendance absolue. L'association d'un syndrome bulbaire et pseudo-bulbaire est à l'origine de troubles de la phonation et de la déglutition. Le patient devient donc complètement dépendant pour les activités de la vie quotidienne alors que ses fonctions intellectuelles sont préservées, en dehors d'un syndrome dyséxecutif. L'atteinte des muscles respiratoires est liée au pronostic avec une installation plus ou moins rapide d'un syndrome restrictif pulmonaire.

II.1.5. Le diagnostic

Le diagnostic est clinique et il est basé sur la reconnaissance des signes et symptômes d'atteinte des neurones moteurs centraux (NMC) et périphériques (MNP), appelés respectivement premier et deuxième motoneurones (Figure 1). Il a paru nécessaire d'utiliser des critères rigoureux dans le cadre des essais thérapeutiques. En 1990, s'est tenue la réunion de la Fédération Mondiale de Neurologie en Espagne, à El Escorial, afin de réfléchir sur des critères consensuels qui facilitent l'inclusion des patients dans les essais thérapeutiques (Brooks, 1994). Ces critères ont été révisés en 1998 à Airlie House, Virginia (USA) (Brooks et al., 2000), en incluant un diagnostic de forme probable sur des critères électromyographiques.

II.1.5.1. Critères diagnostiques d'El Escorial

Le diagnostic de SLA requiert la présence de :

- signes d'atteinte du neurone moteur inférieur (MNP) détectés par l'examen clinique, électrophysiologique ou neuropathologique
- signes d'atteinte du neurone moteur supérieur (NMC) détectés par l'examen clinique
- extension progressive des signes d'une région à une autre

Le diagnostic de SLA est donc:

- **Certain** s'il existe : des signes d'atteinte des MNP et NMC dans la région bulbaire et dans deux régions spinales ou bien des signes d'atteinte des MNP et NMC dans 3 régions spinales.
- **Probable** s'il existe : des signes d'atteinte des MNP et NMC dans au moins 2 régions ; bien que ces régions puissent être différentes, des signes d'atteinte des NMC doivent être au-dessus des signes d'atteinte des MNP.
- **Possible** s'il existe : des signes d'atteinte des MNP et NMC dans une seule région ou bien des signes d'atteinte des NMC dans 2 régions ou plus ou encore des signes d'atteintes des MNP rostrales par rapport aux signes d'atteinte des NMC.
- **Suspect** s'il existe : des signes d'atteinte de MNP dans 2 régions ou plus.

II.1.5.2. Les examens paracliniques

Il n'existe pas de marqueur spécifique permettant de confirmer le diagnostic clinique; seul l'électromyogramme (EMG) joue un rôle équivalent à la clinique (Behnia et al., 1991). Il montre des signes de dénervation dans les muscles cliniquement atteints mais surtout indemnes, et indique l'absence de systématisation au territoire d'un nerf ou d'une racine. Les vitesses de conduction motrice sont normales au stade précoce mais peuvent être

légèrement diminuées lorsque la réponse musculaire a une amplitude très réduite.

Les autres examens (biologiques, imagerie, l'étude du liquide céphalo-rachidien, biopsie neuromusculaire, etc.) ne sont réalisés que pour éliminer les diagnostics différentiels.

II.1.6. Physiopathogénie

La cause exacte de la SLA restant inconnue, la physiopathologie de la SLA repose aujourd'hui sur des hypothèses issues de l'étude des modèles animaux de souris mutées (mutation du gène de la superoxyde dismutase 1 (SOD₁) situé sur le chromosome 21). Il est d'ailleurs probable que plusieurs mécanismes puissent agir en commun ou successivement. On retiendra plus particulièrement 4 mécanismes:

- l'excito-toxicité
- le stress oxydatif
- les anomalies mitochondriales
- les anomalies du cytosquelette avec le rôle de neurofilaments

Seule l'hypothèse excito-toxique (principalement due au glutamate) a permis de mettre sur le marché une molécule avec un effet neuroprotecteur, le riluzole (Bensimon et al., 1994). L'hypothèse glutamatergique suppose une accumulation du glutamate dans le SNC mais la cause exacte n'est pas claire. Certains auteurs ont suggéré un déficit en transporteur du glutamate (Rothstein, 1996 ; Shobha et al., 2007 ; Ma et al., 2006).

II.1.7. Evaluation de la progression

L'appréciation de l'état d'un patient à un moment de l'évolution fait appel à des mesures cliniques (échelles fonctionnelles d'évaluation globales ou semi-

globales), voire paracliniques (épreuves fonctionnelles respiratoires et évaluation nutritionnelle). On considère que la symptomatologie déficitaire apparaît lorsque environ 80 % des neurones moteurs sont morts (Sobue et al., 1983). Au stade symptomatique, ces évaluations permettent de suivre l'histoire de la maladie, de documenter les déficits et l'incapacité, d'apprécier l'efficacité des mesures de prise en charge, qu'elles soient médicamenteuses, physiques ou d'accompagnement, et d'en argumenter les bénéfices.

II.1.7.1. Echelles cliniques d'évaluation

Actuellement, l'évaluation des déficits résultant de l'atteinte motrice implique d'apprécier la déficience (mesure du changement de force développée et de l'aptitude fonctionnelle à l'exécution du mouvement) et l'incapacité ou l'invalidité qui en découle. De nombreuses techniques d'évaluation ou de mesure ont été proposées dans la SLA, susceptibles d'analyser ou de documenter l'état des fonctions motrices et leurs conséquences dans la vie quotidienne. On distingue deux grands groupes de techniques : les échelles globales et les test d'évaluation clinique de la force musculaire. Seules, sont rapportées les échelles utilisées en pratique clinique quotidienne et dans les essais thérapeutiques.

- *ALS Functional Rating Scale (ALS-FRS)* : Cette échelle globale apprécie l'atteinte bulbaire (parole, salivation, déglutition), l'atteinte fonctionnelle des membres (écriture, habillage, hygiène, marche) et les fonctions ventilatoires. Elle comporte dix items (annexe 1), chacun gradué de 4 (normal) à 0 (perte totale de la fonction). Son score s'étend donc de 40 (fonction normale) à 0 (incapable de réaliser les fonctions testées). Cette échelle n'est pas basée sur l'observation du patient par l'évaluateur. On attend des réponses à des questions. Cette échelle simple et facile à réaliser a été validée et utilisée

pour la première fois dans les essais thérapeutiques avec le CNTF (*Ciliary Neuro Trophic Factor*) (Brooks et al., 1996). Elle a été modifiée secondairement pour mieux prendre en compte la fonction respiratoire (ALSFRS-R) (Cedarbaum et al., 1999).

- **Testing musculaire manuel (MMT)** : C'est un test d'évaluation clinique de la force musculaire. Développé dans son principe au début du siècle pour étudier les séquelles des poliomyélites, le MMT est actuellement basé sur les travaux du *Medical Research Council* (MRC) (1943) dans l'évaluation et l'indemnisation des blessés de guerre (*Aid to the investigation...*, 1943). Il évalue la capacité des muscles à développer une force contre une résistance (contraction isométrique) et représente l'appréciation la plus directe des capacités de la commande motrice. Les cotations du MMT sont enregistrées en score numérique de 0 (absence d'activité) à 5 (réponse normale) pour chaque muscle évalué. La somme des résultats obtenus pour chaque muscle est néanmoins acceptable quand le nombre des muscles évalués est de 30. Le total est noté sur 150.

II.1.7.2. Exploration de l'état respiratoire

L'insuffisance respiratoire est la cause principale de décès au cours de la SLA (Haverkamp et al., 1995). L'atteinte des muscles respiratoires est responsable d'une insuffisance ventilatoire, puis respiratoire restrictive d'évolution progressive et à peu près linéaire. Cette atteinte est mise en évidence par les explorations spécifiques de la force des muscles respiratoires alors que les performances spirométriques restent normales au début (Schiffman et Belsh, 1993). La surveillance de la fonction respiratoire est essentielle pour proposer une assistance ventilatoire au masque et permet d'anticiper sur la conduite à tenir en cas de décompensation respiratoire.

II.1.7.2.1. Evaluation clinique

La dyspnée d'effort, d'apparition souvent très tardive, voire indétectable en raison du handicap physique, est d'aggravation progressive. A un stade encore plus tardif, elle peut être associée à une orthopnée et à une respiration paradoxale, cette dernière témoignant d'une diminution d'au moins 70% de la force diaphragmatique (Mier-Jedrzejowicz et al., 1988). Il ne faut donc pas attendre la dyspnée de repos pour débiter la prise en charge de ces patients.

Parallèlement, pendant le sommeil, le décubitus, la diminution de la commande respiratoire et la suppression de l'activité des muscles inspiratoires, accessoires lors du sommeil paradoxal (ou REM : *rapid eyes movements*), entraînent la survenue d'événements respiratoires à type d'apnée ou d'hypopnées avec désaturations artérielles et éveils nocturnes. Les apnées peuvent être de nature obstructive ou centrale, avec une répartition variable selon les études. Il en résulte une dyssomnie, une fatigue diurne avec épisodes de somnolence diurne excessive, des troubles de la vigilance, de la mémoire et de l'humeur. Les céphalées matinales inconstantes et tardives sont le témoin d'une hypercapnie nocturne.

II.1.7.2.2. Evaluations fonctionnelles respiratoires

La spirométrie

L'atteinte des muscles respiratoires est habituellement évaluée indirectement en routine par la capacité vitale lente (CVL) ou forcée (CVF), paramètre de référence simple dont la valeur pronostique est largement démontrée (Stambler et al., 1998). La vitesse de décroissance est en moyenne de 3 à 4 % par mois, mais il existe une très importante variabilité interindividuelle (Shiffman et Belsh, 1993). La chute de la CV s'accélère à un stade avancé, et la symptomatologie respiratoire est très fréquente lorsque la CV devient inférieure

à 50% de la valeur théorique. Mais la sensibilité de la spirométrie pour détecter précocement la faiblesse des muscles respiratoires est très médiocre, comme le démontrent plusieurs études mettant en évidence une altération franche de la force inspiratoire chez des patients ayant une CV encore strictement normale (Fitting et al., 1999 ; Chaudri et al., 2000). La mesure des autres volumes pulmonaires a peu d'intérêt pratique dans la SLA. En effet, la capacité pulmonaire total (CPT) est souvent moins altérée que la CV, la faiblesse des muscles expiratoires entraînent une préservation relative de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF).

Explorations non invasives

La mesure de la pression inspiratoire maximale (P_Imax) à la bouche est une mesure simple, beaucoup plus sensible que la spirométrie (Chaudri et al., 2000). La P_Imax a pour inconvénients de nécessiter un effort inspiratoire soutenu peu physiologique et une bonne fermeture de bouche complète autour de l'embout buccal, ce qui est difficile à obtenir en cas d'atteinte bulbaire sévère. Une autre méthode d'évaluation simple et non invasive de la force inspiratoire globale est la mesure de la pression inspiratoire sniff nasale (SNIP), consistant à recueillir à l'aide d'un cathéter muni d'un tampon ou d'un coussinet (Chaudri et al., 2000), occluant une narine (l'autre restant libre), le pic inspiratoire obtenu lors d'un reniflement maximal bref. Fitting et al. (1999) ont montré que la SNIP est facilement réalisable jusqu'à un stade très tardif, alors que la P_Imax n'est plus utilisable.

L'atteinte des muscles expiratoires, et notamment des muscles abdominaux, se traduit cliniquement par une toux inefficace et des infections bronchiques à répétition. Leur force peut être évaluée par la pression expiratoire maximale (P_Emax) à la bouche. C'est une méthode simple, mais il s'agit d'une manœuvre difficile, nécessitant une importante coopération du patient et sous-estime donc la force des muscles expiratoires.

II.1.7.2.3. Gazométrie

L'intérêt essentiel de la gazométrie est de rechercher l'apparition d'une hypoventilation diurne ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg). La gazométrie diurne est très spécifique, mais peu sensible pour la détection de l'atteinte des muscles respiratoires. L'hypercapnie diurne est souvent d'apparition très tardive, alors que la CV est largement inférieure à 50% de la valeur théorique. L'hypercapnie diurne est fortement prédictive de l'existence d'une hypoventilation nocturne, avec d'importantes désaturations, notamment en sommeil paradoxal (Bye et al., 1990). La surveillance de la gazométrie artérielle doit être rapprochée lorsque apparaît une dyspnée ou une restriction patente, ou encore une symptomatologie évocatrice d'une hypoventilation nocturne (céphalées matinales, somnolence diurne). L'hypercapnie diurne constitue un critère formel de mise en route d'une ventilation chez les patients symptomatiques (Consensus conference, 1999).

II.1.7.2.4. Exploration du sommeil

Polysomnographie

La structure du sommeil est fréquemment perturbée par les changements répétés des stades de sommeil et par des éveils secondaires à des troubles respiratoires à type d'apnées obstructives ou centrales ou d'hypopnées. La fragmentation du sommeil peut aussi être liée à des douleurs et à des crampes nocturnes. De même, l'efficacité du sommeil est diminuée, ainsi que la proportion de sommeil lent profond et paradoxal (Perez T et Just N, 2002).

Oxymétrie nocturne

Elle permet de dépister les événements respiratoires (hypopnées, apnées, phases d'hypoventilation). Dans la SLA, les épisodes de désaturation artérielle

sont plus souvent en rapport avec une hypoventilation alvéolaire prolongée qu'avec des événements respiratoires apnéiques. C'est au cours du REM que sont essentiellement observés les épisodes de désaturation, dans la mesure où les mécanismes compensateurs de l'atteinte diaphragmatique impliquant les muscles respiratoires accessoires sont inhibés pendant cette phase de sommeil. En pratique, il est important d'effectuer une exploration du sommeil (au minimum par oxymétrie nocturne) au moindre signe évocateur d'événements respiratoires nocturnes, ou dès l'apparition d'une altération significative de la fonction respiratoire diurne (Perez T et Just N, 2002).

II.1.7.3. Evaluation de l'état nutritionnel

L'évaluation nutritionnelle repose sur plusieurs critères :

L'enquête diététique

Elle est très utile pour connaître le niveau des apports caloriques et protéiques du patient et adapter le support nutritionnel. Elle peut être difficile à obtenir du malade en raison des troubles importants de l'élocution ou parce qu'il a tendance à surestimer ses apports ou à masquer ses difficultés. La famille peut apporter une aide précieuse.

Les critères anthropométriques

Les principaux critères sont le poids, l'index de masse corporelle (IMC), l'épaisseur du pli cutané tricipital et la circonférence musculaire brachiale.

L'impédancemétrie bioélectrique, mono ou multi-fréquences

Il s'agit d'une autre méthode de mesure de la composition corporelle (masse maigre, masse grasse, eau corporelle totale, eau extracellulaire).

II.1.8. Traitement

Il n'existe pas actuellement de traitement curatif de la SLA. La place du traitement symptomatique est essentielle pour le confort du patient et la prise en charge globale implique la mise en œuvre de thérapeutiques médicamenteuses ou non.

II.1.8.1. Une prise en charge globale

II.1.8.1.1. Rééducation kinésithérapique

Elle a pour objectif d'éviter l'aggravation du patient par la pratique d'une activité inadaptée. Ainsi, le patient doit diminuer son activité de façon à limiter le plus possible la sensation de fatigue. D'autres buts sont de prévenir l'algodystrophie et la thrombose veineuse. Le travail de kinésithérapie consiste en une prise en charge musculaire de relaxation et de massages et une mobilisation passive des articulations, sans travail actif et sans électrothérapie. Ce travail de kinésithérapie sera appliqué sur l'ensemble des secteurs déficitaires et au niveau respiratoire avec un drainage systématique pour éviter l'encombrement bronchique.

II.1.8.1.2. Orthophonie

Cette rééducation spécifique de la parole, de la déglutition et de la coordination pneumophonique devra être proposée à tout patient ayant une atteinte bulbaire, qu'il s'agisse d'une atteinte initialement bulbaire ou survenant durant le cours de l'évolution. Elle permettra de conserver plus durablement une phonation efficace ainsi qu'une déglutition satisfaisante, tout en permettant une relaxation.

II.1.8.1.3. La nutrition

La prise en charge nutritionnelle est indispensable pour traiter ou prévenir tout amaigrissement. Cela justifie dans un premier temps une prise en charge nutritionnelle pour adapter les apports. Quand les processus paralytiques seront évolués, le risque de fausses routes devient majeur et la gastrostomie doit être proposée. Elle est mise en place sans complication majeure avant tout amaigrissement important (perte de poids encore inférieure à 10% ou IMC supérieur à 18 kg/m²) et chez des patients conservant une fonction ventilatoire correcte (valeurs de CV > 50% de la valeur théorique).

II.1.8.1.4. Psychologique

Les patients ainsi que leurs familles ont besoin d'un soutien psychologique, étant donnée l'évolutivité de la maladie qui oblige l'ensemble du tissu familial à s'adapter continuellement au handicap du patient.

II.1.8.1.5. Le traitement symptomatique

Il est destiné à traiter les conséquences ou les complications de la maladie. Il sera important d'être réactif pour ne pas laisser s'installer des troubles trop sévères. Nous citerons :

- la stase salivaire, traitée à l'aide d'anti-dépresseurs tricycliques, ou de patches de scopolamine, voire l'injection de toxine botulique au sein des glandes salivaires
- la constipation, à prévenir surtout, par une diététique adaptée
- les douleurs, parfois très invalidantes car insomniantes, justifiant alors l'usage rapide d'antalgiques parfois des opiacés
- la spasticité, traitée par Baclofène ou Dantrolène

- les crampes sont bien calmées par l'Hexaquine® ou, au besoin, par Cordarone®
- le rire et pleurer spasmodique réagit bien en règle aux antidépresseurs, soit tricycliques soit inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

II.1.8.1.6. Prise en charge respiratoire

Le handicap respiratoire va être une des causes essentielles de l'engagement du pronostic vital. Cette atteinte respiratoire justifiera une surveillance régulière ainsi qu'une kinésithérapie respiratoire bien réalisée. Lorsque le handicap respiratoire va devenir significatif, on pourra proposer :

- *Ventilation non invasive*: En pratique, une chute de la CV en dessous de 50% de sa valeur théorique ou hypercapnie diurne, ou désaturation nocturne inférieure à 88% plus de 5 minutes consécutives, chez un patient symptomatique, constitue un critère de ventilation non-invasive (VNI) selon un consensus récent (Consensus Conference, 1999). Le bénéfice sur la survie des patients a été démontré si la VNI est effectuée au minimum durant 4 heures par jour avec un gain de survie supérieur à 1 an (Bach, 2002 ; Aboussouan et al., 2001). Son impact sur la qualité de vie des patients est difficile à évaluer en raison de l'évolution du déficit moteur qui perturbe la qualité de vie globale mais certaines études ont démontré un effet positif (Lyll et al., 2001).
- *Ventilation artificielle avec trachéotomie* : les indications sont rares et imposent une information éclairée du patient et de la personne de confiance. Cette mesure n'empêche pas l'aggravation sur le plan moteur et exige un environnement familial et social.

II.1.8.1.7. Les soins palliatifs

Les soins palliatifs sont à considérer tout au long de la maladie depuis le diagnostic jusqu'à l'accompagnement terminal. Les soins de fin de vie doivent être planifiés en assurant le patient et sa famille qu'ils ne seront pas abandonnés au stade ultime de leur combat (Meininger et Bruneteau, 2004).

II.1.8.2. Le traitement étiologique

Un seul médicament est reconnu efficace dans la SLA, c'est le Riluzole (Rilutek®). C'est une benzothiazole fluorée qui module l'influx calcique secondaire à l'activation des récepteurs au glutamate de type NMDA mais qui également module le canal sodium dépendant de ce récepteur et va augmenter la synthèse de facteurs de croissance par les astrocytes. La posologie est de 100 mg par jour, en 2 prises. La thérapeutique est globalement bien tolérée, avec dans 10 à 20 % des cas des nausées qui vont disparaître assez rapidement. Une surveillance biologique hépatique (TGO et TGP) est nécessaire tous les mois pendant les trois premiers mois, puis peut être espacée. Les études ont montré que les patients bénéficiaient plus du traitement si celui-ci était débuté précocement, d'où la nécessité d'identifier la maladie dès que possible. Le Riluzole prolonge surtout la phase de la maladie pendant laquelle le patient conserve une certaine autonomie. Le traitement avec cette molécule a montré une réduction de la mortalité de 23% à 6 mois et 15% à 12 mois. Le gain de survie est néanmoins peu important, 4 mois en moyenne selon différentes séries (Bensimon et al., 1994 ; Lacomblez et al., 1996 ; Meininger et al., 1997 ; Traynor et al., 2003a).

II.2. Données épidémiologiques de la maladie

La SLA est une affection habituellement sporadique. Les cas familiaux représentent 5 à 10 % du total, avec une hérédité le plus souvent de type autosomique dominante. Les cas familiaux restent peu différents des cas sporadiques sur le plan symptomatique ou évolutif, en dehors des formes récessives de mutations du gène codant pour la superoxyde dismutase (SOD₁). Sur le plan épidémiologique, la SLA a fait l'objet de nombreuses études depuis plusieurs décennies. Elles ont permis de mieux connaître la maladie par l'étude de sa distribution en termes de fréquence (incidence et prévalence), de mortalité, mais aussi son histoire naturelle par l'analyse des différents facteurs influençant son expression clinique et son pronostic. Nous passerons en revue des principales mesures épidémiologiques de la maladie.

II.2.1. Incidence

Il existe trois foyers endémiques de très forte incidence de la SLA dans le Pacifique Ouest. Il s'agit de l'île de Guam, de la péninsule de Kii au Japon et des régions ouest de la Nouvelle-Guinée (Mulder et Kurland, 1987). Une incidence annuelle de 147 nouveaux cas pour 100 000 habitants était rapportée en Nouvelle-Guinée (Gajdusek et Salazar, 1982) et de 55 cas pour 100 000 habitants dans l'île de Guam (Rodgers-Johnson et al., 1986). Il s'agit en fait d'une forme particulière où la SLA est associée à une maladie de Parkinson et/ou une démence, appelé complexe SLA/Parkinson/démence.

En dehors de ces foyers de haute incidence, la répartition géographique de la SLA est à peu près égale dans le monde. Avant la publication des Critères d'El Escorial (Brooks, 1994), l'incidence annuelle dans les différents pays variait de 0.40 au Mexique (Olivares et al., 1972) à 2.4 pour 100 000 habitants en Etats-Unis

et Finlande (Yoshida et al., 1986 ; Murros et Fogelholm, 1983), la moyenne se situant autour de 1.5 pour 100 000 (Tableau 1).

Tableau 1. Incidence de la SLA dans différents pays. Extrait de Couratier et al (2002).

Auteurs	Année	Période	Pays	Taux annuel moyen (/100 000)
Annegers	1991	1985-1988	USA	1,10
Bettoni	1994	1960-1990	Italie	0,98
Bracco	1979	1967-1976	Italie	0,71
Brewis	1966	1955-1961	Angleterre	1,00
Briani	1996	1980-1991	Italie	0,80
Cendrowski	1970	1965	Pologne	0,78
Chazot	1989	1977-1986	France	0,91
Clavelou	1992	1980-1991	France	1,11
De Dominico	1988	1976-1985	Italie	0,61
Forsgren	1983	1969-1989	Suède	1,67
Gajduzek et Salazar	1982	1975-1979	Nouvelle-Guinée	147,00
Giagheddu	1983	1957-1990	Italie	0,68
Granieri	1988	1964-1982	Italie	0,98
Guidetti	1996	1980-1992	Italie	1,50
Gunnarsson	1994	1954-1963	Islande	0,80
Hojer-Petersen	1989	1974-1986	Danemark	1,43
Hubert et Henn	1995	1981-1990	Suisse	0,92
Hudson	1986	1978-1982	Canada	1,63
Jokelainen	1977	1968-1972	Finlande	1,00
Juergens	1980	1925-1977	USA	1,88
Kahana et Zilber	1984	1959-1974	Israël	0,75
Kristensen et Melgaard	1977	1948-1972	Danemark	0,70
Kurland	1973	1925-1964	USA	1,34
Lopez-Vega	1988	1974-1985	Espagne	1,01
Matsumoto	1972	1952-1969	Hawaï	1,04
Murray	1987	1974-1984	Canada	1,95
Murros et Fogelholm	1983	1976-1981	Finlande	2,40
Olivares	1972	1962-1969	Mexique	0,40
Preux	1992	1977-1991	France	1,38
Preux	2000	1994-1996	France	2,5
Rodgers-Johnson	1986	1950-1979	Guam	55,00
Rosatì	1980	1965-1974	Italie	0,64
Scarpa	1988	1976-1986	Italie	0,78
Scottish group	1992	1989	Ecosse	2,24
Tysnes	1991	1978-1988	Norvège	1,60
Yoshida	1986	1925-1984	USA	2,40
Zack	1977	1968-1975	USA	1,20

L'incidence augmente selon l'âge avec un pic compris entre 60 et 75 ans et une incidence moyenne autour de 10.5 pour 100 000 chez les hommes et 7.4 pour 100 000 chez les femmes (Dupré et al., 2005). Cette plus forte incidence chez les

hommes dénote la prédominance masculine généralement rapportée dans les études (sex-ratio=1.5), bien que les données des registres ne semblent pas montrer cette prédominance masculine.

