

Université de Limoges

Ecole Doctorale Thématique Sciences pour l'Environnement

Faculté de Médecine

Institut Génomique, Environnement, Immunité, Santé et Thérapeutiques

EA3174 NeuroEpidémiologie Tropicale et Comparée

N°...

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES

Spécialité : Santé publique, environnement et sociétés

Présentée et soutenue publiquement par
Benoît MARIN

Le 27 Octobre 2011

Epidémiologie de la Sclérose Latérale Amyotrophique : incidence, mortalité et facteurs pronostiques nutritionnels de survie

Thèse dirigée par :

M. le Professeur Pierre Marie PREUX

M. le Professeur Philippe COURATIER

Jury :

| | |
|--------------------------------------|------------|
| M. le Professeur Ahmadou ALIOUM | Président |
| M. le Professeur Ettore BEGHI | Rapporteur |
| M. le Docteur Alexis ELBAZ | Rapporteur |
| M. le Professeur Pierre Marie PREUX | Directeur |
| M. le Professeur Philippe COURATIER | Directeur |
| M. le Professeur Jean Claude DESPORT | Membre |

« Si Dieu existe, si la vie future existe, la vérité existe aussi, et le bien ; et le bonheur suprême c'est de s'efforcer de les atteindre. Il faut vivre, disait Pierre, il faut aimer, il faut croire que nous ne vivons pas seulement aujourd'hui sur ce lambeau de terre, mais que nous avons toujours vécu et vivrons éternellement dans le tout (il montra le ciel). - Appuyé au parapet, le prince André, tout en écoutant Pierre, ne quittait pas des yeux le reflet rouge du soleil dans l'eau bleuissante.

Pierre se tut. Tout était calme, on n'entendait que le léger bruit des vagues qui heurtaient le fond du bac amarré. Il semblait au prince André que ce bruissement s'entremêlait aux paroles de Pierre disant : « C'est la vérité, crois. »

Il soupira et posa un regard d'enfant, lumineux et tendre, sur le visage de Pierre, empourpré et exalté, et cependant comme toujours intimidé devant la supériorité de son ami.

- Ah si cela pouvait être ainsi ! s'exclama-t-il. Mais remontons en voiture.

- En descendant du bac il regarda le ciel que Pierre venait de lui montrer et pour la première fois depuis Austerlitz il revit ce ciel infini, éternel, qu'il avait contemplé étendu sur le champ de bataille ; et quelque chose depuis longtemps endormi en lui, quelque chose de jeune et de joyeux, le meilleur de lui-même, s'éveilla dans son âme. Cela disparut aussitôt que le prince André retrouva les conditions habituelles de son existence, mais il savait que ce sentiment dont il n'était pas maître vivait en lui. Son entrevue avec Pierre marqua pour lui le début d'une nouvelle vie qui, apparemment inchangée, était au plus profond de son être une vie nouvelle. »

Tolstoï. La Guerre et la Paix. Livre Deuxième. Deuxième Partie. XII.

Université de Limoges

Ecole Doctorale Thématique Sciences pour l'Environnement

Faculté de Médecine

Institut Génomique, Environnement, Immunité, Santé et Thérapeutiques

EA3174 NeuroEpidémiologie Tropicale et Comparée

N°...

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES

Spécialité : Santé publique, environnement et sociétés

Présentée et soutenue publiquement par
Benoît MARIN

Le 27 Octobre 2011

**Epidémiologie de la Sclérose Latérale Amyotrophique : incidence,
mortalité et facteurs pronostiques nutritionnels de survie**

Thèse dirigée par :

M. le Professeur Pierre Marie PREUX

M. le Professeur Philippe COURATIER

Jury :

| | |
|--------------------------------------|------------|
| M. le Professeur Ahmadou ALIOUM | Président |
| M. le Professeur Ettore BEGHI | Rapporteur |
| M. le Docteur Alexis ELBAZ | Rapporteur |
| M. le Professeur Pierre Marie PREUX | Directeur |
| M. le Professeur Philippe COURATIER | Directeur |
| M. le Professeur Jean Claude DESPORT | Membre |

1 Remerciements

Aux Membres de notre Jury

A Monsieur le Professeur Ahmadou Alioum,

Monsieur et cher Maître,

Vous nous faites l'honneur de présider notre Jury de thèse.

Nous vous remercions de votre disponibilité et de l'attention que vous avez toujours portée à notre formation, depuis notre Master 2 réalisé à l'Institut d'Epidémiologie, de Santé Publique et de Développement de l'Université de Bordeaux.

Votre regard sur nos travaux actuels sera une aide précieuse pour leur appréciation ainsi que pour l'élaboration de nos futures études.

Que cette thèse soit le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre Marie Preux,

Cher Maître,

Votre disponibilité de tous les instants, votre maîtrise du temps et des dossiers, malgré vos multiples responsabilités, nous font parfois soupçonner un don d'ubiquité.

Votre savoir en épidémiologie et biostatistique, votre rigueur, votre sens de la précision, votre capacité d'écoute et vos qualités humaines constituent un exemple pour nous.

Les mots sont trop faibles pour exprimer ce que nous vous devons.

Nous vous remercions pour la confiance dont vous avez fait preuve à notre égard depuis maintenant sept ans et nous réjouissons de pouvoir poursuivre nos travaux à vos côtés. Cette thèse n'est qu'une étape sur ce chemin.

A Monsieur le Professeur Philippe Couratier,

Monsieur et cher Maître,

Vous avez guidé nos premiers pas dans la découverte de la Sclérose Latérale Amyotrophique, sa prise en charge et ses caractéristiques cliniques.

Vous nous avez ouvert un champ de recherche épidémiologique nouveau et avons pu mesurer à votre contact l'importance de la pertinence clinique des travaux réalisés.

Nous serons heureux de poursuivre à vos côtés notre recherche en Neuroépidémiologie.

Nous vous remercions pour la richesse de votre enseignement rigoureux et souhaitons que cette thèse soit l'expression de notre sincère et profonde gratitude.

To Professor Ettore Beghi,

I am greatly honored by your participation in the appraisal of our PhD thesis.

The epidemiological study of Amyotrophic Lateral Sclerosis owes you a great deal.

We have had the good fortune to meet you at several congresses, and are very grateful for your generosity of spirit and welcoming manner. We have learned a lot from you, and hope to continue to work with the opinion leaders in the EURALS group.

Thank you again for taking the time to join us in Limousin. Please consider this Thesis to be, among other things, an expression of our deep and sincere respect.

A Monsieur le Docteur Alexis Elbaz,

Nous avons été sensible à l'honneur et au plaisir que vous nous avez accordé en acceptant d'être parmi les membres de notre Jury de Thèse et d'être rapporteur de notre travail.

Votre jugement, votre expertise en Neuroépidémiologie et votre compréhension des pathologies Neurodégénératives enrichiront notre travail futur.

Nous tenons à vous en remercier.

A Monsieur le Professeur Jean Claude Desport,

Monsieur et cher Maître,

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie de notre Jury de Thèse.

Vos nombreux conseils et votre disponibilité tout au long de nos rencontres régulières ont été d'une grande richesse pour nous-même et notre Thèse.

Nous vous remercions de nous avoir accueilli dans vos consultations et pour votre relecture attentive de notre travail.

Nous souhaitons que cette thèse soit l'expression de notre sincère et profonde gratitude.

Un grand merci

A Monsieur le Professeur Michel Dumas, nous vous devons beaucoup.

Aux membres de l'Equipe Accueil 3174 NeuroEpidémiologie Tropicale et Comparée, Université de Limoges.

Aux membres et personnels de l'Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale, Faculté de Médecine de Limoges.

Aux membres et personnels de l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique, CHU de Limoges.

Un grand merci à nos amis et collègues, en particulier :

Sandra Gresiak, parfaite à plus d'un titre et dont l'efficacité et les capacités d'anticipation lui valent un surnom secret.

Farid Boumédiène pour son dynamisme et ses talents de géomaticien.

Maelenn Guerchet (N°2) pour ses soutiens pâtisseries et son oreille attentive.

Marie Raymondeau, Sandrine Luce, François Dalmay, Anaïs Labrunie, Edem Tchalla, pour leur bonne humeur et motivation au quotidien.

Marie Nicol, Pierre Jésus, Selma Macha, Géraldine Lautrette pour leur accueil au sein du centre SLA du CHU de Limoges.

Nicole Léonard, Elisabeth Grelier et Pascale Ravaud.

Aux doctorants de l'EA3174.

Merci

Mouhamadou Diagana, Imen Kacem et tous les neurologues Africains qui ont accepté de participer au projet TROPALS.

A Giancarlo Logroscino, Geneviève Chêne, Dominique Bordessoule, Alain Vergnenègre, Michel Druet-Cabanac.

Aux partenaires des futurs projets BMAALS, BMAA-LIM et IGESLACOF et à leurs financeurs : Agence Nationale de la Recherche, Association de Recherche sur la SLA, Pôle de Recherche et d'Enseignement supérieur Limousin-Poitou-Charentes.

L'Agence Régionale de Santé du Limousin ; M. Laforcade, son directeur général, M. le Docteur Gilles Auzemery, conseiller médical et M. Herbuel-Lepage, directeur de l'Offre de soins pour leur soutien dans la mise en place de notre projet de registre. La Direction Régionale du Service Médical ; Mme Sophie Gassimbala, directrice et Mme le Docteur Françoise Duroux.

A l'Ecole Doctorale Sciences pour l'Environnement de l'Université de Limoges, pour avoir soutenu mes déplacements.

Aux patients atteints de SLA et leurs aidants qui nous permettent de poursuivre nos travaux en acceptant de participer aux études épidémiologiques.

Pour

Toi, pour tant de patience, de bienveillance, de gentillesse et de caractère.

Eva la possessive, Anne la fidèle, Stéphane le rêveur, Xavier l'esthète.

Ma sœur et amie Emmanuelle.

Mes neveux Clément et Martin, mes filleuls Elric et Edgar-Junior Ngoungou Marin.

Mes parents, mes grands-parents.

Fanou, Denis.

Paulette, Pierre, Laetitia, Xavier, Sandrine, Boris, merci pour votre accueil.

Nanta, Amy, Claude et Nicole, Pierre Marie et Catherine, Edgard, Jean-Philippe, Frédéric, Fabrice, Nathalie, Jean François.

Les bonnes fées : Clara, Circé la possessive (bis), Eméra, Carrie, Louise, Joanna, Charlotte, Mauricette.

2 Résumé

La Sclérose Latérale Amyotrophique est une pathologie neuro-dégénérative dont il n'existe encore à ce jour que peu de données d'incidence en France. En conséquence les variations géographiques de la SLA dans notre pays ou à l'échelon de certaines régions Françaises n'ont pas encore été étudiées. Le caractère invariablement et rapidement fatal de la maladie a conduit à l'utilisation de son taux de mortalité pour estimer son incidence, toutefois la validité de cette approche pragmatique reste débattue. Sur le plan clinique, l'évolution de la maladie est marquée par une altération nutritionnelle progressive. Une dénutrition est de plus un facteur péjoratif pour la survie des patients. Néanmoins, l'intérêt de nouveaux marqueurs nutritionnels doit être envisagé et la description de l'histoire naturelle du statut nutritionnel au cours de la maladie est encore parcellaire. Il en est de même pour le lien entre le statut nutritionnel initial des patients et le pronostic de ceux-ci.

Afin d'améliorer les connaissances dans ces différents domaines nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive, une étude géo-épidémiologique, deux revues de littérature et deux études pronostiques dans le cadre de notre Thèse.

Nos travaux ont confirmé une incidence de la SLA en Limousin égale à 2/100 000 PA (donnée âge-standardisée sur la population Française de 1999) pour la période 1997-2007, en correspondance avec les données publiées par les registres Européens de la maladie. Nous avons, en outre, mis en évidence trois zones d'agrégats spatio-temporels dans notre région. Des interactions significatives ont été identifiées entre l'incidence de la SLA et les activités liées au traitement de l'eau et les industries du papier et du carton. Les prérequis méthodologiques permettant l'utilisation des données de mortalité de la SLA comme approximation des données d'incidence sont importants. Il apparaît que seules 10% des études de mortalité publiées à ce jour suivent ces critères de bonne pratique.

Concernant les aspects nutritionnels, nos travaux ont identifié : (i) une réduction de l'angle de phase mesuré par bioimpédancemétrie chez les patients atteints de SLA ainsi qu'un potentiel intérêt pronostique de cette donnée, (ii) une perte de poids significative lors du diagnostic de la maladie, avec une aggravation progressive de ce paramètre et une modification de la composition corporelle, mais surtout (iii) des valeurs pronostiques significatives et indépendantes de la perte de poids mesurée lors du diagnostic (par rapport au poids usuel) en tant que facteur péjoratif et de la quantité de masse grasse au cours de la maladie en tant que facteur favorable.

L'une de nos perspectives est de mettre en place un cadre favorable à la poursuite du développement de l'étude épidémiologique de la SLA. Ceci sera réalisé au travers de la création d'un registre de la SLA en Limousin. De multiples sources d'identification des cas sont envisagées, dont les données de mortalité. Le périmètre de cette structure pourrait être

secondairement étendu à l'issue d'une phase de faisabilité. Une deuxième perspective est d'examiner le lien éventuel entre la SLA et la cyanotoxine L-BMAA en considérant les agrégats spatio-temporels de la maladie comme une opportunité pour ce faire. Ce travail sera mené dans les 3 départements de la région Limousin mais également dans 6 autres départements Français. Enfin, concernant les aspects nutritionnels, nos résultats plaident (i) pour une prise en compte précoce du poids du patient et de la perte de poids dans le suivi clinique et (ii) pour la mise en place d'études expérimentales cherchant à modifier rapidement après le diagnostic le facteur perte de poids et la composition corporelle. Des stratégies nutritionnelles précoces pourraient agir sur le statut nutritionnel du patient, modifier son évolution et la survie de celui-ci. De telles stratégies pourraient avoir un apport important dans la prise en charge d'une pathologie dont la médiane de survie depuis le diagnostic est de 20 mois.

Mots clés: Sclérose Latérale Amyotrophique, Epidémiologique, Incidence, Agrégats, Mortalité, Nutrition, Survie, Poids, Pronostic.

3 Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder, whose incidence study is hampered by its rarity and the need for accurate case ascertainment involving precise diagnostic criteria. To date, few data have been published on the incidence of ALS in France. Geographical variations, whether nationally or at the regional level, therefore remain poorly studied. However, an investigative approach focusing on disparities in incidence could provide a methodological framework with which to identify environmental factors associated with the occurrence of ALS. The fact that it is an invariably and rapidly fatal disease has led researchers to use its mortality as a proxy for incidence, but the accuracy of this pragmatic approach is still debated, and its evaluation requires reflection and careful consideration of the methodology used in published work.

Clinically, progression of ALS is marked by a progressive deterioration in nutritional status (weight loss, change in body composition) due to a combination of reduced food intake and increased resting energy expenditure. Malnutrition during the course of the disease has been shown to have a negative impact on survival. However, the value of new nutritional markers (such as the phase angle measured by bioelectrical impedance) should be considered, and our understanding of changes in nutritional status during the course of the disease remains fragmentary. The same limitations apply to the link between the nutritional status of patients at the time of diagnosis and their prognosis.

We have carried out the following works to improve our knowledge in these areas:

- By analysing data from the ALS referral center in Limoges, we determined the incidence of ALS in Limousin for the period 1997-2007. When age-standardized for the 1999 French population, the mean annual incidence was 2.0/100,000 inhabitants (95% confidence interval (CI): 1.8-2.3) overall and 4.4 (95% CI 3.6-5.2) in the group aged 45-74 years. These patterns are consistent with previous work published by European population-based registries.
- The second piece of work, an extension of the first, investigated the presence of ALS clusters in Limousin and looked for spatial interactions between incidence and human activities or industries. The main result was the identification of three clusters, thereby highlighting areas at risk on which to focus deeper investigations in the future. As regards industries or activities that interact with ALS incidence, we obtained important results indicating that cardboard manufacturing and water treatment are significantly

associated with a Standardized Incidence Ratio higher than 1. The water issue is pointed by our results.

- The third piece of work was a literature review that examined the methodological quality of studies in which mortality was used to estimate the incidence of ALS. It appears that only 10% (3/29) of mortality studies followed the good practice criteria that are epidemiological prerequisites. When studies do so, they showed good accuracy with regard to available incidence data. The use of mortality data with other sources to identify ALS cases is relevant.

As regards the study of nutritional factors prognostic for survival:

- First, we evaluated the prognostic value of phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis. This marker is altered in ALS patients as compared to healthy controls (mean value $3.2 \pm 1.0^\circ$) and is independently associated with survival. Subjects with a phase angle lower than 2.5° have less favorable survival rates than do those with a phase angle equal or superior to this value ($p=0.017$, Log Rank Test). Among ALS patients, phase angle was negatively correlated with time to diagnosis and positively correlated with muscle testing suggesting that it could be an early indicator of disease severity.

- In the second study on this issue, we evaluated the prognostic value of weight loss at diagnosis and described the evolution of nutritional markers during ALS and their relationship to patient survival. We demonstrated significant weight loss at diagnosis, with a median value of -2.32% (interquartile range (IQR) -7.76 to 0.68) with regards to usual weight and a progressive worsening of this parameter during the course; the median weight loss reached -7.05% (IQR -14.36 to -1.16) before death. We identified a change in body composition during the course of the disease, with significant loss of lean body mass and moderate gain of fat mass. We also identified a significant and independent prognostic value of weight loss measured at diagnosis with a 30% increased risk of death for a 5% decrease from usual weight. Body fat has been identified as a favorable factor (relative risk: 0.90 for each 2.5 kg fat mass increment).

- Finally, we reviewed the literature on nutritional factors in the context of ALS (causes of malnutrition, clinical and laboratory tools, recommendations for nutritional management (French, European and US guidelines), changes in nutritional markers, and nutritional prognostic markers).

One of our perspectives is to establish a framework on which to base the further development of the epidemiological study of ALS. This will be achieved through the creation of a registry of ALS in Limousin. Multiple sources of case ascertainment are to be considered, including mortality data. The scope of this structure could be extended after

a feasibility phase to: (i) allow production of accurate incidence data for the territory covered; (ii) confirm the results of previous geo-epidemiological investigations and facilitate further studies of this type; and (iii) enable descriptive and analytical epidemiological studies (including prognostic ones) to be conducted free of bias related to referral centers.

A second perspective involves, using the ALS clusters we identified, to examine the possible link between ALS and L-BMAA cyanotoxin. This will be done in the three departments of the Limousin region (Haute-Vienne, Corrèze, Creuse) plus six other French departments. The results of the project would address questions concerning: (i) the presence of L-BMAA in the environment, (ii) its biosynthesis, (iii) issues around collective and individual human exposure, (iv) risk behaviors, and (v) the presence of toxin in the bodies of ALS patients. This will be a major contribution to etiological research into ALS.

Finally, concerning nutritional aspects of ALS our results support (i) early consideration of making assessment of the patient's weight and weight loss part of daily routine, and (ii) the establishment of experimental studies aiming to reverse weight loss and alter body composition of patients as quickly as possible after diagnosis. Assuming that weight loss and its putative metabolic causes are at least involved in worsening ALS, early nutritional strategies could affect the nutritional status of patients, change the evolution of their disease, and improve survival. Such strategies could make an important contribution to the management of people whose median survival from diagnosis is 20 months.

We will develop some of these perspectives in the context of projects selected for funding by (i) the National Research Agency (Agence Nationale de la Recherche, ANR): "BMAALS - first study in France of the possible link between amyotrophic lateral sclerosis and cyanotoxin BMAA", (ii) the French Association for Research into ALS (Association de Recherche sur la SLA, ARSLA): "BMAA-LIM: study in Limousin on the possible link between amyotrophic lateral sclerosis and L-BMAA cyanotoxin" and the Pole of Research and Higher Education (Pôle de Recherche et d'Enseignement supérieur, PRES) Limousin Poitou-Charentes "IGESLACOF: Geographical inequalities in collective exposure and the occurrence of amyotrophic lateral sclerosis: the example of South West of France".

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis, Motor Neuron Disease, Epidemiology, Incidence, Clusters, Mortality, Nutrition, Survival, Weight, Prognosis.

4 Table des matières

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 1 | Remerciements..... | 2 |
| 2 | Résumé | 13 |
| 3 | Abstract..... | 15 |
| 4 | Table des matières | 18 |
| 5 | Liste des abréviations..... | 20 |
| 6 | Liste des tableaux | 22 |
| 7 | Liste des figures | 23 |
| 8 | Liste des articles | 24 |
| 9 | Liste des annexes | 25 |
| 10 | Introduction | 26 |
| 11 | Etat de la question – Généralités | 29 |
| 11.1 | Hypothèses physiopathologiques | 29 |
| 11.2 | Facteurs de risque | 31 |
| 11.3 | Incidence, Prévalence et Taux de mortalité..... | 34 |
| 11.3.1 | Incidence | 34 |
| 11.3.2 | Prévalence | 34 |
| 11.3.3 | Taux de mortalité..... | 34 |
| 11.4 | Facteurs pronostiques | 35 |
| 11.5 | Clinique | 39 |
| 11.5.1 | Signes de début..... | 39 |
| 11.5.2 | Signes à l'examen clinique | 39 |
| 11.5.3 | Evolution | 41 |
| 11.6 | Diagnostic | 41 |
| 11.6.1 | Critères d'El Escorial et de Airlie House | 41 |
| 11.6.2 | Examens paracliniques..... | 44 |
| 11.7 | Evaluation de la progression | 44 |
| 11.7.1 | Evaluation des incapacités..... | 44 |
| 11.7.2 | Fonctions motrices | 45 |
| 11.8 | Prise en charge..... | 47 |
| 11.8.1 | Contexte Français | 47 |
| 11.8.2 | Une prise en charge globale..... | 48 |
| 12 | Objectifs de la thèse | 53 |
| 13 | Partie 1 – Incidence et agrégats spatiaux..... | 54 |
| 13.1 | Etat de la question..... | 54 |
| 13.1.1 | Incidence | 54 |
| 13.1.2 | Prévalence | 61 |
| 13.1.3 | Mortalité..... | 62 |
| 13.1.4 | Agrégats spatio-temporels..... | 64 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 13.2 | Travaux | 71 |
| 13.2.1 | Présentation article 1..... | 71 |
| 13.2.2 | Présentation article 2..... | 73 |
| 13.2.3 | Présentation article 3..... | 75 |
| 14 | Partie 2 - Marqueurs nutritionnels, évolution et lien avec la survie | 77 |
| 14.1 | Etat de la question..... | 77 |
| 14.1.1 | Causes de la dénutrition..... | 77 |
| 14.1.2 | Outils – marqueurs..... | 79 |
| 14.1.3 | Recommandations de prise en charge nutritionnelle (Etats-Unis, Europe, Italie) | 83 |
| 14.1.4 | Description et évolution des marqueurs nutritionnels au cours de la SLA.. | 88 |
| 14.1.5 | Marqueurs nutritionnels pronostiques de survie | 94 |
| 14.2 | Travaux | 96 |
| 14.2.1 | Présentation article 4..... | 96 |
| 14.2.2 | Présentation Article 5 | 98 |
| 15 | Discussion générale et perspectives | 102 |
| 15.1 | Exhaustivité et représentativité de nos échantillons d'étude..... | 104 |
| 15.2 | Perspectives en épidémiologie descriptive et géoépidémiologie | 110 |
| 15.2.1 | Enregistrement continu et exhaustif des cas de SLA..... | 110 |
| 15.2.2 | Perspectives géoépidémiologiques | 114 |
| 15.3 | Résultats relatifs aux facteurs nutritionnels pronostiques de survie | 117 |
| 15.4 | Perspectives d'interventions nutritionnelles..... | 118 |
| 15.4.1 | Evaluation de l'efficacité de la gastrostomie | 118 |
| 15.4.2 | Evaluation de l'efficacité d'une augmentation des apports caloriques et lipidiques | 119 |
| 15.5 | Etudes interventionnelles nutritionnelles actuellement en cours chez l'homme | 124 |
| 16 | Conclusion | 126 |
| 17 | Références..... | 128 |
| | Annexes..... | 155 |

5 Liste des abréviations

| Abréviation Française | Signification |
|-----------------------|--|
| ADP | Angle de Phase |
| CIM | Classification Internationale des Maladies |
| CB | Circonférence Brachiale |
| CMB | Circonférence Musculaire Brachiale |
| CV | Capacité Vitale |
| CVF | Capacité Vitale Forcée |
| DBH | Beta-D-3-B-hydroxybutyrate |
| DEP | Débit Expiratoire de Pointe |
| DER | Dépense Energétique de Repos |
| EMG | Electromyographie |
| EURALS | Consortium Pan Européen pour l'Etude Epidémiologique de la SLA |
| HAS | Haute Autorité en Santé |
| IMC | Indice de Masse Corporelle ou Indice de Quételet. |
| L-BMAA | L- β -Methylaminoalanine |
| MNP | MotoNeurone Periphérique |
| NMC | Neurone Moteur Central |
| PA | Personnes-années |
| PCT | Pli Cutané Tricipital |
| PEM | Pression Expiratoire Maximale |
| PIM | Pression Inspiratoire Maximale |
| SLA | Sclérose Latérale Amyotrophique |
| RIS | Rapport Standardisé d'Incidence |
| SOD | Super-Oxyde Dismutase |
| VNI | Ventilation Non Invasive |

| English Abbreviation | Meaning |
|----------------------|---|
| AC | Arm Circumference |
| ALS | Amyotrophic Lateral Sclerosis |
| ALS FRS | ALS Functional Rating Scale |
| ANG | Angiogenin |
| BMI | Body Mass Index |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention |
| ICD | International Classification of Diseases |
| EMG | Electromyography |
| FUS | Fused in Sarcoma |
| FVC | Forced Vital Capacity |
| LMN | Lower Motor Neuron |
| MAC | Muscle Arm Circumference |
| MRC | Medical Research Council |
| NIIV | Non Invasive Ventilation |
| PA | Phase Angle |
| PARALS | Piemonte and Valle d'Aosta Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis |
| PEF | Peak Expiratory Flow |
| REE | Resting Energy Expenditure |
| SF-36 | Medical Outcome Study 36-item Short Form health survey |
| SIR | Standardized Incidence Ratio |
| SNIP | Sniff Nasal Inspiratory Pressure |
| TARDBP | TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) |
| TSF | Triceps Skinfold Thickness |
| UMN | Upper Motor Neuron |
| VC | Vital Capacity |

6 Liste des tableaux

| | |
|---|------|
| Table 1. Hypothèses : facteurs de risque exogènes de SLA | p33 |
| Table 2. Critères d'El Escorial, 1990 | p42 |
| Table 3. Critères de Airlie House, 1998 | p43 |
| Table 4. Caractéristiques méthodologiques des six principaux registres européens de la SLA | p56 |
| Table 5. Evolution du poids et de l'indice de masse corporelle chez les patients atteints de SLA. | p90 |
| Table 6. Prévalence de la dénutrition chez les patients atteints de SLA. | p91 |
| Table 7. Evolution de la composition corporelle des patients atteints de SLA. | p93 |
| Table 8. Comparabilité des patients Limousins et extra-Limousins diagnostiqués au centre SLA de Limoges, 1997-2007. | p109 |

7 Liste des figures

Figure 1. Répartition des 18 centres de compétences Français pour la prise en charge de la SLA. p48

Figure 2. Pays membres du consortium EURALS p58

Figure 3. Localisation géographique des trois foyers de forte incidence de SLA dans le pacifique-Ouest p66

Figure 4. Fonction de survie des patients diagnostiqués au centre SLA de Limoges en fonction de leur zone de résidence p108

8 Liste des articles

- Article 1 - Incidence de la SLA en Limousin, 1997-2007 P71
Marin B., Gil J., Preux P.M., Funalot B., Couratier P. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Limousin region of France, 1997-2007. Amyotroph Lateral Scler. 2009 Aug;10(4):216-20. Impact Factor 2009 : 2,963
- Article 2 - Contribution de la géolocalisation aux études p73
neuroépidémiologiques. Incidence de la SLA et facteurs environnementaux en Limousin - France
Boumédiène F., Druet-Cabanac M., Marin B., Preux P.M., Allée P., Couratier P. Contribution of geolocalisation to neuroepidemiological studies, incidence of ALS and environmental factors in Limousin, France. Journal of the neurological sciences. 2011. In Press. Impact Factor 2010 : 2,167
- Article 3 - Les données de mortalité peuvent-elles être utilisées pour estimer p75
l'incidence de la SLA ?
Marin B., Couratier P., Preux P.M., Logroscino G. Can mortality data be used to estimate Amyotrophic Lateral Sclerosis incidence? Neuroepidemiology. 2011;36(1):29-38. Epub 2010 Nov 17. Impact Factor 2010 : 2,482
- Article 4 - Valeur pronostique de l'angle de phase sur la survie des patients p96
atteints de SLA
Desport J.C., Marin B., Funalot B., Preux P.M., Couratier P. Phase angle is a prognostic factor for survival in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler. 2008;9:273-8. Impact Factor 2008 : 1,815
- Article 5 - L'altération du statut nutritionnel lors du diagnostic est un facteur p98
pronostique de survie des patients atteints de SLA
Marin B., Desport J.C., Kajeu P., Jesus P., Nicolaud B., Nicol M., Preux P.M., Couratier P. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010 Nov 19. Impact Factor 2010 : 4,791

9 Liste des annexes

| | |
|--|------|
| Annexe 1 - Projets de Recherche | p155 |
| Annexe 1.1 - Etude de faisabilité d'enregistrement continu et exhaustif des cas incidents de Sclérose Latérale Amyotrophique en région Limousin | p155 |
| Annexe 1.2 - Etude BMAA-LIM - Etude en Limousin du lien possible entre Sclérose Latérale Amyotrophique et la cyanotoxine L-BMAA | p156 |
| Annexe 1.3 - Etude IGESLACOF - Inégalités Géographiques des Expositions collectives étudiées dans la survenue de la Sclérose Latérale Amyotrophique: l'exemple du Centre Ouest de la France | p157 |
| Annexe 1.4 - Etude BMAALS - Première étude en France du lien possible entre Sclérose Latérale Amyotrophique et la cyanotoxine BMAA | p159 |
| Annexe 2 - Communications orales et affichées | p160 |
| Annexe 3 - Autres travaux et contributions Dont le manuscrit de : Marin B., Kacem I., Diagana M., Boulesteix M., Preux P.M, Couratier P. Amyotrophic lateral sclerosis among Africans: incidence, phenotype, survival. A review. Soumis en version révisée pour publication dans Amyotrophic Lateral Sclerosis. | p162 |
| Annexe 4 | p164 |
| Annexe 4.1 - Etude EURECALs - Evaluation de l'impact de l'application des recommandations européennes de prise en charge de la Sclérose Latérale Amyotrophique sur le pronostic des patients | p164 |
| Annexe 4.2 - Etude TROPALS - SLA et syndromes apparentés en zone tropicale, phase 1 du développement : Afrique Francophone Sub-saharienne | p168 |

10 Introduction

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une pathologie neurodégénérative liée à l'atteinte des neurones moteurs centraux (cortex cérébral) et périphériques (corne antérieure de la moelle épinière et noyaux moteurs du bulbe).

Il s'agit de la plus fréquente des maladies du motoneurone, mais elle reste une pathologie rare, dont l'incidence est relativement homogène à la surface du globe (2/100 000 personnes-années (PA)), exception faite des agrégats décrits sur l'Ile de Guam, Péninsule Kii et Nouvelle-Guinée occidentale. L'étude de l'incidence de cette pathologie est rendue difficile par sa rareté et la nécessité d'une identification valide des cas, respectant des critères diagnostiques définis.

Afin de promouvoir l'étude de l'incidence de la maladie, des registres de population ont été progressivement constitués en Europe (Italie, République d'Irlande, Ecosse, Angleterre) et aux Etats-Unis. Toutefois, il existe encore à ce jour peu de données d'incidence de la SLA pour la France. En conséquence les variations géographiques de la SLA dans notre pays ou à l'échelon de certaines régions Françaises n'ont pas encore été étudiées. Une telle approche, focalisée sur les disparités en termes d'incidence, pourrait constituer un cadre méthodologique favorable à l'identification de facteurs environnementaux associés à la survenue de la maladie.

Le caractère invariablement et rapidement fatal de la maladie a conduit à l'utilisation de son taux de mortalité pour estimer son incidence. Cette approche a été rendue possible par la disponibilité, dans la plupart des pays, d'une organisation de recueil des certificats de décès de la population - la SLA disposant d'un code spécifique permettant son identification parmi les statistiques nationales. Toutefois, la question de la validité de cette approche pragmatique reste débattue. Ceci nécessite donc une réflexion et une évaluation méthodologique des études publiées.

Sur le plan clinique, l'évolution est progressive et marquée par des paralysies extensives conduisant au décès, le plus fréquemment par défaillance respiratoire. La médiane de survie des patients est environ de 20 mois depuis la date de diagnostic. L'évolution de la maladie est également marquée par une altération nutritionnelle progressive (perte de poids, modification de la composition corporelle) dont l'origine est multifactorielle, par baisse des apports alimentaires et augmentation des dépenses énergétiques. Une altération nutritionnelle identifiée au travers d'une dénutrition est de plus un facteur péjoratif pour la survie des patients. Néanmoins, l'intérêt de nouveaux marqueurs nutritionnels doit être envisagé (par exemple, l'angle de phase mesuré par

bioimpédancemétrie) et la description de l'histoire naturelle du statut nutritionnel au cours de la maladie est encore parcellaire. Il en est de même pour le lien entre le statut nutritionnel initial des patients et le pronostic de ceux-ci. Des études menées dans cette thématique pourraient permettre de clarifier l'évolution de ces différents marqueurs. En outre, l'identification de facteurs pronostiques nutritionnels précoces (c'est-à-dire lors du diagnostic de la maladie) pourraient fournir des éléments importants pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques nutritionnelles.

Notre travail de thèse en épidémiologie a été consacré d'une part à l'incidence et aux agrégats spatiaux de la SLA en France et plus particulièrement dans la région du Limousin et d'autre part à la recherche et à la description de facteurs pronostiques nutritionnels de survie des patients. Il comporte cinq travaux publiés ou sous presse. Un sixième travail sous la forme d'une revue de littérature sollicitée par la revue « Clinical Nutrition » est en cours de rédaction.

Dans le cadre de l'étude de l'incidence de la maladie, le premier travail de recherche a été focalisé sur la description de l'incidence de la SLA en Limousin pour la période 1997-2007 (Marin et al. 2009). Le deuxième travail, qui en est l'extension, a cherché à identifier des cas groupés de SLA en Limousin (clusters) et les interactions spatiales éventuelles entre SLA et objets géographiques environnementaux et industriels (Boumédiène et al. 2011). Le troisième travail est une revue de littérature ayant examiné la qualité méthodologique des études de mortalité de la maladie utilisées afin d'estimer l'incidence de la SLA (Marin et al. 2011).

Dans le cadre de l'étude des facteurs nutritionnels pronostiques de survie, nous avons, dans un premier travail, évalué la valeur pronostique de l'angle de phase, obtenu par bioimpédancemétrie, chez les patients atteints de SLA (Desport et al. 2008). Dans le deuxième travail consacré à ce sujet, nous avons évalué la valeur pronostique d'une perte de poids lors du diagnostic et avons décrit l'évolution des marqueurs nutritionnels au cours de la SLA et leur lien avec la survie des patients (Marin et al. 2010). Enfin nous avons mené une revue de la littérature consacrée aux aspects nutritionnels dans le cadre de la SLA (causes de la dénutrition, outils cliniques et paracliniques, évolution des marqueurs nutritionnels, facteurs pronostiques nutritionnels).

Nous avons été le principal contributeur de quatre de ces six travaux :

- Article 1 : Incidence de la SLA en Limousin et article 5 : Facteurs pronostiques nutritionnels dans la SLA, pour lesquels, en lien avec nos directeurs, nous avons formulé nos objectifs, réalisé l'extraction des données de la base clinique du centre SLA de Limoges, réalisé le datamanagement et la correction des données (en lien étroit avec

l'attaché de recherche clinique du centre SLA), élaboré le plan d'analyse statistique, réalisé les analyses, l'interprétation des résultats et les opérations de valorisation.

- Article 3 : Revue de littérature des études de mortalité et article 6 : revue de littérature consacrée aux aspects nutritionnels de la SLA, pour lesquels, en lien avec nos directeurs de thèse nous avons formulé nos objectifs, réalisé la revue de littérature, l'analyse des articles, l'interprétation des résultats et les opérations de valorisation.

Concernant l'article 2 : analyse géoépidémiologique, nous avons été associé à la production des données qui ont été analysées et avons contribué de manière significative à la rédaction du manuscrit et à la valorisation. Concernant l'article 4 : intérêt pronostique de l'angle de phase mesuré par bioimpédancemétrie, nous avons contribué à l'analyse statistique des données, la rédaction du manuscrit et la valorisation.

Globalement, nos deux axes de travail présentent des aspects transversaux liés à la volonté de contribuer à la description de phénomènes épidémiologiques (incidence) et cliniques (statut nutritionnel) et liés au type de données utilisées (données de mortalité pour estimer l'incidence, données de mortalité pour identifier les facteurs pronostiques de survie).

11 Etat de la question – Généralités

11.1 Hypothèses physiopathologiques

La cause exacte de la SLA reste inconnue. Dans 90%, la SLA est dite « sporadique » et dans 10% la SLA est « familiale », elle est alors caractérisée par une transmission le plus souvent autosomique dominante. Plusieurs gènes responsables de la SLA (dans les SLA familiales) ou associés à la SLA (dans les SLA sporadiques) ont été décrits (Van Damme and Robberecht 2009). Les mutations SOD1 (mutations du gène codant pour la SuperOxyde Dysmutase 1 situées sur le chromosome 21) sont les causes les plus fréquentes des cas familiaux (20%), les mutations de TARDBP (5%), FUS (5%), ANG (<1%) soit moins fréquentes (Kiernan et al. 2011).

Les hypothèses physiopathologiques de la SLA reposent en grande partie sur des travaux fondés sur des modèles animaux de souris mutées SOD1. Il est probable que plusieurs mécanismes agissent conjointement ou successivement. Les principales hypothèses physiopathologiques sont les suivantes :

Le stress oxydatif

La SOD1 est une métallo-enzyme qui catalyse la conversion de radicaux superoxydes toxiques en oxygène et peroxyde d'hydrogène. Les mutations SOD1 seraient responsables de la maladie par un gain de fonction toxique de l'enzyme induisant un stress oxydatif. Des études réalisées dans le modèle murin SOD1 et qui avaient pour cible la cascade oxydative médiée par SOD1 ont identifié une réduction de la production de radicaux libres et un allongement de la durée de survie des animaux (Harraz et al. 2008). Les cellules microgliales seraient particulièrement impliquées dans la production de radicaux libres (Boillee and Cleveland 2008).

L'activation microgliale

Une caractéristique commune de la SLA avec les autres maladies neurodégénératives est la survenue d'une neuroinflammation médiée par les cellules gliales activées (microgliales, astrocytes) et les cellules T. L'hypothèse de la contribution de ces cellules à la dégénérescence des neurones moteurs a suscité la mise en place d'essais cliniques médicamenteux ciblant les processus neuro-inflammatoires chez les patients atteints de

SLA (minocycline, celecoxib, Vitamine E, coenzyme Q10, ONO-2506, acétate de de glatiramère). A ce jour aucune étude n'a prouvé l'intérêt d'une molécule ciblant cette voie (Philips and Robberecht 2011).

L'excito-toxicité

L'excito-toxicité est le processus par lequel les acides aminés neuromodulateurs comme le glutamate deviennent toxiques lorsqu'ils sont présents à des quantités supra-physiologiques. D'autres excito-toxines potentielles sont l'AMPA et le kainate. Les processus excito-toxiques entraîneraient la mort neuronale du fait d'un afflux excessif de calcium dans le neurone moteur au travers de la membrane cellulaire, lequel stimulerait une cascade de mécanismes intraneuronaux incluant des radicaux libres (Mitchell and Borasio 2007). L'hypothèse excito-toxique a conduit à l'identification du Riluzole, un inhibiteur de la libération du glutamate qui est à ce jour le seul médicament qui modifie l'évolution de la maladie en prolongeant de 3 mois en moyenne la survie des patients (Miller et al. 2007).

L'hypothèse de l'implication de L-BMAA (L- β -Méthylaminoalanine) dans la survenue, sur l'Ile de Guam, du complexe « SLA-Parkinsonisme-Démence », rejoint cette hypothèse excito-toxique. L-BMAA produite par des cyanobactéries est, en effet, un agoniste glutamatergique (Spencer et al. 1986; Cox et al. 2005). Dans cette hypothèse, l'agent responsable de l'excito-toxicité serait donc une toxine exogène.

Les anomalies mitochondriales et métaboliques

Les anomalies mitochondriales neuronales

Chez les souris mutées SOD1, les anomalies mitochondriales apparaissent avant la dégénérescence neuronale et les symptômes de la maladie, suggérant qu'elles sont activement impliquées dans la pathogénie (Kawamata and Manfredi 2010). Les anomalies ont été décrites en détail chez la souris mutée SOD1 (Doi et al. 2008) et ont également été observées dans les tissus de patients atteints de SLA sporadique (Sasaki et al. 2007). Dans le modèle animal, lors du début de la maladie, la chaîne respiratoire mitochondriale et la production d'ATP est défectueuse dans le cerveau et la moelle épinière (Jung et al. 2002; Mattiazzi et al. 2002; Kirkinetzos et al. 2005). Ces anomalies pourraient jouer un rôle dans les processus de perte neuronale. Toutefois, l'atteinte de la chaîne respiratoire a également été identifiée dans le tissu musculaire de patients atteints de SLA (Wiedemann et al. 1998).

Les anomalies du métabolisme musculaire

Le concept de SLA, maladie multisystémique émerge progressivement (Dupuis et al. 2011). S'il est établi que l'expression clinique de la pathologie est liée à une dégénérescence des motoneurones, il est également clair que le métabolisme énergétique global des patients est altéré.

Les patients présentent en effet fréquemment un hypermétabolisme de repos (Desport et al. 2001) et une perte de poids (Desport et al. 1999). Des constatations similaires ont été faites chez la souris SOD1 dont le métabolisme est plus élevé tandis que le poids et la masse grasse sont plus bas que chez les souris témoins (Dupuis et al. 2004). Ces signes sont par ailleurs présents avant le début de l'expression clinique de la maladie. Dans le modèle animal, une correction du déficit énergétique par une alimentation enrichie en graisse retarde le début de la maladie, prolonge la survie, réduit la dénervation musculaire et améliore la survie des neurones moteurs (Dupuis et al. 2004; Mattson et al. 2007). A contrario, une restriction calorique accélère la progression de la maladie et la survenue du décès (Hamadeh and Tarnopolsky 2006; Patel et al. 2010).

Des études réalisées chez des patients atteints de SLA ont rapporté la présence de déficit mitochondrial dans les tissus musculaires et une progression de celui-ci avec l'évolution de la maladie (Wiedemann et al. 1998; Crugnola et al. 2010). La réduction de l'efficacité du métabolisme énergétique musculaire et le déficit énergétique global pourraient jouer un rôle dans la dégénérescence des motoneurones.

Les anomalies du cytosquelette

Les inclusions intracellulaires de neurofilaments mises en évidence dans des motoneurones pathologiques pourraient être impliquées dans la pathogénie de la SLA. Ces anomalies seraient responsables de perturbations du transport axonal induisant la dégénérescence neuronale (Cleveland and Rothstein 2001).

11.2 Facteurs de risque

Il n'existe aucune association entre un facteur de risque exogène et la survenue de SLA sporadique qui ait pu être démontrée de manière reproductible (Gil et al. 2007a), à l'exception notable du tabagisme qui favoriserait la survenue de la maladie (Armon 2009). Toutefois, ce dernier facteur de risque qui semblait établi fait encore débat en raison de nouvelles données publiées (Alonso et al. 2010a; Alonso et al. 2010b).

Les discordances des résultats peuvent être liées à la nature des facteurs de risque investigués, aux échantillons de patients étudiés et aux biais méthodologiques des études.

Les études analytiques sont représentées majoritairement par les études cas-témoins en raison de la faible incidence de la maladie, elles confèrent donc aux résultats un niveau de preuve scientifique modeste (niveau III). Il n'est sans doute pas étonnant que le tabagisme, seul facteur globalement reconnu, soit le seul qui ait pu être étudié au travers d'études de cohortes (Gallo et al. 2009; Wang et al. 2011).

L'hypothèse d'une longue période de latence entre l'exposition et la survenue de la SLA concoure également à ce choix méthodologique tourné vers les études cas-témoins. Cela rend l'évaluation rétrospective des expositions complexe alors que la nature même des facteurs potentiellement impliqués est parfois floue. D'autres limites peuvent être liées aux biais de sélection entachant la constitution des échantillons d'études et au manque de puissance en raison d'échantillons limités.

Nous présentons, dans la table 1, les principaux facteurs exogènes de risque envisagés en distinguant les facteurs exogènes uniques et les modes de vie (Armon 2003; Beghi et al. 2006; Gil et al. 2007a; Sutedja et al. 2008; Sutedja et al. 2009).

Table 1. Hypothèses : facteurs de risque exogènes de Sclérose Latérale Amyotrophique

| Facteurs exogènes uniques |
|--------------------------------------|
| Exposition aux métaux lourds |
| Plomb |
| Mercure |
| Cuivre |
| Sélénium |
| Aluminium |
| Cadmium |
| Exposition aux pesticides/herbicides |
| Exposition aux solvants |
| Facteurs traumatiques |
| Electrocution |

| Mode de vie |
|--|
| Travail agricole |
| Activité physique |
| Football professionnel |
| Activités militaires |
| Consommation de tabac |
| Consommation d'alcool |
| Habitudes alimentaires |
| Régime pauvre en fibres |
| Régime pauvre en acides gras polyinsaturés |
| Prise de glutamate |
| Régime pauvre en Vitamine E |
| Régime pauvre en Vitamine C |

Adapté de : Gil J, Funalot B, Torny F, Lacoste M, Couratier P. [Exogenous risk factors in sporadic ALS: a review of the literature]. Rev Neurol (Paris). 2007 Nov;163(11):1021-30.

11.3 Incidence, Prévalence et Taux de mortalité

Ces aspects seront abordés en détail dans l'état de la question relatif à la partie 1 « Incidence et agrégats spatiaux ». Nous résumerons ici quelques points essentiels.

11.3.1 Incidence

L'incidence de la SLA apparaît relativement stable dans les populations caucasiennes d'Europe et d'Amérique du Nord où elle est comprise entre 1,5 et 2,5/100 000 personnes-années (McGuire et al. 1996; Logroscino et al. 2010). Les registres de population dans ces régions ont par ailleurs largement contribué à l'amélioration de la description du profil épidémiologique de la maladie (Beghi et al. 2006). Les études épidémiologiques réalisées en dehors de ces zones font habituellement état d'une incidence inférieure. Outre de possibles différences de susceptibilité liées aux origines ethniques, ou de possibles différences d'exposition aux facteurs exogènes, les méthodes épidémiologiques employées, diverses, pourraient expliquer ces résultats (Cronin et al. 2007).

L'incidence de la maladie est très faible en dessous de 40 ans puis augmente rapidement après cet âge pour atteindre un pic d'incidence entre 65 et 75 ans (Logroscino et al. 2008).

Le sex-ratio décrit dans les études les plus récentes est proche de la valeur 1 mais continue de suggérer une légère prédominance masculine (Logroscino et al. 2008; Logroscino et al. 2010).