Une augmentation de l'incidence de façon globale a été observée pendant les dernières décennies (Chancellor et Warlow, 1992 ; Roman, 1996 ; Worms, 2001). Cela pourrait être expliqué soit par une meilleure détection des cas, du fait d'une amélioration de la prise en charge de la maladie, soit par un effet direct âge-dépendant, due à une augmentation de la population à risque selon le modèle Gompertzian de mortalité (Neilson et al., 1992 ; Neilson et al., 1994). Pourtant, certaines études n'ont pas confirmé de réelle augmentation et il a été argumenté que ces différences pouvaient être due à des biais de sélection (Armon, 1994).

Les résultats des dernières études prospectives (postérieures à la publication des critères d'El Escorial), estimant l'incidence de la SLA à partir des données des registres où bien de population générale, montrent en général une incidence assez homogène (PARALS, 2001 ; Traynor et al., 1999 ; Logroscino et al., 2005 ; Beghi et al., 2007 ; Vazquez et al., 2008). Dans ces études, les incidences pour la tranche d'âge 45-74 ans, standardisées sur la population des Etats-Unis de 1990, sont montrés dans le tableau 2 (données extraites de Vazquez et al., 2008).

Tableau 2. Incidences standardisées sur la population des US de 1990 pour la tranche d'âge 45-75.

Auteur	Pays	Période	Incidence	IC 95%	M:F ratio
PARALS (2001)	Piemonte, Italie	1995-1996	5.4	4.6-6.3	1.3 :1
Traynor (1999)	Irlande	1995-1997	6.0	5.1-6.9	1.4 :1
Logroscino (2005)	Puglia, Italie	1998-1999	4.1	3.3-4.9	1.6 :1
Beghi (2007)	Lombardy, Italie	1998-2002	4.2	3.4-5.1	1.7 :1
Vazquez (2008)	Uruguay	2002-2003	3.6	2.7-4.5	2 :1

La baisse de l'incidence dans les groupes les plus âgés (après le pic décrit), peut également traduire un sous-diagnostic de la SLA, car le diagnostic dans ces groupes, devient difficile devant la coexistence d'autres pathologies affectant les os ou les articulations, ainsi que des maladies vasculaires ou dégénératives du système nerveux. Néanmoins, même si la plupart des études épidémiologiques identifient un pic d'incidence avec un déclin ensuite, il n'est pas possible d'éliminer complètement la possibilité d'une augmentation âge-dépendante de l'incidence de la SLA.

Dans le contexte de ces travaux de thèse, l'incidence de la SLA a été évaluée aussi bien en Limousin (France) dans la période 1994-1995 (Preux et al. 2000), comme en Uruguay dans la période 2002-2003 (Vazquez et al., 2008). Les 2 études ont utilisé des méthodologies similaires, utilisant plusieurs sources d'information et l'incidence a été estimée par la méthode « capture-recapture » (Hook et Regal, 1995). Les principaux résultats de ces 2 études sont résumés dans le tableau 3. D'après ces observations, même si la période d'évaluation n'est pas coïncidente, on pourrait présumer que l'incidence en Limousin serait plus élevée.

II.2.2. Prévalence

La prévalence de la SLA varie entre 2.6 (Bettoni et al., 1994) et 6.4 cas pour 100 000 habitants (Murros et Fogelholm, 1983), avec une prévalence moyenne estimée à 4 pour 100 000. Le tableau 4 résume les résultats des différentes études.

De même que l'incidence, la prévalence de la SLA subit un pic dans la tranche d'âge 60-75 pour ensuite diminuer. Elle est aussi plus forte chez les hommes que chez les femmes. Ainsi, dans la tranche d'âge de 60 à 75 ans, la prévalence est de 33 pour 100 000 habitants chez les hommes et de 14 pour 100 000 chez les femmes (Dupré et al., 2005).

Tableau 3. Principaux résultats des études de Vazquez et al. (2008) et Preux et al. (2000) réalisées en Uruguay et Limousin respectivement, pour l'estimation de l'incidence de la SLA.

Données à comparer	Uruguay	Limousin
Population	3 241 003	718 731
Période d'étude	2002-2003	1994-1995
Nombre de sources d'information	3	3
Nouveaux cas de SLA		
Observés	89	46
Estimés*	92	70
Incidence annuelle (/100 000 hab)		
Observée (age-standardisée)**	1.37	2.50
Estimée*	1.42	4.90
Sex-ratio (M : F)	2 :1	2 :1
Age moyenne au début (ans)	58.7	63.5

* selon le choix du meilleur modèle dans l'analyse des modèles log-linéaires (Méthode de capture-recapture ; Hook et Regal, 1995). ** Ajustement sur les populations respectives de chaque pays (tenant compte la distribution par tranches d'âges respectives).

M : masculin ; F : féminin

Tableau 4. Prévalence de la SLA dans différents pays.
Extrait de Couratier et al (2002).

Auteurs	Année	Période	Pays	Prévalence (/100000)
Annegers	1991	1989	USA	3,04
Bettoni	1994	1960-1990	Italie	2,50
Brewis	1966	1961	Angleterre	7,00
Cendrowski	1970	1965	Pologne	2,20
Chazot	1989	1986	France	1,76
De Dominico	1988	1976-1985	Italie	2,48
Forsgren	1983	1976-1981	Suède	6,40
Giagheddu	1983	1957-1980	Italie	3,65
Granieri	1988	1981	Italie	3,95
Guidetti	1996	1980-1992	Italie	5,40
Hoyer-Petersen	1989	1980	Danemark	3,40
Hubert et Henn	1995	1981-1990	Suisse	3,88
Hudson	1986	1978-1982	Canada	4,90
Jokelainen	1977	1973	Finlande	3,56
Juergens	1980	1970-1977	USA	5,50
Lopez-Vega	1988	1985	Espagne	3,50
Murros et Fogelholm	1983	1979	Finlande	6,40
Olivares	1972	1962-1969	Mexique	0,80
Preux	1992	1992	France	3,50
Radhakrishnan	1986	1985	Lybie	3,40
Scarpa	1988	1981	Italie	2,35
Tysnes	1991	1978-1988	Norvège	3,67

II.2.3. Facteurs de risque

Afin de mettre au point l'évidence actuelle à propos du rôle des facteurs de risque exogènes évalués jusqu'à présent, une révision systématique de la littérature a été faite. Les résultats de ce travail sont présentés à continuation.

Facteurs environnementaux

Un grand nombre de facteurs environnementaux ont été étudiés, dont les expositions aux métaux lourds, aux pesticides, aux solvants et certaines activités professionnelles en milieu rural.

Exposition aux métaux lourds

Plomb

Il existe une littérature abondante sur le rôle putatif de l'exposition à des métaux lourds. Le plomb a fait l'objet d'une attention particulière, compte tenu de son effet toxique bien documenté sur les neurones moteurs. Les résultats sont néanmoins contradictoires. Deux études n'ont pas mis en évidence de lien entre une exposition chronique au plomb et l'apparition d'une SLA (Deapen et Henderson, 1986 ; Vinceti et al., 1997), alors que plusieurs travaux ont suggéré le contraire (Chancellor et al., 1993 ; Provinciali et Giovagnoli, 1990 ; Armon et al., 1991 ; Kamel et al., 2002 ; Kamel et al., 2005 ; Qureshi et al., 2006). Dans une étude récente, le risque de développer une SLA chez 109 cas par comparaison à 256 contrôles, après une exposition chronique au plomb était multiplié par 1,9 (IC : 1,1-3,3) (Kamel et al, 2002). Ce risque était dose dépendant, multiplié par 1,9 pour chaque $\mu\text{g}/\text{dl}$ de la plombémie et par 2,3 à 3,6 pour chaque doublement de l'estimation de la quantité de plomb stocké dans le tissu osseux. De plus, le risque était proportionnel à la durée de l'exposition (Kamel et al., 2005). Enfin, Qureshi et al. (2006) ont confirmé que l'exposition au plomb était significativement plus rapportée chez les cas que chez les témoins ($p=0.02$). Les principales difficultés de ces études étaient le choix des témoins par comparaison aux cas exposés à une intoxication professionnelle au plomb et surtout les limites des dosages biologiques qui permettent d'affirmer une intoxication chronique. En effet, les

concentrations plasmatiques et urinaires ne reflètent que très imparfaitement une intoxication chronique et la majorité des mesures n'ont pas été réalisées après un traitement chélateur qui pourrait mobiliser vers le secteur plasmatique des quantités de plomb stockées dans les tissus profonds (Pamphlett et al, 2001).

Autres métaux lourds

Les données de la littérature sont également contradictoires pour le mercure et le cuivre. En effet, les taux sériques de mercure chez les patients SLA étaient soit augmentés (Felmus et al., 1976 ; Khare et al., 1990) soit abaissés (Moriwaka et al., 1993). De même, la cuprémie était soit basse (Kapaki et al., 1997) soit normale (Torsdottir et al., 2000).

Des études cas-témoins ont examiné également d'autres métaux comme le fer, le manganèse, le sélénium, et l'aluminium. Des concentrations élevées de fer ont été rapportées dans le cerveau de patients (Kasarskis et al., 1995 ; Yasui et al., 1993), contrastant avec des taux sériques normaux (Nagata et al., 1985) et dans les phanères (Bergomi et al., 2002). Une augmentation de la concentration de manganèse au niveau de la moelle cervicale a été rapportée (Miyata et al., 1983) associée à une augmentation des taux sériques (Kapaki et al., 1997) ou à une diminution (Nagata et al., 1985) avec une concentration normale dans les phanères (Bergomi et al., 2002).

Les résultats pour le sélénium sont également discordants (Nagata et al., 1985 ; Moriwaka et al., 1993). Une cohorte de 5182 résidents de Reggio Emilia (Italie) ayant régulièrement consommé de l'eau potable contaminée par du sélénium a été suivie sur une période de 9 ans. Quatre cas incidents ont été rapportés ce qui correspondait à un rapport d'incidence standardisée de 4,22 (IC : 1,15-10,80) (Vinceti et al., 1996). Cette possible association n'a pu être confirmée dans une étude cas témoin réalisée par les mêmes auteurs (Vinceti et al. 1997). D'autres travaux n'ont pas constaté de modification de la concentration en sélénium dans les phanères (Bergomi et al., 2002). Une augmentation de la concentration en aluminium a été rapportée dans le système nerveux central de 2 patients atteints de SLA (Yasui et al., 1991) et dans le liquide céphalorachidien (Sood et al., 1990) alors que d'autres études n'ont pas retrouvé de modification dans la moelle épinière (Kasarskis et al., 1995) ni dans les phanères

(Bergomi et al., 2002). La toxicité du cadmium serait liée à sa propriété de réduire le taux de la superoxyde dismutase et de majorer l'excitotoxicité induite par le glutamate. Dans une étude cas-témoins, Vinceti et al. (1997) ont retrouvé des taux sanguins de cadmium plus élevés chez les patients ayant une atteinte de la maladie plus sévère. Bar-Sela et al. (2001) ont rapporté un seul cas de SLA apparu chez un homme âgé de 44 ans après 9 ans d'exposition professionnelle au cadmium.

Exposition aux pesticides/herbicides

L'observation d'une augmentation du risque de SLA chez les travailleurs agricoles a conduit à formuler l'hypothèse que certains produits chimiques et en particulier les pesticides, pouvaient jouer un rôle. Les résultats des études publiées sont globalement discordants voire contradictoires. Deux facteurs de risque qui s'intriquent ont en fait été étudiés: l'exposition aux pesticides et le travail agricole. La plupart des études ont analysé séparément ces 2 facteurs. Une association statistiquement significative entre une exposition aux pesticides et la survenue d'une SLA a été mise en évidence dans 4 études. L'étude de Mc Guire et al. (1997) a porté sur 174 cas de SLA, diagnostiqués entre 1990 et 1994 et qui ont été appariés sur l'âge et le sexe avec un groupe de témoins vivant dans la même région de l'état de Washington. Le niveau d'exposition pour les produits chimiques agricoles, dont les engrais et les différents pesticides, était évalué en aveugle par 4 experts hygiénistes industriels. Une association était rapportée pour les patients hommes exposés aux pesticides avec un OR de 2.5 (IC : 1.2-5.1). Le risque était plus élevé pour de forts niveaux d'exposition et en particulier pour les insecticides, mais également pour des durées d'exposition longues de 15 à 20 ans. L'étude de mortalité de Burns et al. a analysé en 2001 une cohorte historique de 1517 employés de sexe masculin qui ont travaillé entre 1945 et 1994 dans une entreprise aux USA fabriquant un herbicide le 2,4-D. Les auteurs ont estimé le taux de mortalité standardisée par rapport à la moyenne nationale et au taux de mortalité des employés de la même compagnie travaillant sur d'autres sites ne fabriquant pas le 2,4-D. Sur cette période, l'analyse des causes de décès dans le groupe exposé était dans 3 cas une SLA pour un total de 330 décès, soit un risque relatif estimé de 3,4 (CI : 1.1-11.1). Les décès par SLA étaient survenus après des durées d'exposition variables comprises

entre 1,3 et 12,5 ans et à des périodes différentes (1947-1949 ; 1950-1951 ; 1968-1986). Deux autres études cas-témoins ont été publiées en 2006. Qureshi et al., ont démontré que les patients atteints de SLA étaient significativement plus exposés aux pesticides que les témoins ($p=0.03$). Morahan et Pamphlett (2006) ont analysé l'exposition globale aux herbicides/pesticides chez 179 patients australiens atteints d'une SLA sporadique *vs.* 179 contrôles appariés sur l'âge, l'ethnie et le sexe. Une association était significative avec un OR de 1,57 (IC : 1.03-2.41). Lorsque les patients étaient exposés aux herbicides/pesticides industriels, l'association avec la SLA était augmentée (OR=5.58 ; CI : 2.07-15.60) et corrélée avec le niveau de l'exposition. Par le contraire, 4 autres études cas-témoins n'ont pas réussi à mettre en évidence d'association (Deapen et Henderson, 1986 ; Granieri et al, 1988 ; Savettieri et al, 1991 ; Gunnarson et al, 1992).

Exposition aux solvants

Douze études ont analysé la possible association entre une exposition aux solvants à usage domestique ou industriel et le risque de SLA. Parmi ces études, 5 ont mis en évidence une association positive. Chio et al (1991) ont retrouvé une proportion significativement plus importante de patients exposés aux solvants dans le groupe des patients SLA ($n = 512$) par comparaison aux témoins ($n = 512$). L'association était considérée comme forte (OR = 15,6, IC : 2,8-87) dans le sous-groupe des patients hommes exposés aux solvants et présentant une prédisposition génétique à développer une SLA (antécédents personnels de maladie thyroïdienne et antécédents familiaux d'autres maladies neurodégénératives) (Gunnarsson et al, 1992). Chancellor et al (1993) ont retrouvé un OR de 3,3 (IC : 1,3-10,0) dans une étude cas témoins à la fois pour les solvants et les produits chimiques. Bien qu'ils n'aient pas trouvé d'association globale dans le groupe des patients SLA ($n = 174$) par comparaison aux témoins ($n = 348$), McGuire et al (1997) ont néanmoins montré, que certains solvants (agents de nettoyage et produits dégraissants) augmentaient le risque chez les femmes (OR = 3,6, IC : 1,8-7,3) tandis que les composés cétoniques ou les alcools augmentaient le risque chez les hommes (OR = 2,6, IC : 1,1-6,1). Une étude cas-témoins récente (Morahan et Pamphlett, 2006) a également confirmé une association (OR = 1,92, IC : 1,26-2,93) plus importante chez les femmes (OR = 2,57) que chez les hommes (OR = 1,85) sans toutefois préciser la

nature du solvant ou de l'agent chimique. Au contraire des études sus-citées, 7 études n'ont pas réussi à mettre en évidence d'association (Kondo et Tsubaki, 1981, Deapen et Henderson, 1986, Granieri et al, 1988, Savettieri et al, 1991, Strickland et al, 1996a, Park et al, 2005, Qureshi et al, 2006).

Facteurs traumatiques

Il existe une littérature abondante sur le rôle des antécédents de traumatisme corporel qu'ils soient associés ou non à des fractures. Dès 1981, Kondo et Tsubaki (1981) ont retrouvé dans 2 études cas-témoins une prévalence 2 à 3 fois plus élevée d'antécédents traumatiques chez les patients atteints de SLA. La localisation du traumatisme n'était pas prédictive du siège initial de l'atteinte des motoneurones. Plusieurs études cas-témoins ont confirmé ces résultats (Granieri et al, 1988 ; Provinciali et Giovagnoli, 1990 ; Chio et al, 1991). L'étude cas-témoins de Deapen et Henderson (1986) est une des seules à avoir montré chez 518 patients atteints de SLA que les antécédents de facteurs traumatiques étaient un facteur de risque de SLA quand le traumatisme était associé à une perte de connaissance (OR = 1,6, IC : 1,0-2,4). Curieusement, le risque était inversement corrélé à la durée de la perte de connaissance. Les antécédents de traumatismes avec fractures étaient également observés plus fréquemment dans une autre étude cas-témoins (OR = 1,3, IC : 0,7-2,5), avec le risque le plus élevé pour des antécédents traumatiques datant de plus de 5 ans avant le début des premiers symptômes de la SLA (OR = 15, IC : 3,3-6,54) alors que les antécédents de traumatismes bénins sans fracture ne modifiaient pas ce risque (Chancellor et al, 1993). D'autres travaux avaient par ailleurs montré une association significative entre un antécédent de traumatisme crânien sévère (OR = 5,3, Strickland et al, 1996b) ou du rachis cervical et la SLA (Gallagher et Sanders, 1987). Plus récemment, Piazza et al. (2004) ont relancé l'hypothèse du rôle délétère des traumatismes crâniens bénins répétés chez des sportifs de haut niveau. A l'opposé, 5 études cas témoins (Savettieri et al, 1991 ; Armon et al, 1991 ; Cruz et al, 1999 ; Valenti et al, 2005 ; Qureshi et al, 2006) et 2 revues de la littérature (Kurland et al, 1992 ; Armon, 2003) n'ont pas identifié les antécédents de traumatismes et d'interventions chirurgicales comme un facteur de risque de la SLA.

Electrocution

La première observation de maladie du motoneurone apparue après une électrocution a été rapportée en 1906 chez un jeune enfant âgé de 6 ans (Hoel, 1906). Par la suite plusieurs cas cliniques ont été décrits dans la littérature. En particulier, Farrell et Starr (1968) ont décrit une SLA apparue chez un patient âgé de 67 ans électrocuté au membre supérieur droit par une ligne haute tension de 18 000 volts. Après le choc électrique, il avait ressenti une douleur immédiate dans la main droite (site d'entrée) et dans le pied gauche (point de sortie). Deux ans plus tard, il développait une faiblesse du membre inférieur gauche en rapport avec une atteinte clinique du motoneurone périphérique qui restait lentement évolutive. Panse (1975) rapportait 17 cas publiés dans la littérature et un cas personnel de maladie du motoneurone. Le délai entre le choc électrique et l'apparition des premiers symptômes moteurs était en moyenne de quelques mois. Tous les patients présentaient une amyotrophie avec une atteinte inconstante du neurone moteur central, voire dans quelques cas des signes atypiques tels que des troubles sensitifs ou vésicosphinctériens. Une amélioration clinique était décrite chez 4 de ces patients. Sirdofsky et Rollin (1991) ont rapporté une observation clinique d'un patient âgé de 42 ans électrocuté à 110 volts avec un point d'entrée au niveau du bras gauche et un point de sortie à la jambe gauche. Trois mois après, l'examen clinique montrait une faiblesse musculaire avec une amyotrophie et des fasciculations du membre supérieur gauche et des signes d'atteinte du neurone moteur central. L'examen électroneuromyographique confirmait l'existence d'une dénervation du membre supérieur gauche. Le patient décédait après une période de 33 mois après l'électrocution. Les IRM du cordon médullaire montraient une atrophie de la moelle cervicale. Une autopsie confirma le diagnostic de SLA. Gallagher et Talbert (1991) ont également rapporté 17 cas de maladie du motoneurone après une électrocution. Il s'agissait d'hommes jeunes âgés de moins de 45 ans. Pour 12 patients, le délai d'apparition était retardé de plusieurs dizaines d'années. Le siège initial de la SLA était la main dans 8 cas, un membre inférieur dans 7 cas, l'épaule dans 1 cas et à la fois un membre supérieur et inférieur dans 1 cas. A partir de ces observations cliniques, plusieurs études cas-témoins ont analysé les antécédents d'électrocution apparue à la fois en milieu domestique et professionnel. La première (Gawel et al, 1983) ont

comparé 63 cas de SLA à 61 témoins et ont trouvé une plus forte incidence d'antécédents d'électrocution chez les cas. Par la suite 4 études cas témoins ont confirmé ces résultats. Deapen et Henderson (1986) ont trouvé une association entre la SLA et une exposition électrique professionnelle (OR = 3,8 ; IC : 1,4-13,0) mais aussi avec un antécédent d'électrocution avec perte de connaissance (OR = 2,8 ; IC : 1,0-9,9). Gunnarsson et al (1992) ont montré que les électriciens présentaient un risque accru de développer une SLA (OR = 6,7 ; IC : 1,0-32,1). Savitz et al (1998) ont confirmé ce facteur de risque de 2 à 5 fois plus élevé par comparaison aux autres catégories professionnelles, de même que Noonan et al en 2002 (OR = 2,30 ; IC : 1,29-4,09). Par opposition, 4 études cas-témoins n'ont pas retrouvé d'association significative (Kondo et Tsubaki, 1981 ; Strickland et al, 1996a ; Cruz et al, 1999).

Modes de vie et risque de SLA

Travail agricole

Trois études cas-témoins (Granieri et al, 1988 ; Chio et al, 1991 ; Gunnarson et al, 1991) et 2 études de cohorte historique (Gunnarson et al, 1996 ; Govoni et al, 2005) ont rapporté une association statistiquement significative entre le fait d'avoir travaillé dans l'agriculture et la survenue d'une SLA. A l'opposé, 3 études n'ont pas retrouvé d'association (Buckley et al, 1983 ; Holloway et Mitchell, 1986; Strickland et al, 1996a). Plusieurs facteurs de risque potentiels peuvent être rattachés au travail agricole comme une exposition anormale aux pesticides voire à d'autres produits chimiques comme les fertilisants mais également l'existence d'une activité physique intense voire l'exposition à des traumatismes.

Activité physique

Il a été suggéré que des niveaux élevés d'activité physique contribueraient à l'apparition de la SLA en soumettant au stress oxydant des motoneurones déjà vulnérables. Les résultats des études épidémiologiques sont néanmoins contradictoires. Dans une étude cas-témoins récente (209 cas vs 254 contrôles) il n'a pas été retrouvée d'association entre la SLA et l'activité physique évaluée de manière globale et en prenant en compte toutes les activités physiques professionnelles et de

loisirs (Veldink et al, 2005). Un effet cumulatif des activités physiques de loisirs avant l'âge de 25 ans, voire des activités exercées pendant la décade précédant les premiers symptômes, serait associé à un âge de début plus précoce de la SLA. Une analyse systématique de la littérature a été faite selon la classification proposée par Armon (2003) qui propose de classer en 5 niveaux de preuve scientifique les études étiologiques, du niveau I le plus élevé au niveau V le plus faible. Nous avons recensé 24 études entre 1966 et 2003 (Breland et Currier, 1967 ; Cendrowski et al., 1970 ; Felmus et al., 1976 ; Palo et Jokelainen, 1977 ; Rosati et al., 1977 ; Bracco et al., 1979 ; Kurtzke et Beebe, 1980 ; Pierce-Ruhland et Patten, 1981 ; Granieri et al., 1983 ; Roelofs-Iverson et al., 1984 ; Gunnarsson et Palm, 1984 ; Currier et Conwill, 1988 ; Granieri et al., 1988 ; Provinciali et Giovagnoli, 1990 ; Armon et al., 1991 ; Savattieri et al., 1991 ; Gregoire et Serratrice, 1991 ; Gunnarsson et al., 1992 ; Chancellor et al., 1993 ; Strickland et al., 1996b ; Saha et al., 1997 ; Vinceti et al., 1997 ; Longstreth et al., 1998 ; Scarneas et al., 2002). La moitié de ces études rapportaient une association possible (Breland et Currier, 1967 ; Palo et Jokelainen, 1977 ; Rosati et al., 1977 ; Bracco et al., 1979 ; Granieri et al., 1983 ; Roelofs-Iverson et al., 1984 ; Gunnarsson et Palm, 1984 ; Granieri et al., 1988 ; Gregoire et Serratrice, 1991 ; Chancellor et al., 1993 ; Strickland et al., 1996b ; Scarneas et al., 2002). La seule étude classée de niveau II était négative (Longstreth et al, 1998), les autres études étant de niveau inférieur. Après 2003, 5 études ont été publiées. Une étude descriptive a étudié l'incidence de la SLA chez 24 000 footballeurs professionnels en Italie ayant pratiqué entre 1960 et 1996. Trente-trois cas de SLA ont été rapportés, soit une incidence de 3,8 cas pour 100 000 et par an (Piazza et al, 2004). Les hypothèses émises reprenaient le rôle des traumatismes crâniens répétés et le niveau d'activité physique. Belli et Vanacore (2005) ont rapporté un excès de mortalité par SLA dans le même de groupes de footballeurs (8 décès observés *vs.* 0,69 attendu). Les auteurs ont soulevé l'hypothèse que l'utilisation de substances alimentaires voire de produits dopants pourrait interférer avec les processus pathogéniques de la SLA. Chio et al (2005) ont trouvé une incidence de 3,64 cas pour 100 000 et par an sur une cohorte de 7325 footballeurs professionnels italiens ayant pratiqué entre 1970 et 2001. Le taux d'incidence attendu aurait dû être de 0,56 cas pour 100 000 et par an ce qui fait un risque 6 fois plus élevé chez les footballeurs. En dehors du contexte de la pratique

du football, les 3 études cas-témoins les plus récentes n'ont pas mis en évidence d'association. (Valenti et al, 2005 ; Veldink et al, 2005 ; Qureshi et al., 2006). Les arguments apportés par Veldink et al. pour expliquer la discordance des résultats des études publiées sont l'existence de biais de mesure comme l'évaluation indirecte du niveau d'activité physique par le seul niveau socio-professionnel et de différences méthodologiques entre les études (absence de groupe contrôle, analyse statistique non ajustée..). En faveur de cet argument, toutes les études positives ont été classées de niveau III ou inférieur.

Activités militaires

Deux études récentes (Haley, 2003 ; Horner et al, 2003) ont étudié le rôle des activités militaires à partir de la constatation d'une plus forte incidence de SLA parmi les vétérans de la Guerre du golfe. Ces anciens soldats ont développé une SLA surtout avant l'âge de 45 ans. Parmi les facteurs de risque potentiels, il a été évoqué une exposition à des organophosphorés ou à des agents chimiques et des vaccinations multiples avec des vaccins contenant du mercure. Néanmoins ces études ont fait l'objet de controverses qui portaient sur le faible nombre de cas incidents et sur les difficultés méthodologiques touchant le recueil des cas et l'exactitude de l'âge de début (Rose, 2003). En dehors du contexte de la guerre du Golfe, Weisskopf et al (2005) ont évalué le service militaire comme facteur de risque à partir d'une large cohorte de 500 000 hommes entre 1989 et 1998 au cours d'une campagne de prévention du cancer. La mortalité par SLA était plus importante dans le groupe des hommes ayant fait leur service militaire (217 décès pour 281 874) par comparaison avec ceux qui ne l'ont pas fait (63 décès pour 126 414). Le risque relatif ajusté sur l'âge et la consommation de tabac était de 1,58 (IC : 1,14-2,19). Beghi et Morrison (2005) ont critiqué la méthodologie de cette dernière étude et avancent l'idée que d'une part le service militaire est un facteur de risque peu probable de SLA et que d'autre part les expositions environnementales à des toxiques au cours de la guerre du Golfe auraient joué un faible rôle.

Consommation de tabac et alcool

Sept études cas-témoins ont analysé la consommation de tabac comme facteur de risque de SLA (Qureshi et al, 2006 ; Fang et al, 2006 ; Veldink et al, 2005; Weisskopf et al, 2004 ; Nelson et al, 2000; Kamel et al, 1999 ; Kondo et Tsubaki, 1981). Le fait de n'avoir jamais fumé apparaît être un facteur de risque dans 2 études. Après ajustement sur l'âge, le sexe, le lieu de résidence et le niveau éducatif, Kamel et al (1999) ont ainsi trouvé que ce risque était multiplié par 1,7 (IC : 1,0-2,8). Le tabac pourrait être protecteur. En effet, le risque de développer une SLA était plus faible pour les anciens fumeurs par comparaison avec ceux qui n'avaient jamais fumé (respectivement OR = 1,5 versus 2,0) (Nelson et al, 2000). De plus, le risque de décès par SLA chez les patients fumeurs était significativement diminué chez les hommes (RR = 0,69 ; IC : 0,49-0,99) par comparaison aux non fumeurs (Weisskopf et al, 2004). Par contre, les résultats apparaissent plus contradictoires quand les patients poursuivaient une intoxication tabagique. En effet, Nelson et al (2000) ont retrouvé un risque multiplié par 3,5 avec un effet-dose corrélé au nombre de cigarettes ($p = 0,001$) et à la durée de l'intoxication ($p = 0,001$) tout comme Veldink et al (2005) avec un risque de 1,8. A l'opposé, 3 études n'ont pas retrouvé d'association (Kondo et Tsubaki, 1981 ; Qureshi et al, 2006 ; Fang et al, 2006). Une seule étude cas-témoins a montré un effet protecteur d'une consommation modérée d'alcool avec un OR à 0,6 (IC : 0,3-0,9) (Veldink et al, 2005). A l'opposé 3 études plus anciennes n'ont pas retrouvé d'association (Kondo et Tsubaki, 1981 ; Kamel et al, 1999 ; Nelson et al, 2000). Kamel et al. ont montré que l'ajustement sur la consommation d'alcool ne modifiait pas le rôle de la consommation de tabac (1999).

Habitudes alimentaires et prise d'antioxydants

De façon récente, plusieurs travaux ont suggéré que certaines habitudes alimentaires prémorbides pouvaient modifier le risque de développer une SLA. Les études publiées ont analysé l'effet d'une alimentation riche en graisses ou en fibres, voire l'effet plus spécifique de la composition alimentaire en glutamate, en calcium et en magnésium, en vitamine C et E ou en acides gras polyinsaturés. Tous ces composants de l'alimentation pourraient agir sur plusieurs voies physiopathologiques de la SLA, telles que l'excitotoxicité et le stress oxydant. Nelson et al (2000) ont montré qu'un régime riche

en graisses augmentait le risque de SLA (OR=2,7 ; IC : 0,9-6,0) tandis qu'un régime riche en fibres réduirait ce risque (OR=0,3 ; IC : 0,1-0,7). Les mêmes auteurs ont trouvé que la prise de glutamate multipliait le risque de SLA par 3,2 (IC : 1,2-8,0) alors que les vitamines antioxydantes contenues dans les aliments ou les suppléments ne le modifiaient pas. A l'aide d'un questionnaire d'habitudes alimentaires administré entre 1993 et 1996 à 107 patients atteints de SLA, Longnecker et al (2000), ont montré que la concentration en calcium alimentaire n'influait pas le risque de SLA et suggéraient un faible effet protecteur de la concentration en magnésium. Un travail récent a mis en évidence un rôle protecteur important de la consommation en acides gras polyinsaturés et en vitamine E, avec une réduction synergique du risque de 50 à 60 % (Veldink et al, 2006). Une prise alimentaire régulière en vitamine E pendant une période supérieure à 10 ans avant le début des premiers symptômes réduirait le risque de décès par SLA (RR=0,38 ; IC : 0,16-0,92) (Ascherio et al, 2005). Au contraire, la consommation de flavonols, de lycopène, de vitamine B2, de glutamate, de calcium ou de phytoestrogènes ne changeait pas le risque de SLA (Veldink et al, 2006). Les auteurs soulignent qu'une étude en population est en cours pour confirmer ces résultats. De même, 2 études ont montré que la consommation de vitamine C n'influait pas ce risque (Ascherio et al, 2005, Veldink et al, 2006).

Référence de la publication:

Gil J, Funalot B, Torny F, Lacoste M, Couratier P. Exogenous risk factors in sporadic ALS: a review of the literature. Revue Neurologique (Paris) 2007;163:1021-30.

II.2.4. Mortalité

La mortalité de la SLA est remarquablement homogène dans tous les pays. Elle varie, selon les études, entre 0.5 (Scarpa et al., 1988) et 1.9 pour 100 000 habitants par an (Gunnarsson et al., 1990), la moyenne étant estimée à 0.8 patients décédés pour 100 000 habitants. Depuis quelques années, de nombreux

auteurs ont retrouvé une augmentation de ces taux dans les pays occidentaux (Annegers et al., 1991 ; Seljeseth et al., 2000). Une des hypothèses formulées par les auteurs est l'expression de la maladie chez des patients survivants d'affections cardio-vasculaires autrefois létales. Le tableau 5 résume les résultats des différentes études. La plupart des études épidémiologiques cherchant à estimer la mortalité due à la SLA sur une période déterminée ont utilisé les certificats de décès, incluant les cas où le code « SLA/maladie de la motoneurone » apparaissait.

Tableau 5. Mortalité de la SLA dans différents pays.
Extrait de Couratier et al (2002).

Auteurs	Année	Période	Pays	Taux annuel moyen (/100 000)
Annegers	1991	1980-1988	USA	0,94
Bharucha	1983	1973-1978	USA	0,90
Buckley	1983	1959-1979	Pays de Galles	1,35
Cendrowski	1970	1965	Pologne	0,13
Durleman et Alperovitch	1989	1968-1982	France	1,15
Granieri	1988	1964-1982	Italie	0,83
Guidetti	1996	1980-1992	Italie	1,30
Gunnarsson	1990	1961-1985	Suède	1,90
Holloway et Emery	1982	1968-1977	Ecosse	1,60
Hudson	1986	1978-1982	Canada	1,52
Imaizumi	1986	1986	Japon	0,55
Jokelainen	1977	1963-1982	Finlande	1,54
Leone	1987	1973-1978	USA	1,20
Olivares	1972	1962-1969	Mexique	0,28
Scarpa	1988	1976-1986	Italie	0,55

II.2.5. Histoire naturelle

L'âge moyen de début varie, selon les études, autour de 60 ans. Il diffère selon le siège initial de l'atteinte. Les formes débutant par une atteinte clinique bulbaire sont en moyenne plus tardives de 4 à 5 ans que les formes dites à début spinal. Il existe néanmoins une très grande hétérogénéité. Des formes à début précoce (30 ans), voire juvéniles, sont possibles, imposant la recherche d'un

facteur familial. Les formes tardives, après 80 ans, sont considérées comme rares, mais pourraient être sous-diagnostiquées, du fait de pathologies cérébrales concomitantes. Il existe une prédominance masculine définie par un sex-ratio autour de 1.5, comme il a été déjà dit auparavant. Cette différence selon le sexe n'a pas été encore attribuée à aucun facteur en particulier.

L'évolution de la maladie vers la mort est progressive dans des délais extrêmement variables et le mécanisme final responsable du décès est mal connu. Plutôt que de considérer qu'il existe pour tous les patients un délai évolutif moyen, il semble plus utile, à la lumière des données obtenues lors des études épidémiologiques et des essais thérapeutiques, de considérer qu'il existe au moins trois, probablement quatre, profils évolutifs. Il existe des patients à très haut risque (environ 25%) dont la médiane de survie se situe à 6 mois environ, des patients à haut risque (environ 25%) dont le délai médian se situe à 12 mois environ, et le reste des patients pour lesquels il est très difficile de déterminer clairement un délai évolutif moyen au-delà des 2 ans de suivi : 10-20% des cas ont une survie de plus de 10 ans d'évolution et 7% des patients une survie encore supérieure. Cette variabilité évolutive implique de rechercher les facteurs pronostiques.

II.2.6. Facteurs pronostiques

La recherche de facteurs pronostiques associés à la SLA a fait l'objet de nombreuses études. La plupart des recherches s'accordent pour définir deux facteurs pronostiques essentiels influençant la survie des patients, à savoir un âge de début tardif et une atteinte bulbaire initiale (Christensen et al., 1990 ; Norris et al., 1993 ; Lee et al., 1995 ; Preux et al., 1996 ; Louwerse et al., 1997 ; Chio et al., 2002 ; Del Aguila et al., 2003 ; Czaplinski et al., 2006 ; Zoccolella et al., 2008). La majorité des travaux affirment que ces deux facteurs sont indépendants, c'est-à-dire qu'ils prédisent individuellement la durée

d'évolution de la maladie. D'autres, n'ont pas pu mettre en évidence cette indépendance, expliquant un pronostic plus sévère des formes bulbaires par un âge de début plus tardif (Norris et al., 1993 ; Eisen et al., 1993). En dehors de ces deux facteurs, le pronostic vital des patients est dominé par la présence d'une atteinte respiratoire sévère (Stambler et al., 1998 ; Haverkamp et al., 1995 ; Schiffman et Belsh, 1993), quel que soit le stade évolutif ou la forme clinique (Gay et al., 1991). Il a été aussi démontré que la survie des patients est corrélée au délai diagnostique (Louwerse et al., 1997) et à la présence d'une dénutrition (Desport et al., 1999). En dehors de ces facteurs, le rôle pronostique des échelles fonctionnelles telles que l'ALSFRS ou le testing analytique est débattue (Magnus T et al., 2002).

D'un autre côté, le besoin d'une prise en charge globale de la maladie a fait appel à des intervenants multiples (médicaux, paramédicaux, sociaux et associatifs), regroupés dans ces dernières années dans des centres dits « Centres experts SLA ». C'est la base de l'approche multidisciplinaire de la prise en charge dont l'impact sur la durée de vie des patients a été montré dans certaines études (Traynor et al., 2003 ; Chio et al., 2006). Néanmoins, une étude récente en Italie, n'a pas réussi à mettre en évidence ce bénéfice en comparant 2 groupes de patients, l'un suivi dans un Centre SLA multidisciplinaire, l'autre suivi dans des Services de Neurologie générale (Zoccolella et al., 2007). Certains auteurs suggèrent aussi, que l'effet bénéfique de la prise en charge dans des Centre référents, pourrait être en réalité un bénéfice « apparent », due à un biais de recrutement, appelé aussi « biais de Berkson » (Sorenson et al., 2007 ; Lee et al., 1995). La source de ce biais, selon Sorenson et al., serait l'effet de confusion entre facteurs pronostiques connus et d'autres encore non identifiés.

Pour terminer, une étude très récente, a cherché à évaluer le rôle des facteurs pronostiques connus sur des mesures d'incapacité fonctionnelle à un moment donné de l'évolution des patients (Beghi et al., 2008). Ces mesures consistaient dans le besoin d'un fauteuil roulant, d'une PGE ou d'une ventilation assistée.

La perte de déambulation a été uniquement associée aux formes de début spinales. Les facteurs prédictifs de la mise en place d'une PGE étaient l'âge avancé, les formes certaines d'El Escorial, et les durées d'évolution courtes. Finalement, la ventilation assistée s'est uniquement associée à des durées d'évolution courtes de la maladie.

Au total, plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés dans les dernières années mais il reste à présent des discordances à propos de leur poids spécifique et de leur distribution entre malades procédant de différentes populations.

II.3. Contexte géographique et démographique des populations SLA

II.3.1. L'Uruguay

L'Uruguay est situé dans la zone tempérée de l'Amérique du Sud, entre les parallèles 30 et 35 de latitude du sud et les méridiens 53 et 58 de longitude ouest (figure 1). L'altitude moyenne est proche de 116 mètres avec un maximum de 513 mètres. La surface du pays est de 176.065 km² et sa population s'élève à 3.241.003 habitants selon le recensement national du 2004 (Instituto Nacional de Estadística, 2004). Le pays est divisé en dix-neuf régions administratives ou municipalités (connues sous le nom de départements) et la population est uniforme quant aux aspects ethniques, culturels et sociaux aussi bien que l'accès sanitaire. Montevideo, sa capitale, située dans l'extrême sud du pays, regroupe plus de la moitié de la population totale.



Figure 1. Situation géographique de l'Uruguay

II.3.2. Le Limousin

Le Limousin est une région de la France centrale dans la partie du nord-ouest du massif Centrale, située entre les parallèles 44° et 46° de latitude nord et entre le 1^{er} et 3^{ème} méridiens de longitude est (figure 2). La surface de la région est de 16.942 km² et sa population était de 710 792 habitants lors du dernier recensement de population (INSEE, 1999). La région est formée de trois départements, Haute-Vienne, Corrèze et Creuse regroupant respectivement 49.8 %, 32.7% et 17.5% de la population régionale. La ville de Limoges, située au centre-ouest de la région, est la capitale régionale et représente un cinquième de la population totale. Le Limousin reste la région de France comportant la plus grande proportion de personnes âgées (29,4 % de personnes âgées de 60 ans ou plus).



Figure 2. Situation du Limousin en France

II.3.3. Comparaison de la structure des populations

Les structures des populations (Uruguay et Limousin) diffèrent. Les distributions des deux populations selon quatre groupes d'âge sont montrées dans la figure 3.

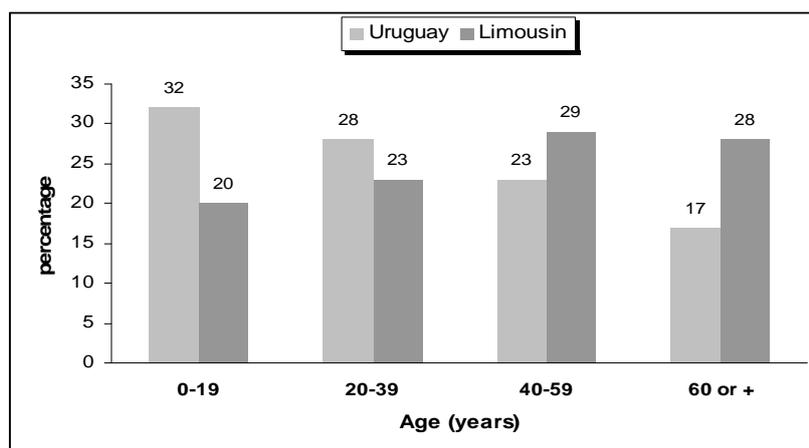


Figure 3. Comparaison des distributions des populations de l'Uruguay et du Limousin. Les effectifs ont été obtenus à partir des estimations de l'INSEE (2002) pour le Limousin et du recensement de population (2004) pour l'Uruguay.

On observe une inversion des proportions dans les extrêmes. L'Uruguay présente une plus forte proportion personnes âgées de moins de 20 ans (32% *vs* 20%), tandis que le Limousin une très forte proportion de sujets âgés de plus de 60 ans (28% *vs* 17%). Par rapport aux distributions par sexe, il n'existe pas des différences entre les deux populations : 51.7% de femmes en Limousin *vs* 51.6% en Uruguay.

II.4. Contexte sanitaire des populations SLA

II.4.1. Uruguay

D'après la dernière évaluation nationale, les services de santé sont disponibles pour 98% de la population. L'accès aux soins médicaux est déterminé selon trois voies : public, institutions d'assistance médicale collective (IAMC) et privé. Il y a au moins un neurologue par département et l'accès au neurologue est toujours possible avec des délais plus importants en secteur public. Les patients atteints de SLA sont suivis en général dans les services de neurologie générale. La fréquence des évaluations dépend en général de l'état de la progression de la maladie, bien que le suivi ne soit pas standardisé comme en Europe. Les consultations neurologiques sont gratuites dans le secteur public. Dans les IAMC et les structures privées, un ticket modérateur ou le coût de la consultation doivent être respectivement payés par le patient. Pour l'accès aux examens paracliniques et aux traitements, les mêmes conditions sont requises. Bien qu'il n'y ait pas un centre spécialisé SLA, un groupe expert de neurologues donne un avis spécialisé (sur le diagnostic ou les indications de la prise en charge) à l'hôpital universitaire de Montevideo. Quand les différents neurologues du pays ont un doute, les patients peuvent être adressés à l'hôpital

universitaire. La prise en charge en Uruguay n'est pas multidisciplinaire comme dans les Centres experts en France, mais la proposition de la VNI et la gastrostomie est possible selon les recommandations publiées par l'American Academy of Neurology. La VNI est discutée quand la CVF est inférieure à 50% de la valeur théorique ou en présence d'importantes désaturations nocturnes. Le gastrostomie est proposée devant une perte de poids > 10% ou des épisodes de fausses routes fréquentes. Elle est disponible gratuitement dans les services publics avec un délai moyen de mise en place dans les 2 mois, tandis que la VNI et le riluzole ne le sont pas et donc seulement une proportion de patients ont accès à ces thérapeutiques.

II.4.2. Le Limousin

L'organisation des soins en Limousin est basée essentiellement sur les recommandations émises par la conférence de consensus de la Haute Autorité de Santé. La prise en charge dans les centres experts est multidisciplinaire avec des consultations trimestrielles. L'évaluation clinique est globale, neurologique, nutritionnelle, respiratoire, psychologique et sociale. Le recours aux thérapeutiques non invasives est fréquemment discuté et la mise en place de ces thérapeutiques est fréquente après discussion et acceptation du patient. Le riluzole est systématiquement proposé aux patients. La non-prescription de cette molécule est liée aux rares contre-indications ou aux effets indésirables qui surviennent pour la plupart en début de traitement. La SLA donne droit à une exonération du ticket modérateur. La mise en place d'aides matérielles et sociales permet dans la très grande majorité des cas une prise en charge à domicile.

II.5. Conclusions

Comme nous venons de voir, la SLA est une maladie grave, rapidement invalidante et avec un pronostic invariablement vers la mort dans des délais moyens de 3 à 4 ans. Des progrès récents dans la prise en charge des patients, ont permis d'améliorer leur qualité de fin de vie. L'identification de certains facteurs pronostiques a permis aussi d'améliorer la prise en charge des patients. C'est le cas des facteurs nutritionnels et respiratoires. D'autres, ont permis de mieux planifier les essais cliniques, servant spécifiquement, à stratifier les populations des patients à inclure dans les essais. Néanmoins, il reste encore beaucoup des controverses, aussi bien dans l'étiologie de la maladie et ses facteurs de risque, comme dans la consistance des facteurs pronostiques jusqu'à présent identifiés.

III. TRAVAUX DE RECHERCHE

Objectif général et plan de présentation des travaux

Les études que nous présentons dans cette thèse en cotutelle (Limousin – Uruguay) ont pour objectif général de comparer les principaux aspects épidémiologiques de la SLA entre l’Uruguay et le Limousin, et de contribuer à la connaissance des aspects liés au pronostic et à la prise en charge des patients atteints de SLA.

Ce travail comporte quatre études (3 prospectives et une étude de cohorte historique). Pour chacune des études, une présentation de la problématique, des méthodes et des principaux résultats sera faite et une copie de l’article publié ou soumis à publication sera donnée. Etant donné que chaque article comporte sa propre discussion, seuls les résultats plus marquants de chaque étude seront discutés dans la discussion générale de la thèse. Les tableaux et figures référencés dans le texte correspondent à ceux des articles.

L’étude N°1 analyse les taux incidents de SLA sur une période de 11 ans (1997-2007) en Limousin. Ce travail permet une comparaison des taux incidents observés à partir d’un centre de référence SLA avec les taux des registres Européens.

L’étude N° 2 a comparé les caractéristiques et le pronostic des patients atteints de SLA suivis entre 2002 et 2007 en Uruguay et dans le Centre expert SLA du CHU de Limoges, centre de référence de la région Limousin (France).

Dans l’étude N° 3 nous avons analysé les circonstances et les causes de décès de patients atteints de SLA en France et en Uruguay. Pour cette étude, nous avons colligé prospectivement, pendant un an les données de 302 patients atteints de SLA et décédés entre le 01/05/2006 et le 01/05/2007 alors qu’ils étaient suivis

dans 16 centres experts Français. Les données cliniques des patients à proximité de leur décès ont été précisées. La collection des cas Uruguayens a débuté à la même période mais les données encore incomplètes ne permettent pas à ce jour de réaliser une analyse comparative avec les cas Français.

L'étude N° 4 a proposé à travers une méthode statistique différente des méthodes classiques, une explication possible sur la discordance observée dans la littérature du rôle indépendant de 2 facteurs pronostiques de la SLA: l'âge et la forme de début.

-1-

**Incidence de la SLA en Limousin, France :
1997 – 2007**

Travail soumis à publication et accepté dans *Amyotrophic Lateral Sclerosis*:

Marin B, Gil J, Preux PM, Funalot B, Couratier P.

Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Limousin region of France,
1997-2007

INTRODUCTION

Dans les populations caucasiennes d'Europe et de l'Amérique du Nord, l'incidence de la SLA est relativement stable, avec des taux annuels variant entre 1.5 et 2.5 pour 100 000 personnes. (Yoshida et al., 1986; The Scottish Motor Neuron Disease Register, 1992 ; Traynor et al., 1999; Piemonte and Valle d'Aosta Register, 2001; Logroscino et al., 2005).

Cette incidence des pays industrialisés de l'hémisphère nord diffère des foyers de haute incidence rapportés dans le Pacifique Ouest (Waring et al., 2004 ; Yoshida et al., 1998) et des régions de plus faible incidence comme par exemple en Amérique du Sud (Vazquez et al., 2008) ou en Asie (Lai et Tseng, 2008 ; Fong et al., 1996).

Cette variation des incidences estimées à travers le monde est probablement en grande partie expliquée par des différences dans les méthodologies utilisées. Cependant, une répartition différente des facteurs de risque entre les pays ne peut pas être rejetée et l'identification de variation des taux incidents pourrait aider à planifier des études pour identifier ces facteurs. En conséquence, ces études demeurent très intéressantes.