11.3.2 Prévalence

Conditionnée par l'incidence de la maladie et la durée de survie des patients, la prévalence de la SLA varie selon les études entre 3,3 et 7,9/100 000 personnes (Traynor et al. 1999; Johnston et al. 2006; Abhinav et al. 2007; Forbes et al. 2007; Chio et al. 2009c; Donaghy et al. 2010).

11.3.3 Taux de mortalité

De même que pour les données d'incidence, le taux de mortalité lié à la SLA semble plus faible en Amérique du Sud et en Asie où il est compris entre 0,3 et 1,0/100 000 PA selon les études, qu'en Europe et Amérique du Nord où il est compris entre 1,5 et 2,5/100 000 PA (Cronin et al. 2007).

11.4 Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs pronostiques de survie identifiés par les études observationnelles sont l'âge (âge aux premiers symptômes, âge au diagnostic), le mode de début de la maladie (bulbaire/spinal), le délai diagnostique, l'atteinte respiratoire, l'atteinte fonctionnelle, la vitesse de progression des symptômes, l'utilisation de l'aide à la ventilation ainsi que la nutrition entérale (Beghi et al. 2006; Chio et al. 2008; Chio et al. 2009b).

Sur la base d'études pronostiques, des scores pronostiques ont été développés afin de prédire l'évolution probable des patients (Haverkamp et al. 1995; Paillisse et al. 2005). Des études ont également cherché à prédire l'évolution des patients sur la base de la distinction de différents profils évolutifs et notamment les déclineurs rapides (décès dans les 12 mois suivant le diagnostic) et déclineurs lents (patients dont le décès survient dans un délai post-diagnostique supérieur à 5 ans ou supérieur au 10^{ème} percentile du délai de survie global), (Turner et al. 2003; Czaplinski et al. 2006a; Zoccolella et al. 2008b).

11.4.1.1 Facteurs sociodémographiques

a - Age

La plupart des études, qu'elles soient fondées sur une approche populationnelle (Chio et al. 2002; del Aguila et al. 2003; Forbes et al. 2004a; Millul et al. 2005), ou hospitalière (Tysnes et al. 1994; Lee et al. 1995; Preux et al. 1996; Louwerse et al. 1997; Stambler et al. 1998; Kollwe et al. 2008) ont identifié l'âge des patients (lors des premiers symptômes ou lors du diagnostic) comme étant un facteur pronostique important, avec une survie plus courte associée à un âge plus avancé. Une étude issue d'un registre de population a rapporté une médiane de survie de 52,0, 48,5 et 16,4 mois pour les patients âgés de moins de 55 ans, entre 55 et 74 ans et de plus de 74 ans lors des premiers symptômes, respectivement ($p < 0,0005$), (Millul et al. 2005). Gil et al. ont identifié, une association entre un âge plus élevé et une survie plus courte des patients, au travers d'une analyse fondée sur le modèle de Markov. Cette étude n'identifiait pas de lien entre l'âge des patients et la progression de la maladie (Gil et al. 2007b).

b - Sexe

Le sexe n'a pas été identifié comme un facteur pronostique de survie des patients.

c - Ethnicité

L'étude de l'influence de l'origine ethnique et du patrimoine génétique sur la survenue de la SLA suscite un intérêt grandissant (Cronin et al. 2007). Concernant le lien entre l'origine ethnique et la survie, les résultats publiés, restent contradictoires.

Lee et al. ont identifié aux Etats-Unis une évolution différente en fonction de l'ethnicité, avec une médiane de survie de 18,8 mois pour les sujets « blancs », 21,2 mois pour les sujets hispaniques et 49,8 mois pour les sujets « noirs » (Lee et al. 1995). Une étude réalisée en Angleterre n'a pas mis en évidence de différence de survie entre « blancs » et « noirs », 38 mois vs 34 mois (Tomik et al. 2000). D'autres travaux ont identifié une survie plus courte des sujets « non blancs » (del Aguila et al. 2003) ou issus de l'Afrique du nord ou des Balkans (Drory and Artmonov 2007) par rapport aux sujets « blancs ».

Toutefois, ces études restent limitées par les outils utilisés (modalités de détermination des origines ethniques, de classification de sujets : « blanc » / « noir ») et la possibilité d'un accès différentiel des groupes ethniques aux soins.

11.4.1.2 Facteurs cliniques

a - Site de début

Le début bulbaire de la maladie est associé avec un pronostic péjoratif par rapport à un début spinal (Lee et al. 1995; Preux et al. 1996; Chio et al. 2002; del Aguila et al. 2003; Forbes et al. 2004a; Kollwe et al. 2008). Une atteinte respiratoire au début de la maladie qui reste une forme de présentation rare est également un facteur péjoratif pour la survie (de Carvalho et al. 1996).

b - Délai diagnostique

Un plus long délai entre la date des premiers symptômes et la date de diagnostic est associé avec un meilleur pronostic (Haverkamp et al. 1995; Louwarse et al. 1997; del Aguila et al. 2003; Millul et al. 2005; Beghi et al. 2008), probablement parce qu'une présentation de la maladie d'emblée et rapidement grave induit un recours aux soins et un diagnostic plus précoce.

c - SLA familiale vs sporadique

La plupart des études qui ont pris en compte cette information n'ont pas identifié de différence de survie entre les patients atteints de SLA sporadique ou SLA familiale (Louwarse et al. 1997), Toutefois, les différentes mutations de la Cu/Zn superoxyde dismutase (SOD1) ont des effets différents sur l'âge de début et la progression de la maladie (Cudkowicz et al. 1997; Chio et al. 2009b).

d - Facteurs psychosociaux

Les facteurs psychosociaux restent encore relativement peu étudiés. Toutefois, quelques études ont permis de montrer l'association entre un état psychologique altéré (stress, dépression, colère, manque d'espoir) et une survie plus courte. Par exemple, par rapport au groupe de patients défini par un score psychologique compris dans le tertile élevé (absence d'atteinte), les patients avec une atteinte psychologique (score psychologique dans le tertile le plus bas) présentaient un RR de décès de 2,24 (1,08-4,64) ($p=0,02$) après ajustement sur les facteurs pronostiques habituels. Dans une autre population, une humeur basse était également associée avec une progression plus rapide et une survie plus courte (Johnston et al. 1999). De même parmi les 8 dimensions et 2 scores synthétiques du questionnaire de qualité de vie SF36, 3 dimensions étaient significativement associées à la survie de patients SLA : santé générale, limitations (du rôle) liées à la santé physique, fonctionnement ou bien-être social (del Aguila et al. 2003).

La discussion principale de ces résultats repose sur la question de la maîtrise des biais de confusion potentiels qui pourraient entraîner la mise en évidence à tort de ces marqueurs psychologiques. L'élément principal étant de savoir si l'état psychologique par lui-même est défavorable ou si celui-ci peut influencer la décision du patient par rapport à l'acceptation de sa prise en charge (par exemple ventilation non invasive ou gastrostomie).

e - Statut respiratoire

La fonction respiratoire mesurée lors du diagnostic est un facteur pronostique majeur de survie des patients. Celle-ci est le plus fréquemment mesurée par la capacité vitale forcée (exprimée en % de la valeur théorique) (Stambler et al. 1998; Chio et al. 2002; Shoesmith et al. 2007; Kollwe et al. 2008). Le déclin respiratoire qui a été décrit comme un phénomène linéaire au cours de la SLA est également significativement associé à la survie dans différentes populations issues de registres (Chio et al. 2002), centre spécialisés (Magnus et al. 2002) ou inclus dans des essais cliniques (Armon and Moses 1998; Armon et al. 2000).

D'autres mesures telles que le pourcentage prédit de capacité vitale, (Chio et al. 2002), la mesure de la pression inspiratoire nasale lors d'un effort de reniflement maximum (« sniff nasal inspiratory pressure » - SNIP) (Schiffman and Belsh 1993), de même que la pression inspiratoire maximale (PIM) et pression expiratoire maximale (PEM) ont été identifiées comme associées à la survie des patients (Schmidt et al. 2006).

f - Score fonctionnel

Le score fonctionnel Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALS FRS) ou sa forme révisée ALS FRS-R, est le plus utilisé des scores fonctionnels dans le cadre de la SLA. Un score plus faible d'ALS FRS ou une pente plus importante de perte d'ALS FRS sont associés avec une survie plus courte (Kimura et al. 2006; Kollwee et al. 2008).

Le déclin de l'ALS FRS a été également décrit comme un phénomène linéaire (Magnus et al. 2002) et rapporté par différentes études comme significativement associé à la survie des patients : (i) pente d'ALS FRS pendant l'année suivant le diagnostic (Magnus et al. 2002), (ii) pente d'ALS FRS-R (prenant en compte la mesure d'ALS FRS-R au diagnostic par rapport à la valeur théorique) (Kimura et al. 2006), (iii) ratio d'ALS FRS-R entre les premiers symptômes et le premier examen neurologique, pendant le suivi de la maladie ou au cours des 100 premiers jours (Kollwee et al. 2008). Ces résultats ont abouti à la conception que la pente d'ALS FRS est un paramètre qui pourrait être utilisé dans le cadre des essais cliniques (en tant que critère de substitution de la survie) et dans le cadre de la prise en charge spécialisée (Kollwee et al. 2008).

Des résultats similaires ont été obtenus pour la pente de l'atteinte musculaire (Armon and Moses 1998; Armon et al. 2000; Chio et al. 2002; Magnus et al. 2002) et de la progression de l'atteinte bulbaire (Chio et al. 2002).

g - Critères d'El Escorial et de Airlie House

Les critères d'El Escorial (Brooks 1994) et leur révision sous la forme de critères de Airlie House (Brooks et al. 2000) ont été développés pour définir le niveau de certitude d'un diagnostic, afin de standardiser les modalités d'inclusion de patients dans les essais cliniques et études observationnelles. Un certain nombre d'études ont identifié qu'un diagnostic certain lors du début de la maladie était associé avec une survie plus courte (Chio et al. 2002; Magnus et al. 2002; Turner et al. 2003; Millul et al. 2005), en tant que marqueur d'une atteinte plus étendue de la maladie. Toutefois, certains travaux n'ont pas confirmé cette association (Zoccolella et al. 2008b).

h - Interventions thérapeutiques

Les interventions thérapeutiques à type de prescription du Riluzole (Miller et al. 2007), gastrostomie (Katzberg and Benatar 2011) et ventilation non invasive (Aboussouan et al. 2001; Bach 2002) ont démontré leur intérêt pour améliorer la survie des patients atteints de SLA. Elles font donc partie des facteurs pronostiques de survie.

11.5 Clinique

La SLA est une maladie neurodégénérative dont les formes communes associent une atteinte du motoneurone périphérique (MNP) et du neurone moteur central (NMC). Son évolution est progressive et touche plusieurs territoires sauf les muscles oculomoteurs et les sphincters.

11.5.1 Signes de début

Formes à début spinal

Le déficit moteur d'un membre est fréquent et représente environ 70% des cas. Il peut être bilatéral mais reste alors asymétrique. Le membre supérieur est atteint plus souvent que le membre inférieur. L'atteinte de la partie distale du membre est plus fréquente, se manifeste par un déficit des gestes fins de la main ou un steppage. Les crampes musculaires constituent un signe évocateur important et précoce. Elles s'associent le plus souvent à un déficit moteur mais peuvent être révélatrices de la maladie dans 10% des cas.

Formes à début bulbaire

Cette forme est présente dans environ 30% des cas. Le début se produit dans les muscles d'innervation bulbaire. Il est marqué par une dysarthrie, une modification de la voix ou des troubles de la déglutition, comme la sensation d'arrêt du bol alimentaire.

Autres formes initiales

Plus rarement les patients peuvent présenter 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.

11.5.2 Signes à l'examen clinique

La SLA est une maladie progressive qui repose sur l'association :

- d'un syndrome neurogène périphérique correspondant à une atteinte des neurones moteurs périphériques localisés à l'étage spinal ou à l'étage bulbaire
- d'un syndrome pyramidal lié à une atteinte des faisceaux cortico-bulbaires et cortico-spinaux

Syndrome neurogène périphérique, signes d'atteinte du MotoNeurone Périphérique (MNP)

A l'étage spinal, le syndrome neurogène périphérique s'accompagne des signes cliniques suivants :

- Faiblesse et déficit moteur
- Amyotrophie : signe précoce qui peut précéder le déficit moteur
- Crampes
- Fasciculations : elles existent au niveau des muscles atrophiés mais aussi au niveau d'autres muscles apparemment sains
- Hypotonie

A l'étage bulbaire, le syndrome neurogène périphérique peut s'accompagner des signes cliniques suivants :

- Troubles de la déglutition, dysphonie, dysarthrie
- Amyotrophie linguale avec fasciculations
- Voile flasque et aréactif
- Stase salivaire

Syndrome pyramidal, signes d'atteintes du Neurone Moteur Central (NMC)

L'atteinte du NMC possède des caractères particuliers. Dans la moitié des cas il n'existe pas de signe de Babinski et les réflexes cutané-abdominaux sont souvent conservés. En revanche, le réflexe palmomentonnier est très souvent présent et exagéré.

L'atteinte du neurone moteur central se traduit également par les signes suivants :

- Réflexes ostéotendineux conservés ou exagérés dans un territoire amyotrophié
- Hypertonie spastique
- Syndrome pseudobulbaire : rire et pleurer spasmodique, troubles de la phonation, de la déglutition, exagération du réflexe nauséux et masséterin, bâillement fréquent, clonus du menton, dissociation automatico-volontaire du voile du palais.

Les signes cliniques négatifs sont une aide importante au diagnostic. On note l'absence de :

- Troubles sensitifs objectifs : classiquement, la SLA est une maladie « motrice pure ». Mais les troubles sensitifs subjectifs comme les paresthésies ne sont pas exceptionnels.
- Paralysies oculomotrices
- Troubles sphinctériens
- Troubles cognitifs marqués

11.5.3 Evolution

Quelque 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 grabatisation et dépendance absolue. L'association d'un syndrome bulbaire et d'un syndrome pseudobulbaire est à l'origine de troubles de la déglutition et de la phonation. Le patient devient donc dépendant pour les activités de la vie quotidienne alors que ses fonctions intellectuelles sont préservées en dehors d'un syndrome dysexécutif. L'atteinte des muscles respiratoires est liée au pronostic avec une installation plus ou moins rapide d'un syndrome pulmonaire restrictif.

11.6 Diagnostic

Au stade initial, la certitude du diagnostic est difficile à obtenir en raison de la grande variabilité clinique et du manque de marqueurs paracliniques spécifiques.

Le diagnostic positif repose sur :

- La mise en évidence de signes cliniques ou électromyographiques d'atteinte des neurones moteurs centraux et périphériques dans 4 régions du système nerveux central (région bulbaire, cervicale, thoracique et lombosacrée).
- Le caractère évolutif des signes sur une période de 6 mois.
- L'exclusion des diagnostics différentiels : syndromes « SLA-like » qui ressemblent phénotypiquement à la SLA (Traynor et al. 2000a) (atrophie bulbo-spinale de Kennedy, maladie cérébro-vasculaire, neuropathie motrice multifocale à bloc de conduction, myélopathie cervicarthrosique...).

11.6.1 Critères d'El Escorial et de Airlie House

Les critères diagnostiques d'El Escorial (Brooks 1994) ont été établis en 1990 par consensus international puis révisés à Airlie House en 1998 (Brooks et al. 2000). Ces critères ont été établis notamment pour favoriser un recrutement homogène de patients dans les essais cliniques.

Dans le cadre des critères d'El Escorial, les cas sont classés en 4 catégories (suspect, possible, probable et certain) sur la base de la présence de signes d'atteinte des neurones moteurs centraux et périphériques (Table 2). Les critères de Airlie House (Brooks et al. 2000) ou critères d'El Escorial révisés, ont vu la suppression de la

catégorie « suspect » et la création de la catégorie « cas probable sur la base d'éléments paracliniques » fondée sur des données d'électro-neuro-myographie (EMG) évocatrices (Table 2).

La principale limite de ces outils diagnostiques (critères El Escorial initiaux ou révisés) est leur manque de sensibilité. Traynor et al. indiquent que parmi 388 patients entre 1993 et 1998, 40% des patients étaient considérés comme suspects ou possibles à l'issue de leur première consultation auprès d'un neurologue et que cette classification était maintenue jusqu'au décès pour 14% des patients (Traynor et al. 2000b).

L'utilisation de ces critères pour homogénéiser le recrutement de patients dans les essais cliniques pose également la question de la généralisation des résultats. Car un recrutement fondé sur la présentation d'une classification diagnostique au moins « probable » et pour laquelle le diagnostic ne peut pas être remis en cause, entraîne une exclusion de la population éligible d'une partie des patients atteints de SLA.

Table 2. Critères d'El Escorial, 1990 (Brooks 1994)

Diagnostic

SLA cliniquement Certaine : signes d'atteinte des NMC et MNP : région bulbaire et 2 régions spinales ou 3 régions spinales

SLA cliniquement Probable : signes d'atteinte des NMC et MNP dans au moins 2 régions avec des signes d'atteinte du NMC rostral par rapport aux signes périphériques (NMC rostral/MNP)

SLA cliniquement Possible : signes d'atteinte des MNP et NMC dans une seule région ou signes d'atteinte des NMC dans 2 régions ou plus, ou signes d'atteinte des MNP rostrale par rapport aux signes d'atteinte des NMC (MNP rostral/NMC)

SLA cliniquement Suspecte : signes d'atteinte MNP dans 2 régions ou plus

Table 3. Critères de Airlie House, 1998 (Brooks et al. 2000)

Diagnostic

SLA cliniquement Certaine : signes d'atteinte des NMC et MNP : région bulbaire et 2 régions spinales ou 3 régions spinales

SLA cliniquement Probable : signes d'atteinte des NMC et MNP dans au moins 2 régions avec des signes d'atteintes du NMC rostral par rapport aux signes périphériques (NMC rostral/MNP)

SLA cliniquement Probable étayée par des examens paracliniques :

Signes d'atteinte des MNP et NMC dans une seule région et signes d'atteinte du MNP par ENMG dans 2 régions ou plus après exclusion des autres causes par neuroimagerie, électrophysiologie, investigations biologiques

ou

Signes d'atteinte des NMC dans une seule région et signes d'atteinte du MNP par ENMG dans dans 2 régions ou plus après exclusion des autres causes par neuroimagerie, électrophysiologie, investigations biologiques

SLA cliniquement Possible :

Signes d'atteinte des MNP et NMC dans une seule région après exclusion des autres causes par neuroimagerie, électrophysiologie, investigations biologiques

ou

Signes d'atteinte des NMC dans 2 régions ou plus après exclusion des autres causes par neuroimagerie, électrophysiologie, investigations biologiques

ou

Signes d'atteinte des MNP rostrale par rapport aux signes d'atteinte des NMC avec absence de preuve électrophysiologique d'atteinte des MNP dans d'autres régions et après exclusion des autres causes par neuroimagerie, électrophysiologie, investigations biologiques

11.6.2 Examens paracliniques

Il n'existe pas de marqueur spécifique permettant de confirmer le diagnostic clinique.

L'électro-neuro-myogramme met en évidence des signes de dénervation dans les muscles cliniquement atteints mais également indemnes. Il indique l'absence de systématisation au territoire d'un nerf ou d'une racine. Les vitesses de conduction motrices sont normales au stade précoce tandis qu'elles peuvent être légèrement diminuées lorsque la réponse musculaire a une amplitude réduite.

Les autres examens (biologiques, imagerie, examen du liquide céphalorachidien, biopsie musculaire) ne sont réalisés que pour éliminer les diagnostics différentiels.

11.7 Evaluation de la progression

L'appréciation de l'état d'un patient lors d'une consultation fait appel à des mesures cliniques (échelles fonctionnelles d'évaluation) ou paracliniques (épreuves fonctionnelles respiratoires, évaluation nutritionnelle).

Le caractère évolutif de la SLA nécessite une évaluation régulière du patient. Il est recommandé d'évaluer les patients de façon systématique tous les 3 mois (HAS 2006).

11.7.1 Evaluation des incapacités

ALS Functionnal Rating Scale (ALS FRS)

L'ALS FRS comporte 10 items gradués de 4 (fonction normale) à 0 (perte de la fonction) (ACTS Study Group 1996). L'étendue du score est donc comprise entre 0 et 40. Cette échelle est basée sur la réponse apportée par le patient à des questions simples qui explorent les fonctions les plus pertinentes à évaluer chez le patient atteint de SLA :

- l'atteinte bulbaire (parole, salivation, déglutition)
- l'atteinte fonctionnelle des membres (écriture, hygiène, préparation de l'alimentation, mobilisation au lit, marche, montée des escaliers)
- l'atteinte respiratoire

Une version révisée : ALS FRS R a été mise en place (Cedarbaum et al. 1999), celle-ci explore la fonction respiratoire grâce à 3 items (dyspnée, orthopnée, insuffisance respiratoire). L'étendue du score est comprise entre 0 et 48. Cette version est recommandée comme guide pour l'évaluation globale du patient (grade C : faible niveau de preuve) selon les recommandations Françaises HAS (HAS 2006).

11.7.2 Fonctions motrices

11.7.2.1 Fonction musculo-squelettique

Testing Musculaire

Le testing manuel musculaire est un outil largement utilisé en médecine physique et en neurologie, notamment pour l'évaluation de la « pathologie neurologique périphérique ». Il propose pour chaque groupe musculaire une cotation chiffrée de 0 (absence de contraction musculaire) à 5 (force normale). Il est simple d'utilisation, largement diffusé, reproductible, applicable à un grand nombre de muscles. L'ensemble de la cotation de chaque muscle s'inscrit dans le MRC Score (Medical Research Council) qui collige 30 muscles. L'étendue est donc comprise entre 0 et 150 (Compston 2010).

11.7.2.2 Fonctions bulbaires

La présence d'une atteinte des fonctions bulbaires est recherchée lors de chaque examen trimestriel par le neurologue afin de dépister les troubles de la déglutition ce qui permet d'anticiper les complications respiratoires dues aux fausses routes alimentaires.

Ce dépistage est fondé dans un premier temps sur le recueil de données d'interrogatoire du patient et de son entourage concernant le déroulement des repas et sur la recherche de signes évocateurs de fausses routes. Dans un second temps le score prédictif de fausses routes est utile (Desport et al. 1998; Guinvarch et al. 1998). Celui-ci peut être complété par le test de DePippo (DePippo et al. 1992). Enfin une radiovidéoscopie de la déglutition peut être réalisée (Desport and Maillot 2002).

Une évaluation orthophonique de la dysarthrie et de la déglutition est recommandée par la HAS dès l'apparition des premiers signes d'atteinte bulbaire (HAS 2006).

11.7.2.3 Fonction ventilatoire

L'atteinte respiratoire est quasiment constante, d'évolution rapidement progressive. L'importance de l'évaluation de la fonction ventilatoire réside dans le pronostic vital associé à celle-ci.

L'objectif principal de l'évaluation ventilatoire est de guider le thérapeute et le patient dans les choix d'actions thérapeutiques. L'évaluation de la fonction respiratoire repose sur une évaluation clinique, un bilan fonctionnel et une étude de l'oxygénation sanguine nocturne. Le rythme de surveillance trimestriel paraît justifié.

a - Évaluation clinique

L'évaluation clinique recherche systématiquement les symptômes et signes en rapport avec la défaillance ventilatoire. Il faut cependant garder à l'esprit que la dyspnée, maître symptôme habituel de la défaillance ventilatoire, est d'apparition tardive, et ne permet pas une prise en charge optimale (absence de préparation du patient au recours à des thérapeutiques parfois ressenties comme agressives, risque d'intervention en urgence empêchant son libre choix).

L'orthopnée, témoignant dans ce contexte d'une dysfonction diaphragmatique sévère, apparaît également tardivement. L'échelle de Borg modifiée est une aide pour mener une évaluation plus précise de la dyspnée (grade C de recommandations HAS) (HAS 2006). L'atteinte respiratoire peut être évaluée indirectement par l'existence de signes de dyssomnie nocturne : notion de réveils avec sensation d'étouffement, céphalées matinales (hypercapnie nocturne), somnolence diurne, détérioration cognitive inhabituelle. L'existence d'un ronflement et d'apnées constatées par l'entourage doit inciter à rechercher un syndrome d'apnée du sommeil associé.

L'examen physique apprécie la tonicité abdominale et recherche des signes témoins d'un recrutement accru des muscles respiratoires accessoires ou des signes d'encombrement bronchique.

b - Bilan fonctionnel respiratoire

Le bilan fonctionnel respiratoire doit être facilement réalisable, le moins traumatisant possible, et utilisable pour une surveillance régulière.

L'exploration de la fonction ventilatoire repose sur la spirométrie avec mesure de la capacité vitale (CV) lente et forcée. Une CV inférieure à 50% de la valeur théorique doit faire considérer la mise en œuvre d'une ventilation non invasive (VNI).

La mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) à la toux renseigne sur la capacité du patient à expectorer. Une évaluation spécifique de la force des muscles inspiratoires est actuellement bien codifiée, reposant sur la pression inspiratoire maximale (PIM) et la mesure de la pression inspiratoire nasale lors d'un effort de renflement maximum (SNIP). Elle doit être effectuée en complément de la spirométrie. La SNIP est le paramètre non invasif le plus pertinent pour évaluer la force globale des muscles inspiratoires. Compte tenu des discordances fréquentes entre les deux mesures, il est cependant utile d'effectuer les deux mesures et de retenir dans l'interprétation la meilleure des deux pressions.

La mesure des gaz du sang artériel ou capillaire artérialisé à la recherche d'une hypoventilation alvéolaire ou d'une hypoxémie est indispensable lors du bilan initial. Le rythme de surveillance ultérieur dépend des signes d'alerte cliniques, fonctionnels ou de désaturations nocturnes significatives.

Les troubles nocturnes de la respiration sont idéalement évalués par une polysomnographie. Cependant, la lourdeur de l'examen et son manque de disponibilité et d'accessibilité lui font préférer l'oxymétrie nocturne, considérée comme indispensable lors du bilan initial. Cet examen doit être répété de façon semestrielle ou plus fréquemment s'il existe des signes cliniques d'appel. L'examen polysomnographique est réalisé s'il existe des signes cliniques de syndrome d'apnée du sommeil ou en cas d'anomalie de l'oxymétrie nocturne. Le critère le plus pertinent semble être le pourcentage de temps à saturation artérielle en oxygène inférieure à 90% (considéré comme anormal s'il est supérieur à 5 % du temps d'enregistrement).

11.8 Prise en charge

11.8.1 Contexte Français

En France, la prise en charge pluridisciplinaire, standardisée et graduée a réellement progressé avec la création, en 2003, des centres « experts SLA ». Ces centres, à rayonnement régional, coordonnent des consultations pluridisciplinaires trimestrielles, alternant avec une prise en charge et un suivi sur le lieu de vie, en liaison directe avec les acteurs de proximité, libéraux ou hospitaliers (HAS 2006).

Les centres SLA apportent aux malades une assistance dans leur prise en charge globale en améliorant l'accès au diagnostic et à l'accompagnement, en réunissant et en organisant l'interdisciplinarité, en assurant le transfert de compétences auprès des acteurs de terrain, en mettant en œuvre les moyens nécessaires sur le lieu de vie. Ils permettent de dédramatiser la prise en charge de cette maladie en favorisant l'information et la formation des intervenants.

Il existe actuellement 18 centres de compétence pour la prise en charge de la SLA (centres experts) répartis dans 16 régions Françaises, Figure 1. Ces centres font partie de la coordination nationale des centres SLA. Deux de ces centres sont reconnus centres de « référence » (terminologie Française), le centre SLA de Paris et le centre SLA de PACA (Nice-Marseille).

Précision : nous utiliserons dans le reste du manuscrit le terme « centre de référence » pour désigner tous les centres de recours (« referral center » en Anglais) et qui incluent donc entre-autres les centres de « compétence » et de « référence » tels que définis par le Ministère de la Santé en France.



Figure 1. Répartition des 18 centres de compétences Français pour la prise en charge de la SLA.

11.8.2 Une prise en charge globale

Il n'existe pas de traitement curatif de la SLA. La prise en charge des malades est pluridisciplinaire et fait appel aux thérapies médicamenteuses (à visées potentiellement étiologiques pour le Riluzole ou symptomatiques), aux soins rendus nécessaires par l'impact de la maladie sur l'autonomie physique, le bien-être psychique du patient. Cette

prise en charge pluridisciplinaire suppose une coordination des intervenants et un partage de l'information.

La prise en charge des patients atteints de SLA a été l'objet de recommandations émises au niveau Français en 2006 (HAS 2006), Européen en 2007 (Andersen et al. 2007) et Américain en 2009 (Miller et al. 2009a; Miller et al. 2009b).

11.8.2.1 Rééducation kinésithérapique

La prise en charge kinésithérapique est guidée par la réalisation préalable d'un bilan précis. Elle doit respecter la fatigabilité du patient et il est recommandé d'éviter le renforcement musculaire des territoires déficitaires ainsi que l'électrothérapie.

La kinésithérapie sera adaptée tout au long de la maladie. Initialement axée autour d'un entretien des territoires sains elle évolue à un stade plus avancé autour de la prise en charge des complications musculaires, articulaires, respiratoires (drainage bronchique). Elle a aussi comme objectif d'éviter les complications thrombo-emboliques. Au stade terminal il s'agira de soins de nursing et de confort.

11.8.2.2 Orthophonie

Il s'agit d'une rééducation spécifique de la parole, de la déglutition et de la coordination pneumophonique qui sera proposée aux patients présentant des signes bulbaires initiaux ou apparaissant au cours de la maladie. Elle a pour objectif de maintenir une phonation efficace et une déglutition satisfaisante.

11.8.2.3 Prise en charge psychologique

Un accompagnement par un psychologue clinicien est essentiel pour le patient et ses aidants. La pathologie, évolutive, nécessite une adaptation continue à la progression du handicap du patient.

11.8.2.4 Prise en charge nutritionnelle

En raison d'une baisse des apports (principalement mais pas exclusivement liée aux troubles de la déglutition) et d'une augmentation des dépenses (liée à un hypermétabolisme de repos), la balance énergétique peut se déséquilibrer et entraîner une dénutrition.

L'approche thérapeutique du déficit alimentaire comporte l'analyse et la tentative de correction des troubles de la déglutition, l'utilisation de compléments alimentaires oraux puis la nutrition entérale par gastrostomie.

Concernant la gastrostomie, la collaboration Cochrane a publié en janvier 2011 (Katzberg and Benatar 2011) une version mise à jour d'une précédente revue (Langmore et al. 2006) sur les effets de la gastrostomie dans la SLA. Aucun essai clinique n'a été identifié et les conclusions du groupe ont été fondées sur 11 études observationnelles contrôlées comparant une gastrostomie endoscopique percutanée par rapport à une alimentation orale. Le meilleur niveau de preuve disponible (niveau de preuve II), suggère un impact positif sur la survie des patients mais ces conclusions restent fragiles. Des conclusions similaires sont suggérées quant à l'impact positif de la gastrostomie sur le statut nutritionnel et la qualité de vie. Des études expérimentales sont donc nécessaires pour aboutir à un niveau de preuve I permettant l'élaboration de recommandations de pratiques.

Ces notions seront développées plus en détail dans la seconde partie de cette thèse qui est consacrée aux aspects nutritionnels.

11.8.2.5 Prise en charge respiratoire

Le handicap respiratoire est une des causes essentielles de l'engagement du pronostic vital. Cette atteinte respiratoire justifiera une surveillance régulière et une kinésithérapie respiratoire. Lorsque le handicap deviendra significatif on proposera une ventilation non invasive puis une ventilation artificielle avec trachéotomie.

- Drainage bronchique : les recommandations Françaises, précisent qu'en cas d'altération de la fonction respiratoire, marquée notamment par un DEP à la toux inférieur à 270 l/min, il est souhaitable de débiter une prise en charge spécifique du drainage bronchique (grade B de recommandations selon l'HAS : présomption scientifique). Précédée d'une insufflation mécanique, la toux manuellement assistée par des pressions abdominales ou abdomino-thoraciques au cours de l'effort de toux, est contributive dans le drainage bronchique de patients ayant une atteinte respiratoire. Il existe d'autres méthodes d'insufflation-exsufflation ou d'exsufflation mécanique qui peuvent faciliter le drainage bronchique et qui sont à mettre en œuvre lorsque le DEP est < 160 l/min (grade C de recommandations).

- Ventilation non invasive : Il s'agit d'une ventilation mécanique au masque nasal ou buco-nasal permettant une assistance précoce et intermittente. Le bénéfice sur la survie a été démontré pour une VNI effectuée au moins durant 4h/j avec un gain de survie

supérieur à 1 an (Aboussouan et al. 2001; Bach 2002). La VNI a montré également une efficacité sur l'amélioration du sommeil et de la qualité de vie (Lyall 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.

11.8.2.6 Prise en charge en soins palliatifs

Les soins palliatifs sont à considérer tout au long de la maladie depuis le diagnostic jusqu'à l'accompagnement terminal. Ils doivent être planifiés en assurant au patient et à la famille un accompagnement jusqu'au stade terminal de la maladie (HAS 2006).

11.8.2.7 Traitement potentiellement étiologique

Le Riluzole est la seule molécule ayant prouvé son efficacité pour prolonger la survie des patients. Il s'agit d'une benzothiazole fluorée qui module l'influx calcique secondaire à l'activation des récepteurs au glutamate de type NMDA mais qui module également le canal sodium dépendant de ce récepteur et va augmenter la synthèse de facteurs de croissance par les astrocytes. Le médicament est relativement bien toléré (dans 10 à 20% il entraîne la survenue de nausées) mais une surveillance enzymatique hépatique est nécessaire.

La méta-analyse publiée par le groupe Cochrane a conclu qu'une prescription de Riluzole (100 mg/j) prolonge « probablement » la médiane de survie des patients de 2 à 3 mois (Miller et al. 2007). Cette conclusion est fondée sur l'examen de 4 essais cliniques (Bensimon et al. 1994; Lacomblez et al. 1996; Yanagisawa et al. 1997; Bensimon et al. 2002) conduits au total chez 974 patients traités par Riluzole vs 503 patients recevant un placebo. Ces résultats ont été confirmés par des études observationnelles qui ont inclus dans leurs analyses la prescription de Riluzole comme variable pronostique indépendante (Chio et al. 2002; Forbes et al. 2004a). Selon certaines études observationnelles toutefois l'effet bénéfique du Riluzole serait transitoire et limité au stade initial de la maladie (Traynor et al. 2003; Zoccolella et al. 2007), d'où la nécessité d'une prescription précoce, dès le diagnostic posé.

11.8.2.8 Traitements symptomatiques

La prise en charge thérapeutique inclut également toutes les mesures symptomatiques dans le but d'améliorer la qualité de vie. Les symptômes accessibles aux traitements symptomatiques sont les suivants : douleurs, spasticité, labilité émotionnelle, troubles salivaires, dépression et anxiété, troubles du sommeil, constipation.

12 Objectifs de la thèse

Les études que nous présentons dans cette thèse ont pour objectif général de contribuer à l'estimation de l'incidence de la SLA et à la description des marqueurs nutritionnels et leur lien avec la survie des patients.

Les objectifs spécifiques étaient :

- 1 - Décrire l'incidence de la SLA en Limousin, 1997-2007. Article 1
- 2 - Rechercher les agrégats spatiaux de SLA en Limousin et identifier les interactions spatiales éventuelles entre agrégats et objets environnementaux ou industriels. Article 2
- 3 - Evaluer la qualité méthodologique des études de mortalité de la maladie utilisées afin d'estimer son incidence. Article 3
- 4 - Evaluer la valeur pronostique de l'angle de phase chez les patients atteints de SLA. Article 4
- 5 - Evaluer la valeur pronostique d'une perte de poids lors du diagnostic chez les patients atteints de SLA. Article 5
- 6 - Décrire l'évolution des marqueurs nutritionnels au cours de la SLA et leur lien avec la survie des patients. Article 5

Un état de la question est présenté pour chaque grande partie :

Partie 1 – « Incidence et agrégats spatiaux ».

Partie 2 – « Marqueurs nutritionnels, évolution et lien avec la survie ». Pour cette partie, un article en cours de préparation est présenté. Celui-ci sera soumis à la revue « Clinical Nutrition ».

Pour chaque étude, la problématique est présentée et une copie de l'article publié est insérée. Chaque article comporte sa propre discussion, seuls les résultats les plus marquants sont discutés dans la discussion générale de la thèse.

13 Partie 1 – Incidence et agrégats spatiaux

13.1 Etat de la question

13.1.1 Incidence

13.1.1.1 Incidence en Europe et aux Etats-Unis

Evolution des méthodes et des données produites

Jusque dans le milieu des années 90 (ou plus globalement en l'absence de registre de population), les données d'incidence de la SLA variaient selon les études entre 0,6/100 000 PA (Rosati et al. 1977) et 2,4/100 000 PA (Murros and Fogelholm 1983) dans les populations caucasiennes d'Amérique du nord (Juergens et al. 1980; Hudson et al. 1986; Annegers et al. 1991; Proctor et al. 1992; Sorenson et al. 2002) d'Europe du Nord (Scandinavie (Gudmundsson 1968; Jokelainen 1977; Kristensen and Melgaard 1977; Forsgren et al. 1983; Murros and Fogelholm 1983; Hojer-Pedersen et al. 1989; Tysnes et al. 1994), Royaume Uni (Dean et al. 1994; Mitchell et al. 1998)), d'Europe Centrale (Cendrowski et al. 1970; Mochecka-Thoelke 1994; Alcaz et al. 1996; Gross-Paju et al. 1998; Argyriou et al. 2005) et d'Europe du Sud (Rosati et al. 1977; Bracco et al. 1979; Leone et al. 1983; De Domenico et al. 1988; Granieri et al. 1988; Lopez-Vega et al. 1988; Chio et al. 1989; Bettoni et al. 1994)(Roman 1996; Cronin et al. 2007).

La variabilité méthodologique des études est la raison la plus vraisemblable des disparités entre les données d'incidence qui fluctuent dans un rapport de 1 à 4. Cronin et al. (Cronin et al. 2007) ont ainsi identifié les différentes méthodes et sources d'identification des cas de patients atteints de SLA qui ont été envisagées. Ces études rétrospectives utilisaient une ou plusieurs sources d'identification des cas : A) Données médico-administratives d'un seul hôpital, B) Données médico-administratives de plusieurs hôpitaux, C) Neurologues, D) Archives de services d'électromyographie, E) Médecins de services de santé primaire, F) Registres de pathologies à déclaration obligatoire, G) Certificats de décès, H) Données d'assurance ou de pension, I) Institutions ou services publics, J) Données post-mortem.

Les questions (i) de l'utilisation de bases de données hospitalières afin d'estimer l'incidence de la SLA et (ii) de l'impact de ce choix méthodologique sur les données produites ont été plus particulièrement étudiées. Les données d'incidence issues de centres de référence (au sens de centre de recours) peuvent être en effet entachées d'un biais de sélection (biais de Berkson (Berkson 1946)) si le centre en question ne recrute pas de façon exhaustive l'ensemble des cas de SLA de la zone géographique dans laquelle il est implanté. Ce biais survient lorsque l'on étudie des sujets qui sélectionnent eux-mêmes leurs options thérapeutiques ou lorsque l'on compare les caractéristiques ou le pronostic de ces derniers par rapport à la population globale atteinte d'une pathologie. La source de ce biais réside dans la confusion induite par les facteurs pronostiques connus et inconnus.

Ce biais d'admission (« referral bias »), lié aux centres de référence, peut ainsi entraîner une sous-estimation de l'incidence de la maladie et la description d'un échantillon de malades auto-sélectionnés non représentatif de la population des malades (Logroscino et al. 2008). Les patients qui ont recours aux centres de référence tendent en effet à être plus jeunes et ont une durée de maladie plus longue (Lee et al. 1995; Traynor et al. 2003). De plus, les cas de SLA familiale sont plus fréquents dans les centres de compétence. Ainsi les données d'incidence et d'évolution issues des bases hospitalières doivent elles être interprétées avec prudence.

En France, et plus particulièrement en Limousin, pour la période 1994-1995, une incidence brute et standardisée sur l'âge de la population Française de 3,2 et 2,5/100 000 PA respectivement ont été identifiées en ayant recours à 3 sources d'identification des cas : S1 : Base de données du service de Neurologie du CHU de Limoges, S2 : Neurologues privés du Limousin et des départements limitrophes, S3 : Hôpitaux du Limousin et des départements limitrophes. L'application de la méthode de capture-recapture a également permis l'estimation d'une incidence redressée brute et âge standardisée de 4,9 et 3,8/100 000 PA, respectivement, faisant du Limousin une région de forte incidence à l'échelle Européenne.

Les registres de population

Depuis la création des registres de population en Europe et aux Etats-Unis (Yoshida et al. 1986; Scottish Motor Neuron Disease Register 1992; PARALS 2001; Logroscino et al. 2005; Johnston et al. 2006; Abhinav et al. 2007; Beghi et al. 2007), l'incidence de la Sclérose Latérale Amyotrophique, apparaît désormais relativement stable et comprise entre 1,5 et 2,5/100 000 PA en fonction des pays : Amérique du Nord (McGuire et al. 1996), Europe du Sud (PARALS 2001; Logroscino et al. 2005; Beghi et al. 2007; Chio et al. 2009c), Europe du Nord (Scottish Motor Neuron Disease Register 1992; Traynor et al. 1999; Johnston et al. 2006; Abhinav et al. 2007; Forbes et al. 2007; Hoppitt et al.

2011). Une analyse globale des six principaux registres Européens identifiait pour les années 1998-1999 une incidence brute de 2,16/100 000 PA et 2,70/100 000 PA pour la population Européenne de plus de 18 ans (Logroscino et al. 2010).

Les registres mis en place permettent donc la production de données d'incidence valides. Il en est de même des études appliquant la méthode de capture-recapture qui sont fondées sur de multiples sources d'identification des cas (Preux et al. 2000; Vazquez et al. 2008; Donaghy et al. 2010; Huisman et al. 2011). Les registres ont fortement contribué à modifier le champ de l'épidémiologie de la SLA. Les points communs de ces registres sont (i) la nature prospective de l'identification des cas (avec une minimisation des pertes de vue), (ii) l'utilisation de multiples sources d'identification des cas, (iii) un suivi des cas permettant de réfuter ou confirmer le diagnostic et facilitant la collecte de données cliniques, (iv) l'utilisation de critères diagnostiques homogènes (Brooks 1994; Brooks et al. 2000).

Les principaux registres de population de la SLA en Europe sont localisés en Italie (Piémont, Lombardie, Pouilles), République d'Irlande, Ecosse, Angleterre (Lancashire) et couvrent environ 24 millions de personnes (Logroscino et al. 2010). Les principales caractéristiques méthodologiques de ces registres sont décrites dans la Table 4.

Table 4. Caractéristiques des six principaux registres européens de la SLA

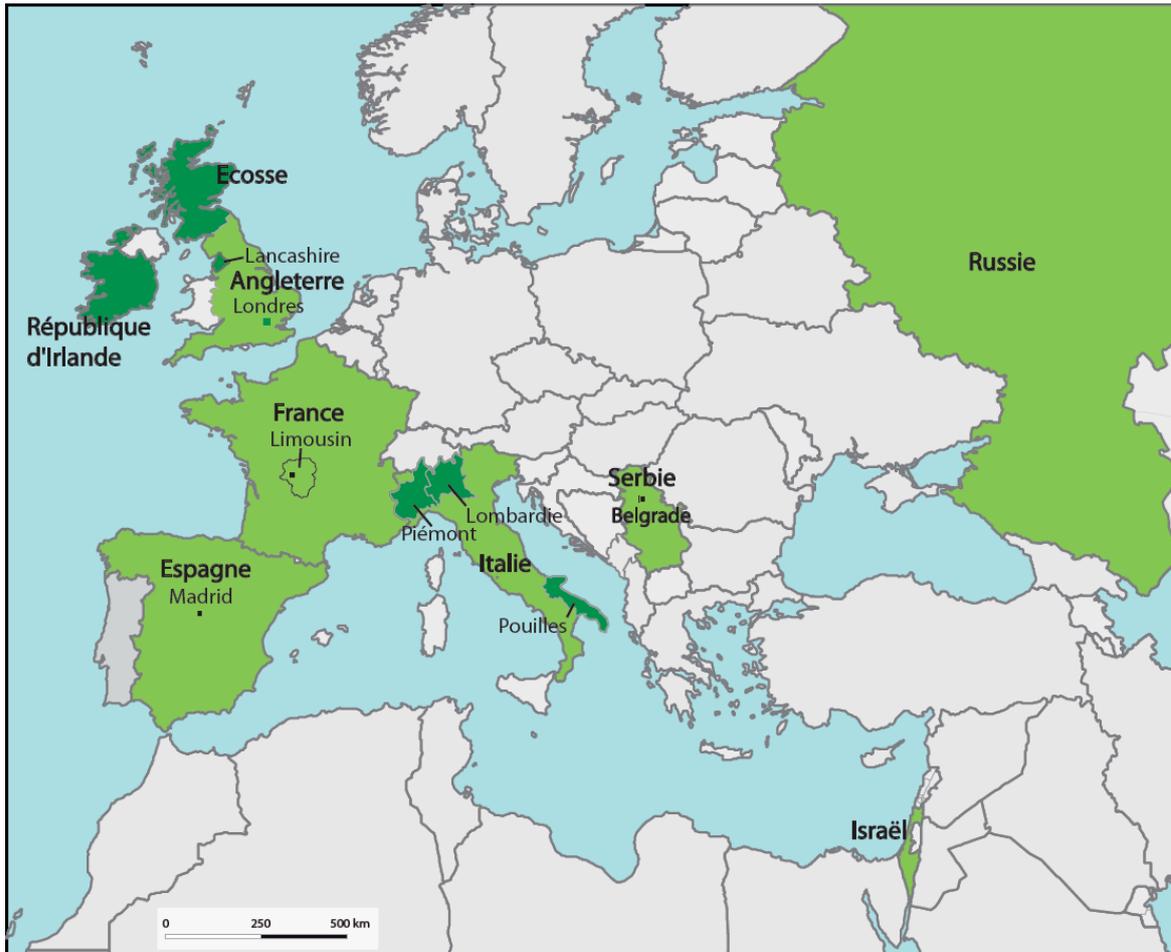
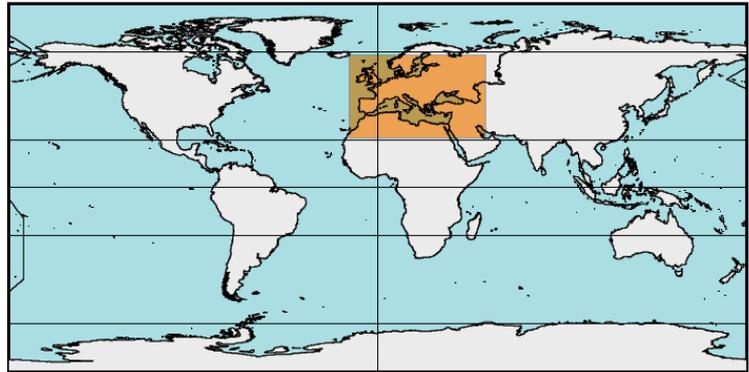
| Pays | Sources d'identification des cas | Taille de la population | Début de l'identification des cas | Surface géographique couverte (km²) |
|-------------------------|--|--------------------------------|--|---|
| Italie (Lombardie) | Centres hospitalières, Neurophysiologistes, Associations, SLA, Neurologues, Données médico-administratives, | 4 947 554 (recensement 2001) | 1998 | 23 851 |
| Italie (Piémont) | Centres hospitalières, Neurologues, Données médico-administratives, SLA, | 4 341 733 (estimation 2006) | 1995 | 28 662 |
| Italie (Pouilles) | Centres hospitalières, Neurologues, Données médico-administratives, Associations, SLA, | 4 086 613 (recensement 2001) | 1998 | 19 357 |
| Ecosse | Centres hospitalières, Neurophysiologistes, Données de mortalité, Associations, SLA, Neurologues, Données médico-administratives, | 5 062 011 (recensement 2001) | 1989 | 78 772 |
| République d'Irlande | Centres hospitalières, Neurophysiologistes, Neurochirurgiens, Médecins de soins de santé primaire, Associations, SLA, Neurologues, Neuropathologistes, | 3 917 203 (recensement 2002) | 1993 | 70 273 |
| Angleterre (Lancashire) | Centres hospitalières, Neurophysiologistes, Associations, SLA, Neurologues, Données médico-administratives, | 1 623 667 (recensement 2001) | 1986 | 5 706 |

Adapté d'après : Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Apr;81(4):385-90.