Une étude précédente réalisée en France, a montré une incidence élevée de la SLA dans la région du Limousin entre 1994 et 1995 (Preux et al., 2000). Notre but était d'évaluer l'incidence de la SLA dans la même région pendant une période plus longue de 11 ans comprise entre 1997 et 2007.

METHODES

Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, où tous les nouveaux cas de SLA entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2007 ont été inclus dans l'étude.

Critères d'inclusion des cas

Les patients étaient inclus s'ils présentaient une SLA selon les critères révisés d'Airlie House (Brooks et al., 2000) et s'ils résidaient au Limousin au moment du diagnostic. Les patients étant classés suspects au terme de l'évolution selon les EEDC ont été exclus.

Recueil des données

La base de données informatisées du Centre expert SLA de Limoges rassemble prospectivement les données cliniques et biologiques de tous les patients présentant une SLA, diagnostiquée et suivie par l'équipe multidisciplinaire du centre depuis 1990 (Couratier et al., 2000). Ces données sont quotidiennement employées par les cliniciens pour les soins des patients et elles ont été la base des diverses études épidémiologiques (Preux et al., 1996 ; Desport et al., 1999 ; Preux et al., 2000 ; Desport et al., 2000 ; Desport et al., 2001 ; Couratier et al., 2005 ; Desport et al., 2008). Cette base de données a été approuvée en 2002 par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites en utilisant la moyenne \pm la déviation standard ou la médiane et l'intervalle interquartile (IQ). Les variables qualitatives ont été résumées à travers des fréquences et pourcentages. Les incidences brutes par 100 000 habitants ont été calculées annuellement en utilisant les estimations annuelles de population de l'Institut National des Statistiques et Etudes Economiques (INSEE). Le calcul de l'incidence globale sur toute la période a été également basé sur les estimations annuelles de la population du Limousin, pour tenir compte de fluctuations annuelles. Les

intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés suivant une distribution de Poisson. La population française de 1999 (Insee, 1999) et celle des Etats-Unis de 2000 (US Census Bureau, 2000) ont été utilisées pour standardiser les taux d'incidences (méthode directe). L'analyse de survie a été basée sur la méthode de Kaplan Meier. Les temps de survie ont été calculés à partir du diagnostic jusqu' à la mort, ou la date des dernières nouvelles si le patient était vivant, ou la date de censure (fin d'étude): 31 décembre 2007. Les comparaisons des proportions ont été réalisées en utilisant le test du Chi-2 de Pearson et celles des moyennes par le test de Student. Une valeur-p inférieure à 5% a été considérée statistiquement significative. Les analyses ont été exécutées en utilisant la version 9.1 du logiciel SAS® (SAS Institut, Cary, NC).

RESULTATS

Cas incidents

Pendant la période d'étude, 201 patients consécutifs, résidant dans la région du Limousin, ont été diagnostiqués selon les CDEE (Figure 1). Les patients étaient classés au cours de leur évolution en forme certaine, probable, probable sur les examens paracliniques, ou possible selon les EEDC.

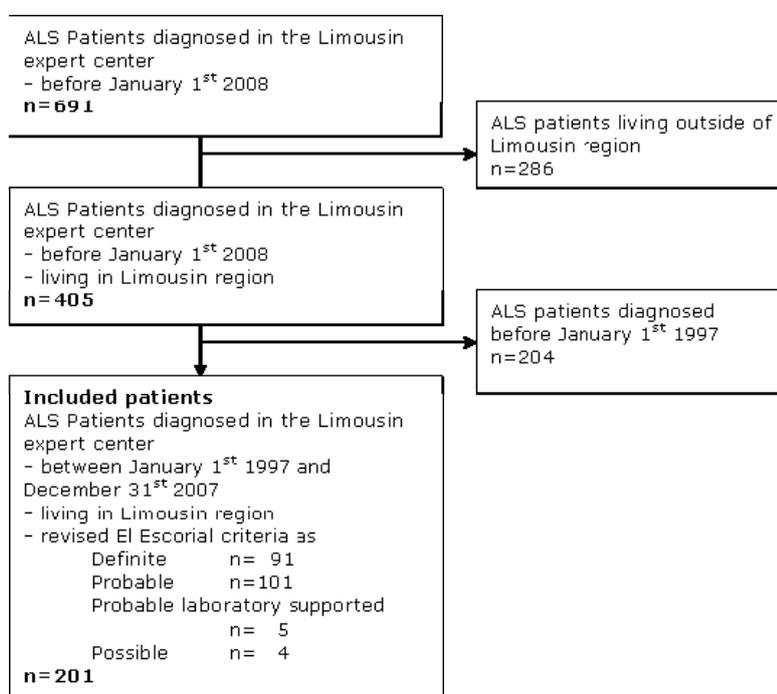


Figure 1. Schéma d'inclusion des patients

L'âge médian de la population au moment du diagnostic était de 69.4 ans, [IQ : 61.3-76.1]. L'âge moyen des hommes ne différait pas de celui des femmes : 68.1±11.3 et 67.8±11.6 respectivement (p=0.87), avec un sex-ratio (hommes/femmes) de 1.05 (103/98). 49.2% des cas résidaient en Haute-Vienne, 40.3% en Corrèze et 10.5% en Creuse. En considérant la répartition d'habitants

par département (49.8%, 32.7% et 17.5% respectivement) [13], les fréquences des cas incidents observées par département diffèrent des cas attendus ($p=0.01$).

Incidence

Pendant la période évaluée, l'incidence annuelle moyenne observée était de 2.5 cas pour 100 000 habitants [IC95% : 2.2-2.9] globale et de 4.7 pour 100 000 [CI 95% : 3.9-5.5] pour la tranche d'âge 45-74 ans. La médiane du nombre annuel de cas de SLA diagnostiqués était de 17. L'incidence variait selon les années, étant en 2002 la plus faible (0.8/100 000 habitants) avec 6 nouveaux cas de SLA seulement, et en 2006 la plus forte (4.1/100 000 habitants) avec 30 nouveaux cas (tableau 1).

Tableau 1. Incidences brutes annuelles pendant la période d'étude.

Year	Population at risk	Cases of ALS diagnosed	Crude incidence /100 000
1997	714 047	15	2.10
1998	712 602	16	2.24
1999	711 471	22	3.09
2000	712 678	17	2.38
2001	714 908	12	1.68
2002	717 638	6	0.84
2003	720 077	13	1.80
2004	722 644	21	2.90
2005	724 243	29	4.00
2006	724 998	30	4.14
2007	724 243	20	2.76

L'incidence annuelle était de 2.7 [CI95%, 2.2-3.2] chez les hommes et de 2.4 [CI95%, 1.9-2.9] chez les femmes (rapport d'incidence = 1.12). L'incidence progressait avec l'âge, avec un pic vers 80 ans suivi d'une forte diminution (figure 2).

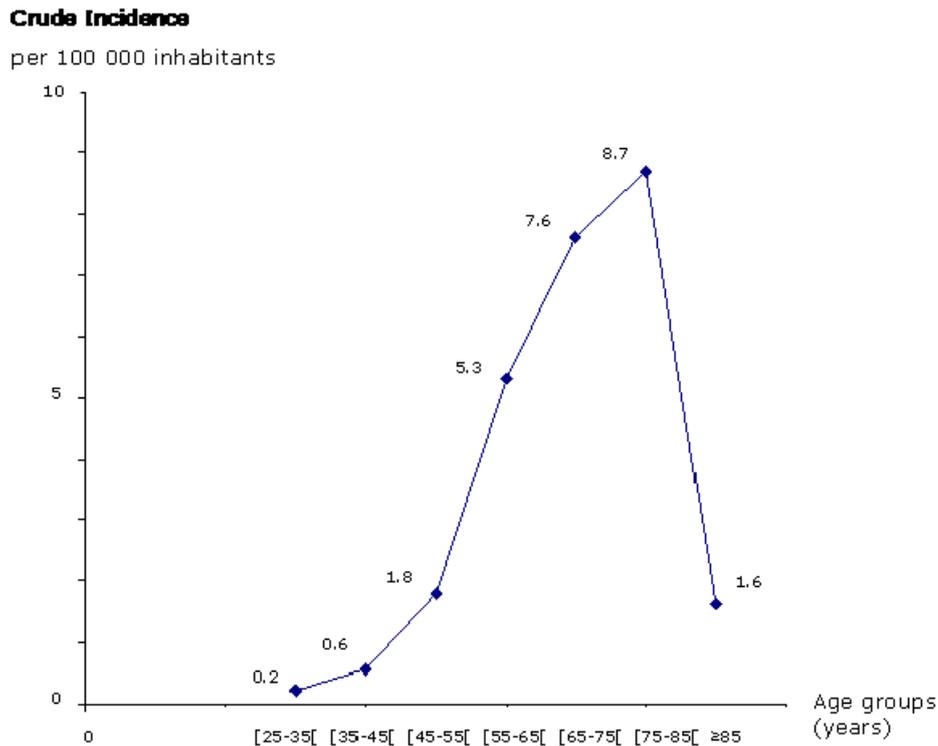


Figure 2. Incidence brute globale (pour 100 000 hab) selon les tranches d'âges pendant la période 1997-2007.

L'incidence moyenne annuelle ajustée sur la population française en 1999, était de 2.0/100 000 habitants [CI95% : 1.8-2.3] et de 4.4/100 000 [CI95%, 3.6-5.2] dans la tranche d'âge 45-74 ans. Après ajustement sur la population des Etats-Unis en 2000, l'incidence annuelle moyenne était de 1.7/100 000 habitants [CI95%, 1.5-2.0] globale et 4.2 [95%CI, 3.4-4.9] pour la catégorie d'âge 45-74 ans.

Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion

Le temps médian entre la date des premiers symptômes et la date du diagnostic était de 8.1 mois [IQ : 5.6-13.3]. Le délai diagnostique moyen était de 12.0±12.6 mois et ne différait pas chez les hommes par rapport aux femmes : 12.0±14.2 et 11.9±11.0 respectivement (p=0.96). Le siège initial de l'atteinte était spinale (64.2%), bulbaire (33.8%), cou (1.5%) et respiratoire (0.5%). Le % de formes certaines et probables étaient similaires pour les patients à début bulbaire vs

spinal (45.6% vs 45.0% pour les certaines et 50.0% vs 50.4% pour les probables ; p=0.56). Au moment du diagnostic les médianes de l'ALS-FRS R et du MMT étaient respectivement de 33 [IQ : 28-36] et 129 [116-144] (tableau 2).

Tableau 2. Evaluations cliniques des patients au moment du diagnostic et à proximité de leur décès.

Clinical Scores	At time of diagnosis (n=201)			Prior to death* (n=145)		
	Median	IQR†	n‡	Median	IQR	n‡
ALS FRS R	33	28 - 36	159	19	13 - 24	107
Muscular Testing	129	116 - 144	160	58	29 - 92	103
Norris Limb Evaluation	53	42 - 60	156	29	11 - 44	103

* Latest evaluation in the 6 month prior to death. † Interquartile range
‡ Number of data available as compared to 201 diagnosed patients and 145 deceased patients

Survie des patients

Pendant la période d'étude, 145 patients sont décédés. La médiane de survie était 16.1 mois, [CI 95%, 13.6-19.7] (figure 3). Les médianes de l'ALS-FRS R et du MTM avant le décès étaient respectivement de 19 [IQ : 13-24] et 58 [IQ : 29-92]. Pendant le suivi, 54 patients étaient gastrostomisés (26.8%), 44 patients ventilés au masque (21.9%) et 7 patients trachéotomisés (3.5%).

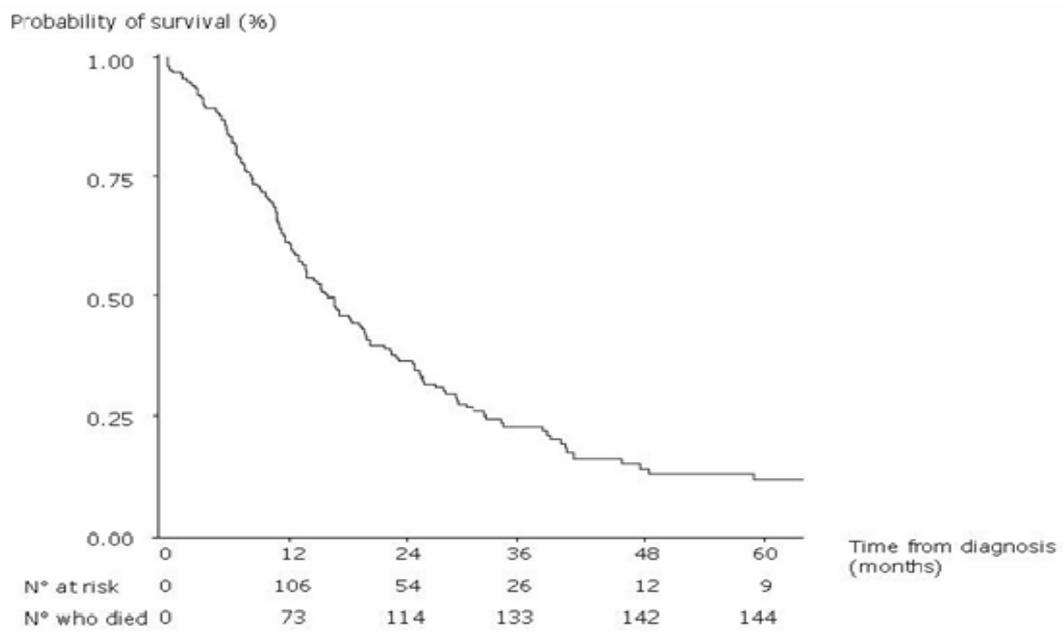


Figure 3. Courbe de survie (Kapplan-Meier) des 201 patients étudiés.

-2-

Pronostic de la SLA en Limousin et en Uruguay: Etude comparative

Travail soumis à publication et accepté dans *Amyotrophic Lateral Sclerosis*:

Gil J, Vazquez MC, Ketzoian C, Perna A, Marin B, Preux PM, Couratier P.
Prognosis of ALS: comparing data from the Limousin referral centre, France,
and a Uruguayan population

INTRODUCTION

La plupart des études épidémiologiques sur la SLA ont été réalisées dans les pays nord-américains et européens, aussi bien à partir d'enquêtes de population que de registres (Beghi 2008; Zoccolella 2008; Millul 2005; Del Aguila et al., 2003; Chio et al., 2002; Tysnes et al., 1994; Christensen et al. 1990), voire de données issues des registres hospitaliers (Czaplinski et al., 2006 ; Thijs et al., 2000 ; Louwerse et al., 1997 ; Preux et al., 1996 ; Haverkamp et., 1995 ; Eisen et al., 1993). En revanche, la SLA a été mal étudiée en Amérique du Sud et seulement quelques études épidémiologiques ont été publiées (Werneck et al., 2007; Castro-Costa et al., 2000 ; Dietrich-Neto et al., 2000; Dubrovsky et al., 1999; Galdames et al., 1980). L'incidence et la prévalence de la SLA ont été récemment évaluées en Uruguay (Vazquez et al., 2008) et l'étude ISI (Chiò, 2000) a rétrospectivement comparé le processus diagnostique chez 201 patients atteints de SLA dans six pays différents, dont l'Argentine et le Brésil.

Aucune étude prospective et comparative n'a comparé la survie et les facteurs pronostiques des cas incidents de SLA entre un pays Européen et un pays Sud-Américain. Leurs caractéristiques géographiques et démographiques sont probablement à prendre en compte pour l'interprétation de la comparaison des deux cohortes indépendantes de patients venant de deux pays différents. Par ailleurs, les différences dans l'accès aux soins de santé et en particulier l'accessibilité à une prise en charge multidisciplinaire, ont un impact sur la survie des patients (Traynor et al., 2003 ; Chiò et al., 2006).

L'Uruguay (UY), à différence du Limousin (LIM), ne possède pas un Centre spécialisé pour les patients SLA. Les patients sont suivis en général dans les différents Services neurologiques des hôpitaux. La comparaison UY-LIM dans ce contexte, permettra ainsi d'évaluer indirectement l'accès à une prise en charge différente.

L'étude que nous présentons a pour objectif de comparer les principaux aspects épidémiologiques de la maladie et la survie des patients provenant de la région du Limousin en France et de l'Uruguay pendant la période 2002-2007.

METHODES

Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude prospective. Deux cohortes incidentes de sujets atteints de SLA ont été suivies pendant la même période dans les 2 régions géographiques concernées : l'une en Uruguay, l'autre en Limousin.

Population

En Uruguay (UY), les patients consécutifs ayant été diagnostiqués SLA selon les critères diagnostiques d'EL Escorial (CDEE) entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2004, ont été inclus dans l'étude. Pendant la période 2002-2003, l'inclusion des cas incidents a été aussi complète que possible grâce à l'utilisation de sources d'informations multiples, y compris les consultations de toutes les spécialités potentiellement impliquées dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de SLA (neurologie, neurophysiologie, oto-rhino-laryngologie, rhumatologie et gastro-entérologie) mais également des médecins généralistes et des rapports médicaux d'hôpital. Pendant 2004, les cas incidents étaient seulement les patients signalés ou adressés au groupe d'experts de neurologues de l'Hôpital Universitaire de Montevideo. En Limousin (LIM), tous les patients suivis au centre tertiaire SLA de Limoges avec un diagnostic de SLA entre les 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2004 étaient inclus. Dans les deux

régions, les patients qui ont gardé une forme suspecte des CDEE à la fin de la période de suivi ont été exclus.

Suivi et recueil des données

Les patients ont été suivis dans chaque région à partir du diagnostic jusqu'au décès, l'implantation permanente d'une trachéotomie ou la date de fin d'étude (30 septembre 2007). À la fin de la période de suivi, tous les patients ont été contactés afin de déterminer leur statut vital. Pour les patients décédés, un certificat de décès a confirmé la date de la mort. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été enregistrées au moment du diagnostic. La date des premiers symptômes et le siège de l'atteinte initiale ont été élucidés par l'histoire neurologique. L'intervalle de temps entre les premiers symptômes et le diagnostic (délai diagnostique) a été obtenu pour chaque patient. Chaque patient était classé selon les critères d'EL Escorial (Brooks, 1994) et la progression neurologique était évaluée par le MMT et l'ALS-FRS. Des antécédents familiaux de SLA et la prise de riluzole ont été aussi enregistrés.

Analyse statistique

Toutes les variables mesurées à l'inclusion ont été comparées entre les 2 cohortes. Les données qualitatives ont été résumées par des pourcentages et comparées à travers le test du Chi-2 (ou exact de Fisher) en fonction des fréquences espérées. Les variables quantitatives ont été exprimées par des moyennes ou des médianes et comparées par le test de Student ou le test de Mann-Whitney (cas du délai diagnostique avec une distribution très éloignée de la normale et du MMT et ALS-FRS avec des échelles de mesure ordinale). Les temps de survie ont été estimés depuis le diagnostic à travers la méthode de Kaplan-Meier. Les comparaisons non ajustées des distributions de survie entre

groupes ont été faites parmi le test du Log-rank. Un modèle de régression à risques proportionnels de Cox (Hill et al., 1990) a été employé pour la comparaison ajustée de la survie entre les 2 cohortes et pour l'identification des facteurs pronostiques indépendants. L'hypothèse de proportionnalité des risques instantanés au cours du temps, validant l'admission de chaque variable dans le modèle de Cox, a été vérifiée par les tracés des courbes du $\ln[-\ln(S(t))]$ en fonction du temps du temps de suivi t (méthode de validation graphique). Toutes les variables avec une valeur $p \leq 0,25$ dans l'analyse bivariée, ont été considérées pour l'analyse multivariée. L'effet des covariables a été évalué à travers les coefficients de régression (β) et les risques relatifs correspondants ($RR = \exp[\beta]$) avec l'intervalle de confiance de à 95%. Le test de Wald a été employé pour comparer les coefficients β à zéro et une procédure de sélection pas à pas descendante, éliminant les variables non significatives, a été utilisée pour obtenir les modèles finaux. Pour les variables retenues dans le modèle multivarié, des termes d'interaction ont été créés afin de rechercher des possibles modifications d'effet entre variables. La signification statistique était fixée par une valeur de $p \leq 0,05$ bilatérale dans tous les cas. L'analyse statistique des données a été réalisé à travers le logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTATS

Description des populations

Un total de 187 patients a été analysé, 84 du LIM et 103 d'UY. Les caractéristiques des patients selon l'origine géographique sont montrées dans le tableau 1.

Table 1. Main characteristics of 187 ALS patients.

Characteristics	Uruguay (N=103)	Limousin (N=84)	p-value*
Female sex	36 (35)	38 (45)	0.152
Age (years)			
at onset	61 [52-68]	66 [56-73]	0.010
at diagnosis	62 [53-70]	67 [58-74]	0.023
Diagnostic delay (month)	10 [6-20]	9 [5-13]	0.231
Familial ALS	4 (4)	3 (4)	0.512
Bulbar form at onset	38 (37)	22 (26)	0.119
EEDC (at diagnosis)			
Suspect	0 (0)	4 (4)	---
Possible	0 (0)	25 (30)	---
Probable	19 (18)	47 (56)	<0.001†
Definite	84 (82)	8 (10)	<0.001†
MMT (at diagnosis)	120 [107-133]	131 [121-140]	<0.001
ALS-FRS (at diagnosis)	31 [25-35]	33 [29-35]	0.053
Riluzole (in the course)	11 (11)	76 (90)	<0.001

Values are number (%) or medians [1st and 3rd quartile respectively]. EEDC: El Escorial diagnostic criteria; MMT: manual muscle testing; ALS-FRS: ALS functional rating scale. *Chi-square test.

**Mann-Whitney test.

† Comparison taking only account probable and definite forms.

L'âge médian des patients était sensiblement supérieur dans LIM, aussi bien lors des premiers symptômes (66 vs. 61 ans ; p=0.010) comme au moment du diagnostic (67 vs. 62 ans ; p=0.023). Les patients uruguayens montraient un état clinique plus avancée au moment du diagnostic, reflété d'un coté par une

proportion plus importante de formes définies d'El Escorial (82% vs. 10% ; $p=0,001$) et des scores plus bas du MMT et ALS-FRS (120 vs. 131, $p<0,001$ et 31 vs. 33, $p<0,05$ respectivement). Cet état plus avancé des patients d'UY au moment du diagnostic, n'était pas lié à des délais diagnostiques plus longs (10 mois en UY vs. 9 mois ; $p=0,231$). Un pourcentage d'utilisation du Riluzole chez les patients UY était aussi constaté (11% vs. 90% en LIM ; $p<0,001$). Les distributions par sexe, SLA familiale et forme clinique de début étaient similaires dans les 2 régions.

Comparaison des survies

Pendant la période de suivi, 82 patients ont décédé en UY (79%) et 42 (50%) en LIM. Les 2 patients trachéotomisés étaient du LIM. La médiane de survie des patients observée en UY était inférieure qu'en LIM (19 mois vs. 28 mois, test du log-rank, $p=0,030$). Les courbes de survie selon l'origine géographique des patients, sont montrées dans la figure 1.

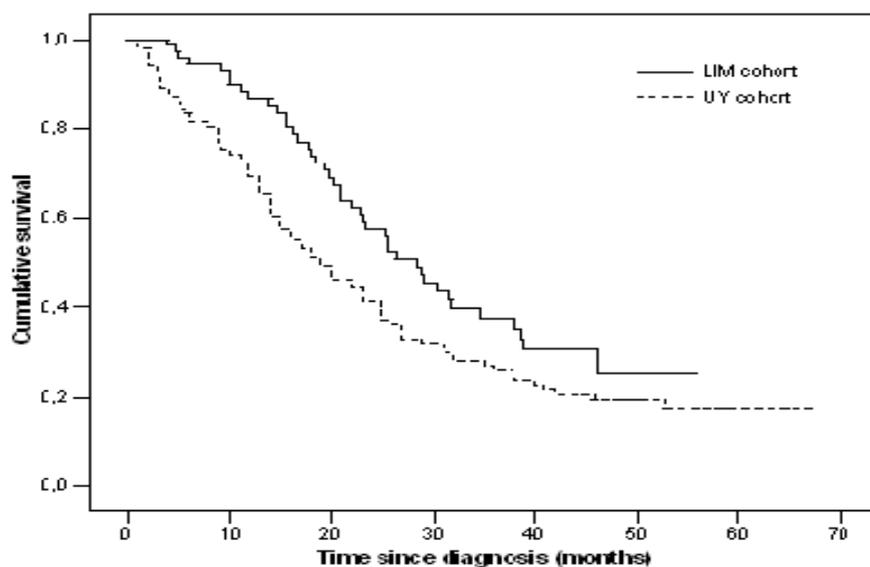


Figure 1. Distributions de survie cumulée des 187 patients selon l'origine géographique.

Les patients uruguayens présentaient un risque plus élevé de décès, constant pendant toute la période de suivi (RR=1.5 non ajusté; IC: 1.1-2.2). Ce résultat ainsi que les estimations des RR non ajustés des autres variables analysées dans la comparaison entre régions, sont montrés dans le tableau 2 (analyse bivariée).

Table 2. Bivariate analysis: Cox Regression analysis of potential prognostic factors for the 187 ALS patients (pooled population).

Variables	HR	[95%CI]	p-value
Geographic origin (UY vs. LIM)	1.5	[1.1-2.2]	0.022
Male sex	1.0	[0.7-1.5]	0.736
Age at onset (years) > 70	1.5	[1.1-2.3]	0.026
Familial ALS	0.6	[0.1-2.6]	0.566
Bulbar forms (vs. spinal)	1.8	[1.2-2.6]	<0.001
Diagnostic delay (month) < 9*	1.8	[1.2-2.6]	<0.001
Definite EEDC (vs. others)	1.9	[1.3-2.7]	<0.001
MMT score < 125*	1.6	[1.1-2.3]	0.010
ALS-FRS score < 31*	1.7	[1.2-2.5]	0.003
Riluzole intake	0.7	[0.5-1.1]	0.070

HR: hazard ratio; 95%CI: 95% confidence interval of HR; EEDC: El Escorial diagnostic criteria; MMT: manual muscle testing; ALS-FRS: ALS functional rating scale.

* Dichotomized variable according to the median of distribution in each population.

Afin d'identifier la ou les variable(s) pouvant expliquer la différence de survie observée entre régions, les variables distribuées en déséquilibre entre régions (facteurs de confusion potentiels), ont été évaluées une à une dans un modèle à 2 variables (la région incluse). L'ajustement sur la forme d'EL Escorial au moment du diagnostic faisait disparaître la signification statistique de la variable « région géographique ». La survie plus courte des patients UY était donc expliquée par la plus forte proportion de formes définies au moment du diagnostic en UY. Le même effet était aussi observé en ajustant sur le MMT ou

ALSFRS, traduisant effectivement l'état plus avancé des patients en UY au moment du diagnostic.

Facteurs pronostiques

Les variables significatives à un seuil de 0.25 dans l'analyse bivariée, ont été considérées pour l'analyse multivariée. La variable « région géographique » à été gardée dans le modèle afin d'identifier, à travers de termes d'interaction, le possible effet pronostique différent de chaque variable selon l'origine géographique. Les variables retenues dans le modèle final sont montrées dans le tableau 3.

Table 3. Variables retenues dans le modèle final

Prognostic factor	HR	[95%CI]	p-value
Age at onset (years) > 70	1.5	[1.0-2.3]	0.047
Bulbar forms (vs spinal)*	2.4	[1.3-4.6]	0.008
UY vs LIM	1.8	[1.2-2.9]	0.015
Interaction term (GO-Form at onset)*	0.5	[0.2-0.9]	0.045
* Bulbar form effect according to GO			
LIM	2.4	[1.3-4.6]	
UY	1.4	[1.1-1.9]	

HR: hazard ratio; 95%CI: 95% confidence interval of HR; LIM: Limousin, UY: Uruguay; GO: geographic origin

Les variables associées à un mauvais pronostic des patients indépendamment de la région, étaient l'âge au début >70 ans (RR=1.5, IC : 1.0-2.3) et la forme bulbaire de début, mais avec un effet différent selon la région. Les formes à début bulbaire présentaient un risque plus élevé de décès en LIM (RR=2.4, IC : 1.3-4.6) qu'en UY (RR=1.4, 1.0-1.9). Etant donné le fort % de formes certaines en UY au moment du diagnostic, il semblerait donc logique, que le risque normalement élevé des formes bulbaires (vs spinales), s'atténue en UY puisque

les patients avec des formes définies ont des signes à la fois bulbaires et spinaux. Cela pourrait diluer l'effet de la forme initiale, mais pourrait également vouloir dire que la présentation phénotypique des patients SLA en UY est peut être un peu différente de celle des patients LIM, avec des signes plus diffus en termes de régions atteintes, car dans les formes certaines seulement, en UY on observait 40% de formes initiales bulbaires et 60% spinales (rapport classique).

-3-

**Etude des circonstances et des causes de décès dans la
SLA**

Travail publié dans *European Journal of Neurology*:

Gil J, Funalot B, Verschueren A, Danel-Brunaud V, Camu W, Vandenberghe N, Desnuelle C, et al. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Eur J Neurol* 2008;15(11):1245-51.

INTRODUCTION

La littérature au sujet des causes de décès des patients atteints de SLA est limitée. Quatre études basées sur les certificats de décès ont montré que la pneumonie, l'asphyxie, la maladie coronarienne, l'arrêt cardiaque et l'embolisme pulmonaire étaient les causes les plus communes de mortalité des patients atteints de SLA (Jokelainen, 1976 ; Leone et al., 1987 ; Ragonese et al., 2002 ; Sejvar et al., 2005). Une analyse rétrospective récente des données autopsiques de 100 patients SLA, a souligné l'importance de la bronchopneumonie et la pneumonie (Corcia et al., 2008). Ce manque de données dans la littérature pourrait être attribuable à la difficulté à établir de manière sûre une cause exacte, et au manque de confiance dans les certificats de décès [10-11]. Une meilleure connaissance des circonstances et des causes de la mort des patients atteints de SLA, pourrait aider à améliorer la prise en charge à la fin de vie.

Nous formulons l'hypothèse que les causes et les circonstances de décès des patients décédés en France peuvent différer de celles observées en Uruguay, étant donné l'accès différent à une prise en charge multidisciplinaire des patients.

Le but de cette étude consiste à décrire les causes et les circonstances de décès, ainsi que l'état fonctionnel des patients dans les dernières semaines de vie en France et en Uruguay.

METHODES

Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude prospective et multicentrique, avec la participation de 16 centres experts SLA en France et de tous les neurologues en Uruguay.

Population

Tous les patients atteints de SLA et décédés consécutivement dans les 2 régions entre le 1^{er} avril 2006 et le 31 mars 2007 ont été inclus. Les patients présentant des formes suspectes d'El Escorial au moment du décès ont été exclus.

Nombre de décès attendus

En France, étant donné une mortalité annuelle liée à la SLA de 1.5 cas pour 100 000 habitants, la population des régions participantes (38 millions), et le pourcentage moyen des patients suivis dans les centres référents (75%), 70 % des décès devaient être analysés dans les 16 centres concernés. En Uruguay, considérant un taux de mortalité annuel similaire pour une population de 3 millions d'habitants et pendant la même durée d'inclusion, le nombre de décès attendus était de 45.

Sources d'informations et recueil des données

Etant donné l'absence de centres experts SLA en Uruguay, deux méthodologies différentes ont été mises en place pour l'identification des cas et le recueil de l'information dans chaque pays.

En France, 16 centres (sur 17 dans toute la France) ont participé à l'étude. Trois sources d'information ont été exploitées: le neurologue référent du centre SLA, le dossier clinique du patient et le médecin traitant si le décès se produisait en dehors d'une structure hospitalière (domicile, etc). Les informations concernant le décès et ses circonstances étaient colligées selon un formulaire prédéfini distribué dans chaque centre (Annexe 2). Dans tous les cas, l'information fournie dans le compte rendu d'hospitalisation du patient décédé était vérifiée si le décès avait eu lieu en milieu hospitalier. Chaque centre référent devait confirmer la date du décès par une demande auprès de la mairie de naissance du patient.

En Uruguay, tous les médecins neurologues en activité du pays ont été sollicités pour participer à cette étude. Une demande de confirmation de participation ainsi que le formulaire à remplir avec les informations à colliger sur les décès des patients (version en espagnol du formulaire en annexe 2), ont été envoyés aux neurologues par courrier (électronique et postal) avec accusé de réception. De plus, un mois avant le début prévu de l'étude, tous les neurologues qui n'avaient pas accusé réception de l'information envoyée par courrier, ont été contactés par téléphone. A chaque décès, le neurologue traitant était informé, soit par la famille si le décès était au domicile, soit par l'équipe de soins si le décès se produisait en structure hospitalière, et celui-ci était chargé d'avertir l'équipe des neurologues experts SLA de l'hôpital universitaire de Montevideo. Une interview avec le neurologue était fixée afin de vérifier l'information fournie et la compléter éventuellement avec le dossier clinique du patient. Une seule personne était chargée d'interroger les neurologues dans tous les cas, assurant de cette façon l'homogénéité du recueil des données. Afin de motiver leur participation dans l'enquête, des rappels mensuels aux neurologues étaient faits durant la période d'étude.

Le Centre SLA de Limoges a été le centre coordonnateur de l'étude du coté français. L'analyse statistique des données provenant des 2 pays a été faite par le doctorant.

Variables

Les antécédents personnels et familiaux des patients ont été colligés. Les données neurologiques de l'histoire de la maladie comprenaient le siège initial des lésions, la classification d'El Escorial au moment du diagnostic et l'état fonctionnel neurologique (MMT, ALSFRS). L'évaluation de l'état respiratoire était basé sur les données de l'examen spirométrique (CVL et CVF), sur la mesure de la force des muscles inspiratoires (meilleure valeur de la P_{Imax} ou du SNIP) et expiratoires (P_Emax), complétés par les valeurs de l'oxymétrie nocturne et/ou d'une gazométrie artérielle. Sur le plan clinique, la nécessité d'une ventilation assistée (type, date de mise en place) a été notée. L'évaluation nutritionnelle consistait à noter la voie d'alimentation, la dernière valeur de l'indice de masse corporelle et le % du poids perdu (par rapport au poids initial).

Concernant le décès, un interrogatoire sur les circonstances était réalisé en fonction du lieu de décès. Si le patient décédait en milieu hospitalier, le motif d'hospitalisation et le parcours hospitalier étaient demandés. Si le décès se produisait hors d'une structure hospitalière, le médecin traitant était interrogé sur les données anamnestiques de sa dernière visite au patient. Dans les deux cas, la cause la plus probable de décès était demandée à être choisie parmi une liste de causes possibles. Les circonstances détaillées au moment de la mort ont été déterminées en interviewant les membres de la famille du patient et le personnel hospitalier approprié.

Analyse statistique

Les caractéristiques des patients décédés ont été résumées en utilisant des pourcentages pour les variables qualitatives et des moyennes ou médianes pour les variables quantitatives. Les différences entre groupes ont été évaluées utilisant le test du Chi-2 (ou exact de Fisher) pour comparer des pourcentages, et l'analyse de la variance (ANOVA) pour la comparaison des moyennes entre groupes (3 ou plus) suivi d'un test « post hoc » (méthode de Scheffe) pour déterminer des éventuelles différences entre groupes (2 à 2) quand une différence significative globale était rencontrée. Pour la comparaison des médianes du MMT et de l'échelle ALS-FRS, entre groupes, le test de Kruskal-Wallis a été utilisé, suivi d'un test « post hoc » de Mann-Whitney si une différence globale était rencontrée. Les médianes de survie des patients et ses intervalles de confiance à 95%, ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Une valeur- $p \leq 0,05$ bilatérale a été considérée significative dans tous les cas. L'analyse statistique a été réalisé à travers le logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Considérations éthiques

Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité d'Ethique institutionnel du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges en France et par le Comité d'Ethique de la Faculté de Médecine de Montevideo, Uruguay.

RESULTATS

En raison des difficultés inhérentes à la méthodologie employée en Uruguay, l'enquête n'a pu aboutir dans les temps prévus. Ces raisons seront décrites en détail dans la discussion. Pour cette raison, seules les données françaises ont été publiées. Un bilan des principaux résultats obtenus en France sera donc présenté. Les tableaux cités dans le texte correspondent aux tableaux du manuscrit en anglais (publication) à la suite. Finalement, les données ayant pu être relevées en Uruguay seront aussi présentées.

En France

Sur un total de 302 décès, la plupart des patients (63%) sont décédés dans une structure hospitalière (hôpital public 94%, clinique privée 6%), principalement dans des services de neurologie (41%), des urgences (20%), de pneumologie (10%), de réadaptation fonctionnelle et soins de suite (10%) ou dans des unités de soins palliatifs (9%). En dehors d'une structure hospitalière (SH), les patients décédaient pour 98% à la maison.

Les principales caractéristiques des 302 patients considérés sont données dans le tableau 1. Soixante-huit % des patients avaient débuté par une atteinte des membres et 30% par une forme bulbaire. Les formes respiratoires (2%) sont décrites séparément en raison de leur évolution particulièrement grave.

L'âge moyen des patients au moment du décès était de 67.7 ans (IC95% : 66.4-68.9) avec une durée médiane de survie depuis le début de la maladie de 26.4 mois (IC95% : 24.0-28.8). Les durées de la maladie ont été similaires dans les différents centres participants, ce qui suggère l'absence d'un « effet centre ».

Table 1 Main characteristics of 302 deceased amyotrophic lateral sclerosis patients

Variable	N (%)	Median [Q ₁ –Q ₃]
Sex		
Male	157 (52)	
Female	145 (48)	
Age at death (years)		69 [60–75]
Clinical form at onset		
Spinal upper limb	84 (28)	
Spinal lower limb	119 (40)	
Bulbar	93 (30)	
Respiratory	6 (2)	
EEDC at diagnosis		
Suspected	8 (2)	
Possible	49 (16)	
Probable	139 (47)	
Definite	106 (35)	
EEDC at the end of life		
Possible	19 (6)	
Probable	33 (10)	
Definite	250 (84)	
Disease duration (years)		2.2 [1.5–3.5]
Spinal form		2.4 [1.4–3.9]
Bulbar form		2.0 [1.4–2.7]
< 1 year	30 (10)	
1–2 years	97 (32)	
> 2–3 years	79 (26)	
> 3–5 years	66 (22)	
> 5 years	30 (10)	

Q₁ and Q₃, 1st and 3rd quartile respectively; EEDC, El Escorial diagnostic criteria.

L'état fonctionnel des patients à la fin de vie est présenté dans le tableau 2. Le délai médian entre la dernière visite multidisciplinaire et le décès était de 54 jours. Trente-trois % des patients avaient une ventilation non invasive (VNI) et dans 3% des cas, une trachéotomie. À la fin de la vie, le statut respiratoire des patients avec VNI était caractérisé par une diminution de la CVF (40%) et de la force des muscles respiratoires (PE_{max} : 26%, meilleure valeur de P_{Imax} ou SNIP: 20%) et 6% du temps d'enregistrement nocturne avec une SaO₂ < 90%. Trente-sept % des patients avaient une alimentation entérale par gastrostomie. Au moment du décès, le statut nutritionnel de ces patients ne différait de celui des patients non-gastrostomisés (BMI: 21.85 vs. 21.05 ; % médian de perte de poids : 10.0 vs. 10.0).

Table 2 Neurological, respiratory and nutritional status of 302 amyotrophic lateral sclerosis patients at the end of life

Variable	N (%)	Median (Q ₁ –Q ₃) ^a
Time between last evaluation and death (days)		54 (23–90)
Neurological status		
MMT		75 (32–108)
Spinal form		59 (20–96)
Bulbar form		102 (59–120)
Respiratory form		87 (83–102)
ALSFRS-R		16 (10–23)
Spinal form		14 (9–23)
Bulbar form		17 (12–24)
Respiratory form		23 (18–28)
Respiratory status		
FVC (% of predicted value)		44 (33–60)
Spinal form		44 (33–63)
Bulbar form		43 (34–55)
Respiratory form		37 (18–45)
MEP (%)		29 (20–44)
Spinal form		30 (21–46)
Bulbar form		23 (15–45)
Respiratory form		ND
MIP or SNIP (%)		24 (16–38)
Spinal form		22 (16–38)
Bulbar form		30 (12–56)
Respiratory form		ND
Arterial blood gases		
aPO ₂ (mmHg)		73 (62–81)
aPCO ₂ (mmHg)		44 (38–50)
Nocturnal oximetry ^b		
% of time with SaO ₂ under 90%		6 (1–29)
Non-assisted ventilation	180 (60)	
Assisted ventilation		
Time since placement (days)		165 (70–327)
NIV	100 (33)	
Oxygen therapy (> 16 h/day)	12 (4)	
Tracheotomy	10 (3)	
Nutritional status		
% weight loss		10 (4–18)
BMI		21 (19–24)
Enteral feeding with gastrostomy	107 (37)	
Caloric intake (kcal/day)		1500 (1425–1956)

^aQ₁ and Q₃, 1st and 3rd quartile respectively; ^bOnly available for 73 patients. MMT, manual muscle testing (0–150); ALSFRS, Revised ALS functional rating scale (0–48); FVC, forced vital capacity; MEP, maximum expiratory pressure; MIP, maximum inspiratory pressure or SNIP, sniff nasal inspiratory pressure (highest value observed between both measures); SaO₂, arterial oxygen saturation; NIV, non-invasive ventilation; BMI, body mass index; ND, not determined.

A la fin de la vie, 40% des patients recevaient des soins palliatifs dans des unités multidisciplinaires, sans observer de différences significatives selon le lieu du décès (SH : 41% vs hors SH : 34% ; p=0.222); par contre, une utilisation plus fréquente des analgésiques était notée pour les patients étant décédé en SH. Les traitements les plus fréquemment employés à part le riluzole (55%) étaient des

analgésiques, y compris les opioïdes (38%), les agents anti-inflammatoires non-stéroïdes (18%), les anxiolytiques (45%), les antidépresseurs (26%), les antibiotiques (22%) et les anticoagulants (20%).

Les causes du décès et ses circonstances ont été analysés selon le lieu du décès. La majorité de patients (80%) décédaient pendant la journée. Les décès nocturnes étaient surtout déclarés en SH (23% vs 14% hors SH ; $p=0.049$). Seulement 7.6% des décès survenaient au cours de circonstances particulières post-chirurgicales ou post-traumatiques (tableau 3).

Table 3. Reported circumstances by place of death in 302 amyotrophic lateral sclerosis patients

Circumstances of death	Total, <i>N</i> (%)	Place of death		<i>P</i> *
		Medical facility (189), <i>n</i> (%)	Outside a medical facility (113), <i>n</i> (%)	
During the night (11 pm – 6 am)	60 (20.0)	44 (23.0)	16 (14.0)	0.049
During the day (6 am – 11 pm)	242 (80.0)	145 (77.0)	97 (86.0)	
Particular circumstances	23 (7.6)	16 (8.5)	7 (6.2)	0.471
At mealtime	6 (2.0)	2 (1.1)	4 (3.5)	0.201
During physical activity	6 (2.0)	3 (1.6)	3 (2.7)	0.203
Post-surgery	5 (1.7)	5 (2.6)	0 (0.0)	0.125
Following gastrostomy placement	3 (1.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0.295
Post-trauma	3 (1.7)	3 (1.6)	0 (0.0)	0.295

*Chi-square or Fisher exact tests.

Bold values indicated a level of significance with $P < 0.05$.

Les causes du décès sont énumérées dans le tableau 4. La cause la plus fréquente, la décompensation de la fonction respiratoire (77%) regroupait la diminution progressive de la fonction ventilatoire menant à l'insuffisance respiratoire terminale (58%), la pneumonie (14%), l'asphyxie due à un corps étranger (3%) et l'embolie pulmonaire (2%). L'insuffisance respiratoire terminale et la pneumonie étaient plus fréquemment rapportées quand la mort se produisait dans une SH par comparaison au domicile (65% vs 48%, $p=0.004$ et 17% vs 9%, $p=0.05$ respectivement). Les causes cardiaques (arythmie, infarctus

Table 4. Reported causes according to place of death in 302 amyotrophic lateral sclerosis patients

Causes of death	Total, <i>N</i> (%)	Place of death		<i>P</i> *
		Medical facility (189), <i>n</i> (%)	Outside a medical facility (113), <i>n</i> (%)	
Terminal respiratory insufficiency	176 (58.0)	122 (65.0)	54 (48.0)	0.004
Pneumonia (infectious or aspiration)	42 (14.0)	32 (17.0)	10 (9.0)	0.049
Asphyxia/foreign body	9 (3.0)	4 (2.1)	5 (4.4)	0.302
Pulmonary embolism	6 (2.0)	6 (3.2)	0 (0.0)	0.087
Dysrhythmias	6 (2.0)	2 (1.1)	4 (3.5)	0.201
Head trauma	5 (1.7)	4 (2.1)	1 (0.9)	0.654
Suicide	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (3.5)	0.019
Septic shock	3 (1.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0.295
Cachexia	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.7)	0.052
Myocardial infarction	2 (0.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	0.530
Acute pulmonary oedema	2 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.9)	0.985
Sudden death	2 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.9)	0.985
Acute renal insufficiency	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0.843
Haematemesis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0.860
Bronchospasm	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0.860
Undetermined	39 (13.0)	11 (6.0)	28 (25.0)	< 0.001

*Chi-square or Fisher exact tests.

Bold values indicated a level of significance with $P < 0.05$.

du myocarde, oedème pulmonaire aigu) étaient relativement rares (3.4%). Quatre cas de suicide ont été rapportés (tous à la maison). On a observé une mort subite dans deux cas. La cause du décès ne pouvait être déterminée dans 13% des cas, proportion sensiblement plus haute pour les décès se produisant en dehors des SH (25% vs 6% ; $p=0.001$). L'état clinique des patients à la fin de vie était comparé en fonction des 4 causes les plus prévalentes de décès (insuffisance respiratoire terminale, pneumonie, causes cardio-vasculaires, et indéterminées) (tableau 5). Les états neurologique et nutritionnel ne différaient pas entre les groupes. Les patients étant décédés d'une insuffisance respiratoire terminale, bénéficiaient plus volontiers d'une VNI et avaient une PEmax très altérée témoin d'une toux inefficace ayant certainement contribué à la décompensation ventilatoire.

Table 5 Clinical and paraclinical characteristics of amyotrophic lateral sclerosis patients at the end of life according to the most common causes of death

Variable	Term. Resp Insuf. (n = 176)		Pneumonia (n = 42)		Undetermined (n = 39)		Cardiac (n = 10)		P*
	Median	%	Median	%	Median	%	Median	%	
Neurological status									
MMT	70		66		63		93		0.510
ALSFRS-R	15		16		17		21		0.294
Respiratory status									
FVC	45		50		50		48		0.873
MEP	27		54		41		30		0.018
MIP or SNIP	30		27		25		18		0.842
% of NIV		42		29		25		10	0.037
Nutritional status									
% weight loss	11		9		12		13		0.542
BMI	21		22		23		21		0.113
Gastrostomy		40		39		38		22	0.750

En Uruguay

Un total de 23 décès a été rapporté dans la période d'étude, très en dessous du taux prévalent attendu. La moitié des patients (55%) sont décédés dans une structure hospitalière, principalement dans des soins intensifs (35%), des urgences (10%) ou un service de médecine interne (10%). Tous les patients décédés en dehors d'une structure hospitalière (SH), étaient à domicile.

Quarante % des patients avaient débuté par une atteinte bulbaire, 60 % par une atteinte des membres et aucune forme initiale respiratoire. L'âge moyen des patients au moment du décès était en 5 ans en moyenne inférieur à celle observée en France (62,1 ans ; IC95% : 56,5-67,7). La durée médiane de survie depuis le début de la maladie était de 43 mois (IC95% : 32-55).

Les circonstances des décès déclarées par les médecins traitants ou le personnel médical permettaient de préciser que la majorité de patients (70%) décédaient pendant la nuit, aussi bien en SH qu'à domicile. Les causes de décès le plus souvent rapportées étaient les suivantes : insuffisance respiratoire terminale

(80%), pneumonie infectieuse (10%) et pneumonie d'inhalation (10%). La répartition de ces causes n'était pas différente selon le lieu (SH ou domicile).

-4-

**Facteurs pronostiques dans la SLA: application d'un
modèle multi-états**

Travail publié dans *Amyotrophic Lateral Sclerosis*:

Gil J, Preux PM, Alioum A, Ketzoian C, Desport JC, Druet-Cabanac M,
Couratier P. Disease progression and survival in ALS: first multi-state model
approach. *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8(4):224-9.

INTRODUCTION

Plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés. Un âge avancé au moment du diagnostic et une atteinte bulbaire initiale sont classiquement rapportés (Christensen et al., 1990 ; Norris et al., 1993 ; Lee et al., 1995 ; Preux et al., 1996 ; Louwerse et al., 1997 ; Chio et al., 2002 ; Del Aguila et al., 2003). La plupart des auteurs affirment que ces deux facteurs sont indépendants, alors que d'autres expliquent le pronostic plus grave des formes bulbaires par un âge plus tardif de début (Norris et al., 1993 ; Eisen et al., 1993). D'autres facteurs ont été également associés à un mauvais pronostic des patients, à savoir un délai diagnostique court (Louwerse et al., 1997), une détérioration de la fonction respiratoire (Stambler et al., 1998 ; Haverkamp et al., 1995 ; Schiffman et Belsh, 1993) ou nutritionnelle (Kasarkis et al., 1996 ; Desport et al., 1999). Néanmoins, il n'existe pas de corrélation claire entre l'état fonctionnel des patients et la survie. La progression anatomique des signes moteurs est inhomogène et certains patients meurent sans développer une atteinte dans 2 régions spinales et bulbaire (forme certaine selon les EEDC).

Le but de cette étude était de modéliser l'évolution clinique de la SLA en trois états définis afin de discriminer le poids des facteurs pronostiques sur la survie

METHODES

Population

Une cohorte historique de 222 patients a été constituée à partir de la base des données du centre expert SLA de Limoges. Cette base collecte prospectivement les données cliniques et paracliniques des patients depuis 1990 (Couratier et al., 2000). Tous les patients diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 1994 et le 31 décembre 2003 ont été inclus. Le diagnostic était basé sur les EEDC (Brooks et al., 1994).