A ces six registres s'ajoutent le registre basé à Londres (Johnston et al. 2006), et d'autres structures localisées à Belgrade, en Russie, Israël et France et qui sont considérées comme registres de population dans le cadre du consortium EURALS (Consortium Pan Européen pour l'étude épidémiologique de la SLA) (Beghi et al. 2006), Figure 2. Le centre expert du Limousin est ainsi le seul centre Français membre de EURALS, et reconnu à ce titre comme registre au sein de ce consortium sur la base de l'incidence régionale, bien que l'identification des cas ne repose actuellement que sur la seule base du centre de compétence.

Consortium EURALS

-  Pays, région ou ville disposant d'un registre de la SLA
-  Pays ou ville représenté au sein du consortium EURALS



EURALS : Consortium Pan Européen pour l'Etude Epidémiologique de la SLA
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique

Figure 2. Pays membres du consortium EURALS

Adapté d'après : Beghi E, Logroscino G, Chio A, Hardiman O, Mitchell D, Swingler R, et al. The epidemiology of ALS and the role of population-based registries. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Nov-Dec;1762(11-12):1150-7.

Aux Etats-Unis, un registre de la SLA existe également dans l'état de Washington (McGuire et al. 1996). Dans l'état du Minnesota, le Rochester Epidemiology Project (REP) a permis de constituer un maillage fin par interfaçage des différentes sources médicales concernant les résidents de Rochester et du Comté de Olmstead. Cette organisation ancienne constitue donc un système de surveillance épidémiologique permettant entre autres d'étudier la SLA (Sorenson et al. 2002). Il existe aussi un registre national de vétérans atteints de SLA (Allen et al. 2008). Fin 2010, le projet d'un registre National de la SLA a été mis en place avec les objectifs de collecter et d'analyser des données relatives aux patients vivants avec la SLA (Benatar et al. 2011). Les personnes atteintes de SLA peuvent s'enregistrer sur le site internet du registre et répondre à des questionnaires relatifs à leur santé, leur histoire familiale et professionnelle. La coordination du registre national est partagée entre le CDC (Center for Disease Control) et l'ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) en lien avec Medicaid, Medicare, et le Department of Veterans Affairs qui partagent leurs bases de données. Des états et villes vont également partager leurs données sur le nombre de patients diagnostiqués atteints de SLA, ces données vont permettre d'évaluer l'exhaustivité et la validité des données du registre National (CDC 2011).

13.1.1.2 Incidence dans les autres zones géographiques

Les études épidémiologiques réalisées en dehors de l'Europe et des Etats-Unis rapportent globalement une incidence brute de moins de 1/100 000 PA et emploient des méthodologies diverses, majoritairement rétrospectives (Cronin et al. 2007).

Une seule étude d'incidence menée sur le continent Africain a été publiée. Celle-ci, réalisée en Lybie, où 81% des habitants ont moins de 40 ans, a décrit une incidence brute de la maladie de 0,89/100 000 PA dans la région de Benghazi (Radhakrishnan et al. 1986). Pour la tranche d'âge 45-74 ans, l'incidence standardisée était de 4,6/100 000 PA, c'est-à-dire au niveau de l'incidence identifiée par les registres Européens de la SLA dans cette tranche d'âge (Cronin et al. 2007).

En Asie, l'incidence semble plus faible. Au Japon, une étude prospective sur l'Ile d'Hokkaido a identifié une incidence de 2,0/100 000 PA (IC95% : 1,6-2,4) pour la tranche d'âge 45-74 ans (Moriwaka et al. 1993). Une étude rétrospective à Hong Kong a identifié une incidence de 0,8 (IC95% : 0,5-1,0) pour cette même tranche d'âge (Fong et al. 1996).

A Mexico, une incidence faible (0,4/100 000 PA) a fait suspecter une « résistance » (Olivares et al. 1972) de cette population. D'autres études réalisées en Amérique du Sud

ont également rapporté une incidence faible (Galdames et al. 1980; Dietrich-Neto et al. 2000). En Uruguay, une étude de capture-recapture fondée sur 3 sources a permis d'estimer une incidence de 1,4/100 000 PA (Vazquez et al. 2008).

13.1.1.3 Incidence selon l'âge

L'incidence de la SLA, très faible pour les sujets âgés de moins de 40 ans, augmente rapidement après cet âge pour atteindre un pic d'incidence entre 65 et 75 ans (Logroscino et al. 2008), suivi d'une rapide diminution de l'incidence spécifique pour des âges plus élevés (Logroscino et al. 2010).

La diminution rapide de l'incidence de SLA après 75 ans pourrait être liée à des difficultés de diagnostic dans cette population du fait de comorbidités, en raison d'un accès plus difficile au système de soin ou à un décès avant réalisation d'un diagnostic (biais de sélection par survie sélective). Il est également supposé, d'après les analyses fondées sur le modèle Gompertzien (Riggs 1990; Neilson et al. 1992; Riggs and Schochet 1992; Neilson et al. 1993; Neilson et al. 1994; Chio et al. 1995; Neilson et al. 1996), que les sujets vivant plus de 75 ans sans développer la SLA pourraient être « protégés » contre la survenue ultérieure de cette pathologie, soit en raison de facteurs génétiques les protégeant contre les effets toxiques de facteurs d'exposition ou en raison d'une exposition trop tardive pour qu'elle puisse aboutir à un tableau clinique de SLA.

La tranche d'âge 45-74 ans est considérée comme étant la tranche d'âge pour laquelle le diagnostic est de meilleure qualité. Ainsi, les études d'incidence comparent-elles également leurs données pour ce sous-groupe de population avec une incidence comprise entre 4,2 et 6,0 pour 100 000 PA d'après les publications issues de registres Européens et Américains (Yoshida et al. 1986; Scottish Motor Neuron Disease Register 1992; Traynor et al. 1999; PARALS 2001; Logroscino et al. 2005; Beghi et al. 2007; Cronin et al. 2007).

13.1.1.4 Sex-ratio

Les études publiées avant 1990 rapportaient fréquemment un sex-ratio proche de 2:1, soit une prédominance masculine nette (Roman 1996). Des hypothèses variées ont été émises pour expliquer ce fait : influences hormonales, facteurs traumatiques, expositions professionnelles, activité physique plus fréquente et défavorable chez les hommes. Une sous-identification des cas féminins de SLA a également été évoquée. L'évolution du sex-ratio rapportée par 16 études dans la littérature entre 1950 et 2000 montre toutefois une convergence progressive de celui-ci vers la valeur 1 (Logroscino et al. 2008) et les

études plus récentes issues des registres de population Européens rapportent un sex-ratio proche de l'unité (H:F ratio 1,3:1 à l'échelle de l'Europe globalement (Logroscino et al. 2010)) qui continue de suggérer une faible prédominance masculine. Le registre de Rochester (Sorenson et al. 2002) a également rapporté une diminution du sex-ratio sur une période de 73 ans passant de 1,2 pour la période 1925-1984 à 1,0 en 1998 (Sorenson et al. 2002).

Il y a différentes explications pour l'apparente augmentation d'incidence chez les femmes. D'un point de vue méthodologique, l'augmentation peut correspondre à une correction de la sous-identification précédente des cas de SLA féminins. Elle peut également être la résultante d'une augmentation de la fréquence d'exposition aux facteurs de risque ou comportements à risque dans la population féminine, rejoignant ainsi le niveau de risque masculin (risques professionnels et environnementaux). Toutefois, dans ces perspectives on observerait une augmentation de l'incidence globale, ce qui ne semble pas être le cas (Sorenson et al. 2002; Beghi et al. 2007; Alonso et al. 2009; Chio et al. 2009c).

13.1.2 Prévalence

La prévalence de la SLA, du fait de l'absence de guérison dans cette pathologie est déterminée par son incidence et la durée de survie des patients. La durée de survie étant habituellement comprise entre 20 et 30 mois, ceci explique une prévalence proche de 2,5 à 3 fois l'incidence de la maladie.

La variabilité méthodologique mentionnée précédemment dans le cadre des études d'incidence est également présente pour les études de prévalence, qui sont parfois réalisées conjointement. En conséquence, globalement, les résultats présentés varient entre 0,7 et 7,1 pour 100 000 personnes (Cronin et al. 2007).

Pour l'Europe, les données variaient par le passé entre 1,1 (Alcaz et al. 1996) et 7,1 (Ahlstrom et al. 1993) pour 100 000 personnes. Les données les plus récentes issues de registres font état de prévalences comprises désormais entre 3,3 et 7,9 pour 100 000 personnes (Traynor et al. 1999; Johnston et al. 2006; Abhinav et al. 2007; Forbes et al. 2007; Chio et al. 2009c; Donaghy et al. 2010).

Les données de prévalence pour les autres zones géographiques sont les suivantes : pour l'Amérique du Nord entre 3,0 (Annegers et al. 1991) et 4,9 (Hudson et al. 1986), pour l'Amérique du Sud entre 0,7 (Galdames et al. 1980) et 5,2 (Dietrich-Neto et al. 2000), pour l'Asie 0,9 (Fong et al. 1996) enfin pour le continent Africain 3,5 (Radhakrishnan et al. 1986) et 5,0 (Tekle-Haimanot et al. 1990) pour 100 000 personnes.

De même que l'incidence, la prévalence présente un pic dans la tranche d'âge 60-75 ans pour ensuite diminuer. Elle est aussi plus forte chez les hommes que chez les femmes (Forbes et al. 2007).

13.1.3 Mortalité

13.1.3.1 Durée de survie

De nombreuses études épidémiologiques ont été consacrées au pronostic des patients atteints de SLA.

Les études issues des registres de population, rapportent globalement une durée médiane de survie depuis les premiers symptômes de 30 mois (Chio et al. 2002; del Aguila et al. 2003; Zoccolella et al. 2008b; Zoccolella et al. 2008a). La durée médiane de survie est proche de 20 mois lorsque la date de diagnostic est prise en compte (Tysnes et al. 1994; Chio et al. 2002; Sorenson et al. 2002; del Aguila et al. 2003; Zoccolella et al. 2008b; Zoccolella et al. 2008a).

Toutefois, le profil de survie des patients n'est pas uniforme. Certains patients présentent une durée de survie très courte (moins de 12 mois), d'autres présentent une survie prolongée et 10% des patients (« déclineurs lents ») ont une durée de survie comprise entre 5 à 10 ans (del Aguila et al. 2003; Turner et al. 2003; Chio et al. 2008; Zoccolella et al. 2008b). Millul et al. rapportaient ainsi, concernant une cohorte de patients recrutés en Italie en 1998, une probabilité de survie de 78% à un an, 56% à 2 ans et 32% à 4 ans après le diagnostic (Millul et al. 2005).

Les centres de référence, font état habituellement pour les patients qu'ils suivent, d'une survie plus longue et la variabilité des données publiées par ces structures est importante. Globalement la durée médiane de survie des patients depuis les premiers symptômes est comprise dans ces études entre 30 et 40 mois (Norris et al. 1993; Haverkamp et al. 1995; Preux et al. 1996; Armon and Moses 1998; Czaplinski et al. 2006a; Chio et al. 2009b) mais peut également excéder 50 mois (Martinez et al. 2011).

La différence entre ces résultats est liée à la maîtrise par les registres du biais d'admission pouvant entacher les études issues de centres de référence. Les registres fournissent donc des résultats valides pour décrire l'histoire naturelle de la maladie (Berkson 1946).

Pour illustrer ce fait, Sorenson et al. (Sorenson et al. 2007b) ont décrit une médiane de survie de 18 mois depuis le diagnostic pour l'ensemble de la population des malades atteints de SLA dans le Comté de Olmsted (population « locale »). Celle-ci s'étendait à 29 mois pour les sujets « extra-locaux » qui avaient recours à la même structure spécialisée de prise en charge. La différence de survie était reliée à la différence de délai entre symptômes et consultation en centre de prise en charge qui était en moyenne plus longue de 5 mois pour les sujets « extra-locaux ». Ce délai supprimait donc de cette population les sujets avec un pronostic péjoratif. Il convient de connaître cette source de biais lorsque l'on souhaite étudier l'impact du traitement multidisciplinaire sur la survie des patients, car en fonction du recrutement du centre étudié, il pourrait y avoir un avantage apparent mais non réel si la constitution de l'échantillon est biaisée.

De façon complémentaire, Lee et al. (Lee et al. 1995) ont montré cette évolution différentielle des patients, avec une survie prolongée plus importante pour la population ayant recours au centre spécialisé par rapport à la population SLA globale (21% vs 4% de survie à 5 ans, respectivement).

La question de l'évolution de l'histoire naturelle de la maladie avec le temps et le développement progressif de stratégies multidisciplinaires de prise en charge et de traitement ayant une efficacité pour prolonger la survie (Riluzole), reste débattue. Des résultats contradictoires ont été publiés, certains émanant de centres spécialisés, en faveur d'une amélioration de la survie au cours du temps (Testa et al. 2004; Czaplinski et al. 2006b; Qureshi et al. 2009) tandis que d'autres, notamment issus de registres n'identifiaient pas cette amélioration (Sorenson et al. 2002; O'Toole et al. 2008), voire mettaient en évidence une réduction de la médiane de survie de 2,4 mois entre les périodes 1983-1993 et 1993-1998 (Forbes et al. 2004a).

13.1.3.2 Taux de mortalité

Les études des taux de mortalité de la SLA ont rapporté des taux plus faibles en Amérique du Sud (0,28 et 0,43/100 000 PA, (Olivares et al. 1972; Galdames et al. 1980)) et Asie (0,33 à 1,00/100 000 PA, (Kondo and Tsubaki 1977; Fong et al. 1996; Okamoto et al. 2005)) que ceux rapportés en Europe (compris entre 0,7 et 2,5/100 000 PA, (Gudmundsson 1968; Jokelainen 1976; Kristensen and Melgaard 1977; Buckley et al. 1983; Gunnarsson et al. 1990; Neilson et al. 1992; Bettoni et al. 1994; Dean et al. 1994; Neilson et al. 1994; Veiga-Cabo et al. 1997; Seljeseth et al. 2000; Maasilta et al. 2001; Alonso et al. 2011) et Amérique du Nord (compris entre 1,5 et 2/100 000 PA, (Hudson et al. 1986; Lilienfeld et al. 1989; Riggs 1990; Noonan et al. 2005; Sejvar et al. 2005)).

Des études de ce type conduites au sein de populations multiethniques, sur le continent Américain ont également permis de formuler les hypothèses d'une incidence de SLA plus faible chez les sujets d'origine Africaine et Hispanique par rapport aux personnes d'origine Caucasienne (Leone et al. 1987; Noonan et al. 2005) et d'une susceptibilité réduite dans les populations métissées (Zaldivar et al. 2009).

Toutefois, la validité de telles études doit être évaluée car les méthodes employées sont hétérogènes et différents biais sont possibles. Cette question n'a pas encore été évaluée dans sa globalité, même si des études ponctuelles ont questionné la validité des certificats de décès rapportant un décès lié à la SLA, notamment en Italie (Ragonese et al. 2002; Ragonese et al. 2004), République d'Irlande (O'Malley et al. 1987; Yeo et al. 2010), Angleterre (Dean et al. 1994) et Pays de Galles (Buckley et al. 1983).

13.1.4 Agrégats spatio-temporels

En dépit d'une incidence globalement relativement stable, des agrégats spatio-temporels de cas de SLA ont été identifiés dans différentes zones géographiques.

En épidémiologie spatiale, l'agrégat spatio-temporel (cluster en anglais) se définit comme le regroupement dans le temps et l'espace de cas de maladies, de symptômes ou d'événements de santé (Germonneau 2005; Germonneau et al. 2005). Un agrégat peut ainsi être le résultat d'une sur-incidence observable sur une longue période, en cohérence avec une exposition chronique à faibles doses (contexte résidentiel, espace de vie hors professionnel, exposition indirecte...).

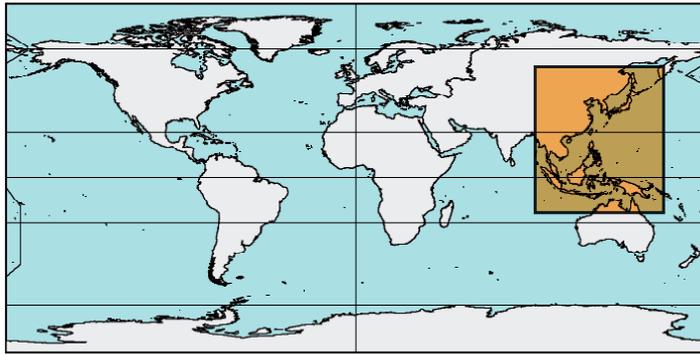
En cas de suspicion d'agrégat spatio-temporel, il convient de s'assurer que l'agrégat est réel et non pas un agrégat « perçu » par exemple lié à la densité de la population (Proctor et al. 1992). Cette mise en évidence passe par l'utilisation d'indicateurs et d'outils statistiques appropriés dont le plus fréquemment utilisé est le Rapport Standardisé d'Incidence (RIS) assorti de son intervalle de confiance à 95%. Le RIS permet une lecture des sur ou sous incidences par rapport à l'incidence de la population de référence. Il s'agit du rapport entre le nombre de cas observés et le nombre de cas attendus (calculés par standardisation indirecte). L'implication d'un facteur génétique qui expliquerait la survenue de cas groupés de SLA doit également être recherchée telle que l'effet fondateur (Al-Chalabi et al. 1998).

13.1.4.1 Agrégats spatio-temporels du Pacifique Ouest

Trois zones géographiques de forte incidence de SLA ont été identifiées dans le Pacifique Ouest au cours du 20^e siècle (principalement au milieu du siècle). Il s'agit d'une forme de SLA qui est fréquemment associée à un Parkinsonisme et une démence. Les populations touchées sont : la population Chamorro des Iles Mariannes, la population Japonaise de la Péninsule kii sur l'Île d'Honshu, les populations Auyu et Jakai de la partie extrême-occidentale de la Nouvelle Guinée (Garruto and Yase 1986), Figure 3.

Sclérose Latérale Amyotrophique dans le Pacifique Ouest

 Zone de forte incidence



SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique

Figure 3. Localisation géographique des trois foyers de forte incidence de SLA dans le pacifique Ouest.

D'après Garruto R, Yase Y. Neurodegenerative disorders of the Western Pacific - The search for mechanisms of pathogenesis. Trends in Neurosciences. 1986;9(8):368-74.

a - Description des trois zones

Péninsule Kii

Deux foyers spécifiques ont été identifiés sur l'Île de Honshu : le district de Kozagawa en 1966 et le district de Hobara en 1969 où les incidences étaient de 14 et 55/100 000 PA sur les périodes 1946-1965 et 1948-1967, respectivement (Garruto and Yase 1986). L'incidence était donc 25 à 100 fois plus importante que l'incidence moyenne du Japon.

Nouvelle-Guinée Occidentale

Ce foyer décrit par Gajdusek était géographiquement limité, l'incidence brute y était de 147/100 000 PA (Gajdusek and Salazar 1982).

Iles Mariannes

La pathologie touchait les indiens chamorros de Guam mais aussi les populations habitant l'Île de Rota, Tinian, Saipan et les autres Iles situées au Nord. L'incidence de la SLA (nommée « lytico ») sur l'Île Américaine de Guam était 50 fois plus importante que celle identifiée sur le reste du territoire Américain (Kurland and Mulder 1954a; Kurland and Mulder 1954b). Un Parkinsonisme et une démence associés ont également été identifiés (nommés « bodig ») dans les années suivant les premières descriptions (Hirano et al. 1961). En raison de l'incidence très élevée, le National Institute of Health a établi en 1956 un registre sur site.

b - Evolution

Des études ont montré que l'incidence de la pathologie dans l'Île de Guam et l'archipel des Iles Mariannes a diminué rapidement (Garruto et al. 1985). Une constatation similaire a été faite sur la péninsule kii ou en Nouvelle-Guinée occidentale en relation avec l'augmentation des contacts avec les occidentaux et l'introduction de nouvelles denrées alimentaires (Garruto and Yase 1986; Spencer et al. 2005).

c - Hypothèse génétique

La présence de trois foyers a conduit à la recherche de cause génétique, mais les études réalisées (études génétiques ou généalogiques) étaient en faveur du rejet d'une pathologie liée à une transmission Mendélienne dominante ou récessive (Bailey-Wilson et al. 1993; Plato et al. 2002). Toutefois, une susceptibilité génétique avec un inducteur environnemental reste une possibilité.

d - Hypothèse environnementale

Ile de Guam

Les études des sujets ayant émigré de Guam ou immigré à Guam ont fourni de forts arguments en faveur de l'hypothèse environnementale.

La pathologie a été identifiée chez des sujets originaires des Philippines et ayant émigré vers l'Ile de Guam 1 à 29 ans avant le début des signes (Garruto et al. 1981). En outre, chez les indiens Chamorros ayant émigré de Guam, la mortalité liée à la SLA restait beaucoup plus importante que celle du pays d'accueil mais était plus basse que celle mesurée sur Guam (Garruto et al. 1980). Le temps minimum d'exposition aux caractéristiques environnementales a été estimé à 18 ans avant le développement de la pathologie.

Les hypothèses environnementales qui ont été évoquées au fil du temps sont variées : agent infectieux, manque d'apport de calcium, magnésium, excès d'apport d'aluminium et fer, implication de métaux lourds. Toutefois, l'hypothèse environnementale la plus fréquemment rapportée est celle de l'implication d'une toxine produite par des cyanobactéries.

Il a été montré dans les années 80 que les indigènes de l'Ile de Guam étaient en contact avec une neurotoxine, la *L*-β-Méthylaminoalanine (L-BMAA), contenue dans les graines de faux palmiers : les cycas (Spencer et al. 1986) utilisées pour préparer de la farine en cas de disette. Une neurodégénérescence a par ailleurs été induite chez le singe dont l'alimentation était supplémentée en L-BMAA (Spencer et al. 1987a). Les études *in vitro* ont également montré que la L-BMAA pouvait entraîner une perte sélective de motoneurons dans des cultures de moelle épinière pour des concentrations proches de 30 μM (Rao et al. 2006) et qu'elle potentialisait l'atteinte neuronale liée à d'autres substances neurotoxiques pour des concentrations aussi faibles que 10 μM (Lobner et al. 2007). Cette toxine est un puissant agoniste des récepteurs du glutamate, principal neuromédiateur de l'excito-toxicité (Rao et al. 2006).

Toutefois, ces travaux de Spencer n'ont pas fait consensus, car la concentration de L-BMAA dans la nourriture des indiens Chamorros était beaucoup plus faible que celle utilisée pour les expérimentations animales (Duncan et al. 1990). Toutefois, l'hypothèse L-BMMA a été reconsidérée lorsque des niveaux de L-BMAA 50 à 100 fois plus importants sous forme liée aux protéines ont été identifiés dans la farine préparée avec des graines de cycas par rapport à la L-BMAA libre analysée précédemment (Murch et al. 2004a).

Il a été montré qu'à Guam, la L-BMAA est synthétisée par les cyanobactéries saprophytes des racines du Cycas puis, via sa remontée par la sève, celle-ci est concentrée dans les graines (Murch et al. 2004a). Plus récemment il a été montré que les malades de Guam consommaient des chauves-souris (Cox and Sacks 2002), mammifères qui se nourrissent de graines de cycas. La L-BMAA présente dans la graine peut ainsi se concentrer 10 000 fois dans l'animal (phénomène de bioaccumulation le long de la chaîne alimentaire) (Cox et al. 2003). La réduction de l'incidence de la maladie sur Guam en parallèle de la modification des habitudes alimentaires est également un argument en faveur de cette hypothèse (Spencer et al. 2005).

La L-BMAA a été identifiée dans le cerveau des malades de Guam (Murch et al. 2004b), de même que chez des sujets décédés de SLA en Floride, et n'était pas retrouvée dans le cerveau de sujets indemnes de cette pathologie (Pablo et al. 2009).

Péninsule Kii et Nouvelle-Guinée occidentale

L'implication de la L-BMAA comme facteur étiologique du syndrome SLA-Parkinsonisme-démence dans les trois foyers du Pacifique Ouest est supportée par les observations d'usage de graines de Cycas à des fins médicinales, sous forme de cataplasmes (pathologies cutanées notamment) en Nouvelle-Guinée occidentale, (Spencer et al. 1987c) et sous forme de décoction au Japon (Spencer et al. 1987b).

L-BMAA dans les autres zones géographiques

Il est possible de considérer que la L-BMAA peut également être présente à d'autres endroits du globe car 90% des cyanobactéries peuvent produire cette toxine (Cox et al. 2005). Des prélèvements en bord de mer et dans des lacs aux Etats-Unis et en Ecosse retrouvent ainsi la L-BMAA dans les plantes aquatiques, les poissons ou les crevettes (Banack et al. 2007; Metcalf et al. 2008). D'autres travaux ont montré la possibilité d'accumulation de la toxine au long de la chaîne alimentaire en particulier en milieu marin (Jonasson et al. 2010).

13.1.4.2 Agrégats spatio-temporels hors Pacifique Ouest

Des agrégats spatio-temporels proprement dits de SLA ont été identifiés en Italie (Uccelli et al. 2007), Grèce (Kalfakis et al. 1991), Angleterre (Scott et al. 2009), Finlande (Sabel et al. 2003), Suède (Gunnarsson et al. 1996), Japon (Doi et al. 2010), Etats-Unis (Taylor and Davis 1989; Sienko et al. 1990; Turabelidze et al. 2008; Caller et al. 2009). D'autres

études ont identifié des variations d'incidence non liées au hasard comme en Angleterre (Mitchell et al. 1990; Mitchell et al. 1998), Norvège (Seljeseth et al. 2000), France (Corcia et al. 2003), Etats-Unis - avec un gradient allant du Sud Est au Nord Ouest (Noonan et al. 2005), Espagne - avec un gradient allant du Nord au Sud - (Veiga-Cabo et al. 1997).

Les données sur lesquelles étaient fondées ces analyses étaient de nature et en conséquence de qualité diverses : données de mortalité issues de certificats de décès (Bharucha et al. 1983; Veiga-Cabo et al. 1997; Seljeseth et al. 2000; Sabel et al. 2003; Uccelli et al. 2007; Doi et al. 2010), données d'incidence issues de structures de soins (Kalfakis et al. 1991; Corcia et al. 2003), de registres (Scott et al. 2009) ou de multiples sources (Turabelidze et al. 2008; Caller et al. 2009).

L'identification d'agrégats spatio-temporels de SLA n'a pas systématiquement débouché sur la formulation d'hypothèses étiologiques. En fonction de la localisation des agrégats identifiés ou sur la base d'études d'associations réalisées, différentes hypothèses environnementales ont toutefois été formulées :

- Exposition au plomb après identification d'un cluster à proximité d'une fonderie de plomb (Turabelidze et al. 2008),
- Mode de vie (tabagisme, travail manuel) (Scott et al. 2009),
- Travail agricole/habitat rural (Bharucha et al. 1983; Gunnarsson et al. 1996; Mandrioli et al. 2003),
- Traumatisme, histoire familiale de cancer et consommation de poisson pêché dans le lac Michigan (Sienko et al. 1990),
- Du fait de la forte suspicion de l'implication de la *L*-β-Methylaminoalanine dans les cas du Pacifique Ouest, l'implication d'une exposition chronique à une neurotoxine produite par des cyanobactéries telle que la L-BMAA, a été évoquée devant l'identification d'un cluster à proximité d'un lac caractérisé par des épisodes répétés de blooms cyanobactériens (Caller et al. 2009) indicateur d'une forte prolifération. Les modes supposés d'exposition à la toxine étaient une exposition par inhalation des toxines, la consommation de poisson ou la consommation de l'eau du lac.

Toutefois, aucune étude n'a recherché les interactions spatiales éventuelles entre agrégats de SLA et objets géographiques environnementaux ou industriels. Les méthodes d'analyse géo-épidémiologiques pourraient permettre de tester différentes hypothèses. Il pourrait par exemple s'agir de rechercher la présence d'interactions entre agrégats et activités industrielles exposant au risque cyanobactérien (station d'épuration, production ou utilisation de produits chimiques, traitement des déchets).

13.2 Travaux

13.2.1 Présentation article 1

Article 1 - Incidence de la SLA en Limousin, 1997-2007

Marin B., Gil J., Preux P.M., Funalot B., Couratier P. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Limousin region of France, 1997-2007. Amyotroph Lateral Scler. 2009 Aug;10(4):216-20.

Impact Factor 2009 : 2,963

L'incidence de la Sclérose Latérale Amyotrophique, rapportée dans les populations caucasiennes est relativement stable et comprise entre 1,5 et 2,5 pour 100 000 personnes-années (Logroscino et al. 2010). Ces données contrastent avec les rapports d'incidence plus faibles issus d'Amérique latine (Vazquez et al. 2008) ou d'Asie (Fong et al. 1996; Lai and Tseng 2008). Elles contrastent également avec les foyers historiques de forte incidence rapportés dans des zones géographiques limitées telles que la péninsule Kii au Japon, la Nouvelle-Guinée occidentale et l'Ile de Guam (Garruto and Yase 1986; Lilienfeld and Perl 1994; Lilienfeld et al. 1994), mais dont les incidences tendent à régresser progressivement (Garruto and Yase 1986; Spencer et al. 2005).

Les raisons évoquées pour expliquer les différences d'incidence entre zones géographiques tiennent aux variabilités méthodologiques ou contextuelles des études et parmi lesquelles l'utilisation de critères diagnostiques différents, la prise en compte ou l'exclusion de certaines formes de la maladie, différents niveaux d'exhaustivité dans l'identification des cas, la taille des populations étudiées (parfois faibles) (Beghi et al. 2006; Logroscino et al. 2008).

Toutefois, une répartition différente des facteurs de risque entre les pays ou zones géographiques ne peut être rejetée et l'identification de foyers de forte incidence pourrait permettre d'aider à l'identification des facteurs associés à la survenue de la SLA. Ainsi les études descriptives de l'incidence de la SLA restent intéressantes également à ce titre.

Pour la France, les seules données d'incidence disponibles concernent la région Limousin pour la période 1994-1995 (Preux et al. 2000). A cette époque, le centre de prise en charge de la SLA en Limousin était en cours de structuration. L'identification des cas dans cette étude était fondée sur de multiples sources telles que : (i) la base de données du service de Neurologie du CHU de Limoges, (ii) les neurologues privés et publics du Limousin, (iii) les données d'hospitalisations issus des hôpitaux régionaux. L'incidence brute et standardisée sur l'âge de la population Française était de 3,2 et 2,5/100 000 PA respectivement. En utilisant la méthode de capture-recapture (Hook and Regal 1995),

l'incidence brute redressée et standardisée étaient estimées à 4,9 et 3,8/100 000 PA, respectivement. Depuis, aucune étude Française, nationale ou régionale n'a décrit l'incidence de la maladie.

Notre travail avait pour objectif de produire des données récentes relatives à l'incidence de la SLA en Limousin. La période 1997-2007 a ainsi été investiguée sur la base des données recueillies prospectivement dans la base Ictrals par le centre de compétence du Limousin pour la prise en charge de la SLA au sein du service de Neurologie du CHU de Limoges. La base Ictrals, a été développée dans les années 1990 et a reçu l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Son modèle d'architecture a été utilisé lors de la mise en place de l'interface ClinWeb, base de données partagée par l'ensemble des centres SLA Français réunis au sein de la coordination des centres SLA.

13.2.2 Présentation article 2

Article 2 - Contribution de la géolocalisation aux études neuroépidémiologiques. Incidence de la SLA et facteurs environnementaux en Limousin – France

Boumédiene F., Druet-Cabanac M., Marin B., Preux P.M., Allée P., Couratier P. Contribution of geolocalisation to neuroepidemiological studies, incidence of ALS and environmental factors in Limousin, France. Journal of the neurological sciences. 2011. In Press.

Impact Factor 2010 : 2,167

Bien que l'incidence de la SLA soit relativement stable en Europe et en Amérique du Nord, une certaine variabilité a été mise en évidence à l'échelle mondiale, en fonction des pays et des ethnies (Cronin et al. 2007). Des foyers de forte incidence ont été identifiés au milieu du 20^{ème} siècle dans le pacifique Ouest (Garruto and Yase 1986). Des agrégats spatio-temporels de SLA ont été identifiés en Europe (Italie (Uccelli et al. 2007), Grèce (Kalfakis et al. 1991), France (Corcia et al. 2003), Angleterre (Scott et al. 2009), Finlande (Sabel et al. 2003), Suède (Gunnarsson et al. 1996)) et aux Etats-Unis (Taylor and Davis 1989; Sienko et al. 1990; Turabelidze et al. 2008; Caller et al. 2009).

Les hypothèses relatives aux facteurs environnementaux qui pourraient être impliqués dans la survenue de SLA sont nombreuses et se sont progressivement diversifiées (Gil et al. 2007a). Elles concernent par exemple l'exposition aux métaux lourds, aux solvants ou aux pesticides. Le mode de vie ou l'activité professionnelle des individus pourrait également être en cause. Une autre hypothèse, issue des études réalisées dans l'Ile de Guam évoque l'implication de l'exposition à une cyanotoxine, la L-BMAA (Cox and Sacks 2002). Cette toxine est produite par 90% des cyanobactéries (Cox et al. 2005). Elle a été identifiée dans les plantes aquatiques, chair de crustacés de lacs en Ecosse et Etats-Unis (Banack et al. 2007; Metcalf et al. 2008) et dans la chair de poissons, moules et huîtres prélevés en Finlande (Jonasson et al. 2010). Compte tenu du caractère ubiquitaire des cyanobactéries et de cette toxine, l'hypothèse cyanotoxine est donc à prendre en compte en dehors de la zone géographique du Pacifique.

Quelques rares études ont cherché à identifier les facteurs associés à la présence d'agrégats spatio-temporels de SLA. Ces facteurs étaient le caractère rural de l'habitat ou l'activité agricole (Bharucha et al. 1983; Gunnarsson et al. 1996), la consommation de poisson issu de plan d'eau local (Sienko et al. 1990). La présence, dans l'environnement proche d'agrégats, de fonderie de plomb (Turabelidze et al. 2008) ou de plan d'eau à épisodes de blooms de cyanobactéries (Caller et al. 2009) a également été rapportée.

En présence de nombreuses hypothèses étiologiques, les agrégats de SLA pourraient permettre de progresser dans notre compréhension des phénomènes. La recherche des interactions spatiales éventuelles entre agrégats de SLA et objets géographiques environnementaux ou industriels constituent ainsi un outil pour clarifier les facteurs associés avec l'incidence de la SLA.

L'objectif de notre travail était d'identifier la présence d'agrégats spatio-temporels de SLA en Limousin et d'analyser l'incidence par rapport à l'exposition de la population à des substances ou activités liées aux hypothèses étiologiques formulées. Dans ce but, nous avons construit des modèles géographiques nous permettant une investigation à petite et grande échelle et des analyses spatiales prenant en compte les infrastructures, les objets environnementaux naturels ou anthropiques.

13.2.3 Présentation article 3

Article 3 - Les données de mortalité peuvent-elles être utilisées pour estimer l'incidence de la SLA ?

Marin B., Couratier P., Preux P.M., Logroscino G. Can mortality data be used to estimate Amyotrophic Lateral Sclerosis incidence? Neuroepidemiology. 2011;36(1):29-38. Epub 2010 Nov 17.

Impact Factor 2010 : 2,482

En cas d'absence de registre de population, la mise en place d'études de l'incidence de la SLA est rare en raison de coûts importants et d'une faisabilité incertaine. Les caractéristiques de la maladie ont conduit les chercheurs à utiliser son taux de mortalité pour estimer son incidence. Les conditions qui ont permis le développement de cette approche sont les suivantes :

(i) La SLA étant invariablement fatale avec seulement 10% des patients vivant plus de 5 à 10 ans (Forbes et al. 2004a; Zoccollella et al. 2008b), il est supposé que tous les cas incidents de la maladie seront identifiés au travers d'un certificat de décès 2 à 4 ans après le début de la maladie.

(ii) Les avancées dans la prise en charge des patients n'ont globalement pas modifié le pronostic global de la maladie (létalité) (Forbes et al. 2004a).

(iii) Les données de mortalité sont disponibles dans la plupart des pays grâce au remplissage standardisé de certificats de décès et à leur collecte (Jougla et al. 1998).

(iv) Les critères diagnostiques de la SLA ont été définis, diffusés (Brooks 1994; Brooks et al. 2000) et sont utilisés par les neurologues. Le diagnostic de la SLA fait appel à la clinique et depuis 1998 à une méthode paraclinique (EMG) qui est disponible dans la plupart des centres. La majorité des patients sont diagnostiqués et suivis au sein de centres spécialisés multidisciplinaires. Les faux positifs sont peu fréquents (Belsh and Schiffman 1990; Chio 1999).

(v) La reconnaissance d'une SLA au stade terminal et le codage du certificat de décès peut être facilité par une présentation finale de la maladie relativement uniforme car $\frac{3}{4}$ des patients décèdent de défaillance respiratoire (Corcia et al. 2008; Gil et al. 2008; Kurian et al. 2009).

Toutefois, la validité de telles études doit être évaluée car les méthodes employées sont hétérogènes et différents types de biais sont possibles. Il convient ainsi d'identifier les taux de mortalité issus d'études fondées sur une méthodologie satisfaisante.

L'objectif de notre travail était de réaliser une évaluation de la qualité méthodologique des études présentant les taux de mortalité de la SLA. Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature relative aux articles fondés sur les certificats de décès. Les articles étaient évalués par rapport aux six critères de bonne pratique épidémiologique suivants :

(i) Définition de la population à risque.

(ii) Validité des certificats de décès.

(iii) Utilisation des causes de décès primaires et secondaires.

(iv) Utilisation de codes adaptés et cohérents de la Classification Internationale des Maladies (CIM).

(v) En cas d'examen de variations géographiques, discussion de la comparabilité des systèmes de santé et de la bonne qualité des systèmes de codage et de recueil des certificats de décès.

(vi) En cas d'examen des variations entre ethnies, discussion de l'accès des groupes au système de santé.

14 Partie 2 - Marqueurs nutritionnels, évolution et lien avec la survie

14.1 Etat de la question

Afin d'élaborer l'état de la question relatif aux marqueurs nutritionnels dans le cadre de la SLA, nous avons réalisé une revue de littérature qui fera l'objet d'une soumission pour publication, sollicitée par « Clinical Nutrition » (Impact Factor 2010 : 3,41).

Nous considérerons dans cette partie les causes de la dénutrition, les outils et marqueurs employés pour évaluer l'état nutritionnel, les recommandations de prise en charge nutritionnelle, la description et l'évolution des marqueurs nutritionnels au cours de la SLA et enfin les marqueurs nutritionnels pronostiques de survie.

14.1.1 Causes de la dénutrition

La dénutrition mise en évidence en cas de SLA est liée à la combinaison d'une dénutrition primaire par baisse des apports et d'une dénutrition secondaire par modifications métaboliques.

14.1.1.1 Baisse des apports

La baisse des apports alimentaires est multifactorielle.

1 - Présence d'une dysphagie gênant l'alimentation.

La dysphagie peut être due à différents facteurs : une paralysie labioglossopharyngée, une atrophie de la langue avec des fasciculations, une hypotonie musculaire faciale, une éventuelle régurgitation nasale, un retard ou un blocage du déclenchement du réflexe de déglutition, des troubles d'ouverture du sphincter supérieur de l'œsophage et des troubles moteurs œsophagiens gênant ou empêchant la déglutition (Desport et al. 2000; Desport and Maillot 2002). Ces troubles de la déglutition sont causés par l'atteinte des dernières paires de nerfs crâniens (IX X et XII).

Cette dysphagie peut se manifester par des difficultés à faire progresser le bol alimentaire de la partie arrière de la bouche vers le pharynx et l'œsophage, ce qui augmente la durée des repas, limite leur volume, et retentit de façon néfaste sur l'état psychologique des patients. Elle peut s'accompagner de fausses routes identifiées par une toux lors de la déglutition ou par des pneumopathies à répétition en cas de fausses routes à bas bruit. Les méthodes d'identification des fausses routes sont, pour un niveau de validité et d'invasivité croissant : le test de DePippo (DePippo et al. 1992), l'endoscopie ORL, la cinétique de déglutition (Desport and Maillot 2002).

2 - Troubles de la salivation

Ceux-ci peuvent être dus à une atonie des muscles de la face, une impossibilité de déglutition de la salive, une hypersialorrhée vraie (par stimulation cholinergique salivaire), un épaissement salivaire (par stimulation beta adrénergique) qui entraînent des difficultés de constitution du bol alimentaire et donc de la déglutition (Desport and Maillot 2002). Les troubles de la salivation peuvent favoriser les troubles de la déglutition, et sont

fréquemment à l'origine d'une gêne sociale importante, par le bavage qu'ils produisent.

3 – Perte d'appétit et satiété précoce.

L'anorexie peut être un effet secondaire médicamenteux (Wagner and Landis 1997; Siniscalchi 2004) et peut être liée à des troubles psychologiques notamment la dépression (Desport and Maillot 2002; Golaszewski 2007). L'état psychologique est par ailleurs un facteur prédictif indépendant de survie (McDonald et al. 1994). La satiété précoce pourrait être liée à une réduction de la vitesse de vidange gastrique (Golaszewski 2007).

4 – Handicap

Le handicap est un état objectif et subjectif qui résulte de toutes les difficultés précédemment citées, et qui est aussi lié à la faiblesse musculaire due à la maladie. Si les membres supérieurs sont atteints, la préparation des repas et plus simplement le fait de porter l'alimentation à la bouche deviennent difficiles, ce qui peut constituer un problème grave pour les patients vivant seuls ou qui ont une aide ménagère intermittente (Golaszewski 2007). De même, les difficultés de mobilisation par atteinte des membres inférieurs limitent les possibilités de déplacement et d'accès aux sources alimentaires, et par conséquent rendent les patients plus dépendants d'une aide extérieure.

6 – Insuffisance respiratoire

L'insuffisance respiratoire peut entraîner une gêne mécanique lors de la déglutition, une hypoxie-dyspnée lors des repas. Ceci est lié au fait que les opérations de nourrissage augmentent la pression intra-abdominale (la résistance à la mobilité diaphragmatique augmente donc la sensation de dyspnée). En outre, la digestion augmente la demande aérobique et peut exacerber la dyspnée (Golaszewski 2007). En conséquence, certains patients sont fatigués après l'ingestion de faibles quantités de nourriture et limitent leurs prises

alimentaires, ce qui contribue au développement de la dénutrition.

7 – Constipation

La constipation est liée à l'atteinte des muscles abdominaux et pelviens ou muscles lisses, à un régime pauvre en fibres alimentaires, aux traitements par anticholinergiques ou opioïdes (Desport and Maillot 2002) ou à la réduction de la motricité gastro-intestinale. La constipation peut aussi être liée à une activité physique réduite et une réduction de prise de liquides (Desport et al. 2000). Elle contribue également à l'anorexie.

14.1.1.2 Augmentation des dépenses

L'augmentation des dépenses, qui peut être secondaire à un état inflammatoire ou infectieux (notamment à la suite de pneumopathies dues aux fausses routes), est principalement liée lors de la SLA à un hypermétabolisme.

Les patients qui ont une perte de masse maigre due à la maladie devraient également avoir une baisse de la dépense énergétique de repos (DER), car celle-ci est principalement déterminée par la masse maigre. C'est en pratique souvent l'inverse qui se produit, avec un hypermétabolisme présent dans 50 à 60 % des cas (Desport et al. 2001; Desport et al. 2005b; Bouteloup et al. 2009).

Cet état est défini par une DER $\geq 110\%$ de la valeur théorique calculée en utilisant les formules de Harris et Benedict (Harris and Benedict 1919). La DER est liée à l'énergie nécessaire pour maintenir les fonctions cardiorespiratoires, hépato-digestives, rénales, cérébrales, du système nerveux central, ainsi que l'énergie nécessaire aux réactions biochimiques permettant l'homéostasie du corps humain. La DER n'inclut pas l'énergie nécessaire pour l'activité physique, l'absorption digestive, le stockage des nutriments (Desport et al. 2001). La DER est plus importante chez les sujets masculins, est corrélée avec la masse maigre et décroît avec l'âge.

Cet hypermétabolisme pourrait être lié à une perturbation du système sympathique, à une atteinte mitochondriale (Desport et al. 2000; Desport and Maillot 2002), mais aussi lié à un

changement dans le métabolisme des leucocytes affectant la sécrétion de cytokines (Desport et al. 2001). De plus, la production de cytokines par les astrocytes et cellules microgliales pourrait augmenter la production de radicaux libres et l'atteinte neuronale, par l'intermédiaire d'actions sur la chaîne respiratoire mitochondriale (Bergeron 1995).

A la suite de Shimizu et al. (Shimizu et al. 1991) qui ont identifié en 1991 que les patients atteints de SLA avec une ventilation mécanique et une gastrostomie étaient hypométaboliques, Kasarskis et al. (Kasarskis et al. 1996) ont mis en évidence une augmentation du ratio DER mesurée / DER théorique entre la première évaluation et la dernière évaluation des patients avant leur décès (ce ratio passant de 0,83 et 1,23). En outre, les patients avec une ventilation non invasive présentaient des mesures de DER plus basses que leurs mesures théoriques (entre -11,3 et -26,8%). Ceci a induit la proposition d'une "hypothèse respiratoire" pour l'hypermétabolisme, suggérant que celui-ci pourrait être lié à une augmentation du travail des muscles respiratoires pour maintenir les échanges gazeux.

Toutefois, Desport et al. (Desport et al. 2001), ont montré parmi 62 patients sans ventilation artificielle, que 67,7% d'entre eux étaient hypermétaboliques par rapport à la DER théorique et par rapport à des sujets contrôles, avec une différence moyenne entre valeur théorique et mesurée de la DER de $+15,9 \pm 13,3\%$. L'hypermétabolisme n'était pas associé avec l'hyperthyroïdie, la spasticité musculaire, l'intensité des fasciculations, le tabagisme, le niveau sanguin de Protéine C Réactive ou la capacité vitale.

Les mêmes auteurs ont également montré dans une autre étude (Desport et al. 2005b) qu'un hypermétabolisme était présent, lors de leur première évaluation, chez 62,3% des 168 patients inclus. Cet hypermétabolisme n'était pas associé avec la capacité vitale forcée, résultat en opposition avec « l'hypothèse respiratoire » de l'hypermétabolisme. L'hypermétabolisme n'était pas associé avec la survie des patients. Il n'était pas influencé par la mise en place d'une gastrostomie et était réduit avant le décès comme

cela était indiqué par la réduction du ratio DER/masse maigre.

Bouteloup et al. (Bouteloup et al. 2009) ont également confirmé que l'hypermétabolisme était présent dans environ 50% des cas et que dans 80% des cas, le statut métabolique des patients ne changeait pas pendant le suivi. Dans cette étude, l'hypermétabolisme n'était pas significativement associé à la survie.