Les patients présentant une démence associée ou étant classés en forme possible à la fin du suivi, ont été exclus.

Suivi et recueil des données

Les patients ont été suivis depuis le diagnostic avec une évaluation multidisciplinaire (neurologique, respiratoire et nutritionnelle) tous le 3 mois en moyenne. Les critères de fin de suivi étaient les suivants : le décès, l'implantation d'une trachéotomie définitive ou la date de fin de d'étude fixée au 15 mars 2004. A chaque évaluation, le même neurologue classait les patients selon les EEDC. Aucun patient n'a été perdu de vue. Un certificat de décès était demandé afin de confirmer la date du décès.

Le modèle à 3 états

L'évolution clinique de la SLA a été résumée à travers un modèle multi-états (Commenges, 1999b). Trois états ont été proposés pour décrire la progression clinique de la maladie (figure 1).

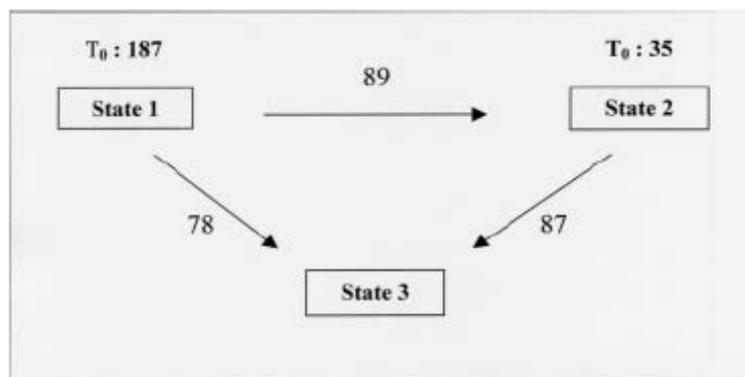


Figure 1. Three-states model: number of patients at diagnosis (T_0) in each state and number of transitions undergone by ALS patients. State 1: if patient presented lower and upper signs in only one or two regions. State 2: if patient presented lower and upper signs in three regions. State 3: if patient died or received a permanent implantation of tracheotomy tube.

Les états 1 et 2 reflètent la progression de l'atteinte neurologique par la présence de signes d'atteinte du motoneurone périphérique et central dans une, deux ou trois régions anatomiques (bulbaire, cervical et lombaire). L'état 3 représentait la fin du suivi. Ces états ont été définis de la façon suivante:

- État 1 : forme possible ou probable selon les EEDC.
- État 2 : forme certaine selon les EEDC.
- État 3 : patient décédé ou tréachéotomisé.

L'origine du temps correspondait au moment du diagnostic pour chaque patient et les transitions entre les états étaient irréversibles dans tous les cas.

Fondements

L'intensité de transition est définie, dans le contexte des modèles multi-états, comme la probabilité conditionnelle de passage de l'état « h » à l'état « j », dans un très court intervalle de temps [t, t+dt), à condition d'être dans l'état « h » au temps t. (Commenges, 1999a). Le modèle est entièrement spécifié par les intensités de transition entre les 3 états. De plus, les intensités de transition (α_{hj}) d'un état « h » vers un état « j » ($h, j=1,2,\dots,k ; h \neq j$) dépendent d'un vecteur de variables explicatives $Z(t)$ par la relation:

$$\alpha_{hj}(t/Z_{(t)}) = \alpha_{hj0} \exp[\beta_{hj} Z_{(t)}]$$

où β_{hj0} est l'intensité de transition de base, β_{hj} est un vecteur de coefficients de régression et $Z(t)$ est un vecteur de variables explicatives observées. Le modèle peut également tenir compte des covariables dépendantes du temps en faisant l'hypothèse que les valeurs de ces covariables restent constantes entre deux valeurs observées consécutives, c'est-à-dire entre deux temps d'observation consécutifs. L'approche consiste à considérer une partition du temps $[\tau_{l-1}, \tau_l)$, où $l = 1, 2, \dots, r+1$ et $\tau_{r+1} = \infty$, avec des intensités constantes dans chaque intervalle.

On peut alors définir un vecteur $Z^*(t) = (Z_1^*(t), Z_2^*(t), \dots, Z_r^*(t))$ de covariables artificielles dépendant du temps par : $Z_l^*(t) = 0$ si $\tau_0 \leq t < \tau_l$ et $Z_l^*(t) = 1$ si $t \geq \tau_l$, pour $l = 1, 2, \dots, r$, et considérer un modèle défini par les intensités de transitions :

$$\alpha_{hj}(t / Z^*(t); Z_{(t)}) = \alpha_{hj0} \exp[(\beta_{hj}^*)Z^*(t) + \beta_{hj}Z_{(t)}]$$

Dans ce modèle, les intensités de transitions sont des fonctions en escaliers du temps t définies dans les intervalles $[\tau_{l-1}, \tau_l)$ avec $l = 1, 2, \dots, r+1$; le temps est mesuré depuis le début du processus. Les paramètres du modèle sont les intensités de transition de base α_{hj0} qui représentent les intensités de transition dans l'intervalle $[\tau_0, \tau_1)$, les vecteurs de coefficients de régression β_{hj}^* et β_{hj} associés respectivement aux covariables artificielles et observées. Ces paramètres sont estimés en maximisant une version modifiée de la vraisemblance du modèle de Markov homogène permettant de tenir compte de l'introduction des covariables artificielles. Un modèle incluant uniquement les covariables artificielles $Z^*(t)$ correspond à un modèle de Markov non homogène pour lequel les intensités de transition sont constantes par morceaux (périodes) et sont définies par :

$$\begin{aligned} \alpha_{hj}(t / Z^*(t)) &= \alpha_{hj0} && \text{si } \tau_0 \leq t < \tau_1 \\ \alpha_{hj}(t / Z^*(t)) &= \alpha_{hj1} = \alpha_{hj0} \exp(\beta_{hj,1}^*) && \text{si } \tau_1 \leq t < \tau_2 \\ &\vdots && \\ \alpha_{hj}(t / Z^*(t)) &= \alpha_{hjr} = \alpha_{hj0} \exp(\beta_{hj,1}^* + \beta_{hj,2}^* + \dots + \beta_{hj,r}^*) && \text{si } t \geq \tau_r \end{aligned}$$

Si des covariables observées sont introduites dans le modèle, alors α_{hjl} représente l'intensité de transition de base dans l'intervalle $[\tau_{l-1}, \tau_l)$ avec $l = 1, 2, \dots, r+1$, et les coefficients de régression associés aux covariables observées peuvent s'interpréter en termes d'intensités relatives (rapport d'intensités ou RI) de faire la transition de l'état h vers l'état j . L'interprétation du RI est la même que celle du risque relatif (RR).

Hypothèse d'homogénéité et choix du modèle

L'hypothèse d'homogénéité (par rapport au temps) se base sur un risque constant au cours du temps, c'est-à-dire que la probabilité de transition d'un état vers un autre entre deux observations, ne dépend que du temps de passage respectif (modèle de Markov homogène).

Afin d'évaluer la possibilité d'utiliser un modèle homogène, nous avons découpé le modèle multi-états en trois analyses de survie et nous avons employé une approche non paramétrique basée sur la vraisemblance pénalisée pour estimer les fonctions de risque de base liées aux 3 transitions. Pour l'analyse de la transition $1 \rightarrow 2$, les temps de transition n'étaient pas observés de façon exacte et ils étaient censurés par intervalle (car les patients étaient évalués tous les trois mois). Sur cette transition, les patients qui décédaient (passage éventuel à l'état 3) étaient considérés censurés à droite. Pour la transition $2 \rightarrow 3$, l'analyse était restreint aux patients qui avaient fait la transition $1 \rightarrow 2$ et étaient vivants ; cela implique une troncature à gauche des données car les temps de survie de ces patients étaient nécessairement plus grands que les temps d'entrée dans l'état 2. Ces analyses ont été faites à travers le logiciel PHMPL (Joly et al., 1999).

Les fonctions de risque n'étant pas constantes au cours du temps, l'hypothèse d'homogénéité n'était pas vérifiée dans notre cas. En conséquence, nous avons utilisé un modèle non homogène avec des intensités de transition constantes par morceaux (Alioum et Commenges, 2001). Deux morceaux (périodes) ont été finalement considérées. Le point de coupure spécifié (τ_1), définissant ces deux périodes, a été choisi uniquement à partir de critères statistiques : l'observance des tracées des courbes des fonctions de risque obtenues par PHMPL d'un coté et la comparaison statistique avec le modèle homogène.

Variables évaluées dans le modèle

L'âge au moment du diagnostic, la forme clinique de début (bulbaire ou spinale) et le sexe, étaient notés au moment de l'inclusion. La date du début des premiers symptômes était élucidée par l'histoire neurologique et le temps entre les premiers symptômes et le diagnostic (délai diagnostique) était calculé. Le déficit neurologique était quantifié par le MMT, l'état nutritionnel par l'indice de masse corporelle (IMC) et l'état respiratoire par la capacité vitale lente (CVL). Les variables dépendantes du temps (MMT, IMC, CVL) étaient notés lors de chaque évaluation et les patient étaient classifiés en, « dénutri ou normal » selon les critères nutritionnels de l'OMS, et « état respiratoire anormal » si la CVL était inférieure à 80%. L'âge au diagnostic a été évalué en variable dichotomique par rapport à 55 ans, ce choix de ce point de coupure étant basé sur des critères strictement statistiques. Plusieurs points de coupure ont été essayés dans un modèle multi-états univarié (seule la variable âge au diagnostic) et était retenu celui qui rendait le plus petit critère d'Akaike ($AIC = 2 \cdot \log\text{-vraisemblance} - 2 \cdot \text{nombre de paramètres du modèle}$). Le délai diagnostique a été aussi traité en dichotomisant selon la médiane de la distribution (< 9 ou ≥ 9 mois).

Analyse statistique

Les caractéristiques des patients au moment du diagnostic ont été résumées par des pourcentages pour les variables qualitatives et par des moyennes ou médianes pour les variables quantitatives. Les tests du Chi-2 et de Student ont été employés pour comparer les pourcentages et les moyennes, respectivement. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la fonction de survie globale de la population et un modèle de Markov non homogène avec des intensités de transition constantes par morceaux a été appliqué pour estimer les

intensités de transition de base. Pour tester l'égalité d'ajustement des modèles emboîtés et examiner l'effet global des covariables, le test du rapport de vraisemblance a été employé. L'influence spécifique de chaque variable sur les transitions a été évaluée en estimant les coefficients de régression β et les rapports d'intensité (RI). Le test de Wald a été employé pour comparer ces coefficients à zéro et pour tester l'égalité de l'effet de chaque variable entre les transitions. Pour obtenir le modèle final, une procédure pas à pas descendante a été utilisée, en éliminant à chaque pas, les coefficients non significatifs dans chaque transition. Les RI, ainsi que ses intervalles de confiance à 95% (IC), ont été calculés à partir des coefficients de régression ($RI = \exp [\beta]$). Cette analyse a été réalisée à partir d'un logiciel spécifique pour l'estimation des modèles de Markov (MKVPCI) (Alioum et Commenges, 2001). La signification statistique a impliqué une valeur-p bilatérale inférieure à 0.05 dans tous les cas.

RESULTATS

Description de la population

Les principales caractéristiques des patients sont données dans le tableau 1. Parmi les variables étudiées, des différences significatives ont été observées entre les deux formes initiales (tableau 2). La médiane de survie depuis le diagnostic était de 30 mois (IC : 26, 36). La survie cumulée à 3 et 5 ans était de 42 et 22 %, respectivement. Pendant le suivi, 157 patients sont décédés. Huit patients ont été trachéotomisés avec une CVL moyenne de 54 % au moment de sa mise en place et une durée de suivi moyenne de 12 mois.

Table I. Main characteristics of 222 sporadic ALS patients at diagnosis.

Categorical variables	<i>n</i> (%)
Gender	
Male	117 (52.7)
Female	105 (47.3)
Clinical form at onset	
Bulbar	66 (29.8)
Spinal	156 (70.2)
EEDC	
Suspected forms	2 (0.9)
Possible forms	84 (37.8)
Probable forms	101 (45.5)
Definite forms	35 (15.8)
Nutritional status	
Undernourished	12 (5.4)
Not undemourished	210 (94.6)
Respiratory status	
SVC < 80%	55 (24.8)
SVC ≥ 80%	167 (75.2)
Quantitative variables	Median (Q1, Q3)*
Follow-up period (months)	24.9 (13.8, 48.5)
Age at diagnosis (years)	64.0 (54.0, 70.0)
Diagnostic delay (months)	8.2 (5.6, 13.3)
Motor status (MMT)	129.0 (113.0, 143.0)

* Q1 and Q3: 1st and 3rd quartile, respectively EEDC: El Escorial diagnostic criteria; SVC: slow vital capacity; MMT: manual muscle testing.

Table II. Main characteristics of 222 sporadic ALS patients at diagnosis according to the form at onset.

Variables	Bulbar	Spinal	<i>p</i> *
Gender (%)			
Female	65.1	39.7	< 0.001
Nutritional status (%)			
Undernourished	12.1	2.6	< 0.01
Respiratory status (%)			
SVC < 80	33.3	21.1	< 0.05
Follow-up (mean (SD) /months)	28.0 (24.7)	36.9 (30.9)	< 0.025
Age at diagnosis (mean (SD) /years)	64.0 (10.5)	60.6 (11.6)	< 0.05
Diagnostic delay (mean (SD) /months)	8.2 (5.4)	14.7 (16.7)	< 0.001
Motor status (MMT)	137.8 (16.5)	118.7 (23.4)	< 0.001

SVC: slow vital capacity. MMT: manual muscle testing (1–150). SD: standard deviation. * χ^2 or Fisher's exact tests. ** Student's *t*-test.

Description du modèle

Le nombre de patients dans chaque état à l'inclusion et le nombre de transitions entre états pendant le suivi, sont donnés dans la figure 1. À la fin du suivi, le nombre de patients dans chaque état était de 20 patients dans l'état 1, 37 dans l'état 2 et 165 dans l'état 3.

Estimation des paramètres du modèle

La période de suivi a été découpée en deux périodes par rapport à 36 mois, en assumant un risque de transition constant sur chacune des 2 périodes. Les estimations des intensités de transition (IT) de base sont résumées dans le tableau 3. Ces résultats montrent que le risque de décéder ou d'être trachéotomisé était plus important quand les patients étaient classés en forme certaine selon les critères d'El Escorial ($IT_{2 \rightarrow 3} > IT_{1 \rightarrow 3}$), dans les deux périodes à l'étude.

Table III. Estimation of baseline transition intensities in the two periods under study for the 222 sporadic ALS patients.

Transition	Before 36 months*		After 36 months*	
	estimates**	95% CI	estimates**	95% CI
1→2	117.10^{-5}	$103.10^{-5}-131.10^{-5}$	68.10^{-5}	$50.10^{-5}-86.10^{-5}$
1→3	19.10^{-5}	$12.10^{-5}-26.10^{-5}$	19.10^{-5}	$12.10^{-5}-26.10^{-5}$
2→3	155.10^{-5}	$137.10^{-5}-173.10^{-5}$	113.10^{-5}	$95.10^{-5}-131.10^{-5}$

CI: confidence interval of baseline transition intensity. * 36 months: cut point chosen according to statistical criteria only (Markov model requirements: transition risks constant in each period). ** We can consider the transition intensities like the probability of making the corresponding transition.

Facteurs pronostiques

Toutes les variables significatives à un seuil de 0.25 dans l'analyse bivariée, ont été incluses dans le modèle multivarié (tableau 4).

Table IV. Estimation by transition from the (non-adjusted and adjusted) intensity ratios. Cohort of 222 sporadic ALS patients.

Variables	Transition	UNIVARIATE ANALYSIS			MULTIVARIATE ANALYSIS		
		IR	95% CI	<i>p</i> *	IR	95% CI	<i>p</i> *
Form at onset (bulbar vs. spinal)	1→2	3.1	2.0–4.5	<0.0001	3.9	2.5–6.0	<0.0001
	1→3	2.10 ⁻⁷	4.10 ⁻¹⁷ –852.4	0.18			
	2→3	1.0	0.7–1.5	0.91			
Age at diagnosis (>55 vs. ≤55 years)	1→2	1.3	0.8–2.0	0.30	2.4	1.6–3.7	<0.0001
	1→3	0.8	0.1–5.8	0.82			
	2→3	2.5	1.6–4.0	<0.0001			
Diagnostic delay (<9 vs. ≥9 months)	1→2	1.5	1.0–2.4	0.05			
	1→3	2.0	0.4–11.1	0.40			
	2→3	1.0	0.7–1.5	0.83			
SVCΨ (<80% vs. ≥80%)	1→2	2.3	1.4–3.7	<0.001	2.3	1.5–3.5	<0.0001
	1→3	38.1	0.1–950.1	0.21			
	2→3	1.8	1.1–2.8	0.01			
MMT†	1→2	0.9	0.8–1.1	0.52	1.2	1.1–1.3	<0.0001
	1→3	1.3	1.0–1.8	0.03			
	2→3	0.9	0.9–1.1	0.12			

IR: intensity ratio, same interpretation as the hazard ratio (HR); CI, confidence interval of IR; SVC: slow vital capacity; MMT: manual muscle testing. * Wald test. Ψ for a reduction below 80% in the course of follow-up. † for a reduction of 20 units on the score in the course of follow-up.

Les variables associées significativement à une progression plus rapide vers l'état 2 (transition 1→2), étaient une forme de début bulbaire (IR = 3.9) et une réduction de 20 points du MMT à n'importe quel moment de l'évolution (IR = 1.2). Les facteurs liés à un plus haut risque de décès ou de trachéotomie à partir de l'état 2 (transition 2→3) étaient l'âge au diagnostic (IR = 2.4 pour un âge > 55 ans), et l'état respiratoire (IR = 2.3 pour une CVL<80%). Finalement, aucun facteur pronostique indépendant n'a été identifié sur la transition 1→3.

IV. DISCUSSION GENERALE

Ce travail de thèse, a été réalisé dans le cadre d'une cotutelle entre l'Université de Limoges et l'Université de la República en Uruguay. L'objectif premier était de débiter des travaux collaboratifs de neuroépidémiologie comparée dans deux régions du globe distinctes : une région située dans les zones tempérées de l'hémisphère Nord et un pays localisé en zone subtropicale de l'hémisphère Sud. Cette recherche épidémiologique a permis de réaliser 4 travaux.

Le premier travail de recherche a analysé les variations de l'incidence de la SLA en Limousin depuis 10 ans. Le deuxième travail a comparé les données épidémiologiques de la SLA en Uruguay avec le centre de référence SLA situé au CHU de Limoges sur la période 2002-2004. Le troisième travail multicentrique a analysé les circonstances et les causes de décès de 302 patients suivis en France dans 16 centres experts en 2006-2007. Le quatrième travail a permis de comprendre par un modèle statistique de Markov le poids de certains facteurs pronostiques.

Etant donné que chaque travail comporte sa propre discussion, la discussion générale sera centrée principalement sur les résultats les plus marquants de chaque étude et sur certains aspects méthodologiques des travaux présentés.

IV. 1. Des résultats des travaux

Dans la **première étude** présentée, l'incidence observée est comparable à celles observés dans les registres des patients SLA européens, se situant aux environs de 2,0 pour 100 000 habitants par an.

Certaines fluctuations des incidences annuelles ont été observées pendant la période évaluée. Ces variations pourraient être expliquées d'un côté par le fait qu'il s'agit d'une maladie rare et de petites variations annuelles des cas

incidents (dus au hasard) modifient considérablement le taux. D'un autre côté, le centre référent SLA comme source unique d'information pourrait amener à non identifier des cas non rapportés, par exemple des cas limousins traités hors de la région. Ce fait n'a pas pu être contrôlé.

Une autre limite, inhérente à la SLA et à d'autres maladies neurodégénératives est la sous-déclaration des personnes âgées, du à la présence de co-morbidités associées rendant le diagnostic parfois difficile. De même, certaines formes évolutives de la SLA pourraient être aussi sous-représentées. C'est le cas des formes à durée très prolongée ou des formes très sévères. La faible évolutivité peut amener plus aisément à échapper au recrutement d'un centre expert. Les chiffres obtenus peuvent ainsi sous estimer la durée de l'évolution de la SLA et on peut à l'inverse penser aussi que des cas très évolutifs, arrivant vite en milieu de réanimation et entraînant un décès rapide ne soient pas non plus dans la statistique du centre. Cela entraînerait sans doute un biais de recrutement (biais classiquement décrit des centres de référence).

L'incidence moyenne observée dans cette étude est quand même assez proche des chiffres rapportés par Preux et al. (2000) en Limousin dans la période 1994-1995, traduisant peut être le fait d'être proche de l'exhaustivité pour la région. Par contre, l'incidence de la SLA semblerait être plus forte qu'en Uruguay (2.50 *vs.* 1.37). Une différente prévalence de certains facteurs génétiques ou environnementaux pourrait être à la base de cette différence. Néanmoins, les comparaisons entre résultats issus des recherches avec des schémas d'études différents ne nous permettent à ce jour affirmer que cette différence d'incidence soit effectivement réelle.

Concernant le **deuxième travail** présenté dans cette thèse, il s'agit de la première étude d'épidémiologie comparée de la SLA entre un pays européen et sud-américain. De la comparaison des principaux aspects épidémiologiques des patients, le fait le plus remarquable est l'observation d'un âge médian de début

de la SLA plus important chez les patients en Limousin (66 vs. 61 ans), avec en même temps, une meilleure survie des patients. La question qu'on pourrait donc se poser est : comment une maladie neurodégénérative peut-elle débiter plus tard et de surcroît évoluer plus lentement, alors que l'âge de début tardif est un facteur pronostique péjoratif de survie selon les diverses séries? La différence d'âge de début pourrait être en partie expliquée par la différente structure d'âge de la population générale du Limousin par rapport à l'Uruguay, avec une très forte proportion des personnes âgées de 60 ans ou plus (28% vs 17% en UY). Bien que les patients en UY soient en moyenne plus jeunes, ils présentaient au moment du diagnostic un état de la SLA plus avancé corrélé à une survie plus courte. La survie plus importante des patients en LIM pourrait éventuellement traduire aussi l'effet d'une différente prise en charge des patients SLA. La prise en charge multidisciplinaire coordonnée par le centre expert d'un côté et l'accès quasi-constant au riluzole sont deux facteurs qui peuvent expliquer cette différence de survie. La dernière hypothèse est qu'il existe une différence de progression des signes d'atteinte des motoneurones entre les patients LIM et UY, expliquant une présentation phénotypique un peu différente entre les 2 populations, mais dont la cause n'est pas élucidée et en particulier le rôle des facteurs génétiques.

Concernant la **troisième étude** présentée, seuls les résultats français ont été inclus dans la publication à cause de problèmes méthodologiques rencontrés du côté UY (problèmes qui seront décrits et discutés plus tard dans la partie aspects méthodologiques).

Ce travail a impliqué la quasi-totalité des centres SLA français. Il a permis de mieux connaître les causes de décès mais montre également une durée d'évolution moyenne plus courte que celle qui est habituellement rapportée dans la littérature. Cet aspect, un peu surprenant, pourrait être expliqué par le fait que des patients les plus graves soient adressés aux centres SLA comme

peut en attester la proportion très différente de sujets ventilés dans certains centres par rapport à d'autres. D'autre part, des sujets déclineurs lents n'ont pas été inclus du fait de la courte durée d'observation de l'étude.

Concernant les causes de décès rapportées, nous avons confirmé que la plupart des patients décèdent d'une insuffisance respiratoire terminale (58% des cas). Parmi les causes potentiellement évitables, nous évoquons les pneumonies en 2^{ème} place avec 14% du total des décès. Une attitude plus active de la part de l'équipe médicale vis-à-vis du dépistage d'une infection respiratoire ainsi que son traitement opportun, pourrait éventuellement améliorer la survie de certains patients. C'est le cas aussi des embolies pulmonaires, situés en 4^{ème} place du total de causes (2%).

Cette étude, outre son aspect descriptif peut permettre de mieux cibler certaines actions de la prise en charge de fin de vie des patients atteints de SLA.

Enfin, la **quatrième étude** a permis, à travers une approche originale dans le domaine de la SLA, de formuler des nouvelles hypothèses à propos du poids de deux facteurs pronostiques en particulier : l'âge et la forme de début. Ces deux facteurs pronostiques sont classiquement rapportés dans la littérature (Christensen et al., 1990 ; Norris et al., 1993 ; Lee et al., 1995 ; Preux et al., 1996 ; Louwerse et al., 1997 ; Chio et al., 2002 ; Del Aguila et al., 2003). La plupart des auteurs affirment que ces deux facteurs sont indépendants, alors que d'autres expliquent le pronostic plus grave des formes bulbaires par un âge plus tardif de début (Norris et al., 1993 ; Eisen et al., 1993). Notre travail permet d'affirmer que le siège initial de l'atteinte des motoneurones est corrélé à la progression des signes cliniques mais n'a pas un effet direct sur la survie des patients. En même temps, l'âge du patient au moment du diagnostic est un facteur de mauvais pronostic seulement si les signes cliniques déficitaires traduisent une atteinte diffuse des motoneurones aux étages spinaux et bulbaire.