En comparant 33 patients atteints de SLA avec 33 contrôles, Vaisman et al. ont trouvé que les patients atteints de SLA avaient un indice de masse corporelle et une masse maigre plus basse que des sujets sains, ainsi que des valeurs de DER normalisées sur la masse maigre plus importantes par rapport aux sujets sains (DER / masse maigre : 35,4 vs 32,3 en kcal/kg, $p=0,001$, respectivement) (Vaisman et al. 2009). Enfin 11/11 sujets atteints de SLA familiale présentaient un hypermétabolisme contre 17/33 patients (52%) atteints d'une SLA sporadique (Funalot et al. 2009).

La baisse des apports et l'augmentation des dépenses énergétiques peuvent ainsi favoriser le développement d'un état de dénutrition dont les conséquences en termes de fatigabilité musculaire (dont respiratoire) et troubles psychologiques peuvent entretenir la dénutrition (Desport et al. 2000) voire aggraver la maladie.

14.1.2 Outils – marqueurs

Le statut nutritionnel peut être évalué au travers de nombreuses procédures parmi lesquelles, les plus utilisées sont les évaluations anthropométriques, les évaluations de la composition corporelle par bioimpédancemétrie, la calorimétrie indirecte (Desport et al. 2000; Desport and Maillot 2002; Ludolph 2006).

14.1.2.1 Evaluations Anthropométriques

1 – Poids

Le poids (P, kg) est mesuré en utilisant une balance pour les patients pouvant se tenir debout et une balance en position assise pour les patients

présentant un état général altéré. La mesure est réalisée si possible le matin, à jeun, la vessie vide.

2 – Variation de Poids

La variation de poids (VP, %) par rapport au poids usuel (kg) est obtenue avec la formule suivante :

$$VP = \frac{\text{Poids usuel} - \text{Poids actuel}}{\text{Poids usuel}} \times 100$$

Poids en kg

Pour considérer les patients comme atteints de dénutrition, la limite tolérable proposée est, selon les études, une variation de poids de plus de 5 ou 10% (Slowie et al. 1983; Mazzini et al. 1995; Desport and Maillot 2002; Silva et al. 2008). Certains auteurs définissent la dénutrition comme une variation de poids de 5 à 10% sur une période de 6 mois (HAS 2006). La limite principale de ce marqueur est le possible biais d'information (biais de mémorisation) lorsqu'un patient déclare son poids précédent le début de la maladie.

3 – Indice de Masse Corporelle (IMC)

L'évaluation de l'IMC nécessite de connaître le poids et la taille des patients.

$$IMC = \frac{\text{Poids}}{\text{Taille}^2}$$

Poids en kg, Taille en m

La taille peut être obtenue en utilisant une toise lorsque les patients peuvent tenir debout ou en estimant la taille à partir de la mesure de la distance talon-genoux (en cm) pour les patients ne pouvant tenir cette position et âgés entre 60 et 90 ans d'après les formules de Chumlea (Chumlea et al. 1985; Chumlea et al. 1998).

Les formules de Chumlea développées en 1998 par sexe pour les sujets caucasiens non hispaniques sont les suivantes :

$$\text{Taille homme (cm)} = 78,31 + (1,94 \times \text{hauteur talon-genou}) - (0,14 \times \text{âge})$$

$$\text{Taille femme (cm)} = 82,21 + (1,85 \times \text{hauteur talon-genou}) - (0,21 \times \text{âge})$$

Taille en cm, Hauteur talon-genou en cm, âge en années

Afin de mesurer la distance talon-genoux, le patient doit être placé en décubitus dorsal, genoux fléchis à 90°. Une toise pédiatrique placée sous le pied est utilisée et la partie mobile est appuyée au dessus du genou au niveau des condyles.

Pour définir la dénutrition, les auteurs utilisent le plus fréquemment une catégorisation de l'IMC. Selon les auteurs, soit un seuil d'IMC commun est utilisé quelque soit l'âge, par exemple 18,5 (World Health Organization Regional Office for Europe 2007), soit plusieurs seuils : 18,5, 20 (Desport et al. 2000; HAS 2006) ou 21 (HAS 2007) en fonction de l'âge (65 ans, 70 ans) (ANAES 2003; HAS 2006).

4 – Pli Cutané Tricipital (PCT, mm)

Il représente la masse grasse. Il est obtenu en utilisant un compas de Harpenden ou de Lange et est mesuré en arrière d'un bras placé le long du corps, à mi-distance acromion et olécrane. Le tissu sous cutané est pincé verticalement à l'exclusion du tissu musculaire. Le résultat obtenu est comparé aux normes établies par Frisancho par sexe et groupes d'âges (Frisancho 1981), ce qui permet de situer ce paramètre pour un individu par rapport à la population générale et de suivre son évolution.

5 – Circonférence Musculaire Brachiale (CMB, cm)

Elle représente la masse maigre (Heymsfield et al. 1994) et est calculée sur la base du pli cutané tricipital et de la circonférence brachiale (CB, cm), elle-même mesurée en utilisant un mètre ruban appliqué sur le bras à mi-distance entre l'acromion et l'olécrane. La circonférence musculaire brachiale est calculée selon la formule suivante :

$$CMB = CB - (n \times PCT)$$

CMB en cm, CB en cm, PCT en mm

La CMB obtenue est comparée aux normes établies par Frisancho par sexe et groupes d'âge (Frisancho 1981).

6 – Aire Musculaire Brachiale non osseuse (Bone Free Arm Muscle Area)

L'Aire Musculaire Brachiale (AMB, cm²) a été proposée par Heymsfield et al. (Heymsfield et al. 1982) puis utilisée par Kasarskis et al. chez les patients atteints de SLA (Kasarskis et al. 1997). Elle est calculée en utilisant la circonférence musculaire brachiale et le pli cutané tricipital selon les formules suivantes :

$$\text{AMB (hommes)} = [\text{CMB} - (\pi * \text{PCT})]^2 / (4\pi - 10)$$

$$\text{AMB (femmes)} = [\text{CMB} - (\pi * \text{PCT})]^2 / (4\pi - 6,5)$$

AMB en cm², CMB en cm, PCT en cm pour ce calcul

Chez 18 patients SLA non obèses, l'AMB était corrélée avec le poids, l'IMC et la capacité vitale forcée (Kasarskis et al. 1997). Toutefois, la complexité des formules exclut leur utilisation en tant qu'index pour la prise en charge clinique quotidienne.

7 – Quantification de la masse grasse et de la masse maigre

Il est possible de quantifier la masse grasse et la masse maigre sur la base de plis cutanés. Il est alors nécessaire de mesurer 4 plis cutanés (tricipital, bicipital, subscapulaire, supra-iliaque) afin de dériver la densité corporelle en utilisant la méthode de Durnin et Womersley (Durnin and Womersley 1974), puis d'utiliser l'équation de Siri afin de calculer le pourcentage de masse grasse. La quantité de masse grasse (kg) peut ensuite être calculée pour finalement obtenir la masse maigre (kg) en soustrayant la masse grasse du poids total de l'individu (Siri 1956).

8 – Avantages et inconvénients des méthodes anthropométriques

Les avantages de ces méthodes sont : (i) leur utilisation possible au lit du patient (ii) leur simplicité (iii) leur reproductibilité si l'évaluateur est expérimenté (iv) leur faible coût.

Il est toutefois nécessaire d'être conscient des limites de leur utilisation : (i) en cas de SLA, une distribution anormale de masse grasse est possible, (ii) une amyotrophie asymétrique peut survenir, (iii) des variations entre mesures sont possibles du fait de discordances intra et interobservateur (Desport and Maillot 2002). Pour ces raisons, les mesures doivent être prises des deux côtés du corps (Nau et al. 1997; Desport et al. 2003) et chaque mesure doit être répétée 3 fois ; la valeur retenue est alors la moyenne de l'ensemble des mesures réalisées des deux cotés du corps. Si possible, au cours du temps un même observateur réalisera les évaluations pour un même patient.

14.1.2.2 Impédancemétrie corporelle totale

L'analyse par bioimpédancemétrie utilise un courant alternatif de basse intensité et indolore passant au travers du corps. Elle donne immédiatement une image des compartiments corporels car le passage d'un courant électrique au travers des tissus s'effectue contre une résistance qui est fonction de la structure de ces tissus. Les liquides et les électrolytes (présents dans la masse maigre) sont très conducteurs et leur résistance au passage d'un courant est faible. La peau, la graisse et les os sont peu conducteurs.

Le logiciel interne de l'appareillage utilise les mesures réalisées par bioimpédancemétrie pour estimer la masse maigre et la masse grasse. Etant donné l'altération asymétrique de la composition corporelle en cas de SLA, une équation spécifique pour la masse maigre a été développée en 2003 et validée contre la méthode de référence : absorptiométrie biphotonique, dans une population de 47 patients (Desport et al. 2003).

La formule développée est la suivante :

$$\text{Masse maigre} = (0,436 \times P) + (0,349 \times T^2 / Z_{50}) - (0,695 \times \text{PCT}) + 9,245 ; (R^2 = 95\% ; \text{indiquant que } 95\% \text{ de variabilité de la masse maigre des patients était expliquée par le modèle dans cette étude})$$

P : Poids en kg ; T : Taille en mètre ; Z₅₀ : impédance en Ohms à 50 kHz ; PCT : pli cutané tricipital moyen en mm

Cette équation a été ensuite validée dans un autre groupe de 15 patients et également validée pour la sensibilité au changement. En routine quotidienne, une interface logicielle est nécessaire pour réaliser les calculs.

La bioimpédancemétrie permet également d'évaluer l'angle de phase (ADP), exprimé en degrés (°), qui est un marqueur de l'intégrité de la membrane cellulaire. Ce marqueur a été proposé dans d'autres pathologies comme un marqueur de dénutrition.

Le calcul de l'angle de phase est basé sur la Réactance (Xc) et la Résistance (R) :

$$ADP = \arctan(Xc/R)$$

La réactance (en Ohm) représente l'opposition au flux instantané de courant électrique causée par la bicouche lipidique constituant la membrane cellulaire et qui s'apparente à un condensateur. La réactance grandit avec la quantité de membranes. Les hautes valeurs de la réactance mesurées par bioimpédancemétrie indiquent la santé et l'intégrité de la membrane cellulaire, et la résistance est la résistance bioélectrique (liée à l'état d'hydratation du corps, en Ohm).

14.1.2.3 Enquêtes diététiques

Les enquêtes diététiques ont pour objectifs de préciser la consommation alimentaire aussi bien du point de vue quantitatif (apports quotidiens en énergie, protéines, vitamines et minéraux) que qualitatif (équilibre alimentaire). Elles permettent également de préciser l'environnement des repas (matériels adaptés ou non, niveau d'autonomie pour faire les courses, préparer et prendre les repas) ainsi que leur durée.

Différentes approches sont possibles. Dans un ordre croissant de complexité et de validité nous retiendrons :

1 - Méthode rétrospective par interrogatoire

- Rappel alimentaire (dietary recall), sur 24h, 3 ou 7 jours

Cette méthode a l'avantage d'être simple et reproductible. En revanche, elle fait appel à la mémoire, elle est non représentative de la variabilité des prises.

2 - Méthode prospective d'enregistrement sur 3 à 7 jours : le journal alimentaire (dietary record)

Pour cette méthode il semble important de pouvoir s'appuyer sur l'entourage et les aidants pour affiner l'évaluation.

Leurs résultats peuvent être intégrés dans un logiciel afin d'estimer les apports caloriques et protéiques ainsi que la répartition entre les glucides, protides et lipides. Les recommandations Françaises d'apports alimentaires quotidiens pour les patients atteints de SLA sont pour les calories de 35 kcal/kg/jour et pour les protéines de 1 à 1,5 g/kg/jour (HAS 2006).

Les limites de ces méthodes sont les sous ou sur estimations des apports alimentaires du patient responsables d'un biais d'information, notamment en cas de déni de la maladie. De plus, les patients peuvent avoir des difficultés pour s'exprimer et l'entourage du patient peut avoir des difficultés pour estimer les apports du patient.

14.1.2.4 Absorptiométrie biphotonique

La technique compare l'absorption par le corps de rayons X à double énergie à celle de compartiments témoins de composition connue. Elle permet de suivre l'évolution de la masse maigre, la masse grasse et la masse minérale des patients, mais ne permet pas de mesurer l'hydratation. Cette méthode est le gold standard pour déterminer la masse maigre et masse grasse chez les patients atteints de SLA (Kanda et al. 1994). La précision dans l'estimation du poids est excellente (variation de 1%) et l'erreur d'estimation de la masse grasse est de moins de 1,65 kg. Toutefois, l'accès à cet équipement peut être difficile et les patients doivent rester au moins 10 minutes allongés sur la table d'évaluation sans bouger, une position qui peut être difficile à tolérer pour les patients atteints de SLA.

14.1.2.5 Albuminémie

L'albuminémie, largement réalisée dans l'évaluation de l'état nutritionnel, n'a pas sa place dans ce cas particulier car de nombreux facteurs influencent son interprétation (par exemple, l'état inflammatoire, l'état d'hydratation, la présence d'une insuffisance hépatique). D'autre part, l'hypoalbuminémie est un critère trop tardif pour pouvoir être utilisé dans la prise de décision thérapeutique (HAS 2006). Ce manque de sensibilité est confirmé par une étude indiquant une hypoalbuminémie chez seulement 5% des patients atteints de SLA avec une altération de leur état nutritionnel (Slowie et al. 1983), ainsi que par d'autres travaux (Bouteloup et al. 2009).

14.1.2.6 Calorimétrie Indirecte

La calorimétrie indirecte est réalisée le matin après un jeûne nocturne et après une période de 20 minutes de repos en décubitus dorsal ou position semi-assise.

Les mesures sont réalisées pendant 30 à 45 minutes afin d'obtenir un plateau. Les mesures sont valides lorsque le quotient respiratoire est de moins de 0,90. La dépense énergétique de repos est ensuite comparée avec la dépense énergétique théorique calculée d'après les formules de Harris et Benedict (Harris and Benedict 1919). L'hypermétabolisme est défini par un rapport DER mesurée / DER calculée $\geq 1,1$.

La mesure de la DER par calorimétrie indirecte permet au clinicien d'estimer et d'adapter les apports caloriques nécessaires au patient.

C'est une méthode valide et reproductible, mais l'accès à cette technologie peut être difficile. Il est impossible de réaliser les mesures pour un patient sous oxygénothérapie et les résultats ne sont pas valides pour les patients avec un diabète déséquilibré, une infection, une pathologie respiratoire instable ou en état de cétose.

14.1.3 Recommandations de prise en charge nutritionnelle (Etats-Unis, Europe, Italie)

Les recommandations de prise en charge nutritionnelle définies par l'American Academy of Neurology (Miller et al. 2009a), l'European Federation of Neurological Societies (Andersen et al. 2007) et la Haute Autorité en Santé Française (HAS 2006) sont globalement consensuelles. Elles s'attachent aux principaux points suivants :

- 1- Eléments du suivi
- 2- Prise en charge des conditions jouant un rôle sur l'état nutritionnel (traitement des troubles de la déglutition notamment)
- 3- Utilisation de compléments nutritionnels oraux enrichis en énergie et en protéines (CNO)
- 4- Nutrition entérale et parentérale

Comme pour les autres dimensions de prise en charge, l'information du patient et de l'entourage est importante. Elle porte sur l'état nutritionnel du patient et les thérapeutiques proposées. Dans le cadre de la prise de décision, des éléments subjectifs interviennent tels que l'anxiété du patient lors des repas, son vécu symbolique de l'alimentation, la perception par l'entourage de l'alimentation (HAS 2006).

14.1.3.1 Eléments du suivi

La prise en charge nutritionnelle des patients atteints de SLA repose en premier lieu sur une évaluation multidisciplinaire tous les 2 à 3 mois ou plus fréquemment si besoin (HAS 2006; Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a). Les critères d'évaluation recommandés sont au minimum le poids et l'évaluation des troubles de la déglutition (HAS 2006; Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a). Les recommandations françaises et américaines rajoutent la variation de poids (HAS 2006; Miller et al. 2009a). La HAS souligne également l'intérêt de la mesure de l'IMC (Grade B de recommandation : présomption scientifique), (HAS 2006), en revanche, la mesure de l'albuminémie n'est pas indispensable. L'évaluation

diététique est nécessaire pour la HAS (grade C : faible niveau de preuve) et l'EFNS (HAS 2006; Andersen et al. 2007). Selon les recommandations Françaises, l'allongement de la durée des repas est un élément prédictif de la réduction de la prise alimentaire, avec une valeur maximale tolérable de 45 minutes (HAS 2006).

14.1.3.2 Prise en charge des conditions jouant un rôle sur l'état nutritionnel

Les causes potentielles de dénutrition doivent être recherchées et un traitement symptomatique mis en place le cas échéant.

1 – Conditions matérielles

Il convient de s'assurer de la présence de conditions matérielles permettant une prise correcte des repas en cas de perte de l'autonomie motrice (HAS 2006; Miller et al. 2007). La pratique courante montre que les patients trouvent un intérêt à utiliser : un verre à encoche nasale, des couverts adaptés à leur handicap, des tables ou chaises adaptées, des aides pour aller faire les courses, pour préparer les repas, pour s'alimenter (HAS 2006).

2 – Troubles de déglutition

Ceux-ci doivent être évalués et traités (HAS 2006; Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a). L'évaluation peut reposer sur une vidéo-fluoroscopie (Miller et al. 2009a) ou un bilan orthophonique (HAS 2006; Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a).

En cas de troubles de déglutition, les méthodes proposées incluent la rééducation (HAS 2006; Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a), les changements posturaux et la déglutition supra-glottique (Andersen et al. 2007), la fragmentation des repas (HAS 2006), la modification de la texture des aliments et des liquides (mixage des aliments, ajout d'épaississant dans les boissons) (HAS 2006; Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a). Certains patients ayant des difficultés pour déglutir l'eau

plate peuvent boire des eaux gazeuses (Andersen et al. 2007).

Toutefois, dans le cadre de l'évolution de la maladie, ces mesures peuvent rapidement devenir insuffisantes (Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a).

3 – Constipation

La constipation doit être traitée. Elle est très fréquente, liée à l'immobilité, aux modifications des apports nutritionnels et parfois d'origine iatrogène (HAS 2006). Elle est combattue par un bon équilibre alimentaire (HAS 2006), une bonne hydratation (HAS 2006; Andersen et al. 2007), la verticalisation si possible (HAS 2006), des laxatifs (HAS 2006) et si besoin des massages abdominaux (HAS 2006).

4 – Troubles de la salivation

Les recommandations Françaises proposent de traiter l'hypersialorrhée en première intention par un antidépresseur tricyclique, de par son effet atropinique. Les atropiniques purs peuvent être utilisés en patch (scopolamine) (HAS 2006) ou en forme liquide (atropine). La clonidine est utilisée en cas d'allergie aux atropiniques (HAS 2006). Les bêtabloquants sont proposés en cas de sécrétions salivaires épaisses (HAS 2006). Des méthodes physiques sont utiles (installation facilitant la déglutition, soins de bouche, aspirations mécaniques par matériel portable) (HAS 2006). Le traitement de la xérostomie comprend les simples mesures d'humidification, les soins de bouche citronnés et l'utilisation nocturne de spray de salive artificielle ou de pilocarpine.

5 – Education

Les recommandations Européennes et Américaines conseillent l'éducation du patient et de la famille concernant la nutrition (Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a) et les techniques de déglutition (Andersen et al. 2007).

6 – Autres facteurs

Les recommandations Françaises demandent d'identifier et de prendre en charge d'autres facteurs pouvant limiter la prise alimentaire : mauvais état respiratoire, état infectieux y compris les candidoses buccales et les difficultés psychologiques (HAS 2006).

14.1.3.3 Compléments nutritionnels oraux enrichis en énergie et en protéines

Les CNO sont indiqués sur prescription médicale dès que les apports alimentaires ne couvrent plus les besoins du malade (HAS 2006; Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a). Les CNO sont des produits enrichis en protéines et calories permettant de compenser au moins partiellement l'insuffisance de l'alimentation spontanée (HAS 2006). Leurs textures variées permettent une adaptation à différentes situations de troubles de la déglutition, et des goûts également variés peuvent répondre aux demandes des patients (HAS 2006). En France ces produits sont pris en charge à 100 % par l'assurance maladie dans le cadre de la SLA, ce qui n'est pas le cas des autres produits destinés uniquement à modifier la texture des aliments (HAS 2006). L'efficacité de la prescription doit être vérifiée lors du suivi (HAS 2006).

14.1.3.4 Nutrition entérale et parentérale

Lorsque la dysphagie progresse et que le poids continue à chuter, l'ensemble des mesures précédentes peuvent devenir insuffisantes, le recours à une nutrition artificielle de type entérale est alors proposée (HAS 2006; Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a).

1 – Nutrition parentérale

Les recommandations Françaises indiquent que la nutrition parentérale, qu'elle soit par voie veineuse périphérique ou centrale, n'a pas d'indication spécifique dans la SLA (HAS 2006). Les recommandations Américaines et Européennes n'incluent pas la nutrition parentérale dans la

conduite nutritionnelle (Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a)

2 – Modalités de nutrition entérale

La nutrition entérale peut être administrée par sonde naso-gastrique (SNG) ou par gastrostomie, cette dernière voie étant plus adaptée à une nutrition prolongée (HAS 2006; Andersen et al. 2007). Bien que la SNG soit une voie de nutrition entérale peu invasive, les recommandations Européennes indiquent qu'elle peut être responsable d'une augmentation des sécrétions oropharyngées, d'un inconfort nasopharyngé, de douleurs et d'ulcérations (Andersen et al. 2007). Pour les recommandations Françaises, même si la SNG est de petit calibre (6 à 9 Charrière), elle est moins bien tolérée sur le plan physique et psychique et assure une moindre efficacité nutritionnelle que la gastrostomie (HAS 2006). Elle peut constituer une solution d'attente avant une gastrostomie (HAS 2006), une voie pour une alimentation entérale de courte durée (Andersen et al. 2007) et un recours en cas d'impossibilité de mise en place (Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a).

La gastrostomie peut être posée par voie endoscopique (GPE), (procédure de référence (Andersen et al. 2007)) ou radiologique (GPR), sous anesthésie générale ou locale (HAS 2006; Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a). La voie historique de pose chirurgicale de la gastrostomie est déconseillée en France en première intention (grade B) (HAS 2006). Des sondes d'un diamètre suffisant (18–22 Charrière) sont recommandées pour éviter l'obstruction (Andersen et al. 2007).

3 – Insertion de la gastrostomie

Il n'y a pas de critère objectif pour décider du meilleur moment de mise en place de la gastrostomie (HAS 2006; Langmore et al. 2006; Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a; Katzberg and Benatar 2011).

Néanmoins pour la HAS, les éléments cliniques à prendre en considération sont : une dénutrition (>5% perte poids (grade C)), une insuffisance des

apports alimentaires, des difficultés d'alimentation, un allongement de la durée des repas, des fausses routes répétées (HAS 2006).

La gastrostomie doit être mise en place avant que le score bulbaire soit élevé (HAS 2006; Andersen et al. 2007), que la CVF soit inférieure à 50 % (HAS 2006; Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a), que la dénutrition soit majeure (perte de poids > 10 % (HAS 2006; Andersen et al. 2007) et/ou un IMC < 18 (HAS 2006)), âge > 65 ans (grade B). Ces facteurs sont associés à une augmentation des complications de la GPE et à une diminution de la survie globale (HAS 2006). Deux études suggèrent l'intérêt de la mise en place de la gastrostomie sous ventilation non invasive lorsque l'état respiratoire est très altéré (Katzberg and Benatar 2011).

4 – Complications de la GPE

La fréquence des complications mineures de l'insertion de la GPE varie entre 2% et 16% (infection locale, fuite, hématome, rupture de sonde, douleur locale, déplacement de la sonde). Les complications majeures possibles sont les suivantes : impossibilité de mise en place de la GPE (8% à 45%) les hémorragie (3%), les décès lors du geste (2%) les décès dans les 30 jours (4% à 16%) (HAS 2006; Miller et al. 2009a; Katzberg and Benatar 2011).

5 – Gastrostomie insérée par voie radiologique

La GPR est une méthode de mise en place alternative de gastrostomie car elle peut se pratiquer sans sédation, sous anesthésie locale. Elle est adaptée aux patients en mauvais état général ou avec une altération respiratoire (Andersen et al. 2007).

Pour la HAS, la GPR doit être réalisée par des équipes entraînées, respectant les recommandations des sociétés d'endoscopie digestive (HAS 2006). Le taux de succès de la GPR semble plus élevé que celui de la GPE (Miller et al. 2009a). Cette technique n'est cependant pas toujours disponible (Miller et al. 2009a). Elle est moins évaluée que la GPE et semble donner des résultats comparables en termes de complications

et d'efficacité (HAS 2006; Katzberg and Benatar 2011).

6 – Information du patient

Lorsqu'une gastrostomie est indiquée l'information doit porter sur (i) les bénéfices et risques de la technique (Andersen et al. 2007) ; (ii) la possibilité de maintenir une alimentation per os aussi longtemps que possible (HAS 2006; Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a) ; (iii) le fait que retarder la mise en place de la gastrostomie augmente le risque de la technique (Andersen et al. 2007) ; (iv) la gastrostomie permet de façon aisée d'apporter des médicaments, une bonne hydratation et de stabiliser le poids (Miller et al. 2009a).

7 – Quantité et qualité des apports

La nutrition peut être administrée en continu ou nocturne discontinuée avec une pompe régulatrice de débit (grade C) (HAS 2006). L'utilisation de solutés polymériques normocaloriques est préconisée à un niveau de 35 kcal/kg/j si la tolérance le permet (grade C) (HAS 2006). Des apports protéiques compris entre 1 et 1,5 g/kg/j sont proposés (HAS 2006). En cas de dénutrition sévère l'apport doit être progressif pour éviter les complications métaboliques du syndrome de dénutrition inappropriée (grade B) (HAS 2006). Aucune autre supplémentation en vitamine, minérale ou créatine n'est recommandée (Miller et al. 2009a).

8 – Effet de la renutrition entérale par gastrostomie

La collaboration Cochrane a publié en Janvier 2011 une version mise à jour d'une revue sur les effets de la renutrition entérale par gastrostomie dans la SLA (Langmore et al. 2006; Katzberg and Benatar 2011). Le groupe a identifié 11 études observationnelles (absence d'essai clinique randomisé) comparant un groupe de patients bénéficiant d'une gastrostomie par rapport à un groupe de patients se nourrissant par voie per os exclusivement.

8.1 – Effets sur la survie

Un effet positif de la nutrition entérale par gastrostomie sur la survie des patients est suggéré par l'American Academy of Neurology qui recommande donc son utilisation (Miller et al. 2009a). Selon les autres revues, l'effet n'est pas formellement démontré en l'absence d'essai contrôlé randomisé (HAS 2006; Katzberg and Benatar 2011) bien que des éléments soient en faveur d'un effet positif de la renutrition entérale.

Le groupe Cochrane a identifié deux études prospectives (Mazzini et al. 1995; Chio et al. 2002; Chio et al. 2006) et deux études retrospectives (Chio et al. 1999; Czaplinski et al. 2006b) qui rapportent une survie plus longue des patients bénéficiant d'une nutrition entérale par gastrostomie par rapport à des patients nourris per os exclusivement. Deux résultats étaient obtenus à l'issue d'analyses multivariées (Chio et al. 2002; Chio et al. 2006; Czaplinski et al. 2006b) et une autre étude comportait un appariement des deux groupes (Chio et al. 1999). Par exemple Chio et al. (Chio et al. 2002; Chio et al. 2006) ont identifié un RR de décès de 3,38 ($p=0,0006$) pour les patients ne bénéficiant pas de gastrostomie au cours du temps ($n=52$) par rapport aux patients avec gastrostomie ($n=169$). Les avantages de survie n'étaient pas limités aux patients avec une atteinte bulbaire ou spinale. Une étude prospective (Murphy et al. 2008) et six études retrospectives (Strong et al. 1999; Desport et al. 2000; Mitsumoto et al. 2003; Forbes et al. 2004b; Mitchell et al. 2006; Sorenson et al. 2007a) n'identifiaient en revanche pas de différence significative entre les deux groupes. Pour ces études, des problèmes méthodologiques étaient relevés par le groupe Cochrane, comme un manque de maîtrise des biais de confusion (absence d'appariement ou d'analyse multivariée) (Katzberg and Benatar 2011).

8.2 – Effets sur l'état nutritionnel

Pour l'HAS, une amélioration de l'IMC, une limitation de la perte de poids sont attendues à la suite d'une prise en charge nutritionnelle précoce (HAS 2006). Après gastrostomie, les résultats disponibles suggèrent un effet de stabilisation (Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a) ou

d'augmentation du poids, d'amélioration de l'IMC, du PCT (Miller et al. 2009a; Katzberg and Benatar 2011). Pour cette raison, la nutrition entérale par gastrostomie est recommandée (Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a).

Concernant cet aspect, la collaboration Cochrane note toutefois que seules 2 études sur 11 rapportent des données (2, 14) concernant la modification de statut nutritionnel des patients. Desport et al. (Desport et al. 2000) ont ainsi montré que les patients ayant une renutrition entérale par gastrostomie présentaient une augmentation de 8% de leur poids (la durée comprise entre le début de la renutrition et l'évaluation n'était pas précisée). L'IMC et le PCT augmentaient également. Cette évolution était statistiquement différente des patients nourris per os exclusivement. Mazzini et al. (14) ont également montré que sur une période de 12 mois, l'IMC augmentait significativement de 0,5 unité après mise en place de la renutrition tandis qu'il diminuait de 4,5 unités pour les patients nourris per os exclusivement.

8.3 – Effets sur la qualité de vie

Même si une amélioration de la qualité de vie et une limitation de l'angoisse liée aux repas est attendue à la suite d'une prise en charge nutritionnelle précoce (HAS 2006), l'insuffisance de données ne permet pas de conclure, notamment en ce qui concerne l'efficacité de la nutrition entérale par gastrostomie sur la qualité de vie (Miller et al. 2009a; Katzberg and Benatar 2011).

8.4 – Prévention des fausses routes

Il n'y a pas d'élément convaincant d'un effet de prévention des fausses routes en cas de nutrition entérale par gastrostomie (Katzberg and Benatar 2011).

14.1.4 Description et évolution des marqueurs nutritionnels au cours de la SLA

14.1.4.1 Des apports énergétiques réduits

Une réduction des apports énergétiques par rapport aux apports quotidiens recommandés a été décrite chez les patients atteints de SLA, toutefois les résultats de ce type sont surtout fondés sur de petits échantillons d'étude.

Une réduction de l'apport énergétique était présente pour 15 des 16 patients étudiés par Kasarskis et al. en comparaison avec les apports quotidiens recommandés pour les Etats-Unis, au travers d'une étude de journal alimentaire sur 3 jours au domicile (Kasarskis et al. 1996). Cette observation n'était pas confirmée pour les macronutriments et les protéines. Il a également été rapporté que la réduction d'apport énergétique n'était pas corrélée avec la proximité du décès mais qu'elle était plutôt un aspect constant de la maladie.

Slowie et al. ont également identifié une réduction des apports alimentaires, par rapport aux apports quotidiens recommandés pour les Etats-Unis, pour des patients avec une durée moyenne de la maladie de 4 ans. Ceci était apparent pour 14 des 20 patients étudiés (Slowie et al. 1983) avec des apports moyens proches de 2 000 et 1 200 kcal pour hommes et femmes, respectivement. Pour les auteurs, la réduction des apports était liée à la dysphagie car les patients avec un niveau 1 et 2 de dysphagie présentaient un apport calorique moyen de 2 100 kcal tandis que cet apport moyen était de 1 480 kcal pour les patients à un stade de dysphagie plus avancé. Toutefois, cette association n'a pas été évaluée statistiquement. Les principales limites de ce travail descriptif étaient d'une part le faible effectif et d'autre part le fait que les patients étaient à des stades d'évolution de la maladie très différents (avec un délai entre le diagnostic et l'évaluation compris entre 6 mois et 11 ans).

Bouteloup et al. ont étudié les apports énergétiques de 61 patients. Le délai moyen entre les premiers symptômes et leur évaluation était de $429,6 \pm 301,1$ jours. L'apport énergétique moyen

était de $1995,1 \pm 551,0$ kcal/jour et il n'y avait pas de différence significative entre les patients avec un début de la maladie bulbaire ou spinal. L'apport protéique moyen était de $1,41 \pm 0,41$ g/kg/jour (Bouteloup et al. 2009).

Worwood (Worwood and Leigh 1998) a également montré chez 47 patients que l'apport énergétique moyen des hommes et des femmes était en dessous des apports quotidiens recommandés (1604 vs 2380 kcal/jour et 1511 vs 1900 kcal/jour respectivement, les valeurs des apports recommandés n'étaient pas situées dans les intervalles de confiance à 95% respectifs des apports effectifs mesurés pour hommes et femmes). L'apport protéique moyen quotidien était de $1,03 \pm 0,34$ g/kg pour les 2 sexes.

14.1.4.2 Perte de poids et d'Indice de Masse Corporelle

Les pertes de poids et d'IMC ont été décrites à différents moments de l'évolution de la maladie, mais encore trop rarement de manière longitudinale. La table 5 présente ces données, les études étant triées en fonction du délai entre le diagnostic et l'évaluation nutritionnelle (délai croissant).

Pour Slowie et al., concernant 20 patients, les patients dont les apports alimentaires étaient les plus faibles, avaient la plus importante perte de poids et 25% des patients avaient perdu plus de 10% de leur poids usuel (Slowie et al. 1983). Cette perte de poids était, pour les auteurs, reliée à l'atteinte bulbaire reflétée par le degré de dysphagie, mais ceci n'a pas été évalué statistiquement. Les patients avec un niveau 1 et 2 de dysphagie présentaient une moyenne de perte de poids de 5% alors qu'elle était de 25,2% pour les patients avec une atteinte plus avancée.

Des travaux issus d'évaluations réalisées au cours de la maladie ont également rapporté une perte de poids modérée (10%) à sévère (20%) pour 25 à 30% des patients (Meininger et al. 1995; Desport et al. 1999; Bouteloup et al. 2009) et pour environ 50% des patients pour lesquels une insertion de gastrostomie par voie percutanée était indiquée (Mazzini et al. 1995; Desport et al. 2000). D'autres

travaux ont également présenté la perte de poids des patients (Nau et al. 1995; Vaisman et al. 2009; Jawaid et al. 2010).

Enfin, en utilisant un schéma d'étude longitudinal, Vaisman et al. ont mis en évidence pendant l'évolution de la maladie, une réduction moyenne de poids et d'IMC de 2,8 kg et 0,9 unité, respectivement, sur une période de 6 mois (Vaisman et al. 2009).

Toutefois, comme on peut le constater dans le tableau 5, à ce jour, aucune étude n'a réellement décrit de manière complète : (i) le poids et l'IMC des patients atteints de SLA lors du diagnostic de leur maladie, (ii) la perte de poids et d'IMC par rapport au poids usuel lors du diagnostic, (iii) l'évolution du poids et de l'IMC depuis la date de diagnostic et jusqu'à la date de décès des patients. Ces informations permettraient de mieux comprendre l'évolution globale de ces marqueurs au cours de la maladie.

14.1.4.3 Dénutrition

La prévalence de la dénutrition a été décrite au travers de diverses études dont les temps d'évaluation étaient très différents : lors du diagnostic, pendant le suivi, lors de l'indication d'insertion d'une gastrostomie. En conséquence de telles variations de temps d'évaluation mais aussi des méthodes utilisées pour identifier la présence d'une dénutrition, la prévalence de la dénutrition rapportée dans la littérature est assez variable (Table 6).

La seule étude ayant recherché la présence de dénutrition lors du diagnostic rapportait une prévalence très faible, de l'ordre de 1% (3 patients sur 285) (Jawaid et al. 2010). Lorsque nous examinons les études qui présentent des données pendant le suivi de la maladie, la prévalence de la dénutrition varie entre 10 et 30% des patients lorsque l'on considère l'IMC pour définir la dénutrition (Meininger et al. 1995; Desport et al. 1999; Desport et al. 2005a; Bouteloup et al. 2009) ou autour de 25% lorsque l'on considère la perte de poids (10 ou 20%) pour définir la dénutrition (Slowie et al. 1983; Meininger et al. 1995).

Par nature, la prévalence de dénutrition pour les patients ayant une indication de gastrostomie était

plus importante (celle-ci était comprise selon les études entre 18% et 53%) en raison de la population spécifique incluse dans ces études (Mazzini et al. 1995; Desport et al. 2000).

Ainsi l'examen de la présence d'une dénutrition lors du diagnostic n'a pour l'instant été réalisé que par une seule étude et aucun travail n'a comparé la prévalence de dénutrition entre la date de diagnostic et la dernière évaluation avant le décès du patient.

Table 5. Evolution du poids et de l'Indice de Masse Corporelle chez les patients atteints de SLA.

| Auteur | Année | N | Evaluation | Moment d'évaluation | Délai moyen depuis les premiers symptômes (mois) | Poids (Kg) | IMC (unité) | Perte de poids (% de patients ou moyenne±écart type) |
|------------------|-------|-----|------------|---|--|-----------------|----------------|--|
| Jawaid et al. | 2010 | 274 | T1 | Lors du diagnostic | NM | | | |
| | | 274 | T2 | Dans les 2 ans après le diagnostic | | | | 48% des patients : perte d'IMC>1 unité (T2 vs T1) |
| Bouteloup et al. | 2009 | 61 | T1 | Pendant le suivi (10±9 mois depuis le diagnostic) | 14±10 | | 24,1±3,8 | 29,5% des patients : perte du poids usuel>10% ; Moyenne perte du poids usuel : -6,4%±7,5 |
| Nau et al. | 1995 | 12 | T1 T2 | Pendant le suivi T1+ 6 mois | 17±9 | | | Moyenne perte de poids : -1,45kg±0,65 (T2 vs T1) |
| Desport et al. | 2005 | 168 | T1 | Pendant le suivi | 18±17 | 64,5±13,9 | 24,4±4,4 | |
| | | 44 | T1 | Pendant le suivi | | 65,1 | 24,6 | |
| | | 44 | T2 | T1+11±9mois | | 62,8* | 23,7* | Moyenne perte de poids : -3,53% (T2 vs T1) |
| Meininger et al. | 1995 | 936 | T1 | Pendant le suivi | 22±1 | | | 24,5% des patients : perte du poids initial>20% |
| Vaissman et al. | 2009 | 33 | T1 | Pendant le suivi | 23,4±13,9 | 65,4±11,0 | 23,3±3,3 | |
| | | 10 | T1 | Pendant le suivi | | 63,5±11,8 | 23,5±4,3 | |
| | | 10 | T2 | T1+6 mois | | 60,7±10,2† | 22,4±3,4† | Moyenne perte de poids : -4,41% (T2 vs T1) |
| Desport et al. | 2000 | 30 | T1 | Lors de la mise en place d'une gastrostomie | 26±19 | | 21,5±3,5 | Moyenne perte du poids usuel : -9,6%±8 |
| Mazzini et al. | 1995 | 31 | T1 | Lors de la mise en place d'une gastrostomie (26±11 mois depuis le diagnostic) | NM | | 19,7±2,6 | 55% des patients : perte du poids usuel>15% ; Moyenne perte du poids usuel : -17%±10 |
| Desport et al. | 1999 | 55 | T1 | Pendant le suivi | 29±25 | 60,3±10,6 | 23,0±5,1 | 30,0% des patients : perte du poids usuel>5-10% |
| Slowie et al. | 1983 | 20 | T1 | Pendant le suivi | 48 | | | 25,0% des patients : perte du poids usuel>10% |
| Silva et al. | 2008 | 13 | Spinal | NM | NM | 68,5±1,1 (SE) | 23,3±0,4 (SE) | Moyenne perte du poids usuel : -13,6%±1,0 (SE) |
| | | 7 | Bulbaire | NM | NM | 64,0±1,38 (SE)‡ | 22,0±0.3 (SE)‡ | Moyenne perte du poids usuel : -17,7%±1,2 (SE)‡ |

Legende : N : effectif d'étude ; T1 : première évaluation ; T2 : seconde évaluation ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; NM : Non Mentionné ; SE : erreur standard à la moyenne ; poids usuel : poids mesuré avant le début de la maladie ; poids initial : poids mesuré lors du diagnostic

* p<0,05 pour la comparaison T2 vs T1 ; † p>0,05 pour la comparaison T2 vs T1 ; ‡ p>0,05 pour la comparaison symptômes prédominants bulbaire vs spinal

Table 6. Prévalence de la dénutrition chez les patients atteints de SLA.

| Auteur | Année | N | Moment d'évaluation | Délai moyen depuis les premiers symptômes (mois) | Définition de la dénutrition | Prévalence de dénutrition (%) |
|------------------|-------|-----|---|--|---|-------------------------------|
| Jawaid et al. | 2010 | 274 | Lors du diagnostic | NM | IMC<18,5 | 1,0 |
| Bouteloup et al. | 2009 | 61 | Pendant le suivi (10±9 mois depuis le diagnostic) | 14±10 | IMC<18,5 avant 65 ans ; IMC<21 pour 65 ans et plus | 9,8 |
| Desport et al. | 2005 | 168 | Pendant le suivi | 18±17 | IMC<=20 | 16,1 |
| Meininger et al. | 1995 | 936 | Pendant le suivi | 22±1 | Perte de poids>20% | 24,5 |
| Slowie et al. | 1983 | 20 | Pendant le suivi | 48 | Perte de poids>10% | 25,0 |
| Desport et al. | 2000 | 30 | Lors de la mise en place d'une gastrostomie | 26±19 | (1) IMC<18,5 (2) IMC<20 | (1) 17,8 (2) 27,4 |
| Mazzini et al. | 1995 | 31 | Lors de la mise en place d'une gastrostomie (26±11 mois depuis le diagnostic) | NM | IMC<20 | 53,0 |
| Desport et al. | 1999 | 55 | Pendant le suivi | 29±25 | IMC<18,5 | 16,4 |
| Worwood et al. | 1998 | 41 | NM | NM | (1) PCT, CMB, CB<5 ^{ème} percentile ; (2) IMC<20 | (1) 21,0 (2) 6,4 |

Legende : N : effectif d'étude ; NM : Non Mentionné ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; PCT : Pli Cutané Tricipital ; CMB : Circonférence Musculaire Brachiale ; CB : Circonférence Brachiale

14.1.4.4 Evolution de la composition corporelle : perte de masse maigre / gain ou stabilité de la masse grasse

Des modifications importantes de la composition corporelle ont été décrites chez les patients atteints de SLA avec au cours du temps une perte de masse maigre liée à l'atrophie musculaire et un gain modéré ou une stabilité de la masse grasse (Nau et al. 1995; Vaisman et al. 2009), table 7.

Nau et al., il y a 16 ans, ont évalué 12 patients atteints de SLA et 6 sujets contrôles évalués deux fois à six mois d'intervalle. Les sujets contrôles ne présentaient pas de variation significative de la composition corporelle sur cette période tandis que les sujets atteints de SLA présentaient une perte de poids globale de 1,45kg, due à une perte significative de masse maigre de $2,0 \pm 0,64$ kg ($p=0,002$), partiellement compensée par un gain

non statistiquement significatif de masse grasse de $0,55 \pm 0,26$ kg. Les auteurs ont ainsi conclu que les patients présentaient un « équilibre calorique malgré une perte de poids », après conversion des modifications corporelles en équivalents énergétiques (Nau et al. 1995).

De même Vaisman et al. ont montré qu'entre 2 mesures réalisées à six mois d'intervalle, le statut nutritionnel des patients était marqué par une réduction significative de masse maigre (de 39,8kg à 36,4kg) et une augmentation du pourcentage de masse grasse, passant de 34,9% à 37,1%, (modification non statistiquement significative) (Vaisman et al. 2009).

De telles modifications pourraient expliquer pourquoi Slowie et al. ont observé que les sujets masculins atteints de SLA ne présentaient pas de réduction de pli cutané tricipital, marqueur anthropométrique représentant la masse grasse (Slowie et al. 1983).

Table 7. Evolution de la composition corporelle des patients atteints de SLA.

| Auteur | Année | Evaluation | N | Moment d'évaluation | Délai moyen depuis les premiers symptômes (mois) | Poids (kg) | Méthode d'évaluation de la composition corporelle | Masse grasse (kg ou %) | Masse maigre (kg) |
|----------|-------|------------|----|------------------------------|--|--------------------|---|------------------------|--------------------|
| Nau | 1995 | T1 T2 | 12 | Pendant le suivi T1+6mois | 17,0±9,0 | variation -1,4±0,6 | Absorptiométrie | variation +0,5kg±0,3 | variation -2,0±0,6 |
| Vaissman | 2009 | T1 | 33 | Pendant le suivi | 23,4±13,9 | 65,4±11,0 | Absorptiométrie | 32,8%±9,4 | 41,9±7,2 |
| | | T1 | 10 | Pendant le suivi | 23,4±13,9 | 63,5±11,8 | | 34,9%±10,5 | 39,8±7,9 |
| | | T2 | 10 | T1+6mois | | 60,7±10,2* | | 37,1%±10,6* | 36,4±7,8† |
| Kanda | 1994 | T1 | 9 | Pendant le suivi | 44,4±26,4 | 44,6±10,7‡ | Absorptiométrie | 7,4kg±4,3‡\$ | 35,2±8,1‡ |
| Desport | 2005 | T1 | 18 | Pendant le suivi | NM | 66,8±11,4 | Absorptiométrie et bioimpédancemétrie (formule validée SLA) | | 44,4±9,8 |
| | | T2 | 18 | T1+10,1 | | | | | 39,4±7,5 |

Legende : N : effectif d'étude ; T1 : première évaluation ; T2 : seconde évaluation ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; NM : Non Mentionné.

* p>0,05 pour la comparaison entre T1 et T2 ; † p<0,05 pour la comparaison entre T1 et T2 ; ‡ p<0,01 par rapport à un groupe témoin (26 sujets, age moyen 24 ans) ; \$ exclusion de la masse osseuse

14.1.4.6 Altération du métabolisme lipidique

14.1.4.5 Angle de phase

La valeur normale d'angle de phase est proche de 7° (Selberg and Selberg 2002; Barbosa-Silva et al. 2005) chez le sujet sain. Ce marqueur est dans ce cas le reflet de la présence de grandes quantités de membranes cellulaires musculaires intègres. Ce marqueur est positivement corrélé avec la masse musculaire et l'IMC. La diminution de l'ADP avec l'augmentation de l'âge pourrait suggérer que l'ADP est un indicateur de santé générale et de fonction, et pas uniquement un indicateur de la composition ou du statut nutritionnel (Barbosa-Silva et al. 2005). Dans différents contextes (par exemple, en préopératoire (Barbosa-Silva et al. 2003), en cas d'hémodialyse (Maggiore et al. 1996; Mushnick et al. 2003)) ou dans différentes pathologies chroniques comme la cirrhose hépatique (Selberg and Selberg 2002), l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (Schwenk et al. 2000; Coors et al. 2001), les cancers (Toso et al. 2000; Gupta et al. 2004a; Gupta et al. 2004b; Gupta et al. 2008a; Gupta et al. 2008b; Gupta et al. 2009), l'ADP des patients est abaissé et a été proposé comme étant soit un indice de dénutrition ou un facteur pronostique de survie.

Un précédent travail mené chez des patients atteints de SLA avait identifié un angle de phase bas (valeur moyenne : 3,3° au temps T1 : 18±11 mois par rapport aux premiers signes), et une altération de ce marqueur entre 2 évaluations successives (T1 et T2) séparées de 6 mois (Desport et al. 2005b), (valeur moyenne : 2,7° au temps T2, $p < 0,001$).

Il serait utile de décrire sur une plus longue période l'évolution de ce marqueur depuis le stade du diagnostic jusqu'au stade terminal de la maladie. En outre, il serait intéressant de déterminer si l'angle de phase est associé avec le poids, l'IMC, la masse maigre, la capacité vitale forcée, l'état fonctionnel des patients. Ces éléments permettraient de déterminer si celui-ci peut avoir un intérêt en pratique clinique quotidienne.

Une altération du métabolisme lipidique a été décrite dans la SLA. Slowie et al. ont identifié une élévation du niveau de cholestérol total chez environ 20% des patients (Slowie et al. 1983). En France, Dupuis et al. (Dupuis et al. 2008) ont également montré que, par rapport à des sujets contrôles, le pourcentage de patients avec un ratio LDL/HDL cholestérol et un niveau de LDL cholestérol élevés, étaient respectivement de 45,4% vs 16,1% ($p < 0,0001$) et 48,9% vs 20,3% ($p < 0,0001$). Dans cette étude les niveaux de triglycérides n'étaient pas significativement différents entre malades et contrôles (25,9% vs 21,4% d'hypertriglycéridémie, respectivement). En revanche, dans une cohorte Allemande, l'hypertriglycéridémie a été identifiée chez 37,9% des patients SLA et le niveau moyen de LDL sériques était de 3,87 mmol/L (Dorst et al. 2010). Une étude comparable réalisée en Italie n'a pas montré de différence du profil lipidique entre 658 patients SLA et 658 sujets sains suggérant ainsi que les patients n'avaient pas d'hyperlipidémie (Chio et al. 2009a). Des différences interculturelles en termes d'habitudes hygiéno-diététiques pourraient être impliquées.

14.1.5 Marqueurs nutritionnels pronostiques de survie

Jusqu'à très récemment les études épidémiologiques ont considéré uniquement les relations entre la survie des patients et l'altération nutritionnelle au cours de la maladie.

La première étude traitant de ce sujet, parue en 1996, était une étude de corrélation qui a montré qu'il existait une corrélation positive entre l'IMC et l'intervalle de temps entre l'évaluation et le décès, sans indiquer toutefois une valeur pronostique (Kasarskis et al. 1996).

Dans l'étude de Stambler et al. en 1998, la perte de poids des patients était considérée comme variable explicative de la survie évaluée 9 mois après une première mesure réalisée au cours de la maladie. Malheureusement le manque de détails apportés sur ce point et sur les analyses

hypothèque la portée de ce travail (Stambler et al. 1998).

Dans une étude datant de 1999, la dénutrition ($IMC \leq 18,5$) au cours de la maladie (évaluation réalisée 29 ± 25 mois depuis les premiers symptômes) était indépendamment associée avec un Risque Relatif de décès de 7,4 (Intervalle de confiance à 95% (IC95%) : 1,7-32,1). Ce résultat était ajusté sur la capacité vitale forcée (seul autre facteur significativement associé avec la survie, $p < 0,0001$), le mode de début de la maladie, le délai diagnostique, la durée de traitement par Riluzole, l'âge lors du début de la maladie et la présence d'une gastrostomie (Desport et al. 1999). Il a également été montré que l'IMC évalué pendant le suivi (Desport et al. 2005b) ou lors de la mise en place d'une gastrostomie (Desport et al. 2000) était associé avec la survie. Pour Lo Coco et al., parmi les patients qui toléraient une ventilation non invasive, ceux qui avaient un $IMC > 21$ avaient une survie plus longue que les patients avec un IMC plus bas ($p = 0,0001$) (Lo Coco et al. 2006).

Dans leur article, Jawaid et al. ont comparé le temps de survie des patients en fonction de leur variation d'IMC sur la période de 2 ans depuis le diagnostic (Jawaid et al. 2010). En utilisant une analyse univariée uniquement, ils ont identifié une différence de survie entre les patients avec une perte d'IMC de plus de 1 unité ($n = 131$) par rapport aux patients avec un IMC stable ($n = 88$), $p = 0,02$. Il n'y avait pas de différence significative de survie entre les patients avec une perte d'IMC de plus de 1 unité et les patients avec un gain d'IMC de plus d'une unité ($n = 57$), $p = 0,43$.

A ce jour, l'intérêt pronostique de certains marqueurs nutritionnels tels que l'angle de phase n'a pas été envisagé dans la SLA. De plus, la question de la valeur pronostique de la composition corporelle des patients (masse maigre/masse grasse) reste entière. De telles informations seraient cependant très utiles dans les réflexions en cours concernant l'intérêt d'une renutrition précoce des patients atteints de SLA et des outils permettant d'en mesurer l'efficacité. L'étude de la composition corporelle et notamment de la masse

grasse est d'autant plus intéressante qu'il a été montré qu'une perturbation du métabolisme des lipides était bénéfique pour la survie des patients.

Une étude Française conduite chez 368 patients a en effet montré que le ratio LDL/HDL cholestérol mesuré lors du diagnostic était indépendamment associé avec la survie, le RR était de 1,35 (IC95% : 1,08-1,69) pour les patients avec un ratio bas par rapport aux patients avec un ratio élevé (Dupuis et al. 2008). Une autre étude portant sur 488 patients a également montré que des niveaux élevés de cholestérol et de triglycérides lors du diagnostic étaient associés avec une meilleure survie ($p < 0,05$) (Dorst et al. 2010). En revanche, il n'existait pas d'association entre la survie et les niveaux d'HDL, LDL et le ratio LDL/HDL (Dorst et al. 2010). Ce résultat est par ailleurs en accord avec celui de Chio et al. qui identifiaient une corrélation positive entre la capacité vitale forcée et le ratio LDL/HDL cholestérol mais ne mettaient pas en évidence d'association entre le niveau de LDL cholestérol évalué lors du diagnostic et la survie des patients (Chio et al. 2009a). De même, d'autres auteurs ne mettaient pas en évidence d'association significative entre le ratio LDL/HDL cholestérol et la survie des patients à l'issue d'analyses multivariées (Paganoni et al. 2011; Sutedja et al. 2011).

Ainsi avec le temps l'évaluation de la valeur pronostique des marqueurs nutritionnels sur la survie des patients a bénéficié (i) d'une amélioration des méthodes utilisées (corrélations puis analyses de survie ; analyses univariées seulement puis, de façon encore inconstantes, analyses multivariées) et (ii) d'une réduction progressive du délai écoulé entre la date de début de la maladie et la date d'évaluation des marqueurs nutritionnels. Toutefois, mis à part le bilan lipidique, aucun marqueur nutritionnel anthropométrique (poids, IMC, perte de poids, pli cutané tricipital, circonférence musculaire brachial) ou paraclinique (angle de phase) n'a été décrit lors du diagnostic ni étudié en tant que possible marqueur pronostique de survie des patients.

14.2 Travaux

14.2.1 Présentation article 4

Article 4 – Valeur pronostique de l’angle de phase sur la survie des patients atteints de SLA

Desport J.C., Marin B., Funalot B., Preux P.M., Couratier P. Phase angle is a prognostic factor for survival in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler. 2008 ;9 :273-8.

Impact Factor 2008 : 1,815

Afin d’améliorer la compréhension des modifications nutritionnelles et des compartiments corporels au cours de la SLA différentes méthodes d’examen clinique et paraclinique sont utilisées, parmi lesquelles la bioimpédancemétrie. Cette méthode permet d’estimer la masse grasse, la masse maigre et également l’angle de phase.

Chez les sujets sains, la valeur normale de l’angle de phase est proche de 7° (Selberg and Selberg 2002; Barbosa-Silva et al. 2005), tandis que dans différentes circonstances pathologiques, l’angle de phase est altéré. Il existe une association entre l’altération de l’angle de phase et une évolution plus rapide de la maladie et une survie plus courte en cas de cirrhose hépatique (Selberg and Selberg 2002), infection par le VIH (Coors et al. 2001), cancers (Gupta et al. 2004a; Gupta et al. 2004b; Gupta et al. 2008a; Gupta et al. 2008b; Gupta et al. 2009). Un premier travail mené chez des patients atteints de SLA avait également identifié (i) un angle de phase bas (valeur moyenne : 3,3° au temps T1 (18±11 mois par rapport aux premiers signes), et (ii) une altération de ce marqueur entre 2 évaluations successives (T1 et T2) séparées de 6 mois (Desport et al. 2005b).

Afin de combler les lacunes existantes sur la signification de l’angle de phase et de son intérêt pronostic, l’objectif principal de notre travail était (i) d’identifier les relations entre les marqueurs cliniques neurologiques, respiratoires, nutritionnels et l’ADP et (ii) déterminer la valeur pronostique sur la survie de l’angle de phase dans le cadre de la SLA.

Notre hypothèse était que l’angle de phase était associé à la progression de la maladie et qu’il s’agissait d’un facteur pronostique de survie indépendant des autres marqueurs nutritionnels. Les retombées de ce travail étaient la possibilité de mettre en évidence un

nouveau marqueur d'évolution de la maladie et marqueur pronostique de survie dans la SLA.

Ce travail a été réalisé à partir de données recueillies prospectivement dans la base Ictrals par le centre de compétence pour la prise en charge de la SLA au sein du service de Neurologie du CHU de Limoges. Les données cliniques ont été complétées par des données cliniques et paracliniques nutritionnelles collectées par le Pr Jean-Claude Desport au sein de l'Unité Fonctionnelle de Nutrition du service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de Limoges qui reçoit régulièrement en consultation des patients atteints de SLA.

Nous avons inclus dans cette étude les patients atteints de SLA de forme certaine et probable diagnostiqués et suivis au sein du centre SLA et disposant d'au moins une évaluation nutritionnelle au cours de leur maladie et pour lesquels les variables d'intérêt avaient été collectées (poids, taille, poids usuel, pli cutané tricipital, circonférence musculaire brachiale, masse grasse, masse maigre, angle de phase, volume extracellulaire/intracellulaire). Notre population d'étude était donc constituée de 168 patients.

14.2.2 Présentation Article 5

Article 5 – L'altération du statut nutritionnel lors du diagnostic est un facteur pronostique de survie des patients atteints de SLA

Marin B., Desport J.C., Kajeu P., Jesus P., Nicolaud B., Nicol M., Preux P.M., Couratier P. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010 Nov 19. Impact Factor 2010 : 4,791

L'examen de la littérature scientifique consacrée aux facteurs nutritionnels pronostiques de survie, nous a ainsi permis de mettre en évidence qu'aucun travail n'a à ce jour été consacré au lien éventuel entre état nutritionnel des patients lors du diagnostic et survie des patients. En outre, les travaux décrivant l'évolution des marqueurs nutritionnels dans la SLA étaient limités à une description de ceux-ci entre un temps de base (le plus souvent au cours de la maladie) puis 6 à 12 mois ensuite, et aucune étude n'avait décrit précisément l'évolution des marqueurs du diagnostic jusqu'au décès des patients.

L'objectif principal de notre travail était donc d'évaluer la valeur pronostique sur la survie des patients, de l'état nutritionnel au diagnostic, plus particulièrement la perte de poids par rapport au poids usuel. Nos objectifs secondaires étaient (i) de décrire l'évolution du statut nutritionnel des patients depuis la date de diagnostic jusqu'à la date de décès, (ii) d'évaluer la valeur pronostique sur la survie de l'état nutritionnel évalué au cours de la maladie.

Notre hypothèse principale était que, lors du diagnostic de la maladie, un certain nombre de patients présentent déjà une atteinte nutritionnelle modérée à sévère et que l'altération nutritionnelle précoce mise en évidence peut d'emblée constituer un facteur pronostique de survie.

La retombée principale de ce travail si notre hypothèse était confirmée serait une contribution à la production d'arguments en faveur de stratégies nutritionnelles précoces (par exemple dès le diagnostic) afin de réduire ou corriger la dégradation, et potentiellement améliorer la survie des patients.

Tout comme le précédent travail, ce travail a été réalisé à partir de données recueillies prospectivement dans la base Ictrals par le centre de compétence pour la prise en charge de la SLA du CHU de Limoges. Les données cliniques ont été complétées par des données cliniques et paracliniques nutritionnelles collectées au sein de l'Unité Fonctionnelle de Nutrition du service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de Limoges.

Nous avons inclus dans cette étude les patients atteints de SLA de forme certaine, probable et probable sur la base d'examen paracliniques, diagnostiqués et suivis au sein du centre SLA sur la période 1997-2007, disposant d'au moins deux évaluations nutritionnelles au cours de leur maladie et pour lesquels les variables d'intérêt avaient été collectées (poids, taille, poids usuel, pli cutané tricipital, circonférence musculaire brachiale, masse grasse, masse maigre, angle de phase, volume extracellulaire/intracellulaire). Notre population d'étude était donc constituée de 92 patients disposant d'un suivi nutritionnel de bonne qualité et compatible avec les objectifs de notre travail. Les conséquences de la constitution de notre population d'étude sont envisagées dans la discussion générale de notre thèse.

Après la valorisation de notre travail, l'équipe du centre SLA du CHU de Tours a publié une étude qui poursuivait des objectifs comparables (Limousin et al. 2010). L'article de Limousin et al. n'a donc pas pu être considéré et discuté dans notre article. Nous y confronterons ci-dessous les méthodes et résultats de nos travaux.

1 – Description de la perte de poids et d'indice de masse corporelle

Nos travaux ont contribué à la description de l'évolution du statut nutritionnel (poids, IMC, dénutrition) et de la composition corporelle entre le diagnostic et la dernière évaluation avant le décès.

Nous avons montré que lors du diagnostic, les patients présentent une réduction significative de leur poids et IMC par rapport au poids usuel ($p = 0,0001$ pour les deux indicateurs). Les patients présentaient une variation médiane de poids de $-2,29\%$ (IQR $-8,40 ; 0,50$) et la variation médiane d'IMC était de $-0,53$ (IQR $-2,44 ; 0,10$). Pendant le suivi, le statut nutritionnel s'est aggravé avec une perte médiane de poids de $-7,05\%$ (IQR $-14,36 ; -1,16$) et une perte médiane d'IMC de $-1,70$ (IQR $-3,62 ; -0,25$) à la dernière évaluation avant le décès.

Ce résultat est concordant avec celui de Limousin et al. (Limousin et al. 2010), qui a montré une variation de poids de $-3,93\%$ IC95% ($-2,36 ; -5,49$) lors du diagnostic par rapport au poids usuel et une variation de poids lors de la dernière consultation de $-8,94$ IC95% ($-6,45 ; 11,43$), ($n=63$).

2 – Description de la dénutrition

Notre étude et celle de Limousin et al. ont également présenté la prévalence de dénutrition pour les patients atteints de SLA. Nos résultats identifiaient une augmentation non statistiquement significative de la dénutrition, passant de 9% (date de diagnostic) à 15% (avant le décès), $p=0,058$ en utilisant la catégorisation d'IMC. Limousin et al. rapportaient les chiffres suivants : 0% (date de diagnostic) et 14,4% (avant le décès). Dans cette étude, la dénutrition évoluait de 21 à 48% lorsque l'on utilisait pour la définir une perte de poids de plus de 10% (Limousin et al. 2010).

3 – Disponibilité de données bioimpédancemétriques et intérêts

Nous avons été en mesure de décrire l'évolution de la composition corporelle et de l'angle de phase entre le diagnostic et le décès des patients (masse maigre, masse grasse). Ces marqueurs paracliniques ont également été considérés dans nos travaux comme variables pronostiques. Ces éléments n'ont pas pu être étudiés par l'étude réalisée au sein du centre SLA de Tours, en l'absence de données bioimpédancemétriques.

4 – Evaluation des marqueurs nutritionnels pronostiques de survie

En terme de recherche pronostique, l'identification de l'association entre la survie et différents marqueurs nutritionnels mesurés au cours de la maladie était une première étape importante. Nous avons ainsi confirmé les résultats précédemment obtenus concernant l'association entre la perte de poids, la perte d'IMC, la dénutrition, la catégorie d'IMC au cours du suivi et la survie des patients ; un état altéré étant associé avec une survie plus courte. Toutefois, il était très utile à ce stade de la recherche de savoir si le statut nutritionnel au diagnostic pouvait également être considéré comme un facteur pronostique indépendant de survie.

Dans nos travaux, nous avons montré dans une cohorte de 92 patients, que la perte de poids lors du diagnostic est d'emblée un facteur indépendamment associé avec la survie. Nos modèles multivariés initiaux renaient comme variables d'ajustement : l'âge, le sexe, la forme bulbaire initiale, de délai diagnostic, la progression de la maladie (ALS FRS, MMT, FVC). Ceux-ci étaient simplifiés selon la méthode pas à pas descendante. Nous avons ainsi mis en évidence qu'une perte de poids de 5% et plus au diagnostic (par rapport au poids usuel) était associée avec une augmentation d'un facteur 2 du risque de décès ($RR=1,92$ 95% CI 1,15 to 3,18). Les résultats étaient convergents quand la perte

de poids et la perte d'IMC étaient utilisées comme des variables quantitatives. Chaque perte de 5% de poids et chaque perte d'unité de BMI était associée avec une augmentation de 31% et 23% du risque de décès, respectivement. La dénutrition, la masse maigre et masse grasse (évaluées lors du diagnostic, par bioimpédancemétrie ou mesures anthropométriques) n'étaient pas associées avec la survie des patients.

Ce résultat peut être comparé dans une certaine mesure avec celui de Limousin et al. qui ont montré que la durée moyenne de survie (comparaison de moyenne) était significativement plus courte dans le sous-groupe de patients avec une perte de poids excédant 10% lors du diagnostic (par rapport au poids estimé 2 ans avant le diagnostic) (n=13) par rapport aux autres patients. Toutefois, seules des analyses univariées du type comparaisons de moyennes de survie (test de Mann-Whitney) ont été réalisées dans ce travail.

Outre la possibilité que ces résultats soient entachés d'un biais de sélection, puisque issus d'un centre de compétence (nous discuterons ce point pour nos travaux dans la discussion générale de notre thèse), les résultats sont ainsi confrontés à la possibilité de biais de confusion par l'absence de prise en compte de variables pronostiques importantes telles que la capacité vitale forcée et l'âge. En conséquence, la portée de ces résultats est individuellement limitée mais puisqu'en accord avec les autres données disponibles, indirectement renforcée.

15 Discussion générale et perspectives

Synthèse des principaux résultats

Article 1 : l'incidence brute de la SLA en Limousin pour la période 1997-2007 est de 2,5/100 000 PA. L'incidence âge-standardisée sur la population Française de 1999 est de 2,0/100 000 PA (IC95% 1,8-2,3) globalement et de 4,4/100 000 PA (IC95% 3,6-5,2) pour le groupe d'âge 45-74 ans, ce qui est en cohérence avec les données publiées par les registres Européens de la SLA. L'âge au diagnostic est élevé : 69,4 ans et le pic d'incidence identifié pour la tranche d'âge 75-85 ans.

Article 2 : Trois agrégats spatio-temporels de SLA ont été identifiés en Limousin : un agrégat « Ouest » (au Sud de Saint Junien), un agrégat « Sud » (au Nord Ouest de Brive), un agrégat « Centre » (au Nord Est de Limoges). En ce qui concerne les activités et industries qui interagissent avec l'incidence de la SLA, nous avons identifié que les communes au sein desquelles sont présentes des industries de fabrication de papier et de carton sont associées avec un rapport standardisé d'incidence significativement supérieur à 1 (RIS : 1,28, IC95% 1,01-1,60). Les activités et entreprises de nettoyage et/ou de vidange présentent un RIS à la limite de la significativité (RIS : 1,39, IC95% 1,00-1,87). Les activités de traitement des eaux usées du Bassin Loire Bretagne avec un équivalent habitant supérieur à 500 présentent également un RIS significativement supérieur à 1 (RIS : 1,25, IC95% 1,01-1,54).

Article 3 : les données de mortalité sont utiles pour une étude descriptive de l'incidence de la SLA mais sont exposées à certains biais qui peuvent être réduits/maitrisés par l'application de critères de bonne pratique épidémiologique qui sont des exigences méthodologiques nécessaires à la validité des données produites. L'examen de 29 articles a identifié que seules 3 études respectaient ces critères. Les données de mortalité constituent en outre une source pertinente pour un registre de morbidité.

Article 4 : l'angle de phase mesuré par bioimpédancemétrie est significativement réduit en cas de SLA, et plus encore en cas de dénutrition associée. L'angle de phase est positivement corrélé au testing musculaire, à la capacité vitale forcée, et à la quantité de masse maigre, et négativement corrélé à l'âge et au délai entre les premiers signes et le moment d'évaluation. L'angle de phase est significativement et indépendamment associé à la survie des patients atteints de SLA, avec une médiane de survie plus longue pour les sujets avec un angle de phase supérieur ou égal à 2,5° par rapport aux patients avec un angle de phase inférieur à ce seuil.

Article 5 : Entre la date de diagnostic de SLA et le décès des patients, l'évolution de leur statut nutritionnel est marquée par une réduction significative du poids, de l'IMC, de la masse maigre et par un gain modéré de masse grasse. La perte de poids (par rapport au poids usuel) mesurée lors du diagnostic est significativement associée à la survie. On identifiait une augmentation significative de 30% du risque de décès par perte de 5% du poids usuel. La médiane de survie des patients présentant une perte de poids usuel de 5% ou plus était de 20,6 mois, tandis qu'elle était de 29,0 mois pour les sujets présentant une perte de moins de 5% du poids usuel ($p=0,01$). Au cours du suivi la perte de poids était également significativement associée avec la survie des patients, de même que la dénutrition qui était également un facteur pronostique défavorable. Une quantité de masse grasse plus importante était significativement associée avec une survie prolongée ($p=0,02$).

15.1 Exhaustivité et représentativité de nos échantillons d'étude

Notre travail de thèse a été fondé sur les données hospitalières issues d'un centre de compétence (centre expert) pour la prise en charge de la SLA. La question de l'exhaustivité du recrutement des patients de la région Limousin doit ainsi être examinée. Concernant nos travaux analytiques, doivent aussi être envisagées les questions de la représentativité de nos échantillons d'étude au regard de la population générale des patients atteints de SLA et donc de la généralisation possible des résultats.

Le biais de sélection lié à l'utilisation de données hospitalières et ses conséquences ont été décrits dans l'étude épidémiologique de la SLA, plus particulièrement en ce qui concerne les caractéristiques des patients et de leur évolution (Lee et al. 1995; Traynor et al. 2003; Logroscino et al. 2008).

Un recrutement purement hospitalier de patients atteints de SLA, s'il n'est pas exhaustif concernant une zone géographique, conduit à une sous-estimation de l'incidence calculée sur cette zone. Dans ce cas, la recherche d'agrégats spatiaux de SLA est également soumise à un risque d'erreur. Les agrégats étant identifiés sur la base de Rapports Standardisés d'Incidence dont le calcul repose sur une incidence moyenne calculée sur la région, la non identification de cas de SLA peut avoir pour conséquence l'absence de mise en évidence de clusters ou l'identification à tort d'une zone d'agrégats.

Ainsi, nos travaux réalisés dans le champ de l'épidémiologie descriptive (incidence) et géoépidémiologique pourraient être soumis à un biais de sélection dans la constitution de notre population d'étude en raison :

(i) d'un sous-diagnostic possible pour une pathologie dont le pic d'incidence survient entre 65 et 75 ans (erreur systématique entachant également les registres de population). Il n'est pas possible d'estimer à ce jour si en pratique, il existe en Limousin un sous-diagnostic de SLA et quelle en est l'importance. Nous avons toutefois identifié que nous pouvions attendre en théorie plus de patients de Creuse que le nombre ayant eu recours au centre de compétence (17,5% vs 10,5%, données ne prenant pas en compte l'âge de la population). Ceci peut être pour partie lié à un sous-diagnostic de SLA dans cette zone très rurale avec une population âgée.

(ii) d'une fuite intra-filière et extra-régionale pour les patients Limousins ayant recours à un autre centre SLA Français. Les deux centres SLA Français dont on peut penser qu'ils constitueraient un centre de recours pour les patients Limousins sont le centre de la Pitié

Salpêtrière à Paris et le centre de Clermont-Ferrand. En pratique, les patients Limousins qui ont recours au centre SLA de Paris sont systématiquement ré-adressés au centre de Limoges. Nous avons également sollicité le centre de Clermont-Ferrand qui nous a indiqué avoir suivi sur la période 2002 – 2007, 7 patients du Limousin (dont 5 Creusois). Cette source d'erreur reste donc probablement limitée.

(iii) d'une fuite extra-filière pour les patients refusant leur prise en charge au sein d'un centre multidisciplinaire et suivis en région ou hors région par un neurologue libéral par exemple.

La possibilité d'une fuite intra-filière ou extra-filière peut être supportée par le résultat de l'étude d'incidence en Limousin sur la période 1994-1995 (Preux et al. 2000) qui au moyen de multiples sources d'identification des cas a identifié une incidence redressée brute et âge standardisée sur la population Française de 4,9 et 3,8/100 000 PA, c'est-à-dire plus importante que l'incidence brute et âge standardisée déterminées pour 1997-2007 (2,5 et 2,0/100 000 PA, respectivement). Toutefois, un tel résultat obtenu sur 2 années (1994-1995) pourrait aussi également être expliqué par une variation aléatoire de l'incidence de la SLA d'autant plus sensible que le nombre de cas attendus est faible. Au cours de la période 1997-2007, les années 2005 et 2006 présentaient par exemple des incidences brutes élevées légitimant cette précédente remarque (4,00 et 4,14/100 000 PA respectivement).

Cette question peut également être discutée sur la base des éléments complémentaires fournis par Gordon et al. dans leur récente publication (Gordon et al. 2011).

Toutefois dans un premier temps nous présenterons les caractéristiques principales de ce travail réalisé sur des données de mortalité Françaises, issues des certificats de décès et qui couvre la période 1968-2007. L'analyse principale menée par les auteurs était une analyse Age-Période-Cohorte. Les données concernant les décès liés à la SLA en France (en cause primaire ou secondaire sur le certificat de décès) étaient transmises par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC).

Globalement, un taux de mortalité de 1,74/100 000 PA était identifié et le résultat principal de ce travail était la mise en évidence d'une augmentation significative des taux de mortalité liés à la SLA entre 1968 et 2007, cette augmentation pouvant être expliquée par un effet cohorte. Le Risque Relatif de décès augmentait de manière significative pour les sujets nés entre 1880 et 1920. Les sujets nés en 1893 avaient 69% (IC95% 66-71%) moins de risque de décéder de SLA que ceux nés en 1923, indépendamment de leur âge lors du décès. L'augmentation était également significative entre 1920 et 1960. La présence d'un effet cohorte significatif suggère l'implication d'un changement dans les

expositions environnementales. L'exposition aux facteurs environnementaux liés à la survenue de la SLA aurait augmenté au cours du siècle dernier, serait plus fréquente chez les hommes, deviendrait plus fréquente chez les femmes au fil du temps. La force de cette étude est qu'elle repose sur un large échantillon (38 863 décès), sur une longue période (40 ans). En outre, la population à risque est précisément définie, les codes de la CIM 8, 9 et 10 sont en cohérence et les causes de décès primaires et secondaires ont été examinées. Ceci rejoint les éléments discutés dans le cadre de notre article relatif à l'examen de la qualité des données de mortalité de la SLA (article 3 de notre Thèse). L'article de Gordon et al. n'a pas pu y être intégré en raison de sa publication postérieure à notre propre article.

Les données complémentaires fournies par Gordon et al. concernent le Limousin et la période 1997-2007, ce qui permet une comparaison directe des données de mortalité et d'incidence pour cette période.

Gordon et al. rapportent ainsi 264 décès en Limousin (1997-2007), soit un taux brut de mortalité de 3,32/100 000 PA qui doit être comparé à la donnée d'incidence brute de 2,5/100 000 PA (201 cas incidents identifiés). Le taux de mortalité pour la tranche d'âge 45-74 ans était de 5,18/100 000 PA vs un taux d'incidence spécifique de 4,7/100 000 PA. Ces éléments sont donc en faveur d'une sous-estimation de l'incidence décrite en Limousin dans nos travaux (article 1 de notre Thèse). Toutefois, comme le notent les auteurs, la France manque d'éléments d'information en lien avec la validité des données des certificats de décès liés à la SLA. En particulier, la valeur prédictive positive des certificats de décès n'est pas connue. Cette dernière variait pour le Japon, l'Ecosse et les Etats-Unis entre 72% et 90% (Kondo and Tsubaki 1977; Kurtzke and Beebe 1980; Chancellor et al. 1993) indiquant donc dans ces cas la possibilité d'une sur-estimation de la mortalité liée à la SLA. Cette lacune dans les connaissances actuelles sera abordée dans nos perspectives.

En plus des précédents éléments, différents arguments organisationnels et épidémiologiques qui, combinés, constituent un faisceau d'éléments nous permettent d'argumenter une bonne exhaustivité du centre SLA de Limoges au regard des patients SLA du Limousin :

(i) Le centre présente une importante antériorité puisqu'il existe depuis le début des années 1990 (soit 13 ans avant la création des centres experts) et qu'il a été progressivement structuré.

Sur la période 1994-1995, Preux et al. ont montré que cette exhaustivité était déjà de 57,1% (pour une exhaustivité des 3 sources d'identification des cas estimée à 65,7% (après adjonction des données des neurologues et des établissements de santé régionaux

et des départements limitrophes) (Preux et al. 2000). La structuration s'est poursuivie pour aboutir en 1997 à une configuration proche de celle présentée aujourd'hui, et qui a permis d'obtenir sa reconnaissance en tant que centre de compétence en 2003.

(ii) Le centre SLA du Limousin est bien inséré régionalement dans l'offre de soins et connu par les différents professionnels des secteurs sanitaire, médico-social et social impliqués dans la prise en charge des patients SLA. Son bassin de recrutement n'est pas concurrencé par l'une des 17 autres structures du même type, réparties sur 15 autres régions Françaises.

(iii) L'incidence en Limousin est cohérente avec les données d'incidence issues des registres de population. Pour le groupe d'âge 45-74 ans, groupe pour lequel la validité du diagnostic est la meilleure, l'incidence de la SLA en Limousin âge-standardisée sur la population des Etats-Unis de 2000 était de 4,2/100 000 PA (IC95% : 3,4-4,9) ; pour les registres Européens cette donnée était comprise entre 3,8 et 5,7.

(iv) Le sex-ratio de 1,05 est en cohérence avec les données les plus récentes des registres européens. Une perspective temporelle a en effet révélé que le sex-ratio en faveur d'une prédominance masculine qui avait été décrit dans les années 1980-90 était en grande partie expliqué par un défaut de diagnostic des cas féminins.

(v) Un profil de répartition entre les formes bulbaires / et les formes spinales (33% et 67% respectivement) cohérent avec les descriptions issues de registres et qui ne permet pas d'accréditer l'hypothèse d'un recrutement de patients ayant des facteurs pronostiques plus favorables.

(vi) La survie globale des patients SLA du Limousin diagnostiqués entre 1997-2007 était de 18,2 mois (IC95% : 15,0-21,8), soit une médiane de survie globale cohérente avec les données des registres de population : 16 mois à 20 mois (Chio et al. 2002; del Aguila et al. 2003; Sorenson et al. 2007b; Zoccolella et al. 2008a).

Les travaux qui sont proposés dans le cadre de nos perspectives nous permettront d'évaluer plus précisément si nos données sont entachées d'un biais dans l'estimation de l'incidence, dans l'identification des clusters et des interactions spatiales entre ceux-ci et des objets géographiques.

Dans le cadre des études épidémiologiques de la SLA un recrutement issu d'un centre de référence peut aboutir à l'inclusion de patients dont le profil est spécifique : patients plus

jeunes, avec une expression initiale de la maladie moins grave et une durée de maladie plus longue que celle qui est décrite par les registres de population. Ceci a été illustré par Sorenson et al. au travers du délai de prise en charge plus long pour les patients ayant recours à un centre de référence par rapport aux patients d'un bassin régional s'adressant à la structure dont ils étaient « captifs » (Sorenson et al. 2007b). Le délai plus long pour les patients s'adressant au centre de référence éliminait, du fait d'une sélection par les fragiles, les patients les plus gravement atteints de la file active de ce centre.

Les données du centre de Limoges nous permettent également d'illustrer ce fait. Les patients du Limousin présentaient une survie médiane de 18 mois (IC95% 15,0-21,8) (n=201 sur 1997-2007), tandis que la survie médiane des patients extrarégionaux sur la même période (n=185) était significativement plus longue : 23,1 mois (IC95% 17,9-30,4), Figure 4, (p=0,01, test du Log Rank).

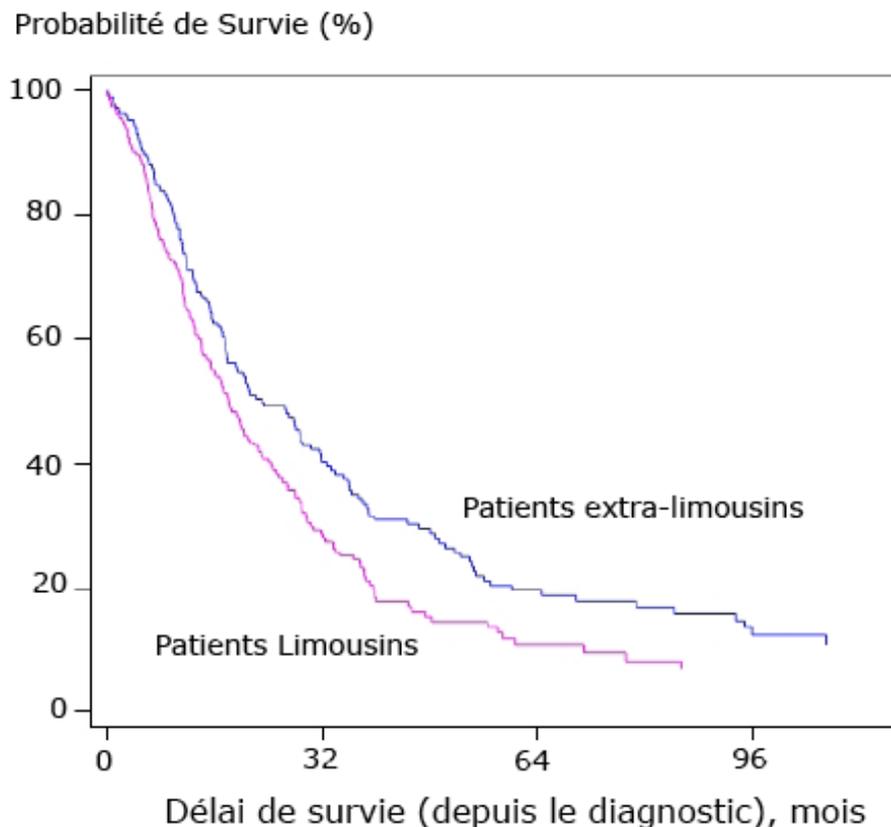


Figure 4. Fonction de survie des patients diagnostiqués au centre SLA de Limoges en fonction de leur zone de résidence.

La comparaison des caractéristiques principales des patients en fonction de leur zone de résidence (Table 8) met en lumière un âge plus jeune, une proportion de formes bulbaires plus faible pour les patients extra-Limousins ainsi qu'une proportion de formes certaines de la maladie plus faible. Il n'y avait pas de différence pertinente cliniquement

en termes d'état fonctionnel entre les patients Limousins et extra-Limousins. Il n'y avait pas de différence de délai diagnostique entre les patients en fonction de leur zone de résidence.

Table 8. Comparabilité des patients Limousins et extra-Limousins diagnostiqués au centre SLA de Limoges, 1997-2007.

| | Limousins (n=201) | Extra- Limousins (n=185) | p* | Inclus etude nutritionnelle II (n=92) |
|--|-----------------------|--------------------------------|---------|---|
| Sexe masculin (%) | 52,2 | 59,5 | 0,15 | 50,0 |
| Forme bulbaire (%) | 33,8 | 24,3 | 0,04 | 46,7 |
| Critère Airlie House initial (%) | | | 0,049 | |
| Certain | 18,4 | 9,6 | | 8,7 |
| Probable et Probable + lab | 51,7 | 58,2 | | 60,9 |
| Possible | 29,9 | 32,2 | | 30,4 |
| Age au diagnostic (médiane, IQR) | 68,5 (60,8 - 75,6) | 63,4 (55,4 - 70,7) | <0,0001 | 65,6 (56,4 - 73,3) |
| Testing Musculaire /150 (médiane, IQR) | 130,0 (114,0 - 142,0) | 128,0 (112,5 - 143,0) | 0,96 | 135,0 (125,0 - 144,5) |
| ALS FRS /40 (médiane, IQR) | 32,0 (27,0 - 35,0) | 32,0 (27,0 - 35,0) | 0,70 | 33,0 (30,0 - 36,0) |
| Délai diagnostic (médiane, IQR) | 8,1 (5,6 - 13,7) | 8,0 (5,0 - 12,8) | 0,16 | 7,9 (6,0 - 12,2) |

Probable + Lab : SLA probable sur la base de l'examen paraclinique ; IQR : Intervalle Interquartile

* test du Chi2, Fisher ou Test de Mann Whitney

L'impact pratique d'un recrutement hospitalier sur la recherche de facteurs pronostiques de survie au travers d'études de cohortes hospitalières doit également être considéré. Nos travaux ayant pour objet de décrire l'évolution nutritionnelle des patients et l'association entre ces facteurs nutritionnels et la survie inclus de patients Limousins et extra-Limousins. Ceci nous expose donc à la constitution d'un échantillon de patients aux caractéristiques plus favorables globalement.

Toutefois, cet élément de discussion n'est pas suffisant car, par définition, nous avons recruté des patients bénéficiant de consultations nutritionnelles rapprochées. Le suivi nutritionnel des patients fait partie des recommandations de pratique Françaises, Européennes et Américaines, mais tous les patients n'acceptent pas de suivre ces consultations nutritionnelles de façon régulière. Comme toutes les études publiées sur ce sujet à ce jour, les patients inclus dans nos études sont ainsi auto-sélectionnés sur le fait d'adhérer à un suivi nutritionnel régulier. Selon cette perspective on peut imaginer que la population d'étude soit constituée de patients qui sont plus conscients de ce problème et dont l'état global est plus altéré, par exemple avec une atteinte initiale plus importante.

Ce dernier point n'est pas accrédité pour les aspects fonctionnels globaux (ALS FRS et testing musculaire) des patients inclus dans notre second travail sur les aspects nutritionnels (article 5), dont les caractéristiques sont comparables aux patients Limousins. Toutefois, l'échantillon d'étude de l'article 5 était constitué d'une proportion de patients avec atteinte bulbaire plus importante que pour les cas incidents globalement (48% vs 33%), qui peuvent donc être plus exposés à une dégradation nutritionnelle plus rapide en raison des troubles de déglutition.

Il convient de savoir si un recrutement de patients potentiellement plus à risque d'atteinte nutritionnelle a pu impacter sur la mise en évidence de facteurs pronostiques. On peut par exemple faire l'hypothèse qu'un recrutement de sujets plus à risque d'atteinte nutritionnelle a pu entraîner une minimisation des risques de décès associés avec la perte de poids initial qui a été mise en évidence en tant que résultat principal de notre article 5.

15.2 Perspectives en épidémiologie descriptive et géoépidémiologie

15.2.1 Enregistrement continu et exhaustif des cas de SLA

Suite aux discussions précédentes relatives à la nature même des données utilisées (issues d'un centre de compétence), un axe d'amélioration important repose donc sur le recours à des sources multiples d'identification des cas au travers de la mise en place d'une structure d'enregistrement continu et exhaustif des cas de SLA en région. Cette étude de « faisabilité d'enregistrement continu et exhaustif des cas incidents de Sclérose Latérale Amyotrophique en région Limousin » constitue l'une des perspectives de nos travaux. Le synopsis est présenté en Annexe 1.1.

Notre objectif sera de tester la faisabilité du recueil exhaustif et continu de tous les cas de SLA domiciliés dans les trois départements de la région Limousin de façon rétrospective (pour la période 2000-2011) et prospective à partir de l'année 2011.

Les autorisations du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) n° 10.487bis et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) n°911038 ont été obtenues en janvier 2011 et juin 2011 respectivement. Nous testerons la faisabilité de sa mise en place, pour la région Limousin dans un premier temps.

15.2.1.1 Zone géographique

La zone géographique couverte par l'étude de faisabilité sera la région Limousin regroupant les départements de la Haute Vienne (87), de la Corrèze (19), de la Creuse (23). La taille de la population régionale était estimée pour 2007 à 759 414 habitants (Insee 2007).

15.2.1.2 Cas incident

Un cas incident de Sclérose Latérale Amyotrophique correspondra à tout patient présentant un diagnostic clinique de SLA réalisé durant les différentes années étudiées et résidant dans l'un des trois départements de la région Limousin.

Le diagnostic clinique de SLA reposera sur la classification de Airlie House (Brooks et al. 2000). Les cas dits de forme « certaine », « probable », « probable avec éléments de paraclinique » et « possible » selon cette classification seront inclus dans l'étude de faisabilité.

15.2.1.3 Sources d'indentification des cas

Les sources principales nécessaires à la réalisation de cette étude seront les données nominatives issues :

a - Des centres experts SLA (centres de compétence)

En 2003, le ministère de la santé a instauré 17 centres experts SLA reconnus pour la prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de cette pathologie (à ce jour il existe 18 centres).

Le Pr Couratier est coordonnateur du centre expert SLA du Limousin, nous disposerons de la liste nominative des patients suivis dans ce centre. Nous solliciterons également la coordination nationale des centres SLA afin de pouvoir disposer des données nominatives relatives aux patients domiciliés en Limousin et qui seraient suivis par d'autres centres SLA.

b - Des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)

Les données PMSI des établissements de soins régionaux et limitrophes de la région limousin seront sollicitées afin d'identifier les patients hospitalisés pour Sclérose Latérale Amyotrophique (Résumé de Sortie Standardisé (RSS) contenant le diagnostic de Sclérose Latérale Amyotrophique).

c - Des données des caisses d'assurance maladie - Affection de Longue Durée (ALD) 9

Les données concernant les patients présentant une ALD 9 (correspondant à la SLA) seront sollicitées auprès des caisses d'assurance maladie (régime général, régime des indépendants, Mutualité Sociale Agricole (MSA), les fonctionnaires, la SNCF ; ces 5 régimes regroupent 97 % des assurés) de la région Limousin et des régions limitrophes.

d - Des données des caisses d'assurance maladie – Remboursement de médicament

Les données relatives au remboursement du médicament « Riluzole » (médicament d'indication systématique et uniquement prescrit dans le cadre de la Sclérose Latérale Amyotrophique) seront sollicitées auprès des caisses d'assurance maladie (régime général, régime des indépendants, MSA, les fonctionnaires, la SNCF) de la région Limousin et des régions limitrophes.

Les données secondaires qui seront sollicitées seront issues :

- Des praticiens hospitaliers ou libéraux (neurologues, nutritionnistes, pneumologues, ORL, rhumatologues) impliqués dans la prise en charge de la SLA.
- Des associations de patients atteints de SLA.
- Les certificats de décès comprenant la mention de maladie du motoneurone en diagnostic principal ou secondaire (code CIM 10 : G12.2).

15.2.1.4 Informations nécessaires

Les différentes informations nécessaires au bon fonctionnement de cette étude sont les suivantes :

a - Données démographiques nominatives

Il s'agira des nom, prénoms, nom de jeune fille, date de naissance, sexe, adresse complète du lieu de résidence, code postal et code de commune, commune de naissance, source de notification, date de décès éventuel.

Ces données sont nécessaires pour éviter la saisie de doublons étant donné la multiplicité des sources pour obtenir l'exhaustivité des données. Ces informations seront essentielles à la bonne qualité des données pour que chaque nouveau cas de SLA soit un cas unique. Le lieu de naissance sera enregistré et est indispensable pour solliciter auprès des communes de naissance le statut vivant ou décédé des patients enregistrés dans cette base de données, ceci permettra donc la réalisation d'analyse de survie.

Un critère de qualité pour un registre de morbidité est le nombre de notifications par cas. Ainsi, pour chaque cas, le nombre de notification par les différentes sources sera comptabilisé.

b - Données médicales

Il s'agira pour les données issues des caisses d'assurance maladie de la date de début de la prise en charge dans le cadre de l'ALD 9 ou de remboursement du médicament traceur, des données d'identification du médecin traitant.

Il s'agira, en fonction des informations disponibles dans les différentes sources (notamment service clinique ou praticien) de la classification de Airlie House au diagnostic, du site du début de la maladie, de la date de diagnostic, de la date des premiers symptômes, de la présence de signes atypiques, du poids de forme avant la maladie, des examens complémentaires réalisés pour établir le diagnostic de la Sclérose Latérale Amyotrophique, ainsi que des données initiales et au cours du suivi du testing musculaire, de l'échelle ALS-FRS, de la capacité vitale forcée.

La date de décès des patients sera également collectée après contact des communes de naissance.

Ces données médicales permettront la réalisation d'études descriptives (présentation du phénotype de la maladie lors du diagnostic) et analytiques (identification des variables pronostiques) dans le cadre d'une cohorte exhaustive de patients atteints de SLA.

Cette étude de faisabilité nécessitera une organisation appropriée et un travail important qui peut sembler démesuré au regard de la population couverte. Toutefois, nous souhaitons vérifier la faisabilité de cette mise en place pour ensuite proposer, si celle-ci est vérifiée, son extension à d'autres centres et à terme, solliciter un soutien du Comité National des Registres. Notre ambition serait d'évoluer vers un registre interrégional voire national afin de contribuer en France à la mise en place d'un cadre favorable pour la réalisation d'études épidémiologiques de la SLA en France plus larges et reposant sur une population exhaustive.

15.2.1.5 Intérêt

L'intérêt d'une telle structure sera triple :

(i) Permettre une production de données d'incidence de qualité et une vérification de son exhaustivité. Ce dernier point impliquerait l'utilisation de la méthode de capture-recapture (Hook and Regal 1995) présentant en outre l'intérêt de pouvoir estimer une incidence redressée (corrigée d'un défaut d'exhaustivité) le cas échéant.

Une étude de la validité des données relatives aux certificats de décès pourra également être basée sur ce registre.

(ii) Permettre une mise en place d'études descriptives et analytiques indemnes du biais de sélection lié aux centres de référence.

(iii) Permettre la mise en place d'études géoépidémiologiques sur la base de données dont l'exhaustivité est certaine pour la recherche de zones d'agrégats et des facteurs associés à la maladie à petite et grande échelle.

En l'absence de registre de population, l'estimation de l'incidence de la SLA au travers de l'étude de la mortalité liée à la SLA et déclarée comme telle dans le cadre des certificats de décès est perçue comme une approche pratique. Toutefois, il semble difficile de se satisfaire d'une seule requête des données de mortalité liée à la SLA. Notre travail a permis d'insister sur le fait qu'au-delà d'une approche confortable, il fallait que la méthodologie utilisée soit valide.

Il ressort de notre examen de 29 études analysées que la grande majorité des publications (90%) ne suivent pas des critères de bonne pratique épidémiologique tels qu'une définition claire de la population à risque, la vérification de la validité des données issues de certificats de décès, l'utilisation des causes de décès primaire et secondaire, la cohérence des codes de la CIM, la discussion des aspects d'inégalité d'accès entre régions géographiques et ethnies.

L'intérêt de ces critères est confirmé par le fait que 2 études sur les 3 suivant ces recommandations présentaient des taux de mortalité en cohérence avec les données d'incidence (la troisième étude n'ayant pas de comparatif disponible à type de données d'incidence).

En pratique dans le cadre de notre étude de faisabilité d'un registre de SLA, nous solliciterons la transmission (i) des certificats de décès des patients identifiés dans le registre et (ii) des patients pour lesquels le certificat de décès contient l'information d'une maladie du motoneurone. Cela nous permettra à la fois de mettre à jour le statut des patients atteints de SLA et de réaliser une étude de validité (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive) des certificats de décès comportant l'information d'une maladie du motoneurone.