Nos résultats ne sont donc pas discordants par rapport aux travaux antérieurs. Au contraire, ils soulèvent une hypothèse physiopathologique qui permettrait de dissocier le processus pathogène induisant la mort du motoneurone qui serait âge-dépendant et le processus d'extension des signes qui serait très dépendant du siège initial de la lésion.

IV. 2. Aspects méthodologiques

Nous discuterons dans un premier temps les aspects liés aux méthodologies et schémas d'études utilisés pour l'estimation de l'incidence et leur validité externe. L'apport et les limitations des Critères d'El Escorial sont ensuite abordés dans les études de recherche épidémiologique et clinique. Pour terminer, les modèles multi-états et ses applications pour l'identification des facteurs pronostiques seront commentés et nous proposerons des axes de réflexion pouvant conduire à des études ultérieures en particulier sur la comparaison entre le Limousin et l'Uruguay.

L'incidence, pour une population et pendant une période donnée, est le nombre de nouveaux cas apparus dans cette population. La variation de l'incidence (dans une même population ou dans différents pays) peut refléter une modification dans l'équilibre des facteurs étiologiques (cas d'une même population) ou d'une distribution inhomogène des ces facteurs (cas des populations différentes), d'où l'intérêt des études d'incidence, permettant de formuler des hypothèses à propos de relations causales. Ces études doivent nécessairement chercher à observer l'événement prospectivement, car c'est le seul schéma qui minimise les possibles biais et garantisse une exposition préalable à l'apparition de la maladie. Dans le cas des maladies rares comme la SLA, la durée de suivi est importante si on veut observer plusieurs nouveaux

cas. D'un autre côté il faut s'assurer de ne pas « sous » ni « sur » estimer l'incidence. L'estimation précise de l'incidence va dépendre donc de la méthode employée pour détecter les cas. L'existence de plusieurs sources d'information contribue d'une part à l'exhaustivité du recueil des données, mais ne l'assure pas non plus, et même peut contribuer à la sur-estimation par l'existence des « doublons ». Les données issues des registres peuvent être considérées idéales car elles sont à priori exhaustives et représentent la globalité de la population. Les extrapolations des résultats obtenus dans ces conditions peuvent être considérées donc robustes (validité externe). Dans le cas de la SLA, certains registres ont été créés en Europe : le registre irlandais (Traynor et al., 1999), le registre écossais (The Scottish Motor Neuron Disease Register, 1992) et en Italie (Piemonte and Valle d'Aosta Register, 2001). L'estimation de l'incidence à partir d'un registre national (tout le pays), comme dans le cas des écossais et irlandais, assure d'une certaine façon, l'absence des cas extra régionaux.

En l'absence d'un registre, les études de population (définis comme « population-based » dans le langage anglosaxon), planifiés suivant un recueil prospectif des données utilisant plusieurs sources, sont une alternative méthodologique très valide. Récemment en Uruguay, Vazquez et al. (2008), ont publié les résultats d'une étude de population réalisée sur tout le pays, utilisant plusieurs sources d'information. L'Uruguay a l'avantage d'être un petit pays, sans difficultés géographiques et avec une population de référence bien définie et stable. L'Uruguay a donc les conditions idéales pour la création d'un registre. Récemment en Europe, la création des centres de référence SLA, où les patients SLA sont systématiquement référencés pour une prise en charge globale, a permis également d'obtenir un recrutement important des patients atteints de SLA, ainsi qu'un recueil prospectif des données évolutives dans des bases de données. C'est le cas du centre expert SLA de Limoges, situé dans le service de Neurologie du CHU. Les patients sont revus tous les trois mois et ses données évolutives sauvegardées (Couratier et al., 2000). Une étude réalisée en Limousin

(Preux et al., 2000), a estimé l'incidence de la SLA en Limousin par la méthode de capture-recapture (Hook et Regal, 1995), utilisant plusieurs sources d'informations (dont l'une la base de données du service de Neurologie du CHU) sur la période 1994-1995. A partir de cette étude, et sans être encore un centre référent à l'époque, le pourcentage de détection des cas de la base de données du CHU était de 87%. Dans la première étude présentée dans cette thèse, nous avons évalué l'incidence de la SLA depuis 10 ans (1997-2007) en Limousin, utilisant les données de la base du Centre expert SLA. Nous avons identifié une incidence brute de 2.5/100 000 habitants et de 4.2/100 000 dans le groupe d'âge 45-74 (standardisée sur l'âge selon la population USA 2000). L'évolution des cas incidents au cours de cette période a varié entre six nouveaux cas en 2002 (0.8/100 000) et 30 en 2006 (4.1/100 000). Ces chiffres élevés d'incidence font penser à un recrutement de patients élevé et proche de l'exhaustivité.

La méthode de capture-recapture (CR), appliquée en épidémiologie dans des nombreux domaines médicaux, permet l'évaluation de l'exhaustivité des systèmes de surveillance épidémiologique (systèmes passifs de surveillance, registres de morbidité de certaines maladies chroniques, etc) et peut être également utilisée pour l'estimation d'une incidence. Elle consiste à croiser des informations provenant de 2 ou plusieurs systèmes de surveillance (également appelés sources) et à estimer à partir des cas spécifiques et des cas communs à chaque source, l'effectif des malades non identifiés par l'ensemble de ces sources. Dans le cas de l'étude de Vazquez et al. (2008) en Uruguay, l'estimation de l'incidence de la SLA par cette méthode (comparée à l'incidence observée), a permis d'évaluer l'exhaustivité du recrutement, confirmant une quasi-exhaustivité des sources utilisées (incidence estimée par CR = 1.42/100 000 hab. *vs* incidence observée = 1.37/100 000). L'une des exigences de cette méthode consiste à vérifier l'indépendance des sources, c'est-à-dire que la probabilité

d'être recensé par une source, ne doit pas être affectée par le fait d'avoir été recensé par une autre.

Un autre aspect méthodologique à discuter, concerne l'utilisation des critères diagnostiques d'El Escorial (CDEE) dans les études de recherche sur la SLA. La variabilité clinique observée aux stades précoces de la SLA et l'absence d'un marqueur biologique spécifique, rendent le diagnostic difficile et compromettent la certitude diagnostique. Ce fait conditionnait aussi le choix des patients pour les essais cliniques et a motivé la création des critères diagnostiques. Afin d'homogénéiser l'inclusion des patients dans les essais thérapeutiques, les EEDC ont été développés en 1990 par un groupe de spécialistes de la WFN. Depuis leur publication en 1994 (Brooks, 1994), les EEDC ont été largement acceptés et utilisés à des finalités cliniques et scientifiques, mais il a été estimé qu'ils devaient être mis à jour afin d'augmenter leur sensibilité. Consécutivement, ils ont été modifiés par le Comité de Recherche de la WFN à Airlie House, Virginia (USA) en 1998. Les EEDC non-modifiés et modifiés, ont été largement utilisés dans les travaux de recherche clinique et épidémiologique. Certaines études ont évalué l'utilisation des ces critères et confirmé d'une part une faible concordance inter-cotateurs pour les diagnostics de SLA suspecte par rapport aux autres formes (Beghi et al., 2002) et il a été déconseillé d'autre part l'inclusion des formes précoces de SLA dans les études observationnelles ou essais thérapeutiques (Zoccolella et al., 2005).

Dans nos travaux, l'inclusion des patients a été basée sur ces critères. Nous avons choisi dans tous les cas, des patients présentant des formes au moins possibles afin de ne pas inclure à tort des patients présentant une autre maladie du motoneurone. D'autre part, la variabilité inter-observateur, a été minimisée par la détermination des critères par le même neurologue aussi bien à l'hôpital Universitaire de Montevideo (Uruguay) qu'au centre expert SLA (Limousin).

Dans notre dernière étude présentée, nous avons aussi utilisé les EEDC pour définir un état intermédiaire de progression de la SLA. L'atteinte clinique concomitante de 3 régions anatomiques déterminant une forme certaine a permis d'étudier d'une part l'extension anatomique de l'atteinte neurologique à partir des formes précoces et d'autre part de comparer le risque de décès entre les formes précoces et avancées de la SLA. Dans cette étude, nous avons utilisé un modèle multi-états à trois états pour représenter l'évolution clinique de la SLA et évalué l'effet des potentiels facteurs pronostiques sur chacune des transitions.

Le dernier aspect sur lequel nous voulons discuter, concerne l'utilisation des modèles multi-états en épidémiologie et ses applications. Après une recherche bibliographique extensive sur les modèles multi-états et ses applications dans le domaine de l'épidémiologie, nous n'avons trouvé aucune application sur la SLA. Il semble donc que cette étude soit la première ayant appliqué un modèle de Markov pour modéliser l'évolution clinique de la maladie. L'un des intérêts de l'utilisation de ce type de modèle était de pouvoir prendre en compte un état de gravité fonctionnelle intermédiaire, définie par l'atteinte du MNP et NMC dans 3 régions anatomiques (cervicale, thoracique et lombaire) et de pouvoir pondérer le rôle de chaque facteur pronostique sur les transitions correspondantes. D'autre part, ce type d'approche méthodologique a permis de prendre en compte un problème statistique majeur lié au schéma d'évaluation des patients, qui empêchait de connaître avec exactitude les temps de transition entre les différentes formes diagnostiques d'El Escorial. Les transitions correspondantes se produisaient dans l'intervalle de temps entre deux consultations successives et les observations étaient donc censurées par intervalle. Les analyses de survie classiques ne permettent pas de prendre en compte cette contrainte méthodologique, d'où l'intérêt des modèles multi-états. D'autre part, cette analyse permet aussi d'évaluer l'effet de variables sur les

différentes transitions. Pour chaque variable, un effet indépendant est estimé pour chaque transition permettant donc la comparaison statistique entre eux et la possibilité d'obtenir des estimations d'effet d'intensité différente.

Cette nouvelle approche est originale dans le domaine de la SLA et a permis en même temps de formuler des nouvelles hypothèses à propos du poids de deux facteurs pronostiques en particulier : l'âge et la forme de début. De nouvelles applications doivent être envisagées analysant d'autres facteurs pronostiques respiratoires, nutritionnels ou psychologiques, qui seraient accessibles à la prise en charge des patients.

Concernant le déroulement de cette thèse en co-tutelle, certains problèmes d'aspect pratique ont été rencontrés lors de l'étape d'exécution de l'une des études. En raison des difficultés inhérentes à la différente méthodologie utilisée pour l'étude des causes de décès en Uruguay, l'enquête n'a pu aboutir dans les temps prévus. L'absence de centres experts SLA en Uruguay a obligé d'adapter la méthodologie utilisée en France pour capter les patients qui décédaient (décrite en détail dans la partie travaux). Plusieurs problèmes se sont donc posés, soit le patient décédait en domicile et les neurologues n'étaient pas avertis par la famille, soit le décès était constaté par un généraliste qui n'était pas au courant de l'étude. Cela a conditionné le recrutement des cas, uniquement recensés par les neurologues informés et explique le modeste nombre de décès collecté pendant la même période. Considérant une mortalité annuelle par SLA de 1,5 décès pour 100.000 habitants et la population de l'Uruguay de 3.000.000 d'habitants, on s'attendait à observer 45 décès environ. Pourtant, un total de 23 a été inclus. Afin d'estimer d'une certaine manière les « décès manquants » sur la même période d'étude, une demande de tous les certificats de décès où la SLA apparaissait comme cause associée a été faite auprès du Ministère de la Santé de Montevideo. En effet, le nombre total de décès codés SLA sur la période était de 40, suggérant 17 décès non informés,

sans pouvoir préciser la cause de la « non information ». C'est pour cette raison que ces résultats n'ont pas été soumis à publication.

V. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'objectif majeur de cette thèse, qui consistait à débiter des travaux collaboratifs de neuroépidémiologie comparée dans deux régions du globe distinctes a été accompli. Ces résultats serviront de base à des futures recherches en collaboration, notamment à la recherche des différents profils évolutifs de la SLA et à l'identification d'autres facteurs pronostiques comme la prise en charge nutritionnelle, respiratoire et psychologique.

D'autre part, la mise en place d'un système identique de suivi des patients dans les 2 régions permettra d'un côté, d'améliorer la prise en charge des patients en Uruguay et d'homogénéiser le recueil prospectif des données évolutives des patients à des finalités de recherche.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Abhinav K, Stanton B, Johnston C, Hardstaff J, Orrell RW, Howard R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: a population-based study. The South-East England register for amyotrophic lateral sclerosis (SEALS Registry). *Neuroepidemiology*. 2007;29(1-2):44-8.
2. Aboussouan LS, Khan SU, Banerjee M, Arroliga AC, Mitsumoto H. Objective measures of the efficacy of noninvasive positive-pressure ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2001;24:403-9.
3. Aid to the investigation of peripheral nerve injuries. In: Medical Research Council, ed. War memorandum, 2nd ed., revised. London: His Majesty's Stationery Office, 1943:11-46.
4. Alcaz S, Jarebinski M, Pekmezovic T, Stevic-Marinkovic Z, Pavlovic S, Apostolski S. Epidemiological and clinical characteristics of ALS in Belgrade, Yugoslavia. *Acta Neurol Scand*. 1996 Oct;94(4):264-8.
5. Alioum A, Commenges D. MKVPCI: a computer program for Markov models with piecewise constant intensities and covariates. *Comput Meth Progr Biomed* 2001;64:109-19.
6. Annegers JF, Appel S, Lee JR, Perkins P. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Harris County, Texas, 1985-1988. *Arch Neurol* 1991;48(6):589-93
7. Armon C. Motor neuron disease; in Gorelick PB, Alter M (eds): *Handbook of Neuroepidemiology*. New York, Marcel Dekker, 1994, pp 407-54.
8. Armon C, Graves MC, Moses D, et al. Linear estimates of disease progression predict survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2000;23: 874-82.
9. Asai H, Hirano M, Udaka F, *et al.*. Sympathetic disturbances increase risk of sudden cardiac arrest in sporadic ALS. *J Neurol Sci* 2007;254: 78-83.
10. Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS. *Chest* 2002;122:92-8.
11. Beghi E, Balzarini C, Bogliun G, Logroscino G, Manfredi L, Mazzini L, Micheli A, Millul A, Poloni M, Riva R, Salmoiraghi F, Tonini C, Vitelli E; Italian ALS Study Group. Reliability of the El Escorial diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2002;21(6):265-70.
12. Beghi E, Logroscino G, Chiò A, Hardiman O, Mitchell D, Swingler R, Traynor BJ; EURALS Consortium. The epidemiology of ALS and the role of population-based registries. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762(11-12):1150-7.
13. Beghi E, Millul A, Logroscino G, Vitelli E, Micheli A; SLALOM GROUP. Outcome measures and prognostic indicators in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9:163-7.
14. Beghi E, Millul A, Micheli A, Vitelli E, Logroscino G. Incidence of ALS in Lombardy, Italy. *Neurology*. 2007 Jan 9;68(2):141-5.

15. Behnia M, Kelly JJ. Role of electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1991; 14: 1236-41.
16. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:585-91.
17. Bettoni L, Bazzani M, Bortone E, Dascola I, Pisani E, Mancina D. Steadiness of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Parma, Italy, 1960-1990. *Acta Neurol Scand* 1994;90(4):276-80.
18. Boudemaghe T, Daures JP. Modeling asthma evolution by a multi-state model (French). *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000;48:249-55.
19. 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
20. 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.
21. Brooks BR, Sanjak M, Ringel S, England J, Brinkmann J, Pestronk A, Florence J, Mitsumoto H, Szirony K, Wittes J, Charatan M, Stambler N, Cedarbaum JM. The ALS functional rating scale: assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1996;53:141-7.
22. Bye PT, Ellis ER, Issa FG, Donnelly PM, Sullivan CE. Respiratory failure and sleep in neuromuscular disease. *Thorax* 1990 ;45:241-7.
23. Castro-Costa CM, Oriá RB, Vale OC, Arruda JA, Horta WG, D'Almeida JA, Santos TJ, Ramos RS, Gifoni MA. Motor neuron diseases in the university hospital of Fortaleza (Northeastern Brazil): a clinico-demographic analysis of 87 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:986-9.
24. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A. 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;169:13-21.
25. Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, et al. The prognosis of adult-onset motor neuron disease: a prospective study based on the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol* 1993;240:339-46.
26. Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 1106-15.
27. Charcot JM. Sclérose des cordons latéraux de la moelle épinière chez une femme hystérique atteinte de contractures permanentes des quatre membres. *Union Med* 1865 ; 25 : 451-57.

28. Charcot JM. Note sur un cas de paralysie glosso-pharyngée suivi d'autopsie. ArchPhysiol Norm Pathol 1870 :247-60.
29. Charcot JM. De la sclérose latérale amyotrophique. I Prog Med 1874 ; 23 :235-37.
30. Charcot JM, Gombault. Note sur un cas d'atrophie musculaire progressive spinale protopathique (type Aran-Duchenne). Arch Physiol 1875 ;2 :735-55.
31. Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antérolatéraux de la moelle épinière. Arch Physiol 1869 ;2 :354-67.
32. Charcot JM, Marie P. Deux nouveaux cas de sclérose latérale amyotrophique suivi d'autopsie. Arch Neurol 1885 ;10 :168-86.
33. Chaudri MB, Liu C, Watson L, Jefferson D, Kinnear WJ. Sniff nasal inspiratory pressure as a marker of respiratory function in motor neuron disease. Eur Respir J 2000;15:539-42.
34. Chevret S, Leporrier M, Chastang C. Measures of treatment effectiveness on tumor response and survival: a multi-state model approach. Stat Med 2000;19:837-48.
35. Chiò A. ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol. 1999 Nov;246 Suppl 3:III1-5.
36. Chio A, Mora G, Leone M et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. Neurology 2002;59:99-103
37. Christensen PB, Hojer-Pedersen E, Jensen NB. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in 2 Danish counties. Neurology 1990;40:600-4.
38. Commenges D. Multi-state models in epidemiology. Lifetime Data Anal 1999a;5:315-27.
39. Commenges D. Competitive risks and multi-state models in epidemiology. (French) Rev Epidemiol Sante Publique 1999b;47:605-11.
40. Commenges D. Inference for multi-state models from interval-censored data. Stat Methods Med Res 2002;11:167-82.
41. Consensus conference. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal Hypoventilation. A consensus conference report. Chest 1999;116:521-34.
42. Corcia P, Pradat PF, Salachas F, et al. Causes of death in a post-mortem series of ALS patients. Amyotroph Lateral Scler 2008;9: 59-62.
43. Couratier P, Desport JC, Druet-Cabanac M, Preux PM. Epidémiologie. Dans: SLA - Une prise en charge multidisciplinaire : Tome I, eds. Expressions Santé Editions: Paris, 2002:11-18.

44. Couratier P, Druet-Cabanac M, Truong CT, Bernet-Bernady P, Dumas M, Vallat JM, Preux PM. Interest of a computerized ALS database in the diagnosis and follow-up of patients with ALS. *Rev Neurol (Paris)* 2000 Apr;156(4):357-63.
45. Couratier P, Vincent F, Torny F, Lacoste M, Melloni B, Lemaire F, Antonini MT. Spirometer-dependence of vital capacity in ALS: validation of a portable device in 52 patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005;6(4):239-45.
46. Cox DR. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* 1972;34:187-220.
47. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology*. 2007 Mar 27;68(13):1002-7.
48. Cruveilhier J. Sur la paralysie musculaire progressive atrophique. *Arch Gen Med* 1853 ; 91 :561-603.
49. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. *J Neurol* 2006;253:1428-36
50. De Domenico P, Malara CE, Marabello L, Puglisi RM, Meneghini F, Serra S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: an epidemiological study in the Province of Messina, Italy, 1976-1985. *Neuroepidemiology*. 1988;7(3):152-8.
51. Del Aguila MA, Longstreth WT, McGuire V, et al. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology* 2003;60:813-9
52. Desport JC, Marin B, Funalot B, Preux PM, Couratier P. Phase angle is a prognostic factor for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9(5):273-8.
53. Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufrère B, Couratier P. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2001;74(3):328-34.
54. Desport JC, Preux PM, Truong TC, et al. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 1999;53:1059-63.
55. Desport JC, Preux PM, Truong CT, Courat L, Vallat JM, Couratier P. Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(2):91-6.
56. Dietrich-Neto F, Callegaro D, Dias-Tosta E, Silva HA, Ferraz ME, Lima JM, Oliveira AS. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: 1998 national survey. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:607-15.
57. Dubrovsky AL, Sica RE. Current treatment pathways in ALS: a South American perspective. *Neurology* 1999; 53:S11-6.
58. Duménil DR. Atrophie des nerfs hypoglosses, faciaux et spinaux. Paralysie complète du mouvement dans la langue, incomplète à la face ; intégrité des muscles de la langue et de la

- face. Atrophie des racines antérieures des nerfs rachidiens : paralysie incomplète des membres, commencement d'atrophie musculaire. *Gaz Hebd Mad* 1859 ;2 :390-92.
59. Dupré N, Pradat PF, Bouchard JP, Rouleau GA, Meininger V. La sclérose latérale amyotrophique : une maladie d'origine génétique et environnementale. Dans : *La lettre du Neurologue* (Paris) 2005, vol IX (5):140-3.
 60. Eisen A, Schulzer M, Macneil M, et al.. Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent. *Muscle Nerve* 1993;16:27-32.
 61. Escolano S, Golmard JL, Korinek AM, et al. A multi-state model for evolution of intensive care unit patients: prediction of nosocomial infections and deaths. *Stat Med* 2000;19:3465-82.
 62. Fitting JW, Paillex R, Hirt L, Aebischer P, Schluemp M. Sniff nasal pressure: a sensitive respiratory test to assess progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1999 ;46:887-93.
 63. Fong KY, Yu YL, Chan YW, Kay R, Chan J, Yang Z, Kwan MC, Leung KP, Li PCK, Lam TH, Cheung RTF: Motor neuron disease in Hong Kong Chinese: epidemiology and clinical picture. *Neuroepidemiology* 1996; 15:239-45
 64. Forbes RB, Colville S, Parratt J, Swingler RJ. The incidence of motor neuron disease in Scotland. *J Neurol.* 2007 Jul;254(7):866-9.
 65. Gajdusek DC, Salazar AM. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea. *Neurology* 1982;32:107-26.
 66. Galdames D, Aguilera L, Riveros JM, Arce C. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Santiago. A retrospective study. *Rev Med Chil.* 1980 ;108:435-9. (No abstract available)
 67. Gay PC, Westbrook PR, Daube JR, Litchy WJ, Windebank AJ, Iverson R. Effects of alterations in pulmonary function and sleep variables on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991;66:686-94.
 68. Granieri E, Carreras M, Tola R, Paolino E, Tralli G, Eleopra R, et al. Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964-1982. *Neurology.* 1988;38(10):1604-8.
 69. Gruis KL, Brown DL, Lizabeth LD, Zebarah VA, Chervin RD, Feldman EL. Longitudinal assessment of noninvasive positive pressure ventilation adjustments in ALS patients. *J NeurolSci* 2006; 247: 59-63
 70. Gunnarsson LG, Lindberg G, Söderfelt B, Axelsson O. The mortality of motor neuron disease in Sweden. *Arch Neurol* 1990;47:42-6.
 71. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain* 1995; 118:707-19.
 72. Hill C, Com-Nougué C, Kramar A, Moreau T, O'Quigley J, Senoussi R, Chastang C. Analyse statistique des données de survie. Flammarion 1990.

73. Hook EB, Regal RR. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev* 1995;17:243–64.
74. Huber S, Henn V. Unchanged incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the canton of Zurich. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1995;146(2):52-4.
75. Hsieh HJ, Chen TH, Chang SH. Assessing chronic disease progression using non-homogeneous exponential regression Markov models: an illustration using a selective breast cancer screening in Taiwan. *Stat Med* 2002;21:3369-82.
76. Institut Nationale de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). [Consulté le 30 septembre 2008]. Disponible dans <http://www.insee.fr/>
77. Insee. Recensement de la population, mars 1999. [Consulté le 30 septembre 2008]. Disponible dans: http://www.recensement.insee.fr/RP99/rp99/page_accueil.paccueil
78. Insee. Estimation annuelle de population au 1er janvier par région, département, sexe et âge, 1990-2006. [Consulté le 30 septembre 2008]. Disponible dans: http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=estim-pop®_id=99.
79. Instituto Nacional de Estadística (INE): Anuario estadístico 2005. Montevideo, INE, 2005. [Consulté le 30 août 2008]. Disponible dans: <http://www.ine.gub.uy/>
80. Jokelainen M. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Finland. A study based on the death certificates of 421 patients. *J Neurol Sci* 1976;29: 55-63
81. Joly P, Letenneur L, Alioum A, et al. PHMPL: a computer program for hazard estimation using a penalized likelihood method with interval-censored and left-truncated data. *Comput Methods Programs Biomed* 1999;60:225-31.
82. Jouglia E, Pavillon G, Rossollin F, et al. Improvement of the quality and comparability of causes-of-death statistics inside the European Community. EUROSTAT Task Force on "causes of death statistics". *Rev Epidemiol Sante Publique* 1998;46: 447-56.
83. Kasarskis EJ, Berryman S, Vanderleest JG, et al. Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis : relation to the proximity of death. *Am J Clin Nutr* 1996;63:130-7.
84. Kleopa KA, Sherman M, Neal B, Romano GJ, Heiman-Patterson T. Bipap improves survival and rate of pulmonary decline in patients with ALS. *J Neurol Sci* 1999; 164: 82-8
85. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet.* 1996; 347:1425-31.
86. Lai CH, Tseng HF. Epidemiology and medical expenses of motor neuron diseases in Taiwan. *Neuroepidemiology* 2008;31(3):159-66.