15.2.2 Perspectives géoépidémiologiques

Nos travaux ont permis de mettre en évidence 3 clusters régionaux de SLA. En outre, il existait une interaction spatiale entre ces clusters et les industries du papier et du carton ainsi que les activités de stockage de déchets. Dans le cadre de notre travail géoépidémiologique, nous avons pris en compte près de 50 activités différentes. La multiplication des calculs réalisés (RIS et intervalle de confiance à 95%) a pu nous conduire à une identification à tort d'une association. Dans le cadre des prochains travaux qui seront réalisés, nous prendrons en compte ce point en calculant des

intervalles de confiance pour lesquels le risque alpha sera corrigé en fonction du nombre d'hypothèses testées.

Nos résultats nous orientent vers le stockage de substances chimiques. En outre, la question de l'eau est évoquée par nos résultats car les industries du papier et du carton utilisent beaucoup d'eau en combinaison avec des produits chimiques et cette eau est chauffée. Ces éléments nous font évoquer la possibilité du rôle de cyanobactéries productrices de L-BMMA. A ce jour, ces éléments sont spéculatifs parce que nous ne savons pas si des cyanobactéries sont présentes dans ces zones, si elles produisent de la BMMA, ni si les sujets sont exposés à cette toxine.

15.2.2.1 Le projet « BMMA-LIM »

Afin de clarifier ces éléments nous avons déposé à l'appel d'offre 2011 de l'Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone, le projet BMMA-LIM : « Etude en Limousin du lien possible entre Sclérose Latérale Amyotrophique et la cyanotoxine L-BMMA ». Ce projet pour lequel nous sommes le responsable a été accepté à cet appel d'offre. Le synopsis est présenté en Annexe 1.2. La proposition de ce projet a été rendue possible par nos travaux antérieurs et notre collaboration forte avec le laboratoire GEOLAB (Laboratoire de Géographie Physique et Environnementale, UMR CNRS 6042) ainsi que notre implication conjointe, dès 2009 dans un réseau pour « une méthodologie coordonnée d'investigation de cluster de SLA » qui a été soutenu par l'Inserm dans le cadre de l'appel d'offre « Réseau de recherche clinique et en santé des populations » en 2009.

Ce réseau, maintenu depuis lors, rassemble des neurologues, des spécialistes de la santé environnementale, des épidémiologistes, géomaticiens, spécialistes des cyanobactéries et de leurs toxines. Il s'agissait de rassembler des unités multidisciplinaires pour définir une méthodologie commune pour identifier et investiguer les facteurs de risque environnementaux en prenant en compte les hypothèses actuelles et nouvelles, notamment en identifiant les cas groupés de SLA et en investiguant leurs interactions spatiales. Nous sommes co-porteur de ce réseau depuis 2011.

L'objectif général de notre projet en Limousin est de contribuer à l'amélioration des connaissances scientifiques sur le lien possible entre la Sclérose Latérale Amyotrophique et la cyanotoxine L-BMMA.

Ce projet vise dans un premier temps à identifier les zones de sur et sous-incidence de SLA dans la région Française du Limousin. Ces territoires de vie témoignant d'une incidence significativement différente des taux observés à l'échelle régionale seront identifiés par une analyse géo-épidémiologique conduite à partir des cas incidents enregistrés entre 2000 et 2010. L'élaboration de la liste exhaustive des cas repose sur

l'étude de faisabilité d'enregistrement continu et exhaustif des cas de SLA précédemment décrite.

Des prélèvements environnementaux, dont l'échantillonnage terrain sera basé sur les résultats des analyses géoépidémiologiques, rechercheront la présence de cyanobactéries et de cyanotoxine (L-BMAA) dans les zones sur-incidentées (lieux de vie collectifs et individuels) et au sein de différentes matrices : (i) eau du robinet, (ii) eau de puits privés, (iii) poissons d'étangs (iv) fruits et légumes produits localement. Ces résultats seront confrontés à ceux des zones sous-incidentées. Le projet implique un investissement important dans l'approche de microbiologie et de chimie analytique afin de mettre au point une méthode fiable et sensible pour l'analyse de la L-BMAA et la caractérisation de la production de L-BMAA par les cyanobactéries. Nous poursuivons ainsi notre collaboration avec des laboratoires spécialisés dans la microbiologie et chimie analytique : le Laboratoire GEOLAB UMR CNRS 6042 de l'Université de Limoges (Farid Boumédiène), le Laboratoire Charles Friedel, UMR CNRS- ENSCP 7223, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris (Annick Méjean – Olivier Ploux) et l'UMR PECSA 7195 Sciences analytiques et bioanalytiques, diagnostic et miniaturisation, Université Pierre et Marie Curie (UPMC, Paris 6) - Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la Ville de Paris (Valérie Pichon – Florence Hugon).

15.2.2.2 Le projet « IGESLACOF »

En outre, nous avons déposé le projet «IGESLACOF - Inégalités Géographiques des Expositions collectives étudiées dans la survenue de la Sclérose Latérale Amyotrophique : l'exemple du Centre Ouest de la France » dans le cadre de l'appel à projet recherche commun entre laboratoires du PRES Limousin Poitou-Charentes – 2011. Ce projet dont nous sommes le porteur et qui a été retenu pour financement nous permettra de mettre en place une collaboration avec une équipe ayant des compétences en Microbiologie et Chimie au sein de notre Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur (PRES) Limousin Poitou Charentes : le Laboratoire Chimie-Microbiologie et Epidémiologie (LCME) de l'Université de Poitiers. Le synopsis est présenté en Annexe 1.3.

15.2.2.3 Le projet BMAALS

Enfin, notre équipe est également coordinatrice d'un projet de recherche plus large (déclinaison interrégionale de BMAA-LIM) : projet BMAALS « Première étude en France du lien possible entre Sclérose Latérale Amyotrophique et la cyanotoxine BMAA, BMAALS » déposé dans le cadre de l'appel d'offre CESA (Contaminants et

Environnements : Métrologie, Santé, Adaptabilité, Comportements et Usages) de l'Agence Nationale de la Recherche. Le synopsis est présenté en Annexe 1.4.

Le projet envisage d'identifier et d'investiguer les zones de sur et sous-incidence de SLA dans 9 départements Français (Corrèze, Creuse, Haute Vienne, Isère, Savoie, Drôme, Ardèche, Pyrénées Orientales, Hérault) soit 4 600 000 personnes surveillées sur 8 ans (période 2003-2010) et une superficie de 53 600 km². Ce projet nécessitera sous notre impulsion la mise en place d'une liste exhaustive des cas de SLA sur la base de sources d'identification multiples. Des prélèvements environnementaux dans les lieux de vie collectifs et individuels seront également réalisés dans les zones d'agréments. Ces résultats seront confrontés à ceux des zones sous-incidentes. Des entretiens semi-dirigés réalisés chez des patients SLA et chez des témoins sains appariés (sur l'âge, le sexe et la zone agrégative) viseront à identifier des pratiques, comportements et usages différentiels. Des échantillons biologiques humains permettront de rechercher la présence de la toxine dans l'organisme de patients atteints de SLA (et d'en comparer les résultats avec ceux obtenus chez des sujets indemnes de SLA). Les résultats du projet constitueront ainsi un faisceau d'arguments considérant les questions de (i) la présence de L-BMAA dans l'environnement, (ii) sa biosynthèse, (iii) les modalités d'exposition humaine collective et individuelle, (iv) les comportements à risque et (v) la présence de toxine dans l'organisme des sujets malades.

15.3 Résultats relatifs aux facteurs nutritionnels pronostiques de survie

Grâce à la disponibilité de mesures bioimpédancemétriques au cours de l'évolution de la maladie, nous avons été en mesure de décrire l'évolution de l'angle de phase et d'étudier l'association entre l'angle de phase et la survie des patients.

Notre premier travail a mis en évidence une médiane de survie significativement plus courte pour les patients présentant au cours de la maladie un angle de phase de moins de 2,5° (384 jours après l'évaluation) par rapport aux patients avec un angle de phase supérieur ou égal à 2,5° (572 jours après l'évaluation), ($p=0,017$). Cette association était confirmée après ajustement sur la capacité vitale forcée, l'IMC et le délai entre les premiers symptômes et l'évaluation.

En revanche, elle n'a pas été retrouvée dans notre second travail même si les mesures d'association ponctuelles calculées étaient compatibles. Ceci pourrait être lié à des différences entre échantillons d'études ou à un manque de puissance statistique dans notre second travail (l'effectif correspondant à la moitié de la première étude).

L'évaluation des compartiments corporels a également permis d'étudier la quantité de masse grasse présentée par les patients au cours du suivi et leur survie. Il apparaît

qu'une quantité de masse grasse plus importante (reflétée par le PCT et la masse grasse) au cours de la maladie est indépendamment associée avec une meilleure survie : réduction de 10% du risque de décès pour une quantité de masse grasse augmentée de 2,5kg ($p=0,0003$). Nos analyses n'ont pas été ajustées sur la mise en place d'une gastrostomie, et il est donc possible que l'effet favorable d'une quantité de masse grasse supérieure soit liée à l'effet de la gastrostomie qui favorise la prise de masse grasse. Ce résultat nous oriente ainsi vers la possibilité d'un intérêt pour le patient du maintien ou d'une prise de masse grasse au travers d'une intervention nutritionnelle.

15.4 Perspectives d'interventions nutritionnelles

15.4.1 Evaluation de l'efficacité de la gastrostomie

Selon les recommandations Américaines pour la prise en charge des patients SLA, il existe un niveau B de preuve que la gastrostomie doit être envisagée pour prolonger la survie des patients avec la SLA (Miller et al. 2009a), mais ces conclusions ne sont pas fondées sur des résultats d'essai clinique et le temps optimum pour cette insertion est encore inconnu. Ainsi les recommandations Européennes, Américaines et la méta-analyse de la collaboration Cochrane (Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a; Katzberg and Benatar 2011) consacrées à ce sujet plaident pour une évaluation :

- de l'efficacité de la nutrition entérale par gastrostomie (Miller et al. 2009a) en particulier sur la survie et la qualité de vie du patient (Andersen et al. 2007; Katzberg and Benatar 2011) et des aidants (Katzberg and Benatar 2011),
- des risques liés à la mise en place d'une gastrostomie (Katzberg and Benatar 2011), encore trop peu étudiés,
- de l'efficacité de la nutrition entérale par GPR sur la survie (Katzberg and Benatar 2011),
- de l'efficacité nutritionnelle de la nutrition entérale par gastrostomie en fonction de l'état nutritionnel des patients et du délai depuis le diagnostic (Katzberg and Benatar 2011),
- des critères de mise en place d'une nutrition entérale par gastrostomie (Andersen et al. 2007; Miller et al. 2009a; Katzberg and Benatar 2011),

Elles proposent également de réaliser des études sur l'intérêt des antioxydants et des suppléments alimentaires (vitamines et minéraux) (Miller et al. 2009a).

La réalisation d'études expérimentales ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité (sur la survie, l'état nutritionnel, la qualité de vie) et la tolérance de la gastrostomie est donc un axe important de recherche des années futures.

15.4.2 Evaluation de l'efficacité d'une augmentation des apports caloriques et lipidiques

15.4.2.1 Type d'intervention

Même si les recommandations Européennes pour la prise en charge indiquent que la gastrostomie devrait être envisagée précocement dans la maladie (Andersen et al. 2007), les patients ont des difficultés pour l'accepter. Le délai de mise en place d'une gastrostomie, dont la médiane dans notre étude était de 10 mois depuis le diagnostic, peut être considéré comme court, mais est probablement trop tardif alors que le statut nutritionnel et l'amélioration de la survie sont concernés. Il faut ainsi envisager d'autres stratégies nutritionnelles qui pourraient être mises en place plus précocement, notamment dès le diagnostic posé.

Nous avons montré qu'une altération du statut nutritionnel au diagnostic est un facteur indépendamment associé à une survie plus courte. De plus, contrairement aux autres facteurs pronostiques de survie lors du diagnostic, le statut nutritionnel des patients peut être modifié en utilisant des procédures per os ou entérales.

Une étude interventionnelle pourrait par exemple investiguer les effets d'une prescription de compléments nutritionnels oraux enrichis (indépendamment d'une perte de poids) en comparaison avec une alimentation adaptée pour les besoins caloriques. Il faut noter que ces CNO pourraient, dans certains cas, être poursuivis (per os) après mise en place d'une nutrition par gastrostomie.

L'apport pourrait être hypercalorique et hyperlipidique. Toutefois, étant donné qu'un apport hyperlipidique peut être mal toléré (comme cela est le cas dans le cas d'épilepsie résistante), c'est la qualité des apports en lipides qui pourrait particulièrement être modifiée (par exemple avec un apport en Omega 3 ayant des propriétés anti-inflammatoires).

Le régime hypercalorique et/ou enrichi en lipides pourrait permettre de compenser l'augmentation des dépenses énergétiques par hypermétabolisme. Sachant qu'une masse grasse plus importante au cours de la maladie est associée à une survie prolongée, un tel apport pourrait être favorable pour la survie du patient.

La question principale dans ce cadre reste celle de la possibilité qu'un apport nutritionnel précoce enrichi en calories et lipides puisse modifier l'évolution de la maladie et la survie. Si l'altération nutritionnelle n'est qu'une conséquence de la maladie (liée à l'amyotrophie principalement), on peut en effet envisager que la dégradation facilite le décès du patient. A ce titre une intervention précoce ne modifierait probablement que peu le pronostic, mais éviterait une accélération du décès par fragilisation du patient.

Si la relation entre les perturbations métaboliques et la maladie est plus complexe et que ces perturbations ne sont pas uniquement des conséquences mais qu'elles sont impliquées dans l'aggravation de la maladie, alors la correction de ce déficit pourrait effectivement impacter l'évolution de la maladie.

Des éléments issus des études animales sont en faveur de cette hypothèse (Dupuis et al. 2011) et permettent de préciser les types de régimes qui pourraient être testés. Alors que les études présymptomatiques ou symptomatiques précoces de la SLA chez l'homme sont très difficiles à envisager, les études dans le modèle animal peuvent permettre d'améliorer notre connaissance de mécanismes métaboliques présents à la phase précoce du développement de la maladie. Il convient toutefois de rester prudent quand à l'utilisation de résultats issus du modèle animal de la SLA pour en déduire des enseignements qui seraient appliqués aux patients atteints de SLA familiale et d'autant plus pour les cas sporadiques.

15.4.2.2 Modèles animaux

Depuis la découverte des mutations de la SOD1 dans le cadre des formes familiales de SLA, des modèles animaux de la maladie (souris et rats) exprimant différentes isoformes mutées ont été développés. Les animaux présentent des signes cardinaux de la SLA présente chez l'Homme (Ripps et al. 1995). Chez les souris transgéniques qui expriment le gène SOD1 humain muté, les neurones moteurs centraux et périphériques dégénèrent (Zang and Cheema 2002), une paralysie et une atrophie musculaire s'étendent des membres inférieurs aux membres supérieurs. Une dysphagie et des syndromes bulbaires sont également présents (Lever et al. 2009).

a - Perturbations métaboliques mises en évidence

Kim et al. ont mis en évidence, chez des souris G93A au stade présymptomatique (n=10), une différence statistiquement significative du niveau de LDL cholestérol par rapport à un groupe témoin apparié sur l'âge et le sexe (Kim et al. 2011). Ce résultat trouve écho dans le travail de X et al. qui ont identifié

Dupuis et al. (Dupuis et al. 2004) ont mis en évidence des perturbations métaboliques chez des souris transgéniques (G86R et G93A) qui sont cohérentes avec un défaut d'homéostasie énergétique lié à un hypermétabolisme d'origine musculaire et une mobilisation des réserves de l'organisme (graisse, protéines). Il a été vérifié que ce déficit énergétique n'était pas lié à une réduction des apports alimentaires; les quantités de nourriture ingérées par les souris étaient comparables entre les souris transgéniques G93A et souris non transgéniques. La quantité était significativement plus importante

pour les souris G86R. La plupart de ces altérations métaboliques étaient présentes à la phase asymptomatique de la maladie.

En phase asymptomatique (75 et 95 jours de vie), les souris mutées présentaient au repos une consommation d'oxygène plus importante que les souris non transgéniques, ce qui est concordant avec l'identification d'un hypermétabolisme dans tous les cas chez l'homme atteint d'une forme familiale de la maladie (Funalot et al. 2009).

Ces phénomènes pourraient contribuer à la vulnérabilité neuromusculaire. D'après ces éléments, le muscle ne serait donc pas seulement un acteur passif altéré suite à la dénervation consécutive à la perte des motoneurones mais un organe dont les perturbations métaboliques accélèrent l'évolution de la maladie. Il est clair que le concept classique de maladie neurodégénérative affectant un petit groupe de neurones moteurs est en train d'évoluer vers une vue plus globale qui en ferait une pathologie multisystémique. La vulnérabilité des neurones moteurs contraste avec ceux de l'hippocampe, du cortex cérébral et de la substantia nigra. Ceci pourrait être favorisé par une capacité réduite des neurones moteurs de répondre au stress énergétique par une augmentation de leur production de protéines de résistance au stress telles que Heat-shock protein (HSP-70) (Batulan et al. 2003; Mattson et al. 2007), de plus les protéines HSP 70 pourraient être séquestrées par l'enzyme SOD mutée.

b - Interventions nutritionnelles ou métaboliques chez l'animal

Augmentation des apports

Si l'hypermétabolisme joue un rôle actif important dans la SLA, une compensation de la demande énergétique par un apport alimentaire augmenté pourrait avoir des effets bénéfiques sur la maladie. Chez les souris transgéniques, différents régimes ont été évalués, modifiant la qualité et la quantité des apports, sachant que la composition standard d'une alimentation pour rongeur est composée de 10% de lipides, 70% de glucides et 20% de protides :

(i) Alimentation enrichie en lipides et en énergie (effectif de souris soumises à ce régime : n=13) pour Dupuis et al. par supplémentation en graisse (21%) et cholestérol vs une alimentation normale (n=12) (Dupuis et al. 2004).

(ii) Régime hyperlipidique, normoprotéique et hypoglucidique (glucides 38%, lipides 47%, protides 15%) (n=12) vs régime standard discrètement hyperlipidique (glucides 64%, lipides 17%, protides 19%) (n=12) pour Mattson et al. (Mattson et al. 2007).

Ces deux régimes avaient pour objectif d'augmenter l'apport lipidique et calorique.

(iii) Diète céto-génique, constituée de 60% de lipides, 20% de glucides, 20% de protéides (n=6) vs régime normal (n=5) pour Zhong Zhao et al. (Zhao et al. 2006)

Ce régime avait pour objectif d'augmenter l'apport calorique et la quantité de corps cétoniques dans le sang.

En effet, chez les souris mutées SOD1, une dysfonction mitochondriale diminue la production d'ATP (Mattiuzzi et al. 2002) en relation avec des anomalies des complexes moléculaires de la chaîne respiratoire (en particulier le complexe I) (Xu et al. 2004). Le corps cétonique le plus important, (beta-D-3-B-hydroxybutyrate, BDH), serait capable de corriger le défaut de production énergétique par la mitochondrie en améliorant la respiration mitochondriale et la production d'ATP (Kashiwaya et al. 2000; Tieu et al. 2003).

Ces trois régimes ont été débutés en phase asymptomatique (dès 35, 43 et 50 jours de vie respectivement). Leur impact sur le délai de début de la maladie, l'évolution de la maladie, le statut nutritionnel des animaux et la durée de survie ont été mesurés.

Un gain de poids a été identifié pour les souris bénéficiant d'une alimentation enrichie en lipides et énergie par rapport aux souris mutées nourries avec un régime classique (Dupuis et al. 2004; Zhao et al. 2006; Dupuis and Loeffler 2008). Celui-ci était accompagné par un gain de graisse blanche (Dupuis et al. 2004). Le délai de survenue de la maladie était prolongé et la progression de celle-ci plus lente (Dupuis et al. 2004). L'alimentation hypercalorique a entraîné une réduction de l'expression de marqueurs de dénervation musculaire (Dupuis et al. 2004). Le nombre de cellules dans la corne ventrale de la moelle épinière spinale, probablement représentatives des motoneurones, était plus important chez les souris sous régime hyperlipidique-hypercalorique par rapport aux souris avec alimentation normale (Dupuis et al. 2004). De même, pour Zhong Zhao et al. le nombre de motoneurones présents dans la corne antérieure était plus important dans le groupe de régime céto-génique (9382 ± 1125 cellules versus 6826 ± 607 cellules, $p=0,03$) et le délai jusqu'à la défaillance motrice (performance réduite de 50% par rapport à J0) était plus long chez les souris nourries par le régime riche en graisse (136j versus 85j, $p=0,027$) (Zhao et al. 2006).

Des travaux *in vitro* ont permis de mettre en évidence que l'addition *in vitro* de BDH aux mitochondries purifiées isolées de la souris SOD1-G93A a augmenté le taux de production d'ATP ($p<0,0001$) (Zhao et al. 2006). En outre, le BDH a modifié la mort cellulaire médiée par rotenone, un agent entraînant une réduction de l'activité de la pompe à proton par la mitochondrie et de la production d'ATP, responsables d'une augmentation de production de radicaux libres et de mort cellulaire (Pitkanen and Robinson 1996).

Enfin, les souris sous régime avaient une durée de survie augmentée de 20% (122,5±4,5j vs 102,3±1,6j, $p < 0,015$ chez Dupuis et al. (Dupuis et al. 2004), plus de 220j vs 180j pour Mattson et al (Mattson et al. 2007)).

Il est possible que l'apport hyperlipidique et hypercalorique améliore l'activité des fibres musculaires encore préservées, mais le régime pourrait en plus d'améliorer le statut métabolique (compenser l'hypermétabolisme) des souris, réduire la perte neuronale et prolonger la survie (Gonzalez de Aguilar et al. 2005).

L'effet neuroprotecteur de la DBH dans les modèles de SLA in vivo et in vitro suggère que les corps cétoniques pourraient avoir un potentiel thérapeutique bénéfique pour les patients avec la SLA. Il faut noter que la diète cétogénique est utilisée depuis des années pour l'épilepsie résistante mais le mécanisme d'action qui n'est pas encore identifié (Huffman and Kossoff 2006) pourrait impliquer les niveaux d'ATP. Il est donc possible de moduler les perturbations mitochondriales en utilisant un régime hyperlipidique notamment au travers d'une diète cétogène. Ce régime permet une augmentation du poids des animaux et agirait en favorisant le fonctionnement du complexe I mitochondrial.

Restriction calorique

D'autres éléments sont fournis par des études animales évaluant l'impact d'une restriction calorique dans le modèle de la souris mutée SOD1. Théoriquement, une restriction calorique devrait augmenter la survie des souris car une restriction calorique s'accompagne d'une amélioration de l'efficacité mitochondriale par adaptation métabolique et d'une baisse de la production de radicaux libres (Hamadeh et al. 2005).

Or, dans le modèle murin G93A, une restriction calorique mise en place en phase asymptomatique (40^{ème} jour de vie, et maintenue à moyen ou long terme) en comparaison avec une alimentation normale ad libitum a été accompagnée d'une amélioration transitoire des performances motrices tandis le début de la maladie est apparu plus précocement (Hamadeh et al. 2005). Une restriction calorique transitoire accélérerait également la survenue du décès (Hamadeh and Tarnopolsky 2006). Ce résultat n'a toutefois pas été confirmé dans le modèle murin H46R/H48Q où la restriction diététique retardait le début de la maladie et prolongeait la survie des souris (Bhattacharya et al. 2011).

Un travail ayant examiné les aspects métaboliques et biochimiques plus en détail a mis en évidence que dans la SLA animale (G93A), la baisse des apports était accompagnée

d'une dégradation métabolique. Patel et al. (Patel et al. 2010) ont identifié dans le cadre d'une restriction calorique :

- i) des anomalies mitochondriales augmentées (augmentation d'une activité qualitativement anormale)
- ii) une production de radicaux libres plus importante (augmentation de la peroxydation lipidique, augmentation de l'activité enzymatique SOD)
- iii) une augmentation de l'apoptose (hausse du ratio bax/bcl2, taux de HSP 70 réduit) et un syndrome inflammatoire (hausse de la production de Tumor Necrosis Factor)
- v) un poids plus faible (par rapport aux souris avec une alimentation normale) et une activité physique réduite
- vi) un début de maladie et une progression plus rapides.

Ces éléments sont compatibles avec une dépense énergétique de repos augmentée. Il existe dans le modèle animal de la SLA, 2 situations favorisant l'aggravation de la maladie : un hypermétabolisme, et en cas de baisse des apports, une majoration de la dégradation métabolique. Ces deux éléments sont très évocateurs d'une dysfonction mitochondriale majeure et plaident donc pour une augmentation des apports alimentaires.

15.5 Etudes interventionnelles nutritionnelles actuellement en cours chez l'homme

Les études expérimentales actuellement en cours chez l'homme sont directement liées aux résultats obtenus dans le modèle animal. Elles évaluent les effets d'une modification des apports alimentaires (en quantité et/ou qualité), sachant que selon l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES), la contribution des macronutriments à l'apport énergétique total devrait être le suivant de 10 à 15% pour les protéines, 50-55% pour les glucides et 30 à 35% pour les lipides (ANSES ; ANSES 2010).

En lien direct avec les études sur la diète cétogénique chez l'animal, deux études (NCT01035710, phase I et NCT01016522, phase III) sont en cours de recrutement. Ces études, ont pour objectif d'évaluer chez l'homme, la tolérance d'un régime cétogénique constitué de 80% de lipides, 17% de protides et 3% de glucides (soit 90% des apports caloriques liés aux lipides) pendant environ 6 mois. Elles sont réalisées chez des patients pouvant s'alimenter par gastrostomie ou per os respectivement. Les objectifs secondaires

sont d'évaluer le pourcentage de masse grasse, la progression de la maladie (fatigue, fonction motrice, force musculaire) et les fonctions cognitives.

Une autre étude de phase II (NCT00983983) s'appuie sur les résultats d'une augmentation de survie dans le modèle animal de la SLA en cas d'apports alimentaires enrichis en calories et lipides. Cette étude aura pour objectif principal d'évaluer la tolérance et la compliance de traitements enrichis en lipides et calories alors que les objectifs secondaires seront d'évaluer la composition des compartiments corporels et le métabolisme des lipides. Il s'agira de 3 bras de traitement :

(1) Apports dits « hypercaloriques et hyperlipidiques » (oxepa) par gastrostomie (apport correspondant à 1,25 fois les besoins caloriques (fondés sur les DER), dont 55% de calories issues de lipides et enrichie en omega 3 pendant 4 mois.

(2) Apports dits « hypercaloriques, hypolipidiques » (jevity) par gastrostomie (apports correspondant à 1,25 fois les besoins caloriques (fondés sur les DER), dont 29,4% des calories sont issues de lipides.

(3) bras qualifié de placebo, correspondant a un apport calorique correspondant à 1 fois les besoins caloriques fondés sur les dépenses énergétiques de repos, ce qui semble inapproprié car place en pratique les patients sous restriction calorique.

Enfin, une autre étude de phase II et III (NCT00876772) fonde son rationnel sur les effets indésirables de l'olanzapine qui est un antagoniste sérotoninergique. L'olanzapine présente comme effet indésirable fréquent (1-10%) une augmentation de l'appétit et un effet indésirable très fréquent (>10%), une prise de poids. Cette étude randomisée, contrôlée contre placebo, menée en parallèle déterminera l'efficacité et la tolérance d'une prise orale de 10 mg/j d'Olanzapine en combinaison avec le Riluzole (100mg/j) pour le traitement de la perte de poids, de la dénutrition et de la cachexie.

16 Conclusion

Les travaux de cette thèse ont permis de contribuer à l'amélioration des connaissances sur l'épidémiologie de la Sclérose Latérale Amyotrophique.

Ils ont confirmé une incidence de la SLA en Limousin égale à 2/100 000 PA (donnée âge-standardisée sur la population Française de 1999), en correspondance avec les données publiées par les registres Européens de la maladie. Nous avons, en outre, mis en évidence trois zones d'agrégats spatio-temporels dans notre région. Des interactions significatives ont été identifiées entre l'incidence de la SLA et les activités liées au traitement de l'eau et les industries du papier et du carton.

Les prérequis méthodologiques permettant l'utilisation des données de mortalité de la SLA comme approximation des données d'incidence sont importants. Il apparaît que seules 10% des études de mortalité publiées à ce jour suivent ces critères de bonne pratique. L'utilisation conjointe de données de mortalité avec d'autres sources d'identification des cas est pertinente.

Nous avons également contribué à la description de l'évolution de l'état nutritionnel et à la recherche des facteurs nutritionnels pronostiques de survie des patients. Nos travaux ont identifié (i) une réduction de l'angle de phase mesuré par bioimpédancemétrie chez ces patients ainsi qu'un potentiel intérêt pronostique de cette donnée, (ii) une perte de poids significative lors du diagnostic de la maladie, avec une aggravation progressive de ce paramètre et une modification de la composition corporelle, mais surtout (iii) des valeurs pronostiques significatives et indépendantes de la perte de poids mesurée lors du diagnostic (par rapport au poids usuel) en tant que facteur péjoratif et de la quantité de masse grasse au cours de la maladie en tant que facteur favorable.

L'une de nos perspectives est de mettre en place un cadre favorable à la poursuite du développement de l'étude épidémiologique de la SLA. Ceci sera réalisé au travers de la création d'un registre de la SLA en Limousin. De multiples sources d'identification des cas sont envisagées, dont les données de mortalité. Le périmètre de cette structure pourrait être secondairement étendu à l'issue d'une phase de faisabilité. Ce registre permettrait (i) la production de données d'incidence valides sur le territoire, (ii) de confirmer les résultats des travaux géoépidémiologiques réalisés et permettre la réalisation d'autres études de ce type, (iii) de réaliser des études épidémiologiques descriptives et analytiques (dont pronostiques) indemnes du biais lié aux centres de référence.

Une deuxième perspective est d'examiner le lien éventuel entre la SLA et la cyanotoxine

L-BMAA en considérant les agrégats spatio-temporels de la maladie comme une opportunité pour ce faire. Ce travail sera mené dans les 3 départements de la région Limousin mais également dans 6 autres départements Français. Les résultats du projet constitueraient ainsi un faisceau d'arguments considérant les questions de (i) la présence de L-BMAA dans l'environnement, (ii) sa biosynthèse, (iii) les modalités d'exposition humaine collective et individuelle, (iv) les comportements à risque et (v) la présence de toxine dans l'organisme des sujets malades. Il s'agira d'un apport majeur concernant la recherche étiologique de la SLA.

Enfin, concernant les aspects nutritionnels, nos résultats plaident (i) pour une prise en compte précoce du poids du patient et de la perte de poids dans le suivi clinique et (ii) pour la mise en place d'études expérimentales cherchant à modifier rapidement après le diagnostic le facteur perte de poids et la composition corporelle. Sous l'hypothèse que la perte de poids et les facteurs métaboliques qui la sous-tendent soient au moins impliqués dans l'aggravation de la maladie, des stratégies nutritionnelles précoces pourraient ainsi agir sur le statut nutritionnel du patient, modifier son évolution et la survie du patient. De telles stratégies pourraient avoir un apport important dans la prise en charge d'une pathologie dont la médiane de survie depuis le diagnostic est de 20 mois.

Nous développerons certaines de ces perspectives dans le cadre des projets retenus pour financements auprès de l'Agence Nationale de la Recherche (BMAALS - Première étude en France du lien possible entre Sclérose Latérale Amyotrophique et la cyanotoxine BMAA), de l'Association de Recherche sur la SLA (BMAA-LIM - Etude en Limousin du lien possible entre Sclérose Latérale Amyotrophique et la cyanotoxine L-BMAA) et du Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur Limousin Poitou-Charentes (IGESLACOF - Inégalités Géographiques des Expositions collectives étudiées dans la survenue de la Sclérose Latérale Amyotrophique: l'exemple du Centre Ouest de la France).

17 Références

Nombre de références = **323**

Abhinav, K., Stanton, B., Johnston, C., Hardstaff, J., Orrell, R. W., Howard, R., Clarke, J., Sakel, M., Ampong, M. A., Shaw, C. E., Leigh, P. N. and Al-Chalabi, A. (2007). Amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: a population-based study. The South-East England register for amyotrophic lateral sclerosis (SEALS Registry). *Neuroepidemiology* 29(1-2): 44-48.

Aboussouan, L. S., Khan, S. U., Banerjee, M., Arroliga, A. C. and Mitsumoto, H. (2001). Objective measures of the efficacy of noninvasive positive-pressure ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & nerve* 24(3): 403-409.

ACTS Study Group (1996). The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. The ALS CNTF treatment study (ACTS) phase I-II Study Group. *Archives of neurology* 53(2): 141-147.

Ahlstrom, G., Gunnarsson, L. G., Leissner, P. and Sjoden, P. O. (1993). Epidemiology of neuromuscular diseases, including the postpolio sequelae, in a Swedish county. *Neuroepidemiology* 12(5): 262-269.

Al-Chalabi, A., Andersen, P. M., Chioza, B., Shaw, C., Sham, P. C., Robberecht, W., Matthijs, G., Camu, W., Marklund, S. L., Forsgren, L., Rouleau, G., Laing, N. G., Hurse, P. V., Siddique, T., Leigh, P. N. and Powell, J. F. (1998). Recessive amyotrophic lateral sclerosis families with the D90A SOD1 mutation share a common founder: evidence for a linked protective factor. *Human molecular genetics* 7(13): 2045-2050.

Alcaz, S., Jarebinski, M., Pekmezovic, T., Stevic-Marinkovic, Z., Pavlovic, S. and Apostolski, S. (1996). Epidemiological and clinical characteristics of ALS in Belgrade, Yugoslavia. *Acta Neurol Scand* 94(4): 264-268.

Allen, K. D., Kasarskis, E. J., Bedlack, R. S., Rozear, M. P., Morgenlander, J. C., Sabet, A., Sams, L., Lindquist, J. H., Harrelson, M. L., Coffman, C. J. and Oddone, E. Z. (2008). The National Registry of Veterans with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 30(3): 180-190.

Alonso, A., Logroscino, G. and Hernan, M. A. (2010a). Smoking and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 81(11): 1249-1252.

Alonso, A., Logroscino, G., Jick, S. and Hernan, M. (2010b). Association of smoking with amyotrophic lateral sclerosis risk and survival in men and women: a prospective study. *BMC neurology* 10: 6.

Alonso, A., Logroscino, G., Jick, S. S. and Hernan, M. A. (2009). Incidence and lifetime risk of motor neuron disease in the United Kingdom: a population-based study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 16(6): 745-751.

Alonso, V., Villaverde-Hueso, A., Hens, M. J., Morales-Piga, A., Abaitua, I. and de la Paz, M. P. (2011). Increase in motor neuron disease mortality in Spain: temporal and geographical analysis (1990-2005). *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 12(3): 192-198.

ANAES (2003). Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés.

Andersen, P. M., Borasio, G. D., Dengler, R., Hardiman, O., Kollewe, K., Leigh, P. N., Pradat, P. F., Silani, V. and Tomik, B. (2007). Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. *EALSC Working Group. Amyotroph Lateral Scler* 8(4): 195-213.

Annegers, J. F., Appel, S., Lee, J. R. and Perkins, P. (1991). Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Harris County, Texas, 1985-1988. *Archives of neurology* 48(6): 589-593.

ANSES. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Alimentation Humaine. Les apports conseillés en énergie. Retrieved July 14th 2011, 2011, from <http://www.anses.fr/index.htm>.

ANSES. (2010). Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Retrieved July 11th 2011, from <http://www.anses.fr/index.htm>.

Argyriou, A. A., Polychronopoulos, P., Papapetropoulos, S., Ellul, J., Andriopoulos, I., Katsoulas, G., Salakou, S. and Chroni, E. (2005). Clinical and epidemiological features of motor neuron disease in south-western Greece. *Acta neurologica Scandinavica* 111(2): 108-113.

Armon, C. (2003). An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 22(4): 217-228.

Armon, C. (2009). Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology* 73(20): 1693-1698.

Armon, C., Graves, M. C., Moses, D., Forte, D. K., Sepulveda, L., Darby, S. M. and Smith, R. A. (2000). Linear estimates of disease progression predict survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & nerve* 23(6): 874-882.

Armon, C. and Moses, D. (1998). Linear estimates of rates of disease progression as predictors of survival in patients with ALS entering clinical trials. *Journal of the neurological sciences* 160 Suppl 1: S37-41.

Bach, J. R. (2002). Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS. *Chest* 122(1): 92-98.

Bailey-Wilson, J. E., Plato, C. C., Elston, R. C. and Garruto, R. M. (1993). Potential role of an additive genetic component in the cause of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia in the western Pacific. *American journal of medical genetics* 45(1): 68-76.

Banack, S. A., Johnson, H. E., Cheng, R. and Cox, P. A. (2007). Production of the Neurotoxin BMAA by a Marine Cyanobacterium. *Mar Drugs* 5(4): 180-196.

Barbosa-Silva, M. C., Barros, A. J., Post, C. L., Waitzberg, D. L. and Heymsfield, S. B. (2003). Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition* 19(5): 422-426.

Barbosa-Silva, M. C., Barros, A. J., Wang, J., Heymsfield, S. B. and Pierson, R. N., Jr. (2005). Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 82(1): 49-52.

Batulan, Z., Shinder, G. A., Minotti, S., He, B. P., Doroudchi, M. M., Nalbantoglu, J., Strong, M. J. and Durham, H. D. (2003). High threshold for induction of the stress response in motor neurons is associated with failure to activate HSF1. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23(13): 5789-5798.

Beghi, E., Logroscino, G., Chio, A., Hardiman, O., Mitchell, D., Swingler, R. and Traynor, B. J. (2006). The epidemiology of ALS and the role of population-based registries. *Biochim Biophys Acta* 1762(11-12): 1150-1157.

Beghi, E., Millul, A., Logroscino, G., Vitelli, E. and Micheli, A. (2008). Outcome measures and prognostic indicators in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 9(3): 163-167.

Beghi, E., Millul, A., Micheli, A., Vitelli, E. and Logroscino, G. (2007). Incidence of ALS in Lombardy, Italy. *Neurology* 68(2): 141-145.

Belsh, J. M. and Schiffman, P. L. (1990). Misdiagnosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Intern Med* 150(11): 2301-2305.

Benatar, M., Wu, J., Usher, S. and Ward, K. (2011). Preparing for a U.S. National ALS Registry: Lessons from a pilot project in the State of Georgia. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 12(2): 130-135.

Bensimon, G., Lacomblez, L., Delumeau, J. C., Bejuit, R., Truffinet, P. and Meininger, V. (2002). A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology* 249(5): 609-615.

Bensimon, G., Lacomblez, L. and Meininger, V. (1994). A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 330(9): 585-591.

Bergeron, C. (1995). Oxidative stress: its role in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 129 Suppl: 81-84.

Berkson, J. (1946). Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. *Biometrics* 2(3): 47-53.

Bettoni, L., Bazzani, M., Bortone, E., Dascola, I., Pisani, E. and Mancina, D. (1994). Steadiness of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Parma, Italy, 1960-1990. *Acta neurologica Scandinavica* 90(4): 276-280.

Bharucha, N. E., Schoenberg, B. S., Raven, R. H., Pickle, L. W., Byar, D. P. and Mason, T. J. (1983). Geographic distribution of motor neuron disease and correlation with possible etiologic factors. *Neurology* 33(7): 911-915.

Bhattacharya, A., Bokov, A., Muller, F. L., Jernigan, A. L., Maslin, K., Diaz, V., Richardson, A. and Van Remmen, H. (2011). Dietary restriction but not rapamycin extends disease onset and survival of the H46R/H48Q mouse model of ALS. *Neurobiology of aging*.

Boillee, S. and Cleveland, D. W. (2008). Revisiting oxidative damage in ALS: microglia, Nox, and mutant SOD1. *The Journal of clinical investigation* 118(2): 474-478.

Boumédiene, F., Druet-Cabanac, M., Marin, B., Preux, P. M., Allée, P. and Couratier, P. (2011). Contribution of geolocalisation to neuroepidemiological studies, incidence of ALS and environmental factors in Limousin, France. *J Neurol Sci*: In Press.

Bouteloup, C., Desport, J. C., Clavelou, P., Guy, N., Derumeaux-Burel, H., Ferrier, A. and Couratier, P. (2009). Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol* 256(8): 1236-1242.

Bracco, L., Antuono, P. and Amaducci, L. (1979). Study of epidemiological and etiological factors of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Florence, Italy. *Acta neurologica Scandinavica* 60(2): 112-124.

Brooks, B. R. (1994). 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* 124 Suppl: 96-107.

Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M. and Munsat, T. L. (2000). El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 1(5): 293-299.

Buckley, J., Warlow, C., Smith, P., Hilton-Jones, D., Irvine, S. and Tew, J. R. (1983). Motor neuron disease in England and Wales, 1959-1979. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46(3): 197-205.

Caller, T. A., Doolin, J. W., Haney, J. F., Murby, A. J., West, K. G., Farrar, H. E., Ball, A., Harris, B. T. and Stommel, E. W. (2009). A cluster of amyotrophic lateral sclerosis in New Hampshire: a possible role for toxic cyanobacteria blooms. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 10 Suppl 2: 101-108.

CDC. (2011). Centers for Disease Control and Prevention. National Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Registry. Retrieved 4 April 2011, from <https://wwwn.cdc.gov/ALS/Default.aspx>.

Cedarbaum, J. M., Stambler, N., Malta, E., Fuller, C., Hilt, D., Thurmond, B. and Nakanishi, A. (1999). The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *Journal of the neurological sciences* 169(1-2): 13-21.

Cendrowski, W., Wender, M. and Owsianowski, M. (1970). [Epidemiological analysis of amyotrophic lateral sclerosis in Poznan District in Western Poland]. *Acta neurologica Scandinavica* 46(4): 609-617.

Chancellor, A. M., Swingler, R. J., Fraser, H., Clarke, J. A. and Warlow, C. P. (1993). Utility of Scottish morbidity and mortality data for epidemiological studies of motor neuron disease. *J Epidemiol Community Health* 47(2): 116-120.

Chio, A. (1999). ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 246 Suppl 3: III1-5.

Chio, A., Bottacchi, E., Buffa, C., Mutani, R. and Mora, G. (2006). Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 77(8): 948-950.

Chio, A., Brignolio, F., Meineri, P., Rosso, M. G. and Schiffer, D. (1989). Epidemiology of motor neuron disease in two Italian provinces. Analysis of secular trend and geographic distribution. *Neuroepidemiology* 8(2): 79-86.

Chio, A., Calvo, A., Ilardi, A., Cavallo, E., Moglia, C., Mutani, R., Palmo, A., Galletti, R., Marinou, K., Papetti, L. and Mora, G. (2009a). Lower serum lipid levels are related to respiratory impairment in patients with ALS. *Neurology* 73(20): 1681-1685.

Chio, A., Finocchiaro, E., Meineri, P., Bottacchi, E. and Schiffer, D. (1999). Safety and factors related to survival after percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS. ALS Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Study Group. *Neurology* 53(5): 1123-1125.

Chio, A., Logroscino, G., Hardiman, O., Swingler, R., Mitchell, D., Beghi, E. and Traynor, B. G. (2008). Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*: 1-14.

Chio, A., Logroscino, G., Hardiman, O., Swingler, R., Mitchell, D., Beghi, E. and Traynor, B. G. (2009b). Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler* 10(5-6): 310-323.

Chio, A., Magnani, C. and Schiffer, D. (1995). Gompertzian analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in Italy, 1957-1987; application to birth cohorts. *Neuroepidemiology* 14(6): 269-277.

Chio, A., Mora, G., Calvo, A., Mazzini, L., Bottacchi, E. and Mutani, R. (2009c). Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology* 72(8): 725-731.

Chio, A., Mora, G., Leone, M., Mazzini, L., Cocito, D., Giordana, M. T., Bottacchi, E. and Mutani, R. (2002). Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology* 59(1): 99-103.

Chumlea, W. C., Guo, S. S., Wholihan, K., Cockram, D., Kuczmarski, R. J. and Johnson, C. L. (1998). Stature prediction equations for elderly non-Hispanic white, non-Hispanic black, and Mexican-American persons developed from NHANES III data. *Journal of the American Dietetic Association* 98(2): 137-142.

Chumlea, W. C., Roche, A. F. and Steinbaugh, M. L. (1985). Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *Journal of the American Geriatrics Society* 33(2): 116-120.

Cleveland, D. W. and Rothstein, J. D. (2001). From Charcot to Lou Gehrig: deciphering selective motor neuron death in ALS. *Nature reviews. Neuroscience* 2(11): 806-819.

Compston, A. (2010). Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous system. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. *Brain : a journal of neurology* 133(10): 2838-2844.

Coors, M., Suttman, U., Trimborn, P., Ockenga, J., Muller, M. J. and Selberg, O. (2001). Acute phase response and energy balance in stable human immunodeficiency virus-infected patients: a doubly labeled water study. *J Lab Clin Med* 138(2): 94-100.

Corcia, P., Jafari-Schluep, H. F., Lardillier, D., Mazyad, H., Giraud, P., Clavelou, P., Pouget, J. and Camu, W. (2003). A clustering of conjugal amyotrophic lateral sclerosis in southeastern France. *Arch Neurol* 60(4): 553-557.

Corcia, P., Pradat, P. F., Salachas, F., Bruneteau, G., Forestier, N., Seilhean, D., Hauw, J. J. and Meininger, V. (2008). Causes of death in a post-mortem series of ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler* 9(1): 59-62.

Cox, P. A., Banack, S. A. and Murch, S. J. (2003). Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(23): 13380-13383.

Cox, P. A., Banack, S. A., Murch, S. J., Rasmussen, U., Tien, G., Bidigare, R. R., Metcalf, J. S., Morrison, L. F., Codd, G. A. and Bergman, B. (2005). Diverse taxa of cyanobacteria produce beta-N-methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(14): 5074-5078.

Cox, P. A. and Sacks, O. W. (2002). Cycad neurotoxins, consumption of flying foxes, and ALS-PDC disease in Guam. *Neurology* 58(6): 956-959.

Cronin, S., Hardiman, O. and Traynor, B. J. (2007). Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology* 68(13): 1002-1007.

Crugnola, V., Lamperti, C., Lucchini, V., Ronchi, D., Peverelli, L., Prella, A., Sciacco, M., Bordoni, A., Fassone, E., Fortunato, F., Corti, S., Silani, V., Bresolin, N., Di Mauro, S., Comi, G. P. and Moggio, M. (2010). Mitochondrial respiratory chain dysfunction in muscle from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of neurology* 67(7): 849-854.

Cudkowicz, M. E., McKenna-Yasek, D., Sapp, P. E., Chin, W., Geller, B., Hayden, D. L., Schoenfeld, D. A., Hosler, B. A., Horvitz, H. R. and Brown, R. H. (1997). Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology* 41(2): 210-221.

Czaplinski, A., Yen, A. A. and Appel, S. H. (2006a). Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. *Journal of neurology* 253(11): 1428-1436.

Czaplinski, A., Yen, A. A., Simpson, E. P. and Appel, S. H. (2006b). Slower disease progression and prolonged survival in contemporary patients with amyotrophic lateral sclerosis: is the natural history of amyotrophic lateral sclerosis changing? *Archives of neurology* 63(8): 1139-1143.

de Carvalho, M., Matias, T., Coelho, F., Evangelista, T., Pinto, A. and Luis, M. L. (1996). Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *Journal of the neurological sciences* 139 Suppl: 117-122.

De Domenico, P., Malara, C. E., Marabello, L., Puglisi, R. M., Meneghini, F., Serra, S., Gallitto, G. and Musolino, R. (1988). Amyotrophic lateral sclerosis: an epidemiological study in the Province of Messina, Italy, 1976-1985. *Neuroepidemiology* 7(3): 152-158.

Dean, G., Quigley, M. and Goldacre, M. (1994). Motor neuron disease in a defined English population: estimates of incidence and mortality. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57(4): 450-454.

del Aguila, M. A., Longstreth, W. T., Jr., McGuire, V., Koepsell, T. D. and van Belle, G. (2003). Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology* 60(5): 813-819.

DePippo, K. L., Holas, M. A. and Reding, M. J. (1992). Validation of the 3-oz water swallow test for aspiration following stroke. *Archives of neurology* 49(12): 1259-1261.

Desport, J. C., Guinvarc'h, S., Preux, P. M., Daviet, J. C., Heurtebise, F., Bessedé, J. P., Dudognon, P. and Salle, J. Y. (1998). [Nutritional status and clinical score of 95 patients examined by radiovideoscopia for deglutition]. *Revue de laryngologie - otologie - rhinologie* 119(4): 233-237.

Desport, J. C., Mabrouk, T., Bouillet, P., Perna, A., Preux, P. M. and Couratier, P. (2005a). Complications and survival following radiologically and endoscopically-guided gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 6(2): 88-93.

Desport, J. C. and Maillot, F. (2002). Nutrition et Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA). *Nutr Clin Metabol* 16: 91-96.

Desport, J. C., Marin, B., Funalot, B., Preux, P. M. and Couratier, P. (2008). Phase angle is a prognostic factor for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 9(5): 273-278.

Desport, J. C., Preux, P. M., Bouteloup-Demange, C., Clavelou, P., Beaufriere, B., Bonnet, C. and Couratier, P. P. (2003). Validation of bioelectrical impedance analysis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 77(5): 1179-1185.

Desport, J. C., Preux, P. M., Magy, L., Boirie, Y., Vallat, J. M., Beaufriere, B. and Couratier, P. (2001). Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 74(3): 328-334.

Desport, J. C., Preux, P. M., Truong, C. T., Courat, L., Vallat, J. M. and Couratier, P. (2000). Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 1(2): 91-96.

Desport, J. C., Preux, P. M., Truong, T. C., Vallat, J. M., Sautereau, D. and Couratier, P. (1999). Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 53(5): 1059-1063.

Desport, J. C., Torny, F., Lacoste, M., Preux, P. M. and Couratier, P. (2005b). Hypermetabolism in ALS: correlations with clinical and paraclinical parameters. *Neurodegener Dis* 2(3-4): 202-207.

Dietrich-Neto, F., Callegaro, D., Dias-Tosta, E., Silva, H. A., Ferraz, M. E., Lima, J. M. and Oliveira, A. S. (2000). Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: 1998 national survey. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 58(3A): 607-615.

Doi, K., Nakano, T., Kitayama, M., Watanabe, Y., Yasui, K., Fukada, Y., Morino, S., Kaidoh, T., Nakashima, K. and Inoue, T. (2008). Mitochondrial changes in motor neurons of homozygotes of leucine 126 TT deletion SOD1 transgenic mice. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology* 28(3): 269-276.

Doi, Y., Yokoyama, T., Tango, T., Takahashi, K., Fujimoto, K. and Nakano, I. (2010). Temporal trends and geographic clusters of mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Japan, 1995-2004. *Journal of the neurological sciences* 298(1-2): 78-84.

Donaghy, C., Clarke, J., Patterson, C., Kee, F., Hardiman, O. and Patterson, V. (2010). The epidemiology of motor neuron disease in Northern Ireland using capture-recapture methodology. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 11(4): 374-378.

Dorst, J., Kuhnlein, P., Hendrich, C., Kassubek, J., Sperfeld, A. D. and Ludolph, A. C. (2010). Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*.

Drory, V. E. and Artmonov, I. (2007). Earlier onset and shorter survival of amyotrophic lateral sclerosis in Jewish patients of North African origin. A clue to modifying genetic factors? *J Neurol Sci* 258(1-2): 39-43.

Duncan, M. W., Steele, J. C., Kopin, I. J. and Markey, S. P. (1990). 2-Amino-3-(methylamino)-propanoic acid (BMAA) in cycad flour: an unlikely cause of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam. *Neurology* 40(5): 767-772.

Dupuis, L., Corcia, P., Fergani, A., Gonzalez De Aguilar, J. L., Bonnefont-Rousselot, D., Bittar, R., Seilhean, D., Hauw, J. J., Lacomblez, L., Loeffler, J. P. and Meininger, V. (2008). Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 70(13): 1004-1009.

Dupuis, L. and Loeffler, J. P. (2008). [Amyotrophic lateral sclerosis: role of energy deficiency in neuromuscular junction dismantlement]. *Med Sci (Paris)* 24(12): 1077-1082.

Dupuis, L., Oudart, H., Rene, F., Gonzalez de Aguilar, J. L. and Loeffler, J. P. (2004). Evidence for defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(30): 11159-11164.

Dupuis, L., Pradat, P. F., Ludolph, A. C. and Loeffler, J. P. (2011). Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet neurology* 10(1): 75-82.

Durnin, J. V. and Womersley, J. (1974). Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *The British journal of nutrition* 32(1): 77-97.

Fong, K. Y., Yu, Y. L., Chan, Y. W., Kay, R., Chan, J., Yang, Z., Kwan, M. C., Leung, K. P., Li, P. C., Lam, T. H. and Cheung, R. T. (1996). Motor neuron disease in Hong Kong Chinese: epidemiology and clinical picture. *Neuroepidemiology* 15(5): 239-245.

Forbes, R. B., Colville, S., Cran, G. W. and Swingler, R. J. (2004a). Unexpected decline in survival from amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(12): 1753-1755.

Forbes, R. B., Colville, S., Parratt, J. and Swingler, R. J. (2007). The incidence of motor neuron disease in Scotland. *J Neurol* 254(7): 866-869.

Forbes, R. B., Colville, S. and Swingler, R. J. (2004b). Frequency, timing and outcome of gastrostomy tubes for amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease--a record linkage study from the Scottish Motor Neurone Disease Register. *J Neurol* 251(7): 813-817.

Forsgren, L., Almay, B. G., Holmgren, G. and Wall, S. (1983). Epidemiology of motor neuron disease in northern Sweden. *Acta neurologica Scandinavica* 68(1): 20-29.

Frisancho, A. R. (1981). New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *The American journal of clinical nutrition* 34(11): 2540-2545.

Funalot, B., Desport, J. C., Sturtz, F., Camu, W. and Couratier, P. (2009). High metabolic level in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 10(2): 113-117.

Gajdusek, D. C. and Salazar, A. M. (1982). Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea. *Neurology* 32(2): 107-126.

Galdames, D., Aguilera, L., Riveros, J. M. and Arce, C. (1980). [Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Santiago. A retrospective study (author's transl)]. *Revista medica de Chile* 108(5): 435-439.

Gallo, V., Bueno-De-Mesquita, H. B., Vermeulen, R., Andersen, P. M., Kyrozi, A., Linseisen, J., Kaaks, R., Allen, N. E., Roddam, A. W., Boshuizen, H. C., Peeters, P. H., Palli, D., Mattiello, A., Sieri, S., Tumino, R., Jimenez-Martin, J. M., Diaz, M. J., Suarez, L. R., Trichopoulou, A., Agudo, A., Arriola, L., Barricante-Gurrea, A., Bingham, S., Khaw, K. T., Manjer, J., Lindkvist, B., Overvad, K., Bach, F. W., Tjonneland, A., Olsen, A., Bergmann, M. M., Boeing, H., Clavel-Chapelon, F., Lund, E., Hallmans, G., Middleton, L., Vineis, P. and Riboli, E. (2009). Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: analysis of the EPIC cohort. *Ann Neurol* 65(4): 378-385.

Garruto, R. and Yase, Y. (1986). Neurodegenerative disorders of the Western Pacific - The search for mechanisms of pathogenesis. *Trends in Neurosciences* 9(8): 368-374.

Garruto, R. M., Gajdusek, C. and Chen, K. M. (1980). Amyotrophic lateral sclerosis among Chamorro migrants from Guam. *Annals of neurology* 8(6): 612-619.

Garruto, R. M., Gajdusek, D. C. and Chen, K. M. (1981). Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia among Filipino migrants to Guam. *Annals of neurology* 10(4): 341-350.

Garruto, R. M., Yanagihara, R. and Gajdusek, D. C. (1985). Disappearance of high-incidence amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam. *Neurology* 35(2): 193-198.

Germonneau, P. (2005). Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. Institut de Veille Sanitaire.

Germonneau, P., Thillaut, H., Gomes Do Esperito Santo, E. and Borraz, O. (2005). Aspects méthodologiques de l'investigation des signalements d'agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. *Environnement, Risques et Santé* 4(5): 329-334.

Gil, J., Funalot, B., Torny, F., Lacoste, M. and Couratier, P. (2007a). [Exogenous risk factors in sporadic ALS: a review of the literature]. *Rev Neurol (Paris)* 163(11): 1021-1030.

Gil, J., Funalot, B., Verschueren, A., Danel-Brunaud, V., Camu, W., Vandenberghe, N., Desnuelle, C., Guy, N., Camdessanche, J. P., Cintas, P., Carlier, L., Pittion, S., Nicolas, G., Corcia, P., Fleury, M. C., Maugras, C., Besson, G., Le Masson, G. and Couratier, P. (2008). Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Eur J Neurol* 15(11): 1245-1251.

Gil, J., Preux, P. M., Alioum, A., Ketzoian, C., Desport, J. C., Druet-Cabanac, M. and Couratier, P. (2007b). Disease progression and survival in ALS: first multi-state model approach. *Amyotroph Lateral Scler* 8(4): 224-229.

Golaszewski, A. (2007). Nutrition throughout the course of ALS. *NeuroRehabilitation* 22(6): 431-434.

Gonzalez de Aguilar, J. L., Dupuis, L., Oudart, H. and Loeffler, J. P. (2005). The metabolic hypothesis in amyotrophic lateral sclerosis: insights from mutant Cu/Zn-superoxide dismutase mice. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 59(4): 190-196.

Gordon, P. H., Artaud, F., Aouba, A., Laurent, F., Meininger, V. and Elbaz, A. (2011). Changing mortality for motor neuron disease in France (1968-2007): an age-period-cohort analysis. *European journal of epidemiology*.

Granieri, E., Carreras, M., Tola, R., Paolino, E., Tralli, G., Eleopra, R. and Serra, G. (1988). Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964-1982. *Neurology* 38(10): 1604-1608.

Gross-Paju, K., Oopik, M., Luus, S. M., Kalbe, I., Puksa, L., Lepik, T. and Kaasik, A. E. (1998). Motor neurone disease in South Estonia. Diagnosis and incidence rate. *Acta neurologica Scandinavica* 98(1): 22-28.

Gudmundsson, K. R. (1968). The prevalence of some neurological diseases in Iceland. *Acta neurologica Scandinavica* 44(1): 57-69.

Guinvarch, S., Preux, P. M., Salle, J. Y., Desport, J. C., Daviet, J. C., Lissandre, J. P., Besombes, G., Bessede, J. P. and Dudognon, P. (1998). [Proposal for a predictive clinical scale in dysphagia]. *Revue de laryngologie - otologie - rhinologie* 119(4): 227-232.

Gunnarsson, L. G., Lindberg, G., Soderfelt, B. and Axelson, O. (1990). The mortality of motor neuron disease in Sweden. *Arch Neurol* 47(1): 42-46.

Gunnarsson, L. G., Lygner, P. E., Veiga-Cabo, J. and de Pedro-Cuesta, J. (1996). An epidemic-like cluster of motor neuron disease in a Swedish county during the period 1973-1984. *Neuroepidemiology* 15(3): 142-152.

Gupta, D., Lammersfeld, C. A., Burrows, J. L., Dahlk, S. L., Vashi, P. G., Grutsch, J. F., Hoffman, S. and Lis, C. G. (2004a). Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 80(6): 1634-1638.

Gupta, D., Lammersfeld, C. A., Vashi, P. G., King, J., Dahlk, S. L., Grutsch, J. F. and Lis, C. G. (2008a). Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer* 8: 249.

Gupta, D., Lammersfeld, C. A., Vashi, P. G., King, J., Dahlk, S. L., Grutsch, J. F. and Lis, C. G. (2009). Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 9: 37.

Gupta, D., Lis, C. G., Dahlk, S. L., King, J., Vashi, P. G., Grutsch, J. F. and Lammersfeld, C. A. (2008b). The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutr J* 7: 19.

Gupta, D., Lis, C. G., Dahlk, S. L., Vashi, P. G., Grutsch, J. F. and Lammersfeld, C. A. (2004b). Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr* 92(6): 957-962.

Hamadeh, M. J., Rodriguez, M. C., Kaczor, J. J. and Tarnopolsky, M. A. (2005). Caloric restriction transiently improves motor performance but hastens clinical onset of disease in the Cu/Zn-superoxide dismutase mutant G93A mouse. *Muscle & nerve* 31(2): 214-220.

Hamadeh, M. J. and Tarnopolsky, M. A. (2006). Transient caloric restriction in early adulthood hastens disease endpoint in male, but not female, Cu/Zn-SOD mutant G93A mice. *Muscle & nerve* 34(6): 709-719.

Harraz, M. M., Marden, J. J., Zhou, W., Zhang, Y., Williams, A., Sharov, V. S., Nelson, K., Luo, M., Paulson, H., Schoneich, C. and Engelhardt, J. F. (2008). SOD1 mutations disrupt redox-sensitive Rac regulation of NADPH oxidase in a familial ALS model. *The Journal of clinical investigation* 118(2): 659-670.

Harris, J. A. and Benedict, F. G. (1919). A biometric study of basal metabolism in man. Carnegie institute of Washington, Washington DC, publication number 279.

HAS (2006). Haute Autorité en Santé. Prise en charge des personnes atteintes de sclérose latérale amyotrophique. Disponible à: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Sclerose_laterale_amyotrophique_long.pdf.

HAS (2007). Haute Autorité en Santé. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. (February 23th 2011).

Haverkamp, L. J., Appel, V. and Appel, S. H. (1995). Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain : a journal of neurology* 118 (Pt 3): 707-719.

Heymsfield, S. B., McManus, C., Smith, J., Stevens, V. and Nixon, D. W. (1982). Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr* 36(4): 680-690.

Heymsfield, S. B., Tighe, A. and Wang, Z. M. (1994). Nutritional assessment by anthropometric and biochemical methods. *Modern nutrition in health and disease*: 812-841.

Hirano, A., Kurland, L. T., Krooth, R. S. and Lessell, S. (1961). Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. I. Clinical features. *Brain : a journal of neurology* 84: 642-661.

Hojer-Pedersen, E., Christensen, P. B. and Jensen, N. B. (1989). Incidence and prevalence of motor neuron disease in two Danish counties. *Neuroepidemiology* 8(3): 151-159.

- Hook, E. B. and Regal, R. R. (1995). Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiologic reviews* 17(2): 243-264.
- Hoppitt, T., Pall, H., Calvert, M., Gill, P., Yao, G., Ramsay, J., James, G., Conduit, J. and Sackley, C. (2011). A systematic review of the incidence and prevalence of long-term neurological conditions in the UK. *Neuroepidemiology* 36(1): 19-28.
- Hudson, A. J., Davenport, A. and Hader, W. J. (1986). The incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southwestern Ontario, Canada. *Neurology* 36(11): 1524-1528.
- Huffman, J. and Kossoff, E. H. (2006). State of the ketogenic diet(s) in epilepsy. *Current neurology and neuroscience reports* 6(4): 332-340.
- Huisman, M. H., de Jong, S. W., van Doormaal, P. T., Weinreich, S. S., Schelhaas, H. J., van der Kooij, A. J., de Visser, M., Veldink, J. H. and van den Berg, L. H. (2011). Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using capture-recapture methodology. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*.
- Insee (2007). Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Population légale 2007. Disponible à : <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/recensement/populations-legales/france-regions.asp?annee=2007>.
- Jawaid, A., Murthy, S. B., Wilson, A. M., Qureshi, S. U., Amro, M. J., Wheaton, M., Simpson, E., Harati, Y., Strutt, A. M., York, M. K. and Schulz, P. E. (2010). A decrease in body mass index is associated with faster progression of motor symptoms and shorter survival in ALS. *Amyotroph Lateral Scler*.
- Johnston, C. A., Stanton, B. R., Turner, M. R., Gray, R., Blunt, A. H., Butt, D., Among, M. A., Shaw, C. E., Leigh, P. N. and Al-Chalabi, A. (2006). Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting: a population based study of inner city London. *Journal of neurology* 253(12): 1642-1643.
- Johnston, M., Earll, A., Giles, M., McClenaham, R., Stevens, D. and Morrison, V. (1999). Mood as a predictor of disability and survival in patients newly diagnosed with ALS/MND. *Br J Health Psychol* 4: 127-136.
- Jokelainen, M. (1976). The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Finland. A study based on the death certificates of 421 patients. *J Neurol Sci* 29(1): 55-63.
- Jokelainen, M. (1977). Amyotrophic lateral sclerosis in Finland. I: An epidemiologic study. *Acta Neurol Scand* 56(3): 185-193.
- Jonasson, S., Eriksson, J., Berntzon, L., Spacil, Z., Ilag, L. L., Ronnevi, L. O., Rasmussen, U. and Bergman, B. (2010). Transfer of a cyanobacterial neurotoxin within a temperate aquatic ecosystem suggests pathways for human exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(20): 9252-9257.
- Jouglu, E., Pavillon, G., Rossollin, F., De Smedt, M. and Bonte, J. (1998). 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* 46(6): 447-456.

Juergens, S. M., Kurland, L. T., Okazaki, H. and Mulder, D. W. (1980). ALS in Rochester, Minnesota, 1925-1977. *Neurology* 30(5): 463-470.

Jung, C., Higgins, C. M. and Xu, Z. (2002). Mitochondrial electron transport chain complex dysfunction in a transgenic mouse model for amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurochemistry* 83(3): 535-545.

Kalfakis, N., Vassilopoulos, D., Voumvourakis, C., Ndjeveleka, M. and Papageorgiou, C. (1991). Amyotrophic lateral sclerosis in southern Greece: an epidemiologic study. *Neuroepidemiology* 10(4): 170-173.

Kanda, F., Fujii, Y., Takahashi, K. and Fujita, T. (1994). Dual-energy X-ray absorptiometry in neuromuscular diseases. *Muscle Nerve* 17(4): 431-435.

Kasarskis, E. J., Berryman, S., English, T., Nyland, J., Vanderleest, J. G., Schneider, A., Berger, R. and McClain, C. (1997). The use of upper extremity anthropometrics in the clinical assessment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 20(3): 330-335.

Kasarskis, E. J., Berryman, S., Vanderleest, J. G., Schneider, A. R. and McClain, C. J. (1996). Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *Am J Clin Nutr* 63(1): 130-137.

Kashiwaya, Y., Takeshima, T., Mori, N., Nakashima, K., Clarke, K. and Veech, R. L. (2000). D-beta-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97(10): 5440-5444.

Katzberg, H. D. and Benatar, M. (2011). Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane database of systematic reviews*(1): CD004030.

Kawamata, H. and Manfredi, G. (2010). Mitochondrial dysfunction and intracellular calcium dysregulation in ALS. *Mechanisms of ageing and development* 131(7-8): 517-526.

Kiernan, M. C., Vucic, S., Cheah, B. C., Turner, M. R., Eisen, A., Hardiman, O., Burrell, J. R. and Zoing, M. C. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 377(9769): 942-955.

Kim, S. M., Kim, H., Kim, J. E., Park, K. S., Sung, J. J., Kim, S. H. and Lee, K. W. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis is associated with hypolipidemia at the presymptomatic stage in mice. *PLoS one* 6(3): e17985.

Kimura, F., Fujimura, C., Ishida, S., Nakajima, H., Furutama, D., Uehara, H., Shinoda, K., Sugino, M. and Hanafusa, T. (2006). Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. *Neurology* 66(2): 265-267.

Kirkinezos, I. G., Bacman, S. R., Hernandez, D., Oca-Cossio, J., Arias, L. J., Perez-Pinzon, M. A., Bradley, W. G. and Moraes, C. T. (2005). Cytochrome c association with the inner mitochondrial membrane is impaired in the CNS of G93A-SOD1 mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25(1): 164-172.

Kollewe, K., Mauss, U., Krampfl, K., Petri, S., Dengler, R. and Mohammadi, B. (2008). ALSFRS-R score and its ratio: a useful predictor for ALS-progression. *Journal of the neurological sciences* 275(1-2): 69-73.

Kondo, K. and Tsubaki, T. (1977). Changing mortality patterns of motor neuron disease in Japan. *J Neurol Sci* 32(3): 411-424.

Kristensen, O. and Melgaard, B. (1977). Motor neuron disease. Prognosis and epidemiology. *Acta neurologica Scandinavica* 56(4): 299-308.

Kurian, K. M., Forbes, R. B., Colville, S. and Swingler, R. J. (2009). Cause of death and clinical grading criteria in a cohort of amyotrophic lateral sclerosis cases undergoing autopsy from the Scottish Motor Neurone Disease Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(1): 84-87.

Kurland, L. T. and Mulder, D. W. (1954a). Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. I. Preliminary report on geographic distribution and special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathologic observations. *Neurology* 4(6): 438-448.

Kurland, L. T. and Mulder, D. W. (1954b). Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. I. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathologic observations. *Neurology* 4(5): 355-378.

Kurtzke, J. F. and Beebe, G. W. (1980). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: 1. A case-control comparison based on ALS deaths. *Neurology* 30(5): 453-462.

Lacomblez, L., Bensimon, G., Leigh, P. N., Guillet, P. and Meininger, V. (1996). Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet* 347(9013): 1425-1431.

Lai, C. H. and Tseng, H. F. (2008). Epidemiology and medical expenses of motor neuron diseases in Taiwan. *Neuroepidemiology* 31(3): 159-166.

Langmore, S. E., Kasarskis, E. J., Manca, M. L. and Olney, R. K. (2006). Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD004030.

Lee, J. R., Annegers, J. F. and Appel, S. H. (1995). Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis and the effect of referral selection. *Journal of the neurological sciences* 132(2): 207-215.

Leone, M., Chandra, V. and Schoenberg, B. S. (1987). Motor neuron disease in the United States, 1971 and 1973-1978: patterns of mortality and associated conditions at the time of death. *Neurology* 37(8): 1339-1343.

Leone, M., Chio, A., Mortara, P., Rosso, M. G. and Schiffer, D. (1983). Motor neuron disease in the Province of Turin, Italy, 1971-1980. *Acta neurologica Scandinavica* 68(5): 316-327.

Lever, T. E., Gorsek, A., Cox, K. T., O'Brien, K. F., Capra, N. F., Hough, M. S. and Murashov, A. K. (2009). An animal model of oral dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia* 24(2): 180-195.

Lilienfeld, D. and Perl, D. (1994). Projected neurodegenerative disease mortality among minorities in the United States, 1990-2040. *Neuroepidemiology* 13(4): 179-186.

Lilienfeld, D. E., Chan, E., Ehland, J., Godbold, J., Landrigan, P. J., Marsh, G. and Perl, D. P. (1989). Rising mortality from motoneuron disease in the USA, 1962-84. *Lancet* 1(8640): 710-713.

Lilienfeld, D. E., Perl, D. P. and Olanow, C. W. (1994). Guam Neurodegeneration. *Neurodegenerative Diseases*. W. Saunders, Calne: 895-908.

Limousin, N., Blasco, H., Corcia, P., Gordon, P. H., De Toffol, B., Andres, C. and Praline, J. (2010). Malnutrition at the time of diagnosis is associated with a shorter disease duration in ALS. *J Neurol Sci* 297(1-2): 36-39.

Lo Coco, D., Marchese, S., Pesco, M. C., La Bella, V., Piccoli, F. and Lo Coco, A. (2006). Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival. *Neurology* 67(5): 761-765.

Lobner, D., Piana, P. M., Salous, A. K. and Peoples, R. W. (2007). Beta-N-methylamino-L-alanine enhances neurotoxicity through multiple mechanisms. *Neurobiology of disease* 25(2): 360-366.

Logroscino, G., Beghi, E., Zoccolella, S., Palagano, R., Fraddosio, A., Simone, I. L., Lamberti, P., Lepore, V. and Serlenga, L. (2005). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(8): 1094-1098.

Logroscino, G., Traynor, B. J., Hardiman, O., Chio, A., Couratier, P., Mitchell, J. D., Swingler, R. J. and Beghi, E. (2008). Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(1): 6-11.

Logroscino, G., Traynor, B. J., Hardiman, O., Chio, A., Mitchell, D., Swingler, R. J., Millul, A., Benn, E. and Beghi, E. (2010). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 81(4): 385-390.

Lopez-Vega, J. M., Calleja, J., Combarros, O., Polo, J. M. and Berciano, J. (1988). Motor neuron disease in Cantabria. *Acta neurologica Scandinavica* 77(1): 1-5.

Louwerse, E. S., Visser, C. E., Bossuyt, P. M. and Weverling, G. J. (1997). Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. *Journal of the neurological sciences* 152 Suppl 1: S10-17.

Ludolph, A. C. (2006). 135th ENMC International Workshop: nutrition in amyotrophic lateral sclerosis 18-20 of March 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 16(8): 530-538.

- Lyall, R. A., Donaldson, N., Polkey, M. I., Leigh, P. N. and Moxham, J. (2001). Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : a journal of neurology* 124(Pt 10): 2000-2013.
- Maasilta, P., Jokelainen, M., Loytonen, M., Sabel, C. E. and Gattrell, A. C. (2001). Mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Finland, 1986-1995. *Acta Neurol Scand* 104(4): 232-235.
- Maggiore, Q., Nigrelli, S., Ciccarelli, C., Grimaldi, C., Rossi, G. A. and Michelassi, C. (1996). Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney international* 50(6): 2103-2108.
- Magnus, T., Beck, M., Giess, R., Puls, I., Naumann, M. and Toyka, K. V. (2002). Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle & nerve* 25(5): 709-714.
- Mandrioli, J., Faglioni, P., Merelli, E. and Sola, P. (2003). The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology* 60(4): 683-689.
- Marin, B., Couratier, P., Preux, P. M. and Logroscino, G. (2011). Can mortality data be used to estimate amyotrophic lateral sclerosis incidence? *Neuroepidemiology* 36(1): 29-38.
- Marin, B., Desport, J. C., Kajeu, P., Jesus, P., Nicolaud, B., Nicol, M., Preux, P. M. and Couratier, P. (2010). Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Marin, B., Gil, J., Preux, P. M., Funalot, B. and Couratier, P. (2009). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Limousin region of France, 1997-2007. *Amyotroph Lateral Scler* 10(4): 216-220.
- Martinez, H. R., Molina-Lopez, J. F., Cantu-Martinez, L., Gonzalez-Garza, M. T., Moreno-Cuevas, J. E., Couret-Alcaraz, P., Trevino, S. A., Webb-Vargas, Y., Caro, E., Gil-Valadez, A., Santos-Guzman, J. and Hernandez-Torre, M. (2011). Survival and clinical features in Hispanic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 12(3): 199-205.
- Mattiazzi, M., D'Aurelio, M., Gajewski, C. D., Martushova, K., Kiaei, M., Beal, M. F. and Manfredi, G. (2002). Mutated human SOD1 causes dysfunction of oxidative phosphorylation in mitochondria of transgenic mice. *The Journal of biological chemistry* 277(33): 29626-29633.
- Mattson, M. P., Cutler, R. G. and Camandola, S. (2007). Energy intake and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromolecular medicine* 9(1): 17-20.
- Mazzini, L., Corra, T., Zaccala, M., Mora, G., Del Piano, M. and Galante, M. (1995). Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 242(10): 695-698.

- McDonald, E. R., Wiedenfeld, S. A., Hillel, A., Carpenter, C. L. and Walter, R. A. (1994). Survival in amyotrophic lateral sclerosis. The role of psychological factors. *Archives of neurology* 51(1): 17-23.
- McGuire, V., Longstreth, W. T., Jr., Koepsell, T. D. and van Belle, G. (1996). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in three counties in western Washington state. *Neurology* 47(2): 571-573.
- Meininger, V., Bensimon, G., Lacomblez, L. and Salachas, F. (1995). Natural history of amyotrophic lateral sclerosis. A discussion. *Adv Neurol* 68: 199-207.
- Metcalf, J. S., Banack, S. A., Lindsay, J., Morrison, L. F., Cox, P. A. and Codd, G. A. (2008). Co-occurrence of beta-N-methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid with other cyanobacterial toxins in British waterbodies, 1990-2004. *Environ Microbiol* 10(3): 702-708.
- Miller, R. G., Jackson, C. E., Kasarskis, E. J., England, J. D., Forshew, D., Johnston, W., Kalra, S., Katz, J. S., Mitsumoto, H., Rosenfeld, J., Shoesmith, C., Strong, M. J. and Woolley, S. C. (2009a). Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 73(15): 1218-1226.
- Miller, R. G., Jackson, C. E., Kasarskis, E. J., England, J. D., Forshew, D., Johnston, W., Kalra, S., Katz, J. S., Mitsumoto, H., Rosenfeld, J., Shoesmith, C., Strong, M. J. and Woolley, S. C. (2009b). Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 73(15): 1227-1233.
- Miller, R. G., Mitchell, J. D., Lyon, M. and Moore, D. H. (2007). Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane database of systematic reviews*(1): CD001447.
- Millul, A., Beghi, E., Logroscino, G., Micheli, A., Vitelli, E. and Zardi, A. (2005). Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a population-based registry. *Neuroepidemiology* 25(3): 114-119.
- Mitchell, J. D. and Borasio, G. D. (2007). Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 369(9578): 2031-2041.
- Mitchell, J. D., Gatrell, A. C., Al-Hamad, A., Davies, R. B. and Batterby, G. (1998). Geographical epidemiology of residence of patients with motor neuron disease in Lancashire and south Cumbria. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 65(6): 842-847.
- Mitchell, J. D., Gibson, H. N. and Gatrell, A. (1990). Amyotrophic lateral sclerosis in Lancashire and South Cumbria, England, 1976-1986. A geographical study. *Archives of neurology* 47(8): 875-880.

Mitchell, J. D., O'Brien M, R. and Joshi, M. (2006). Audit of outcomes in motor neuron disease (MND) patients treated with riluzole. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 7(2): 67-71.

Mitsumoto, H., Davidson, M., Moore, D., Gad, N., Brandis, M., Ringel, S., Rosenfeld, J., Shefner, J. M., Strong, M. J., Sufit, R. and Anderson, F. A. (2003). Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in patients with ALS and bulbar dysfunction. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases* 4(3): 177-185.

Mochecka-Thoelke, A. (1994). [Clinical pattern and epidemiological analysis of amyotrophic lateral sclerosis in the Lodz Region in 1980-1986]. *Neurologia i neurochirurgia polska* 28(2): 189-194.

Moriwaka, F., Okumura, H., Tashiro, K., Hamada, T., Matsumoto, A., Matsumoto, H., Itoh, N., Shindo, R. and Takahata, N. (1993). Motor neuron disease and past poliomyelitis. Geographic study in Hokkaido, the northern-most island of Japan. *ALS Study Group. Journal of neurology* 240(1): 13-16.

Murch, S. J., Cox, P. A. and Banack, S. A. (2004a). A mechanism for slow release of biomagnified cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease in Guam. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(33): 12228-12231.

Murch, S. J., Cox, P. A., Banack, S. A., Steele, J. C. and Sacks, O. W. (2004b). Occurrence of beta-methylamino-l-alanine (BMAA) in ALS/PDC patients from Guam. *Acta neurologica Scandinavica* 110(4): 267-269.

Murphy, M., Quinn, S., Young, J., Parkin, P. and Taylor, B. (2008). Increasing incidence of ALS in Canterbury, New Zealand: a 22-year study. *Neurology* 71(23): 1889-1895.

Murros, K. and Fogelholm, R. (1983). Amyotrophic lateral sclerosis in Middle-Finland: an epidemiological study. *Acta neurologica Scandinavica* 67(1): 41-47.

Mushnick, R., Fein, P. A., Mittman, N., Goel, N., Chattopadhyay, J. and Avram, M. M. (2003). Relationship of bioelectrical impedance parameters to nutrition and survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney international. Supplement*(87): S53-56.

Nau, K. L., Bromberg, M. B., Forsheaw, D. A. and Katch, V. L. (1995). Individuals with amyotrophic lateral sclerosis are in caloric balance despite losses in mass. *J Neurol Sci* 129 Suppl: 47-49.

Nau, K. L., Dick, A. R., Peters, K. and Schloerb, P. R. (1997). Relative validity of clinical techniques for measuring the body composition of persons with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 152 Suppl 1: S36-42.

Neilson, S., Robinson, I. and Alperovitch, A. (1994). Rising amyotrophic lateral sclerosis mortality in France 1968-1990: increased life expectancy and inter-disease competition as an explanation. *J Neurol* 241(7): 448-455.

Neilson, S., Robinson, I., de Pedro-Cuesta, J. and Veiga-Cabo, J. (1996). Decline and rise of mortality from motor neuron disease in Spain, 1960-1989: demographic, environmental and competitive influences. *Neuroepidemiology* 15(4): 180-191.

Neilson, S., Robinson, I. and Hunter, M. (1992). Longitudinal Gompertzian analysis of ALS mortality in England and Wales, 1963-1989: estimates of susceptibility in the general population. *Mech Ageing Dev* 64(1-2): 201-216.

Neilson, S., Robinson, I. and Hunter, M. (1993). Static and dynamic models of inter-disease competition: past and projected mortality from amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis. *Mech Ageing Dev* 66(3): 223-241.

Noonan, C. W., White, M. C., Thurman, D. and Wong, L. Y. (2005). Temporal and geographic variation in United States motor neuron disease mortality, 1969-1998. *Neurology* 64(7): 1215-1221.

Norris, F., Shepherd, R., Denys, E., U, K., Mukai, E., Elias, L., Holden, D. and Norris, H. (1993). Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *Journal of the neurological sciences* 118(1): 48-55.

O'Malley, F., Dean, G. and Elian, M. (1987). Multiple sclerosis and motor neurone disease: survival and how certified after death. *J Epidemiol Community Health* 41(1): 14-17.

O'Toole, O., Traynor, B. J., Brennan, P., Sheehan, C., Frost, E., Corr, B. and Hardiman, O. (2008). Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 79(1): 30-32.

Okamoto, K., Kobashi, G., Washio, M., Sasaki, S., Yokoyama, T., Miyake, Y., Sakamoto, N., Tanaka, H. and Inaba, Y. (2005). Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Japan, 1995-2001. *J Epidemiol* 15(1): 20-23.

Olivares, L., Esteban, E. S. and Alter, M. (1972). Mexican "resistance" to amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of neurology* 27(5): 397-402.

Pablo, J., Banack, S. A., Cox, P. A., Johnson, T. E., Papapetropoulos, S., Bradley, W. G., Buck, A. and Mash, D. C. (2009). Cyanobacterial neurotoxin BMAA in ALS and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 120(4): 216-225.

Paganoni, S., Deng, J., Jaffa, M., Cudkowicz, M. E. and Wills, A. M. (2011). Body mass index, not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & nerve* 44(1): 20-24.

Paillisse, C., Lacomblez, L., Dib, M., Bensimon, G., Garcia-Acosta, S. and Meininger, V. (2005). Prognostic factors for survival in amyotrophic lateral sclerosis patients treated with riluzole. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases* 6(1): 37-44.

PARALS (2001). Piemonte and Valle d'Aosta Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis. Incidence of ALS in Italy: evidence for a uniform frequency in Western countries. *Neurology* 56(2): 239-244.

Patel, B. P., Safdar, A., Raha, S., Tarnopolsky, M. A. and Hamadeh, M. J. (2010). Caloric restriction shortens lifespan through an increase in lipid peroxidation, inflammation and apoptosis in the G93A mouse, an animal model of ALS. *PLoS One* 5(2): e9386.

Philips, T. and Robberecht, W. (2011). Neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: role of glial activation in motor neuron disease. *Lancet neurology* 10(3): 253-263.

Pitkanen, S. and Robinson, B. H. (1996). Mitochondrial complex I deficiency leads to increased production of superoxide radicals and induction of superoxide dismutase. *The Journal of clinical investigation* 98(2): 345-351.

Plato, C. C., Galasko, D., Garruto, R. M., Plato, M., Gamst, A., Craig, U. K., Torres, J. M. and Wiederholt, W. (2002). ALS and PDC of Guam: forty-year follow-up. *Neurology* 58(5): 765-773.

Preux, P. M., Couratier, P., Boutros-Toni, F., Salle, J. Y., Tabaraud, F., Bernet-Bernady, P., Vallat, J. M. and Dumas, M. (1996). Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Age and clinical form at onset are independent risk factors. *Neuroepidemiology* 15(3): 153-160.

Preux, P. M., Druet-Cabanac, M., Couratier, P., Debrock, C., Truong, T., Marcharia, W., Vallat, J. M., Dumas, M. and Boutros-Toni, F. (2000). Estimation of the amyotrophic lateral sclerosis incidence by capture-recapture method in the Limousin region of France. *J Clin Epidemiol* 53(10): 1025-1029.

Proctor, S. P., Feldman, R. G., Wolf, P. A., Brent, B. and Wartenberg, D. (1992). A perceived cluster of amyotrophic lateral sclerosis cases in a Massachusetts community. *Neuroepidemiology* 11(4-6): 277-281.

Qureshi, M., Schoenfeld, D. A., Paliwal, Y., Shui, A. and Cudkowicz, M. E. (2009). The natural history of ALS is changing: improved survival. *Amyotroph Lateral Scler* 10(5-6): 324-331.

Radhakrishnan, K., Ashok, P. P., Sridharan, R. and Mousa, M. E. (1986). Descriptive epidemiology of motor neuron disease in Benghazi, Libya. *Neuroepidemiology* 5(1): 47-54.

Ragonese, P., Filippini, G., Salemi, G., Beghi, E., Citterio, A., D'Alessandro, R., Marini, C., Monsurro, M. R., Aiello, I., Morgante, L., Tempestini, A., Fratti, C., Ragno, M., Pugliatti, M., Epifanio, A., Testa, D. and Savettieri, G. (2004). Accuracy of death certificates for amyotrophic lateral sclerosis varies significantly from north to south of Italy: implications for mortality studies. *Neuroepidemiology* 23(1-2): 73-77.

Ragonese, P., Salemi, G., Aridon, P., Conte, S., Cuccia, G., Lupo, I. and Savettieri, G. (2002). Accuracy of death certificates for motor neuron disease and multiple sclerosis in the province of Palermo in southern Italy. *Neuroepidemiology* 21(3): 148-152.

- Rao, S. D., Banack, S. A., Cox, P. A. and Weiss, J. H. (2006). BMAA selectively injures motor neurons via AMPA/kainate receptor activation. *Experimental neurology* 201(1): 244-252.
- Riggs, J. E. (1990). Longitudinal Gompertzian analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in the U.S., 1977-1986: evidence for an inherently susceptible population subset. *Mech Ageing Dev* 55(3): 207-220.
- Riggs, J. E. and Schochet, S. S., Jr. (1992). Rising mortality due to Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis: a manifestation of the competitive nature of human mortality. *J Clin Epidemiol* 45(9): 1007-1012.
- Ripps, M. E., Huntley, G. W., Hof, P. R., Morrison, J. H. and Gordon, J. W. (1995). Transgenic mice expressing an altered murine superoxide dismutase gene provide an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92(3): 689-693.
- Roman, G. C. (1996). Neuroepidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: clues to aetiology and pathogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61(2): 131-137.
- Rosati, G., Pinna, L., Granieri, E., Aiello, I., Tola, R., Agnetti, V., Pirisi, A. and de Bastiani, P. (1977). Studies on epidemiological, clinical, and etiological aspects of ALS disease in Sardinia, Southern Italy. *Acta neurologica Scandinavica* 55(3): 231-244.
- Sabel, C. E., Boyle, P. J., Loytonen, M., Gatrell, A. C., Jokelainen, M., Flowerdew, R. and Maasilta, P. (2003). Spatial clustering of amyotrophic lateral sclerosis in Finland at place of birth and place of death. *American journal of epidemiology* 157(10): 898-905.
- Sasaki, S., Horie, Y. and Iwata, M. (2007). Mitochondrial alterations in dorsal root ganglion cells in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Acta neuropathologica* 114(6): 633-639.
- Schiffman, P. L. and Belsh, J. M. (1993). Pulmonary function at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Rate of deterioration. *Chest* 103(2): 508-513.
- Schmidt, E. P., Drachman, D. B., Wiener, C. M., Clawson, L., Kimball, R. and Lechtzin, N. (2006). Pulmonary predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis: use in clinical trial design. *Muscle & nerve* 33(1): 127-132.
- Schwenk, A., Beisenherz, A., Romer, K., Kremer, G., Salzberger, B. and Elia, M. (2000). Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *The American journal of clinical nutrition* 72(2): 496-501.
- Scott, K. M., Abhinav, K., Stanton, B. R., Johnston, C., Turner, M. R., Ampong, M. A., Sakel, M., Orrell, R. W., Howard, R., Shaw, C. E., Leigh, P. N. and Al-Chalabi, A. (2009). Geographical clustering of amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: a population study. *Neuroepidemiology* 32(2): 81-88.

Scottish Motor Neuron Disease Register (1992). 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* 55(7): 536-541.

Sejvar, J. J., Holman, R. C., Bresee, J. S., Kochanek, K. D. and Schonberger, L. B. (2005). Amyotrophic lateral sclerosis mortality in the United States, 1979-2001. *Neuroepidemiology* 25(3): 144-152.

Selberg, O. and Selberg, D. (2002). Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 86(6): 509-516.

Seljeseth, Y. M., Vollset, S. E. and Tysnes, O. B. (2000). Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway? *Neurology* 55(9): 1262-1266.

Shimizu, T., Hayashi, H. and Tanabe, H. (1991). [Energy metabolism of ALS patients under mechanical ventilation and tube feeding]. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology* 31(3): 255-259.

Shoesmith, C. L., Findlater, K., Rowe, A. and Strong, M. J. (2007). Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 78(6): 629-631.

Sienko, D. G., Davis, J. P., Taylor, J. A. and Brooks, B. R. (1990). Amyotrophic lateral sclerosis. A case-control study following detection of a cluster in a small Wisconsin community. *Archives of neurology* 47(1): 38-41.

Silva, L. B., Mourao, L. F., Silva, A. A., Lima, N. M., Almeida, S. R., Franca, M. C., Jr., Nucci, A. and Amaya-Farfan, J. (2008). Amyotrophic lateral sclerosis: combined nutritional, respiratory and functional assessment. *Arq Neuropsiquiatr* 66(2B): 354-359.

Siniscalchi, A. (2004). [Tolerability of riluzole: a review of the literature]. *La Clinica terapeutica* 155(1): 25-28.

Siri, W. E. (1956). The gross composition of the body. *Advances in biological and medical physics* 4: 239-280.

Slowie, L. A., Paige, M. S. and Antel, J. P. (1983). Nutritional considerations in the management of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Am Diet Assoc* 83(1): 44-47.

Sorenson, E. J., Crum, B. and Stevens, J. C. (2007a). Incidence of aspiration pneumonia in ALS in Olmsted County, MN. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 8(2): 87-89.

Sorenson, E. J., Mandrekar, J., Crum, B. and Stevens, J. C. (2007b). Effect of referral bias on assessing survival in ALS. *Neurology* 68(8): 600-602.

Sorenson, E. J., Stalker, A. P., Kurland, L. T. and Windebank, A. J. (2002). Amyotrophic lateral sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1925 to 1998. *Neurology* 59(2): 280-282.

Spencer, P. S., Nunn, P. B., Hugon, J., Ludolph, A. and Roy, D. N. (1986). Motorneurone disease on Guam: possible role of a food neurotoxin. *Lancet* 1(8487): 965.

Spencer, P. S., Nunn, P. B., Hugon, J., Ludolph, A. C., Ross, S. M., Roy, D. N. and Robertson, R. C. (1987a). Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science* 237(4814): 517-522.

Spencer, P. S., Ohta, M. and Palmer, V. S. (1987b). Cycad use and motor neurone disease in Kii peninsula of Japan. *Lancet* 2(8573): 1462-1463.

Spencer, P. S., Palmer, V. S., Herman, A. and Asmedi, A. (1987c). Cycad use and motor neurone disease in Irian Jaya. *Lancet* 2(8570): 1273-1274.

Spencer, P. S., Palmer, V. S. and Ludolph, A. C. (2005). On the decline and etiology of high-incidence motor system disease in West Papua (southwest New Guinea). *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 20 Suppl 12: S119-126.

Stambler, N., Charatan, M. and Cedarbaum, J. M. (1998). Prognostic indicators of survival in ALS. *ALS CNTF Treatment Study Group. Neurology* 50(1): 66-72.

Strong, M. J., Rowe, A. and Rankin, R. N. (1999). Percutaneous gastrojejunostomy in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 169(1-2): 128-132.

Sutedja, N. A., Fischer, K., Veldink, J. H., Van Der Heijden, G. J., Kromhout, H., Heederik, D., Huisman, M. H., Wokke, J. J. and Van Den Berg, L. H. (2008). What we truly know about occupation as a risk factor for ALS: A critical and systematic review. *Amyotroph Lateral Scler*: 1-19.

Sutedja, N. A., van der Schouw, Y. T., Fischer, K., Sizoo, E. M., Huisman, M. H., Veldink, J. H. and Van den Berg, L. H. (2011). Beneficial vascular risk profile is associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82(6): 638-642.

Sutedja, N. A., Veldink, J. H., Fischer, K., Kromhout, H., Heederik, D., Huisman, M. H., Wokke, J. H. and van den Berg, L. H. (2009). Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 10(5-6): 302-309.

Taylor, J. A. and Davis, J. P. (1989). Evidence for clustering of amyotrophic lateral sclerosis in Wisconsin. *Journal of clinical epidemiology* 42(6): 569-575.

Tekle-Haimanot, R., Abebe, M., Gebre-Mariam, A., Forsgren, L., Heijbel, J., Holmgren, G. and Ekstedt, J. (1990). Community-based study of neurological disorders in rural central Ethiopia. *Neuroepidemiology* 9(5): 263-277.

Testa, D., Lovati, R., Ferrarini, M., Salmoiraghi, F. and Filippini, G. (2004). Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases* 5(4): 208-212.

Tieu, K., Perier, C., Caspersen, C., Teismann, P., Wu, D. C., Yan, S. D., Naini, A., Vila, M., Jackson-Lewis, V., Ramasamy, R. and Przedborski, S. (2003). D-beta-hydroxybutyrate rescues mitochondrial respiration and mitigates features of Parkinson disease. *The Journal of clinical investigation* 112(6): 892-901.

Tomik, B., Nicotra, A., Ellis, C. M., Murphy, C., Rabe-Hesketh, S., Parton, M., Shaw, C. E. and Leigh, P. N. (2000). Phenotypic differences between African and white patients with motor neuron disease: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69(2): 251-253.

Toso, S., Piccoli, A., Gusella, M., Menon, D., Bononi, A., Crepaldi, G. and Ferrazzi, E. (2000). Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition* 16(2): 120-124.

Traynor, B. J., Alexander, M., Corr, B., Frost, E. and Hardiman, O. (2003). Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 74(9): 1258-1261.

Traynor, B. J., Codd, M. B., Corr, B., Forde, C., Frost, E. and Hardiman, O. (1999). Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997: a population-based study. *Neurology* 52(3): 504-509.

Traynor, B. J., Codd, M. B., Corr, B., Forde, C., Frost, E. and Hardiman, O. (2000a). Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population-based study. *Arch Neurol* 57(1): 109-113.

Traynor, B. J., Codd, M. B., Corr, B., Forde, C., Frost, E. and Hardiman, O. M. (2000b). Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Archives of neurology* 57(8): 1171-1176.