87. Leone M, Chandra V, Schoenberg BS. Motor neuron disease in the United States, 1971 and 1973-1978 : patterns of mortality and associated conditions at the time of death. *Neurology* 1987;37: 1339-43.
88. Lee JR, Annegers JF, Appel SH. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis and the effect of referral selection. *J Neurol Sci* 1995;132:207-15.
89. Le Forestier N, Maissonobe T, Spelle L et al. Qu'en est-il de la sclérose latérale primitive? *Rev Neurol* 2000 ; 156 :364-71
90. Louwerse ES, Visser CE, Bossuyt PM, Weverling GJ. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. *J Neurol Sci* 1997;152 Suppl 1:S10-7.
91. Logroscino G, Beghi E, Zoccolella S, Palagano R, Fraddosio A, Simone IL, Lamberti P, Lepore V, Serlenga L; SLAP Registry. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(8):1094-8.
92. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Couratier P, Mitchell JD, et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(1):6-11.
93. Lyall RA, Donaldson N, Fleming T, Wood C, Newsom-Davis I, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology* 2001;57:153-6.
94. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, et al. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2001;124:2000-13.
95. Magnus T, Beck M, Giess R, et al. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle Nerve* 2002;25:709-14.
96. Mandrioli J, Faglioni P, Merelli E, Sola P. The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology*. 2003 ;60(4):683-9.
97. Marshall G, Jones RH. Multi-state models and diabetic retinopathy. *Stat Med* 1995;14:1975-83.
98. Meininger V. Survival endpoint: summary. *Amyotroph Lateral Scler* 2002;3 Suppl 1:S41-4.
99. Meininger V, Dib M, Aubin F, Jourdain G, Zeisser P. The Riluzole Early Access Programm: descriptive analysis of 844 patients in France. ALS/Riluzole Study Group III. *J Neurol*. 1997; 244 suppl 2: S22-5.
100. Meininger V, Bruneteau G. Prise en charge multidisciplinaire. Dans: SLA - Une prise en charge multidisciplinaire : Tome II, eds. Expressions Santé Editions: Paris, 2004: 11-13.
101. Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Moxham J et al. Assessment of diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:877-83.

102. Millul A, Beghi E, Logroscino G, Micheli A, Vitelli E, Zardi A. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a population-based registry. *Neuroepidemiology* 2005;25(3):114-9.
103. Mitsumoto H, Davidson M, Moore D, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in patients with ALS and bulbar dysfunction. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003;4:177-85.
104. Mitsumoto H, Rabkin. Palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: "prepare for the worst and hope for the best". *JAMA* 2007;298: 207-16.
105. Mulder DW, Kurland LT. Motor neuron disease: epidemiologic studies. *Adv Exp Med Biol.* 1987;209:325-32.
106. Munsat TL, Andres PL, Finison L, et al. The natural history of motoneuron loss in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1988;38:409-13.
107. Murros K, Fogelholm R. Amyotrophic lateral sclerosis in Middle-Finland: an epidemiological study. *Acta Neurol Scand* 1983;67(1):41-7.
108. Neilson S, Robinson I, Alperovitch A: Rising amyotrophic lateral sclerosis mortality in France, 1968–1990: increased life expectancy and interdisease competition as an explanation. *J Neurol* 1994; 241: 448–55.
109. Neilson S, Robinson I, Hunter M: Longitudinal Gompertzian analysis of ALS mortality in England and Wales, 1963–1989: estimates of susceptibility in the general population. *Mech Ageing Dev* 1992; 64: 201–16.
110. Norris F, Shepherd R, Denys E et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci* 1993;118:48-55
111. Observatoire Régionale de la Santé du Limousin: Chiffres clés. [Consulté le 30 août 2008]. Disponible dans : <http://www.ors-limousin.org/>
112. Olivares L, Estéban ES, Alter M. Mexican "resistance" to amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1972;27(5):397-402.
113. O'Toole O, Traynor BJ, Brennan P, Sheehan C, Frost E, Corr B, et al. Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Jan;79(1):30-2.
114. Perez T, Just N. Explorations respiratoires. Dans: SLA - Une prise en charge multidisciplinaire : Tome I, eds. Expressions Santé Editions: Paris, 2002: 59-64.
115. Piemonte and Valle d'Aosta Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis (PARALS). Incidence of ALS in Italy: evidence for a uniform frequency in Western countries. *Neurology* 2001;56(2):239-44.
116. Preux PM, Couratier P, Boutros-Toni F et al. Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Age and clinical form at onset are independent risk factors. *Neuroepidemiology* 1996;15:153-60

117. Preux PM, Druet-Cabanat M, Couratier P, Debrock C, Marcharia W, Dumas M: Estimation of the amyotrophic lateral sclerosis incidence by capture-recapture method in the Limousin region of France. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1025–1029.
118. Qureshi MM, Hayden D, Urbinelli L, et al. Analysis of factors that modify susceptibility and rate of progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Scler* 2006;7:173-82.
119. Rabkin JG, Albert SM, Del Bene ML, et al. Prevalence of depressive disorders and change over time in late-stage ALS. *Neurology* 2005;65: 9-10.
120. Ragonese P, Filippini G, Salemi G, et al. Accuracy of death certificates for amyotrophic lateral sclerosis varies significantly from north to south of Italy: implications for mortality studies. *Neuroepidemiology* 2004;23: 73-7.
121. Ragonese P, Salemi G, Aridon P, et al. Accuracy of death certificates for motor neuron disease and multiple sclerosis in the province of Palermo in southern Italy. *Neuroepidemiology* 2002;21: 148-52.
122. Raymond F, Cestan R. Dix huit cas de sclérose latérale amyotrophique avec autopsie. *Rev Neurol* 1905 ;1 :504-8.
123. Ringel SP, Murphy JR, Alderson MK, et al. The natural history of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1993;43:1316-22.
124. Rodgers-Johnson P, Garruto RM, Yanagihara R, Chen KM, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam: a 30-year evaluation of clinical and neuropathologic trends. *Neurology* 1986;36:7-13.
125. Roman GC: Neuroepidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: clues to aetiology and pathogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 131–137.
126. Rothstein JD. Excitotoxicity hypothesis. *Neurology* 1996; 47 (suppl 2) : S19-S26
127. Scarpa M, Colombo A, Panzetti P, Sorgato P. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Modena, Italy. Influence of environmental exposure to lead. *Acta Neurol Scand.* 1988 Jun;77(6):456-60.
128. Schiffman PL, Belsh JM. Pulmonary function at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: rate of deterioration. *Chest* 1993; 103 : 508-513.
129. Seljeseth YM, Vollset SE, Tysnes OB. Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway? *Neurology* 2000;55(9):1262-6.
130. Sejvar JJ, Holman RC, Bresee JS, et al. Amyotrophic lateral sclerosis mortality in the United States, 1979-2001. *Neuroepidemiology* 2005;25: 144-52.
131. Sobue G, Sahashi K, Takahashi A et al. Degenerating compartment and functioning compartment of motor neurons in ALS: possible process of motor neuron loss. *Neurology* 1983; 33 : 654-657.

132. Sorenson EJ, Mandrekar J, Crum B, Stevens JC. Effect of referral bias on assessing survival in ALS. *Neurology* 2007;68:600-2.
133. Sorenson EJ, Stalker AP, Kurland LT, Windebank AJ. Amyotrophic lateral sclerosis in Olmsted, Minnesota, 1925 to 1998. *Neurology* 2002; 59: 280-2.
134. Stambler N, Charatan M, Cedarbaum JM. Prognostic indicators of survival in ALS. ALS CNTF Treatment Study Group. *Neurology* 1998; 50:66-72.
135. Start RD, Bury JP, Strachan AG, *et al.* Evaluating the reliability of causes of death in published clinical research. *BMJ* 1997;314: 271.
136. Sypsa V, Touloumi G, Kenward M, *et al.* Comparison of smoothing techniques for CD4 data in a Markov model with states defined by CD4: an example on the estimation of the HIV incubation time distribution. *Stat Med* 2001;20:3667-76.
137. The Scottish Motor Neuron Disease Register: a prospective study of adult onset motor neuron disease in Scotland. Methodology, demography and clinical features of incident cases in 1989. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 ;55(7):536-41.
138. Thijs V, Peeters E, Theys P, Matthijs G, Robberecht W. Demographic characteristics and prognosis in a Flemish amyotrophic lateral sclerosis population. *Acta Neurol Belg* 2000 ;100:84-90.
139. Torny F, Lacoste M, Nguyen JM, Tymoczko-Nguyen ME, Couratier P. [Analysis of reasons for the late diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. 2006;162(5):617-22.
140. Traynor B, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Ireland, 1996-2000. *J Neurol* (2003a); 250: 473-479.
141. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, *et al.* Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2003b);74:1258-61.
142. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997: a population-based study. *Neurology* 1999;52(3):504-9.
143. Turner MR, Bakker M, Sham P, *et al.* Prognostic modeling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002;3:15-21.
144. Tysnes OB, Vollset SE, Larsen JP, *et al.* Prognostic factors and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 1994;13:226-35
145. US Census Bureau. United States 2000 Census. 2000 [Consulté le 30 septembre 2008]; Disponible dans: <http://www.census.gov/main/www/cen2000.html>.

146. Vázquez MC, Ketzoian C, Legnani C, Rega I, Sánchez N, Perna A, Penela M, Aguirrezábal X, Druet-Cabanac M, Medici M. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in UY: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2008;30:105-11.
147. Waring SC, Esteban-Santillan C, Reed DM, Craig UK, Labarthe DR, Petersen RC, Kurland LT. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis and of the parkinsonism-dementia complex of Guam, 1950-1989. *Neuroepidemiology* 2004;23(4):192-200.
148. Werneck LC, Bezerra R, Silveira Neto O, Scola RH. A clinical epidemiological study of 251 cases of amyotrophic lateral sclerosis in the south of Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:189-95.
149. Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci* 2001; 191: 3-9.
150. Yoshida S, Mulder DW, Kurland LT, Chu CP, Okazaki H. Follow-up study on amyotrophic lateral sclerosis in Rochester, Minn., 1925 through 1984. *Neuroepidemiology* 1986;5(2):61-70.
151. Yoshida S, Uebayashi Y, Kihira T, Kohmoto J, Wakayama I, Taguchi S, Yase Y. Epidemiology of motor neuron disease in the Kii Peninsula of Japan, 1989-1993: active or disappearing focus? *J Neurol Sci* 1998;155(2):146-55.
152. Young PJ, Weeden S, Kirwan JR. The analysis of a bivariate multi-state Markov transition model for rheumatoid arthritis with an incomplete disease history. *Stat Med* 1999;18:1677-90.
153. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Lepore V, Simone IL, Lamberti P, Serlenga L, Logroscino G. ALS multidisciplinary clinic and survival. Results from a population-based study in Southern Italy. *J Neurol*. 2007;254:1107-12
154. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, Lepore V, Simone IL, Lamberti P, Serlenga L, Logroscino G; SLAP Registry. Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:33-7.
155. Zoccolella S, Beghi E, Serlenga L, Logroscino G. Classification of amyotrophic lateral sclerosis cases at presentation in epidemiological studies. *Neurol Sci* 2005;26(5):330-3.

VII. ANNEXES

Annexe 1. ALS Functional Rating Scale : descriptif et consignes d'utilisation d'après the ALS CNTE treatment study, 1996.

1. Parole	<ul style="list-style-type: none"> 4- Normale 3- Perturbations détectables 2- Intelligible avec répétition 1- Utilise occasionnellement une communication non verbale 0- Perte de la parole
2. Salivation	<ul style="list-style-type: none"> 4- Normale 3- Hypersialorrhée discrète avec bavage nocturne 2- Hypersialorrhée modérée mais permanente 1- Hypersialorrhée gênante 0- Bavage continu nécessitant l'utilisation d'un mouchoir
3. Déglutition	<ul style="list-style-type: none"> 4- Alimentation normale 3- Quelques fausses routes 2- Consistance des aliments modifiée 1- Suppléments alimentaires 0- Alimentation parentérale exclusive
4. Ecriture	<ul style="list-style-type: none"> 4- Normale 3- Lente et imprécise mais compréhensible 2- Tous les mots ne sont pas compréhensibles 1- Tient un stylo mais est incapable d'écrire 0- Incapable de tenir un stylo
5. Hygiène	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 4- Normale 3- Lente et maladroit 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	<ul style="list-style-type: none"> 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- Incapable de participation
7. Mobilisation au lit	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 4- Normale 3- Difficultés de déambulation 2- Marche avec assistance 1- Mouvements sans déambulation 0- Pas de mouvement des jambes
9. Montée d'escaliers	<ul style="list-style-type: none"> 4- Normale 3- Lente 2- Fatigue 1- Aide nécessaire 0- Impossible
10. Respiration	<ul style="list-style-type: none"> 4- Normale 3- Dyspnée avec effort modéré 2- Dyspnée de repos 1- Ventilation intermittente 0- Ventilation continue

Annexe 2. Questionnaire utilisé dans la 3^{ème} étude (version française)

QUESTIONNAIRE SUR LES CAUSES DE DECES

A remplir dans chaque centre par le médecin référent du patient

Date / __/__/ __/__/ __/__/__/__/__/

Centre SLA de _____

1. IDENTITE DU PATIENT

Nom _____ Prénom(s) _____

Nom jeune fille : _____

Sexe / __/ (M/F) Date de naissance / __/__/ __/__/ __/__/__/__/__/ (jour / mois / année)

Lieu de naissance _____

Etat civil : # Marié(e) # Divorcé(e) # Veuf(ve) # Célibataire

Profession(s) (ou dernière(s) activité(s) exercée(s)) : _____

2. ANTECEDENTS

➤ **Familiaux de SLA** # non # oui

➤ **Personnels** (marquer la/les options correspondantes)

Cardio-vasculaires :

- # Angor
- # Infarctus de myocarde
- # Artérite des membres inférieurs
- # Accident vasculaire cérébral
- # HTA
- # Hypercholestérolémie

Pulmonaires :

- # Asthme
- # BPCO
- # Emphysème
- # Embolie pulmonaire

Métaboliques :

- # Diabète type I
- # Diabète type II
- # Dysthyroïdie
- # Autre

Cancer :

- # Digestif
- # Pulmonaire - ORL
- # Voies urinaires
- # Peau
- # Sang ou Système Immunitaire

Traumatiques :

- # Traumatisme crânien
- # Hématome sous dural
- # Hématome extradural
- # Hématome intracérébral
- # Hémorragie sous arachnoïdienne
- # Fracture des os

Psychiatriques :

- # Dépression
- # Maladie bipolaire

3. HISTOIRE DE LA MALADIE

➤ **Date de début :** /__//__ /__//__ /__//__//__//__ (jour / mois / année)

➤ **Forme de début :** # Spinale (memb. sup.) # Bulbaire
Spinale (memb. inf.) # Respiratoire

➤ **Date du diagnostic :** /__//__ /__//__ /__//__//__//__ (jour / mois / année)

➤ **Classification d'El Escorial au diagnostic:** # certaine # possible
probable # suspecte

4. ETAT FONCTIONNEL DU PATIENT A LA DERNIERE CONSULTATION

➤ **Date de la dernière consultation :** /__//__ /__//__ /__//__//__//__ (jour / mois / année)

➤ Evaluation neurologique

<u>Classification d'El Escorial</u>	<u>Testing musculaire manuel :</u>	<u>ALS-FRS :</u>
# certaine	Total ____/150	Total ____/40
# possible	Membres sup ____/ 70	
# probable	Membres inf ____/ 70	
# suspecte	Cou ____/ 10	

➤ Evaluation respiratoire

<u>Type de ventilation</u>	# non assistée # assistée (VA)	Si assistée : # trachéotomie + ventilation # non invasive au masque : nombre d'heures/jour ____ # oxygénothérapie : nombre d'heures/jour ____
----------------------------	-----------------------------------	--

Date de mise en place de la VA: /__//__ /__//__ /__//__//__//__ (jour / mois / année)

Evaluation paraclinique :

CVL ____% CVF ____% PE max ____%

Meilleure valeur (PI max ou SNIP) ____%

Oxymétrie nocturne : # non # oui
(si oui % temps SaO₂ < 90% ____)

Gaz du sang artériel : # non # oui
(pH ____, PaO₂ ____, PaCO₂ ____, bicarbonates ____)

➤ **Evaluation nutritionnelle :** IMC : ____ kg/m² % perte de poids ____

Alimentation : # orale
gastrostomie d'alimentation : nb kcal/jour ____

Date de mise en place gastrostomie : /__//__ /__//__ /__//__//__//__
(jour / mois / année)

5. LE DECES

➤ **Date** : /__//__ / __//__ / __//__//__//__
(jour / mois / année)

Heure : /__//__ : /__//__

➤ **Lieu du décès** : *Si le décès s'est produit en structure hospitalière, marquer ensuite le service*

# <u>Structure hospitalière</u>	(Service)	# <u>Autre lieu</u>
# CHU	# Urgences	# Soins palliatifs
# CHG	# Réanimation	# Réadaptation fonctionnelle
# Clinique privée	# Neurologie	# Soins de suite
	# Pneumologie	# Séjour de longue durée
	# Gastro-enterologie	# Autre
		# Domicile
		# Voie publique

➤ **Circonstance du décès**

- | | |
|---------------------------------|--|
| # Pendant le sommeil | # En post-opératoire |
| # Au cours d'un repas | # Suite immédiate (<5 jours) de gastrostomie |
| # Au cours d'un effort physique | # Post-trauma |
| | # Autre |

➤ **Comment avez vous été informé du décès** :

- # (1) Le patient est décédé dans votre service
- # (2) Par un appel téléphonique
- # (3) Par courrier

Si vous avez marqué (2) ou (3) :

# D'un membre de la famille	# D'une unité de soins palliatifs
# Du médecin traitant	# D'un bénévole de l'association ARS
# D'un médecin spécialiste	

➤ **Délai entre le décès et l'information du décès** : /__//__/ jours

➤ **SI LE DECES S'EST PRODUIT EN STRUCTURE HOSPITALIERE, REPONDEZ AUX QUESTIONS DE LA PAGE 4, SINON PASSEZ DIRECTEMENT A LA PAGE 5.**

DECES EN STRUCTURE HOSPITALIERE

➤ **Date d'hospitalisation :** /__//__ /__//__ /__//__//__//__
(jour / mois / année)

➤ **Motif d'hospitalisation :** _____

➤ **Parcours hospitalier :** *Numéroté les services par ordre de passage*

/__/ Urgences	/__/ Neurochirurgie	/__/ Soins palliatifs
/__/ Réanimation	/__/ Cardiologie	/__/ Réadaptation fonctionnelle
/__/ Neurologie	/__/ Médecine Interne	/__/ Soins de suite
/__/ Pneumologie	/__/ Rhumatologie	/__/ Séjour de longue durée
/__/ Gastro-enterologie	/__/ Chirurgie générale	/__/ Autre

➤ **Au moment du décès le patient recevait il les thérapeutiques suivantes ?**

# antibiothérapie orale ou voie IV	# antalgiques classe I	# antidépresseurs
# anticoagulation à visée préventive	# antalgiques classe II	# antihypertenseurs
# anticoagulation à dose efficace	# opiacés	# antiangoreux
# riluzole	# anxiolytiques	# antiarythmiques

➤ **Au moment du décès, le patient était il pris en charge par l'unité de soins palliatifs ?**

oui # non

➤ **A votre avis, quelle est la cause la plus probable du décès de votre patient ?**

# Embolie pulmonaire	# IDM	# Traumatisme crânien
# Pneumonie	# Troubles du rythme	# Hématome sous dural aigu
# Pneumopathie d'inhalation	# OAP	# Hématome extra dural
# Asphyxie / corps étranger	# AVC ischémique	# Hémorragie sous-arachnoïdienne
# Insuffisance respiratoire terminale	# AVC hémorragique	
# Synd. de re-nutrition après alimentation entérale	# Choc septique	# Indéterminée
# Cancer	# Suicide	# Autre : _____

➤ **Une autopsie a-t-elle été réalisée? :** # non # oui

Si réponse oui :

<u>Pièce(s) étudiée(s)</u>	<u>Motif</u>
# Cerveau	# Pour confirmer le diagnostic de SLA
# Moelle	# Pour rechercher une cause de décès
# Autres organes	

DECES HORS STRUCTURE HOSPITALIERE

Interrogatoire du médecin traitant

➤ **Identification du médecin traitant :** Dr. _____

➤ **Avez vous constaté le décès ?** # oui # non

➤ **Date de votre dernière visite du patient:** /__//__ /__//__ /__//__//__//__
(jour / mois / année)

➤ **Lors de votre dernière visite, avez vous constaté des événements médicaux pertinents ? :**

non

oui Si oui, lequel(s) _____

➤ **Au moment du décès le patient recevait il les thérapeutiques suivantes ?**

antibiothérapie orale ou voie IV # antalgiques classe I # antidépresseurs
anticoagulation à visée préventive # antalgiques classe II # antihypertenseurs
anticoagulation à dose efficace # opiacés # antiangoreux
riluzole # anxiolytiques # antiarythmiques

➤ **Au moment du décès, le patient était il pris en charge par l'unité de soins palliatifs ?**

oui # non

➤ **A votre avis, quelle est la cause la plus probable du décès de votre patient ?**

Embolie pulmonaire # IDM # Traumatisme crânien
Pneumonie # Troubles du rythme # Hématome sous dural aigu
Pneumopathie d'inhalation # OAP # Hématome extra dural
Asphyxie / corps étranger # AVC ischémique # Hémorragie sous-arachnoïdienne
Insuffisance respiratoire terminale # AVC hémorragique

Synd. de re-nutrition après # Choc septique # Indéterminée
alimentation entérale # Suicide # Autre : _____
Cancer _____

➤ **Une autopsie a-t-elle été réalisée? :** # non # oui

Si réponse oui :

<u>Pièce(s) étudiée(s)</u>	<u>Motif</u>
# Cerveau	# Pour confirmer le diagnostic de SLA
# Moelle	# Pour rechercher une cause de décès
# Autres organes	

RESUME :

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est la plus fréquente des maladies du motoneurone chez l'adulte. Cette affection neurodégénérative touche à la fois les motoneurons périphériques localisés dans la corne antérieure de la moelle épinière ou des noyaux moteurs du bulbe et les neurones moteurs centraux du cortex cérébrale. Sa physiopathologie est imparfaitement élucidée. L'existence de formes familiales dans 5 à 10 % des cas a permis de réaliser des modèles animaux sur lesquels sont évalués les molécules neuroprotectrices potentielles avant le passage à l'homme. Sur le plan clinique, l'évolution est progressive marquée par des paralysies extensives qui conduisent au décès dans des délais variables entre 2 et 5 ans. Le profil évolutif est hétérogène et il est possible de déterminer schématiquement trois profils différents : des patients déclineurs rapides (environ 25%) dont la médiane de survie est inférieure à 12 mois, des patients déclineurs lents avec une durée d'évolution supérieure à 5 ans (25%) voire 10 ans (10%) et enfin des patients avec un profil classique mais hétérogène avec une durée d'évolution moyenne de 36 mois. Cette variabilité évolutive ne permet pas en pratique clinique de prédire le pronostic à long terme même si des facteurs pronostiques sont bien identifiés.

Ce travail de thèse, a été réalisé dans le cadre d'une cotutelle entre l'Université de Limoges et l'Université de la République en Uruguay. L'objectif majeur était de débiter des travaux collaboratifs de neuroépidémiologie comparée dans deux régions du globe distinctes : une région située dans les zones tempérées de l'hémisphère Nord et un pays localisé en zone subtropicale de l'hémisphère Sud. La recherche s'est déroulée sur une période de 3 ans avec un séjour pendant 1 an en France puis des séjours de 3 mois. Ce travail de recherche épidémiologique comporte 4 études publiées pour 2 d'entre elles et 2 en soumission dans des revues internationales. Le premier travail de recherche est focalisé sur l'étude de l'incidence de la SLA en Limousin depuis 10 ans. Le deuxième travail a comparé les données épidémiologiques de la SLA en Uruguay avec le centre de référence SLA situé au CHU de Limoges sur 2002-2004. Le troisième travail multicentrique a analysé les circonstances et les causes de décès de 302 patients suivis en France dans 16 centres experts en 2006-2007. Le quatrième travail a permis de comprendre par un modèle multi-états le poids de certains facteurs pronostiques.