Turabelidze, G., Zhu, B. P., Schootman, M., Malone, J. L., Horowitz, S., Weidinger, J., Williamson, D. and Simoes, E. (2008). An epidemiologic investigation of amyotrophic lateral sclerosis in Jefferson County, Missouri, 1998-2002. *Neurotoxicology* 29(1): 81-86.

Turner, M. R., Parton, M. J., Shaw, C. E., Leigh, P. N. and Al-Chalabi, A. (2003). Prolonged survival in motor neuron disease: a descriptive study of the King's database 1990-2002. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 74(7): 995-997.

Tysnes, O. B., Vollset, S. E., Larsen, J. P. and Aarli, J. A. (1994). Prognostic factors and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 13(5): 226-235.

Uccelli, R., Binazzi, A., Altavista, P., Belli, S., Comba, P., Mastrantonio, M. and Vanacore, N. (2007). Geographic distribution of amyotrophic lateral sclerosis through motor neuron disease mortality data. *Eur J Epidemiol* 22(11): 781-790.

Vaisman, N., Lusaus, M., Nefussy, B., Niv, E., Comaneshter, D., Hallack, R. and Drory, V. E. (2009). Do patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have increased energy needs? *J Neurol Sci* 279(1-2): 26-29.

- Van Damme, P. and Robberecht, W. (2009). Recent advances in motor neuron disease. *Current opinion in neurology* 22(5): 486-492.
- Vazquez, M. C., Ketzoian, C., Legnani, C., Rega, I., Sanchez, N., Perna, A., Penela, M., Aguirrezabal, X., Druet-Cabanac, M. and Medici, M. (2008). Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Uruguay: a population-based study. *Neuroepidemiology* 30(2): 105-111.
- Veiga-Cabo, J., Almazan-Isla, J., Sendra-Gutierrez, J. M. and de Pedro-Cuesta, J. (1997). Differential features of motor neuron disease mortality in Spain. *Int J Epidemiol* 26(5): 1024-1032.
- Wagner, M. L. and Landis, B. E. (1997). Riluzole: a new agent for amyotrophic lateral sclerosis. *The Annals of pharmacotherapy* 31(6): 738-744.
- Wang, H., O'Reilly, E. J., Weisskopf, M. G., Logroscino, G., McCullough, M. L., Thun, M. J., Schatzkin, A., Kolonel, L. N. and Ascherio, A. (2011). Smoking and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of 5 prospective cohorts. *Archives of neurology* 68(2): 207-213.
- Wiedemann, F. R., Winkler, K., Kuznetsov, A. V., Bartels, C., Vielhaber, S., Feistner, H. and Kunz, W. S. (1998). Impairment of mitochondrial function in skeletal muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 156(1): 65-72.
- World Health Organization Regional Office for Europe (2007). Nutrition and food security. Body Mass Index.
- Worwood, A. M. and Leigh, P. N. (1998). Indicators and prevalence of malnutrition in motor neurone disease. *Eur Neurol* 40(3): 159-163.
- Xu, Z., Jung, C., Higgins, C., Levine, J. and Kong, J. (2004). Mitochondrial degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of bioenergetics and biomembranes* 36(4): 395-399.
- Yanagisawa, N., Tashiro, K., Tohgi, H., Mizuno, Y., Kowa, H., Kimuma, J. and et, a. (1997). Efficacy and safety of riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: double-blind placebo-controlled study in Japan. *Igakuno Ayumi* 182: 851-866.
- Yeo, L., Lynch, C. and Hardiman, O. (2010). Validating population-based registers for ALS: how accurate is death certification? *Journal of neurology* 257(8): 1235-1239.
- Yoshida, S., Mulder, D. W., Kurland, L. T., Chu, C. P. and Okazaki, H. (1986). Follow-up study on amyotrophic lateral sclerosis in Rochester, Minn., 1925 through 1984. *Neuroepidemiology* 5(2): 61-70.
- Zaldivar, T., Gutierrez, J., Lara, G., Carbonara, M., Logroscino, G. and Hardiman, O. (2009). Reduced frequency of ALS in an ethnically mixed population: a population-based mortality study. *Neurology* 72(19): 1640-1645.

Zang, D. W. and Cheema, S. S. (2002). Degeneration of corticospinal and bulbospinal systems in the superoxide dismutase 1(G93A G1H) transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience letters* 332(2): 99-102.

Zhao, Z., Lange, D. J., Voustianiouk, A., MacGrogan, D., Ho, L., Suh, J., Humala, N., Thiyagarajan, M., Wang, J. and Pasinetti, G. M. (2006). A ketogenic diet as a potential novel therapeutic intervention in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC neuroscience* 7: 29.

Zoccolella, S., Beghi, E., Palagano, G., Fraddosio, A., Guerra, V., Samarelli, V., Lepore, V., Simone, I. L., Lamberti, P., Serlenga, L. and Logroscino, G. (2007). Riluzole and amyotrophic lateral sclerosis survival: a population-based study in southern Italy. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 14(3): 262-268.

Zoccolella, S., Beghi, E., Palagano, G., Fraddosio, A., Guerra, V., Samarelli, V., Lepore, V., Simone, I. L., Lamberti, P., Serlenga, L. and Logroscino, G. (2008a). Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 79(1): 33-37.

Zoccolella, S., Beghi, E., Palagano, G., Fraddosio, A., Guerra, V., Samarelli, V., Lepore, V., Simone, I. L., Lamberti, P., Serlenga, L. and Logroscino, G. (2008b). Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Sci* 268(1-2): 28-32.

Annexes

Annexe 1 - Projets de Recherche

Annexe 1.1 - Etude de faisabilité d'enregistrement continu et exhaustif des cas incidents de Sclérose Latérale Amyotrophique en région Limousin

Le résumé du protocole est présenté.

1 - Etat de la question et objectif : En région Limousin, l'incidence annuelle observée de la SLA a été estimée à 3,2 pour 100 000, ce qui est très élevé et l'utilisation de la méthode de capture-recapture a permis d'estimer son incidence redressée à 4,9 pour 100 000 personnes. L'incidence supérieure à l'incidence Européenne concoure à l'intérêt d'étudier la SLA en Limousin. La mise en place d'une étude de faisabilité d'un enregistrement continu et exhaustif des cas de Sclérose Latérale Amyotrophique de façon rétrospective (pour la période 2000-2011) et prospective à partir de l'année 2011 a pour objectif de décrire l'incidence de la maladie en Limousin. Cette étude de faisabilité permettra donc la surveillance précise de l'incidence de la pathologie dans un territoire et une population définis ce qui constituera une première en France.

2 - Population concernée : Patient présentant un diagnostic clinique de SLA réalisé durant les différentes années étudiées et résidant en Limousin.

3 - Méthode d'observation ou d'investigation retenue : Les sources de notification seront multiples et regrouperont tous les intervenants de santé publique susceptibles de pouvoir déclarer les nouveaux cas de Sclérose Latérale Amyotrophique domiciliés dans la région (sources principales : données d'ALD9 et de prescription du Riluzole (par les caisses d'assurance maladie), données du centre expert SLA de Limoges coordonné par le Pr Couratier, données PMSI des établissements de santé).

4 - Origine et nature des données nominatives recueillies : Les données démographiques (nom, prénoms, âge, sexe, code postal de résidence et commune de naissance) et médicales seront recueillies par (i) l'intermédiaire de fiches de recueil papier ou (ii) l'envoi de fichiers informatiques selon le souhait des sources de notification.

5 - Mode de circulation des données : Dans le cadre d'un envoi de fichiers informatiques, les données seront envoyées suite à un chiffrement par un logiciel spécialisé de cryptage fort dont la clé de codage sera modifiée à chaque envoi (logiciel type GNUPG).

Recueillir des données nominatives est essentiel afin d'assurer la bonne qualité des données et être certain que chaque nouveau cas est un cas unique. L'enregistrement et la saisie des données des cas incidents de SLA par l'étude de faisabilité débiteront après l'obtention des autorisations administratives. Les données seront saisies via internet sur une base de données sécurisée hébergée par le serveur de l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique du CHU de Limoges.

6 - Durée et modalités d'organisation de la recherche : L'étude de faisabilité a pour vocation d'enregistrer de façon rétrospective (période 2000-2011) et prospective (à partir de l'année 2011) de façon continue et exhaustive, tous les cas incidents de Sclérose Latérale Amyotrophique domiciliés dans la région Limousin.

7 - Méthode d'analyse des données : L'analyse des données sera descriptive et analytique. Les données diffusées par cette étude de faisabilité seront agrégées et anonymes.

8 - Justification du nombre de sujets ou analyse de puissance : S'agissant d'un recrutement exhaustif et continu des cas de SLA en région Limousin il n'est pas indiqué de réaliser un calcul du nombre de sujets nécessaires. Sur la base des données d'incidence calculées en région Limousin pour la période 1994-1995 (méthode de capture-recapture) et 1997-2007 (données du centre expert SLA uniquement), un nombre de 35 cas incidents par an est attendu.

Annexe 1.2 - Etude Etude BMAA-LIM - Etude en Limousin du lien possible entre Sclérose Latérale Amyotrophique et la cyanotoxine L-BMAA

Projet retenu à l'appel d'offre 2011 de l'Association de Recherche sur la SLA.

Le résumé du projet est présenté.



FEUILLE RESUME **APPEL A CANDIDATURE ARS 2011**

Title of the project

Etude BMAA-LIM - Etude en Limousin du lien possible entre Sclérose Latérale Amyotrophique et la cyanotoxine L-BMAA

Abstract en Français

L'objectif général de ce projet est d'améliorer significativement les connaissances scientifiques sur le lien possible entre la Sclérose Latérale Amyotrophique et la cyanotoxine L-BMAA en France. Les partenaires ce projet, émanent d'un réseau soutenu par l'Inserm pour sa création en 2009 (Réseau de Recherche Clinique en Santé des Populations) pour « une méthodologie d'investigation des clusters de SLA (zones sur-incidentes) ».

En lien avec la démarche méthodologique mise en place, le projet vise dans un premier temps à identifier les zones de sur et sous-incidence de SLA dans la région Française du Limousin. Ces territoires de vie témoignant d'une incidence significativement différente des taux observés à l'échelle régionale seront identifiés par une analyse géo-épidémiologique conduite à partir des cas incidents enregistrés entre 2000 et 2010. L'élaboration de la liste exhaustive des cas repose sur des sources d'identification multiples.

Des prélèvements environnementaux, dont l'échantillonnage terrain est raisonné sur la base des résultats des analyses géoépidémiologiques, rechercheront la présence de cyanobactéries et de cyanotoxine (L-BMAA) dans les zones sur-incidentes (lieux de vie collectifs et individuels) et au sein de différentes matrices : (i) eau du robinet, (ii) eau de puits privés, (iii) poissons d'étangs (iv) fruits et légumes produits localement. Ces résultats seront confrontés à ceux des zones sous-incidentes.

Le projet implique un investissement important dans l'approche de microbiologie et de chimie analytique afin de mettre au point une méthode fiable et sensible pour l'analyse de la BMAA et la caractérisation de la production de BMAA par les cyanobactéries.

Annexe 1.3 - Etude IGESLACOF - Inégalités Géographiques des Expositions collectives étudiées dans la survenue de la Sclérose Latérale Amyotrophique: l'exemple du Centre Ouest de la France

Projet retenu à l'appel d'offre 2011 du Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur (PRES) Limousin Poitou Charentes.

Le résumé du projet est présenté.



La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une affection neuro-dégénérative du système nerveux dont la durée de survie médiane n'est que de 3 ans. L'incidence de cette pathologie est globalement homogène en Europe et USA. Pour autant, des zones géographiques de l'hémisphère nord présentent localement une incidence beaucoup plus élevée (Ile de Guam, Péninsule Kii au Japon). En Europe, l'incidence de la SLA se situe entre 1,5 et 2 pour 100 000 habitants/an. Des études de géo-incidences (et pour certaines d'identification d'agrégats spatiaux) ont été réalisées dans plusieurs pays occidentaux : Etats-Unis, Italie, Suède, Finlande, Angleterre, France. L'exemple portant sur le sud est de la France métropolitaine entre 1975 et 1992 est particulièrement intéressant : le fait que 9 couples mariés étaient concernés, excluait des hypothèses exclusivement génétiques. L'implication de facteurs environnementaux exogènes ou infectieux peut alors être mise en avant. La SLA, tout particulièrement les 90% de formes sporadiques, est pour autant toujours considérée comme une maladie multifactorielle associant déterminismes génétiques et facteurs environnementaux. L'existence de facteurs de risque environnementaux a été soulignée par la présence d'agrégats spatiaux en population générale, et au sein de certaines populations spécifiques : sur-incidence majeure historique de l'île de Guam dans le Pacifique, vétérans de la guerre du Golfe de 1991, joueurs de football, etc. D'un point de vue épidémiologique, les avancées scientifiques majeures des dernières années ont porté sur la part génétique (moyenne de 150 publications annuelles archivées sur PubMed). La part environnementale semble comparativement délaissée. Les principales hypothèses portent sur des risques très divers, qu'ils soient relatifs à un risque chimique de nature anthropique (plomb essentiellement, phytosanitaires et en particulier les insecticides organochlorés), à un risque physique (effort physique, champs électromagnétiques, chocs électriques), ou à un risque biologique (cyanotoxine BMAA ayant montré la capacité à se bioaccumuler dans la chaîne alimentaire et le tissu cérébral des patients[27]). Cette dernière hypothèse, dite « hypothèse de Guam », est la source d'un vif regain d'intérêt dans la recherche de facteurs de risque de la maladie au sein de nos pays industrialisés. La question du rôle neurodégénératif de la BMAA est d'ailleurs posée de façon plus large (maladie d'Alzheimer incluse).

Depuis deux ans, les laboratoires NeTeC (EA 3174 de l'institut GEIST) et GEOLAB (UMR CNRS 6042 de l'institut SHS) de l'Université de Limoges travaillent en collaboration de

sorte à se positionner sur la scène scientifique internationale traitant des géo-incidences de la SLA et de l'exposition des patients à la BMAA. Au-delà de cette « hypothèse de Guam », notre démarche commune évolue vers un appareillage méthodologique interdisciplinaire permettant des investigations sur le terrain structurées et rationalisées, à la recherche de contaminants mis en avant dans la bibliographie spécialisée (prélèvements environnementaux en fonction des sur-incidences spatiales détectées à l'échelle locale, et pratiques et habitudes de vie des patients / témoins résidents de ces espaces). Dans cette perspective, nos deux équipes souhaiteraient créer des relations avec le laboratoire LCME (Laboratoire de Chimie et Microbiologie de l'Eau) UMR CNRS 6008 de l'Université de Poitiers, et plus particulièrement l'équipe CETE qui ont développé une thématique "Eau-Santé" avec des méthodologies complémentaires des nôtres. Ainsi, l'évaluation des risques sanitaires dans un territoire serait assurée par une approche pluridisciplinaire : neuro-épidémiologistes (NeTeC), géographie environnementale (GEOLAB), et Chimie-Microbiologie et épidémiologie (LCME).

Annexe 1.4 - Etude BMAALS - Première étude en France du lien possible entre Sclérose Latérale Amyotrophique et la cyanotoxine BMAA

Projet retenu à l'appel d'offre 2011 Contaminants et Environnements : Métrologie, Santé, Adaptabilité, Comportements et Usages (CESA) de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR).

Le résumé du projet est présenté.

| | | | |
|---|--|----------------------|--------|
|  | Programme Contaminants et Environnements : Métrologie, santé, Adaptabilité, Comportements et Usages | Acronyme du projet : | BMAALS |
| | AAP Contaminants et Environnements : Métrologie, Santé, Adaptabilité, Comportements et Usages | Edition 2011 | |
| | Document de soumission A | | |

Résumé (non confidentiel) du projet en français

Résumé L'objectif principal de ce projet est d'améliorer significativement les connaissances scientifiques sur le lien possible entre la Sclérose Latérale Amyotrophique et la cyanotoxine L-BMAA. Les membres du consortium proposant ce projet, émanent d'un réseau soutenu par l'Inserm (AAP RRC SP) pour « une méthodologie d'investigation des clusters de SLA (zones sur-incidentées) ». En lien avec la démarche méthodologique mise en place par le consortium, le projet vise dans un premier temps à identifier les zones de sur et sous-incidence de SLA dans 9 départements Français. Ces territoires de vie témoignant d'une incidence significativement différente des taux observés à l'échelle macrorégionale seront identifiés par une analyse géo-épidémiologique conduite à partir des cas incidents enregistrés entre 2003 et 2010. L'élaboration de la liste exhaustive des cas repose sur des sources d'identification multiples. Le projet implique un investissement important dans l'approche de microbiologie et de chimie analytique afin de mettre au point une méthode fiable et sensible pour l'analyse de la BMAA et la caractérisation de la production de BMAA par les cyanobactéries. Des prélèvements environnementaux, dont l'échantillonnage terrain est raisonné sur la base des résultats des analyses géoépidémiologiques, rechercheront la présence de cyanobactéries et de cyanotoxine dans les zones sur-incidentées (lieux de vie collectifs et individuels). Ces résultats seront confrontés à ceux des zones sous-incidentées. Des entretiens semi-dirigés réalisés chez des patients SLA et chez des témoins sains appariés (sur l'âge, le sexe et la zone agrégative) visent à identifier des pratiques, comportements et usages différentiels. Des échantillons biologiques humains permettront de rechercher la présence de la toxine dans l'organisme de patients atteints de SLA (et d'en comparer les résultats avec ceux obtenus chez des sujets indemnes de SLA). Les résultats du projet constitueront ainsi un faisceau d'argument considérant les questions de (i) la présence de L-BMAA dans l'environnement, (ii) sa biosynthèse, (iii) les modalités d'exposition humaine collective et individuelle, (iv) les comportements à risque et (v) la présence de toxine dans l'organisme des sujets malades.

Annexe 2 - Communications orales et affichées

Communications orales

Marin B., Gil J., Preux P.M., Funalot B., Couratier P. Amyotrophic Lateral Sclerosis incidence in Limousin region, France, 1997-2007. Communication orale présentée aux journées de coordination nationale des Centres SLA, Lille, France, 4-5 décembre 2008.

Oudjiemom-Kajeu P., Marin B., Desport J.C., Preux P.M., Couratier P. Prognostic significance of various nutritional parameters in patients suffering from Amyotrophic Lateral Sclerosis. Communication orale présentée au congrès « 1st International Congress on Clinical Neuroepidemiology », Munich, Allemagne, 27-30 Aout 2009. Neuroepidemiology 2009 ;33 : 160-161.

Marin B., Couratier P., Preux P.M., Logroscino G. The use of mortality data as surrogate of incidence in ALS. Communication orale acceptée au congrès « International Congress on Clinical Neuroepidemiology », Munich, Allemagne, 27-30 Aout 2009. Neuroepidemiology 2009;33:161.

Oudjiemom-Kajeu P., Marin B., Desport J.C., Preux P.M., Couratier P. Prognostic significance of nutritional parameters in patients ALS patients. Communication orale présentée au congrès « 20th International symposium on ALS/MND », Berlin, Allemagne, 8-10 Décembre 2009. Amyotroph Lateral Scler. 2009 (Suppl. 1);10:53.

Marin B., Desport J.C., Kajeu P., Jésus P., Preux P.M., Couratier P. Valeur pronostique de l'altération du statut nutritionnel lors du diagnostic des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique, centre expert SLA Limoges, France, 1997-2007. Communication orale présentée au congrès de l'Association des Epidémiologistes de Langue Française, Marseille, France, 15-17 Septembre 2010. Rev Epidemiol Sante Pub 2010;58 S2:68.

Marin B., Desport J.C., Kajeu P., Jésus P., Nicolaud B., Nicol M., Preux P.M., Couratier P. L'altération de l'état nutritionnel au moment du diagnostic est un facteur pronostique pour la survie des patients atteints de SLA. Communication orale présentée aux journées de coordination nationale des Centres SLA, Toulouse, France, 15-17 Septembre 2010.

Marin B., Desport J.C., Kajeu P., Jésus P., Preux P.M., Couratier P. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival in ALS patients. Communication orale présentée au congrès NeuroPunta (IV Congrès Uruguayen de Neurologie, III Congrès Panaméricain de Neuroépidémiologie, IV Congrès Latino-Américain sur les Céphalées), Montevideo, Uruguay, 29 Novembre-3 Décembre 2010.

Boumédiène F., Marin B., Bonnetterre V., Camu W., Couratier P., Preux P.M. Modèles géographiques pour l'étude de l'incidence de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et de ses interactions spatiales avec les expositions environnementales collectives de quelques facteurs environnementaux d'intérêts étiologiques, Limousin, France. Communication orale présentée au congrès « Epidémiologie Clinique », Marseille, France, 5-6 Mai 2011. Rev Epidemiol Sante Pub 2011;59 S1:10-11.

Communications affichées

Marin B., Gil J., Preux P.M., Funalot B., Couratier P. Incidence de la Sclérose Latérale Amyotrophique en Limousin, France, 1997-2007. Communication affichée présentée aux journées Scientifique de l'Institut Fédératif de Recherche GEIST, Limoges, France, 29 janvier 2009.

Marin B., Gil J., Preux P.M., Funalot B., Couratier P. Incidence de la Sclérose Latérale Amyotrophique en Limousin, Centre expert SLA, 1997-2007. Communication affichée présentée aux Journées Neurologiques de Langue Française, Lille, France, 1-4 avril 2009. Rev Neurol 2009;65(Suppl 2):A110.

Marin B., Couratier P., Preux P.M., Logroscino G. The use of mortality data as surrogate of incidence in ALS. Communication affichée présentée au congrès « 20th International symposium on ALS/MND », Berlin, Allemagne, 8-10 Décembre 2009. Amyotroph Lateral Scler. 2009 (Suppl. 1);10:140.

Marin B., Desport J.C., Kajeu P., Jesus P., Nicolaud B., Nicol M., Preux P.M., Couratier P. Nutritional parameters are of major prognostic significance in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients. Communication affichée présentée au congrès « 1st congress of Translational Research in Human Nutrition », Clermont-Ferrand, France, 19-20 Mars 2010.

Marin B., Lautrette G., Couratier P., Nicol M., Preux P.M. Proposal of a survival prognostic score for patients suffering from Amyotrophic Lateral Sclerosis. Communication orale présentée au congrès NeuroPunta (IV Congrès Uruguayen de Neurologie, III Congrès Panaméricain de Neuroépidémiologie, IV Congrès Latino-Américain sur les Céphalées), Montevideo, Uruguay, 29 Novembre-3 Décembre 2010.

Desport J.C., Marin B., Kajeu P., Jesus P., Nicolaud B., Nicol M., Preux P.M., Couratier P. Nutritional parameters are of major prognostic significance in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients. Communication affichée présentée au congrès « 32nd ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) », Nice, France, 4-8 Septembre 2010. Clinical Nutrition 2010 ;5 :54

Annexe 3 - Autres travaux et contributions

Encadrement d'étudiants

Lautrette G. Profils évolutifs différentiels au sein d'une cohorte incidente de patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique. Thèse présentée et soutenue publiquement le 23 Avril 2010 pour l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine, Faculté de Médecine de Limoges.

Diallo A. Valeur pronostique des marqueurs de la fonction respiratoire sur la survie des patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique. Mémoire présenté et soutenu publiquement le 11 Juin 2009 pour l'obtention du diplôme de la Spécialité de Master Recherche 2^{ème} année « NeuroEpidémiologie et Parasitologie Tropicales », Mention Sciences de la Vie et de la Santé, de l'Université de Limoges.

Kajeu P. Valeur pronostique des différents paramètres nutritionnels chez les patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique. Mémoire présenté et soutenu publiquement le 11 Juin 2009 pour l'obtention du diplôme de la Spécialité de Master Recherche 2^{ème} année « NeuroEpidémiologie et Parasitologie Tropicales », Mention Sciences de la Vie et de la Santé, de l'Université de Limoges.

Besançon C. Relation entre l'activité physique et la survenue de Sclérose Latérale Amyotrophique. Mémoire présenté et soutenu publiquement le 9 Septembre 2010 pour l'obtention du diplôme de Master 1^{ère} année Sciences de la Vie et de la Santé de l'Université de Limoges.

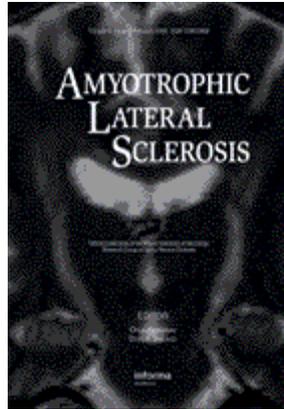
Boulesteix M. Epidémiologie de la Sclérose Latérale Amyotrophique en Asie – Revue de la littérature. Mémoire présenté et soutenu publiquement le 15 Septembre 2011 pour l'obtention du diplôme de Master 1^{ère} année Sciences de la Vie et de la Santé de l'Université de Limoges.

Autres publications

Gil J., Vazquez M.C., Ketzoian C., Perna A., Marin B., Preux P.M., Couratier P. Prognosis of ALS: comparing data from the Limousin referral centre, France, and a Uruguayan population. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009 Oct-Dec;10(5-6):355-60.
Impact Factor 2009 : 2,963

Jesus P., Massoulard A., Marin B., Nicol M., Laplagne O., Aurelie J., Gindre-Pouvelarie L., Couratier P., Fraysse J.L., Desport J.C. Initial assessment at home of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients by a nutrition network in the French region of Limousin. Soumis pour publication dans *Amyotrophic Lateral Sclerosis*.

Marin B., Kacem I., Diagana M., Boulesteix M., Preux P.M, Couratier P. Amyotrophic lateral sclerosis among Africans: incidence, phenotype, survival. A review. Soumis en version révisée pour publication dans *Amyotrophic Lateral Sclerosis*.
Le manuscrit de la version révisée est présenté ci-joint.



Amyotrophic lateral sclerosis among Africans: incidence, phenotype, survival. A review.

| | |
|-------------------------------|--|
| Journal: | <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis</i> |
| Manuscript ID: | MALS-2011-0075.R1 |
| Manuscript Type: | Review Article |
| Date Submitted by the Author: | n/a |
| Complete List of Authors: | Marin, Benoit; EA 3174 NeuroEpidémiologie Tropicale et Comparée, Limoges Kacem, Imen; CHU Limoges, Service de Neurologie, Centre SLA, Limoges Diagana, Mouhamadou; Université de Limoges ; IFR 145 GEIST ; Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale, EA3174 NETEC Boulesteix, Marion; Université de Limoges ; IFR 145 GEIST ; Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale, EA3174 NETEC Preux, Pierre Marie; Université de Limoges ; IFR 145 GEIST ; Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale, EA3174 NETEC Couratier, Philippe; CHU Limoges, Service de Neurologie, Centre SLA, Limoges |
| Keywords: | Epidemiology, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Africa, motor neuron disease, Charcot disease, Ethnic groups, blacks |
| | |

Autres communications

Desport J.C., Jesus P., Massoulard A., Marin B., Baptiste A., Gindre-Pouvelarie L., Nicol M., Couratier P., Preux P.M. Initial home nutritional assessment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients by a network is useful. Communication affichée présentée au congrès « 32nd ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) », Nice, France, 4-8 Septembre 2010. Clinical Nutrition 2010 ;5 :55-56

Jésus P., Massoulard A., Marin B., Nicol M., Couratier P., Desport J.C. Evaluation initiale par un réseau de nutrition des patients atteints de SLA en région Limousin. Communication affichée présentée au 26^{ème} Congrès Annuel de la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme, Clermont-Ferrand, France, 25-27 novembre 2009.

Annexe 4 - Autres projets de recherche

Annexe 4.1 - Etude EURECALs - Evaluation de l'impact de l'application des recommandations européennes de prise en charge de la Sclérose Latérale Amyotrophique sur le pronostic des patients

Projet retenu à l'appel d'offre 2008 du Programme de Recherche Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional Sud Ouest Outre Mer.

Etude Française Interrégionale rédigée en collaboration avec le consortium EURALS.

Statut : inclusions terminées (n=376), en cours de suivi (24 mois)

Le synopsis du projet est présenté.

| | |
|---|---|
| PROMOTEUR | <i>CHU Limoges</i> |
| INVESTIGATEUR COORDONNATEUR/ PRINCIPAL | <i>Professeur Philippe COURATIER EA3174, NeuroEpidémiologie Tropicale et Comparée Centre Expert SLA, Service de Neurologie Hôpital DUPUYTREN - 2 Avenue Martin Luther King - 87042 LIMOGES Cedex Tél : 05 55 05 65 61 Fax : 05 55 05 65 67 Mail : philippe.couratier@unilim.fr</i> |
| TITRE | Evaluation de l'impact de l'application des recommandations européennes de prise en charge de la sclérose latérale amyotrophique sur le pronostic des patients. |
| VERSION PROTOCOLE DU | <i>1.6 - 28/11/07</i> |
| JUSTIFICATION CONTEXTE / | Il n'existe pas de donnée dans la littérature précisant l'impact en termes de survie, état fonctionnel et qualité de vie de l'application des recommandations Européennes de prise en charge de la SLA. Le développement des thérapeutiques non médicamenteuses comme la ventilation non invasive et la gastrostomie d'alimentation sont très prometteuses et pourraient modifier le pronostic des patients. Leur mise en place est basée sur un certain nombre de critères consensuels contenus dans les recommandations Européennes de prise en charge de la SLA dont il est pertinent d'évaluer en pratique clinique l'application et l'impact. Une évaluation de ce type est nécessaire car les études de haut niveau de preuve scientifique concernant la prise en charge des patients sont rares. |
| OBJECTIFS | Objectif principal : Evaluer l'impact de l'application des recommandations Européennes de prise en charge de la SLA (mesurée à T0) sur le pronostic vital des patients (durée de survie ou durée de survie sans trachéotomie depuis leur inclusion dans la cohorte, censure fixée à 24 mois) suivis en centre expert SLA Français. Objectifs secondaires : 1) Evaluer l'impact de l'application des groupements thématiques de recommandations Européennes de prise en charge de la SLA |

| | |
|--------------------------------------|--|
| | <p>(mesurée à T0) sur le pronostic vital des patients (durée de survie ou durée de survie sans trachéotomie depuis leur inclusion dans la cohorte, censure fixée à 24 mois).</p> <p>2) Evaluer l'impact de l'application complète des recommandations Européennes de prise en charge de la SLA (mesurée à T0) sur le pronostic vital des patients (durée de survie ou durée de survie sans trachéotomie depuis leur inclusion dans la cohorte, censure fixée à 24 mois).</p> <p>3) Décrire l'application des recommandations Européennes de prise en charge de la SLA à T0</p> <p>4) Evaluer l'impact de l'application des recommandations européennes de prise en charge de la SLA (mesurée à T0) sur l'évolution du pronostic fonctionnel (entre T0 et T24), de la qualité de vie (entre T0 et T24), des patients suivis en centre expert SLA Français</p> <p>5) Identifier les variables sociodémographiques du patient ou les caractéristiques de la maladie qui sont associées à T0 avec une application suboptimale des recommandations de prise en charge de la SLA.</p> |
| <p>SCHEMA DE LA RECHERCHE</p> | <p>Etude observationnelle, longitudinale, prospective et multicentrique, inter-DIRC, à visée descriptive et analytique, avec constitution d'une cohorte de patients atteints de SLA (cas incidents et prévalents), mise en place à T0 et suivie pendant 24 mois (jusqu'à T24).</p> <p>La cohorte sera du type exposé/non exposé au respect des recommandations Européennes et constituée de patients représentatifs des patients atteints de SLA en France et suivis en centre expert SLA.</p> <p>Pragmatiquement, en première approche, on considérera les patients selon que ceux-ci présentent une proportion de recommandations suivies inférieure vs supérieure ou égale à la médiane de cette proportion dans l'échantillon. Cet objectif principal guide le calcul du nombre de sujet nécessaire, car nous sommes en mesure d'émettre une hypothèse de différence de survie entre ces deux groupes.</p> <p>Toutefois, l'analyse du premier objectif secondaire, considérant les groupements thématiques de recommandations, nous permettra d'identifier indépendamment les uns des autres, l'impact de chaque groupement thématique sur le pronostic vital des patients. Cette analyse secondaire donnera donc lieu aux résultats et aux implications cliniques les plus pertinentes. Néanmoins, la formulation d'une hypothèse en termes de différence de survie attendue en fonction du niveau d'application des recommandations des différents groupements thématiques, était malaisée et potentiellement préjudiciable à un calcul du nombre de sujets nécessaire robuste, avec une puissance satisfaisante à l'issue de l'étude.</p> |
| <p>CRITERES D'INCLUSION</p> | <p>Cas prévalents :</p> <p>Age \geq 18 ans</p> <p>Suivis dans un centre expert SLA</p> <p>Diagnostic défini, probable, probable sur des critères paracliniques et possible selon les critères El Escorial révisés</p> <p>Traitement par Riluzole en cours</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>Diagnostic entre le 1er janvier 2003 et le 31 mai 2008 Patient sans trachéotomie Absence de refus de participation</p> <p>Cas incidents : Age \geq 18 ans Suivis dans un centre expert SLA Diagnostic défini, probable, probable sur des critères paracliniques et possible selon les critères El Escorial révisés Traitement par Riluzole débuté Diagnostic entre le 1^{er} juin 2008 et le 31 mai 2009 Absence de refus de participation</p> |
| CRITERES DE NON INCLUSION | <p>Age de moins de 18 ans Non suivi en centre expert SLA Diagnostic de SLA non confirmé Absence de traitement par Riluzole Patient et famille peu compliant Refus de participation</p> |
| STRATEGIES/PROCE DURES DE LA RECHERCHE | <p>Application des recommandations Européennes de prise en charge de la SLA.</p> |
| CRITERES DE JUGEMENT | <p>Critère de jugement principal Délai de survenue du décès ou de la mise en place de la trachéotomie ou de la censure depuis la date d'inclusion dans la cohorte (censure fixée à 24 mois).</p> <p>Critères de jugements secondaires :</p> <p>1) et 2) Délai de survenue du décès ou de la mise en place de la trachéotomie ou de la censure depuis la date d'inclusion dans la cohorte (censure fixée à 24 mois).</p> <p>3) Réponse au questionnaire d'indicateurs d'application des recommandations en pratique clinique</p> <p>3.1) Globalement, on évaluera la médiane de la proportion de suivi des recommandations européennes ainsi que les effectifs et pourcentages des patients ayant 100% de suivi des recommandations vs <100% de suivi des recommandations.</p> <p>3.2) Pour chaque regroupement thématique de recommandation, on définira :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « satisfaction complète » des recommandations émises pour le regroupement considéré (si applicable, toutes les questions ayant donné des réponses correctes), - « satisfaction partielle » des recommandations émises pour le regroupement considéré (si applicable, au moins une question ne recevant pas une réponse correcte), - « pas de satisfaction » des plus importantes recommandations émises pour le regroupement considéré (si applicable aucune question recevant une réponse correcte). <p>4) Evolution du pronostic fonctionnel (mesuré par l'ALS-FRS-R), (entre T0 et T24) ; évolution de la qualité de vie (mesurée par l'HRQoL), (entre T0 et T24).</p> <p>5) Réponse au questionnaire d'indicateurs d'application des recommandations en pratique clinique.</p> |

| | |
|--|---|
| TAILLE D'ETUDE | 600 patients au total (stratification par centre et type de cas : incident/prévalent) |
| NOMBRE PREVU DE CENTRES | 6 centres experts SLA : - 3 faisant partie de la DIRC Sud Ouest Outre Mer - 3 faisant partie de la DIRC Rhône Alpes |
| DUREE DE LA RECHERCHE | Durée de la période d'inclusion : 12 mois Durée de participation de chaque patient : 24 mois Durée totale de la recherche : 36 mois |
| ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES | <p><u>Analyse principale</u> : Analyse de survie selon le modèle de Kaplan Meier puis d'après le modèle à risques proportionnels de Cox, ce dernier permettant de déterminer l'impact sur la durée de survie ou durée de suivi sans trachéotomie de l'application des recommandations européennes de prise en charge de la SLA (avec ajustement sur les variables sociodémographiques cliniquement et statistiquement pertinentes). Un score de propensité sera utilisé afin de maîtriser un possible biais de confusion par indication.</p> <p><u>Analyses secondaires</u> (selon l'objectif et critère secondaire) 1) et 2) idem analyse principale 3) Proportion de respect des recommandations européennes de la SLA par rapport aux questions applicables Globalement et par regroupement thématique.</p> <p>4) Modèle linéaire mixte généralisé d'évolution de l'ALS-FRS-R et HRQoL permettant de déterminer l'impact de l'application globale des recommandations européennes. La présence de données manquantes informatives sera prise en compte par modélisation conjointe du décès et de l'ALS-FRS-R d'une part et de l'HRQoL d'autre part.</p> <p>5) Régression logistique (application « totale (p=100%)» vs « non totale (p<100%)» de l'ensemble des recommandations) et régression logistique multinomiale (« application complète » vs « partielle » vs « pas de respect des recommandations » des groupements thématiques) permettant d'identifier les variables associées au respect des recommandations européennes de prise en charge de la SLA.</p> <p><u>Analyse de robustesse</u> : réalisation des analyses statistiques précédentes pour les cas incidents seuls afin de vérifier une absence de biais lié aux cas prévalents (survie sélective).</p> |
| RETOMBES | Mise en évidence des groupements thématiques de recommandations dont l'application à un impact direct sur la survie, l'état fonctionnel et la qualité de vie des patients. Renforcer l'application des recommandations ayant un impact sur la survie, l'état fonctionnel et la qualité de vie des patients. Proposition concernant les recommandations pour lesquelles il n'a pas été mis en évidence d'impact sur le pronostic d'une application sub-optimale. |

Annexe 4.2 - Etude TROPALS - SLA et syndromes apparentés en zone tropicale, phase 1 du développement : Afrique Francophone Sub-saharienne

www.tropals.unilim.fr

Statut : discussion en cours avec les potentiels centres associés.

Le synopsis du projet est présenté.

| | |
|---------------------------------|---|
| COORDONNATEURS | <p>Pr Philippe Couratier, Pr Pierre Marie Preux Pr Mouhamadou Diagana, Dr Benoît Marin</p> <p>EA3174 Neuroépidémiologie Tropicale et Comparée Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale Faculté de Médecine – 2, Rue du Docteur Marcland 87025 Limoges 05 55 43 59 18</p> |
| TITRE | <p>SLA et syndromes apparentés en zone tropicale Etude « TROP-ALS »</p> <p>Phase 1 du développement : Afrique Francophone Sub-saharienne</p> |
| VERSION DU PROTOCOLE | 2 |
| JUSTIFICATION / CONTEXTE | <ul style="list-style-type: none"> - Peu de données sont disponibles sur la SLA en zone tropicale (épidémiologiques et cliniques). - Une revue de la littérature concernant la SLA sur le continent Africain met en évidence : <ul style="list-style-type: none"> - un sex Ratio homme /femme systématiquement >1 - un âge de début plus jeune que décrit dans les séries Européennes et Américaines (registres), variant entre 20 et 50 ans. - Une bimodalité de l'âge de début relié à la présence d'une forme « juvénile » et d'une forme « classique » - Une forme de début bulbaire peu fréquente - Une survie semblant plus longue que celle rapportée dans les séries Européennes et Américaines - L'amélioration du niveau de vie et l'augmentation de l'espérance de vie peuvent entraîner une augmentation du nombre de cas de SLA permettant la description des patients. - Amélioration des plateaux techniques, du nombre de neurologues permettant d'améliorer le diagnostic des maladies du motoneurone |
| OBJECTIFS | <p>Objectif principal :</p> <p>Décrire le profil épidémiologique (sociodémographique) et clinique des patients atteints de SLA et syndromes apparentés en zones tropicales lors du diagnostic de la maladie</p> |

| | |
|--------------------------------------|--|
| | <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décrire le profil évolutif (symptômes, testing musculaire, critères El Escorial, ALSFRS) des patients atteints de SLA en zones tropicales. - Décrire la survie des patients atteints de SLA en zones tropicales. - Identifier les facteurs pronostiques de survie de patients atteints de SLA en zones tropicales. - Décrire les moyens de prise en charge des patients atteints de SLA en zones tropicales. |
| <p>SCHEMA DE LA RECHERCHE</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Etude observationnelle, longitudinale, de type cohorte prospective et rétrospective (cohorte historique), multicentrique, à visée descriptive et analytique. - Il s'agit donc de constituer une cohorte de patients atteints de SLA - Le recrutement des patients sera exhaustif et continu dans chaque centre : <ul style="list-style-type: none"> 1) Tous les nouveaux cas de SLA diagnostiqués dans les centres participant à partir du début de cette étude (cas incident) seront inclus dans l'étude. Leurs données sociodémographiques et cliniques au diagnostic seront saisies dans la base de données ainsi que leurs données de suivi. A ce titre, ils feront l'objet selon les possibilités des centres participant d'un suivi étroit comportant une consultation médicale tous les 3 mois (avec saisie des données à chaque visite). Un entretien téléphonique tous les 3 mois pourra également être mis en place. 2) Tous les patients atteints de SLA et déjà diagnostiqués lors du début de cette étude (cas prévalent) seront inclus dans l'étude. Leurs données sociodémographiques et cliniques au diagnostic seront recherchées dans le dossier médical et saisies dans la base de données ainsi que leurs données de suivi. ils feront également l'objet selon les possibilités des centres participant d'un suivi étroit comportant une consultation médicale tous les 3 mois (avec saisie des données à chaque visite). Un entretien téléphonique tous les 3 mois pourra également être mis en place. 3) Tous les patients atteints de SLA et décédés entre le 1/1/2005 et le démarrage de l'étude seront inclus dans l'étude (cohorte historique). Leurs données sociodémographiques et cliniques au diagnostic seront recherchées dans le dossier médical et saisies dans la base de données ainsi que leurs données de suivi mentionnées dans le dossier médical. - Au cours du suivi des patients, en cas de délai de plus de 6 mois depuis la date de dernière consultation des patients, un mail sera envoyé à l'investigateur responsable du centre correspondant afin de l'informer de ce fait et sollicitant la recherche du statut vital du patient (afin de mettre la base de données à jour). |

| | |
|--------------------------------|--|
| CRITERES D'INCLUSION | <p>- Tous les cas de SLA et syndromes apparentés, qu'il s'agisse :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) de cas incidents (diagnostiqués après le début de l'étude), 2) de cas prévalents (diagnostiqués avant le début de l'étude) 3) de sujets décédés entre le 1/1/2005 et le démarrage de l'étude et ayant présenté une SLA ou syndrome apparenté <p>Compte tenu du caractère observationnel de l'étude, il n'est pas nécessaire de solliciter un consentement éclairé des patients.</p> |
| CRITERES DE JUGEMENT | <p>Critère de jugement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données sociodémographiques - Données cliniques (symptômes, testing musculaire, critères El Escorial, ALSFRS) - Données de survie |
| TAILLE D'ETUDE | <p>Recrutement systématique des patients (exhaustif de tous les cas).</p> <p>Un calcul du nombre de sujet nécessaire n'a pas été réalisé à priori, toutefois, le recrutement de 90 patients pourra par exemple permettre d'estimer la proportion de forme bulbaire de la maladie estimée à 35% avec une précision de 10%.</p> |
| NOMBRE PREVU DE CENTRES | <p>Centres localisés en zone tropicale Phase 1 du développement : Afrique Francophone Sub-saharienne</p> |
| DUREE DE LA RECHERCHE | <p>Cette étude nécessite la mise en place d'une cohorte dynamique qui sera pérennisée après sa constitution</p> <p>Une analyse annuelle des données recueillies sera réalisée.</p> |
| DATAMANAGEMENT | <p>Les données des patients seront saisies par chaque centre dans une base de données sécurisée accessible via internet.</p> <p>La base de données sera créée par l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique du CHU de Limoges à partir du logiciel CAPTURE SYSTEM de la société CLINSIGHT (www.clinsight.fr).</p> <p>CAPTURE SYSTEM est un logiciel de gestion de bases de données cliniques, utilisant la base de données ORACLE. Le design et l'apparence de la base seront inchangés par rapport à l'apparence de la base de données préexistante.</p> <p>Saisie des données : Les données sont saisies par une personne autorisée après connexion sur la base avec un nom d'utilisateur et un mot de passe unique lui donnant certains droits de visualisation et de modification suivant son profil. Les données seront saisies via internet au moyen de CS-ONLINE, module de saisie en ligne des données.</p> <p>La base de données sera hébergée par le serveur de l'UFRCB à Limoges. Les données seront sauvegardées en temps réel puis archivées quotidiennement sur bande magnétique. Le logiciel</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>Capture System respecte la norme 21 CFR Part 11 de la Food and Drug Administration, ainsi que la norme concernant la sécurité des systèmes informatisés.</p> |
| <p>ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES</p> | <p>Les analyses statistiques seront réalisées par l'Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale en partenariat avec le Centre d'Epidémiologie de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche de l'Université et du CHU de Limoges au moyen du logiciel SAS® V 9.1.3 (SAS Institute Cary, NC). Les analyses seront conduites et présentées selon les recommandations STROBE Statement.</p> <p>Les variables quantitatives seront décrites selon moyenne \pm écart type ou médiane et intervalle interquartile. Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs, pourcentages et intervalles de confiance à 95% calculés selon la méthode exacte. Un diagramme de flux des patients sera présenté si besoin.</p> <p>Les comparaisons de moyennes seront réalisées en utilisant le test T de Student ou test de Mann Withney en fonction du respect des conditions d'application des tests. Les comparaisons de pourcentages feront appel au test du Chi 2 de Pearson ou test de Fisher en fonction des effectifs calculés.</p> <p>Les analyses de survie seront conduites de la date du diagnostic jusqu'à la date de décès ou de censure. Elles seront réalisées avec le modèle de Kaplan Meier et le modèles à risques proportionnels de Cox.</p> <p>Le degré de signification statistique retenu pour l'ensemble des analyses sera fixé à 0,05.</p> |
| <p>RETOMBEES</p> | <p>Améliorer la connaissance et la prise en charge de la SLA en zone tropicale</p> |
| <p>CHARTRE DE PUBLICATION</p> | <p>Les rangs de publication suivants : 1er, 2ème et 3ème auteur ainsi que dernier auteur seront réservés aux investigateurs ayant la propriété intellectuelle de la question de recherche à l'origine de la publication.</p> <p>De plus, la liste des auteurs comportera également un ou plusieurs investigateurs par centre participant (si non présents dans les places précédemment mentionnés) dont l'ordre d'apparition dans la liste des auteurs sera fonction du nombre de patients inclus dans la base de données analysée.</p> <p>Chaque centre partenaire pourra solliciter ponctuellement une extraction des données relatives à ses patients.</p> |

Résumé :

La Sclérose Latérale Amyotrophique est une pathologie neuro-dégénérative dont il n'existe encore à ce jour que peu de données d'incidence en France. En conséquence les variations géographiques de la SLA dans notre pays ou à l'échelon de certaines régions Françaises n'ont pas encore été étudiées. Le caractère invariablement et rapidement fatal de la maladie a conduit à l'utilisation de son taux de mortalité pour estimer son incidence, toutefois la validité de cette approche pragmatique reste débattue. Sur le plan clinique, l'évolution de la maladie est marquée par une altération nutritionnelle progressive. Une dénutrition est de plus un facteur péjoratif pour la survie des patients. Néanmoins, l'intérêt de nouveaux marqueurs nutritionnels doit être envisagé et la description de l'histoire naturelle du statut nutritionnel au cours de la maladie est encore parcellaire. Il en est de même pour le lien entre le statut nutritionnel initial des patients et le pronostic de ceux-ci.

Afin d'améliorer les connaissances dans ces différents domaines nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive, une étude géo-épidémiologique, deux revues de littérature et deux études pronostiques dans le cadre de notre Thèse.

Nos travaux ont confirmé une incidence de la SLA en Limousin égale à 2/100 000 PA (donnée âge-standardisée sur la population Française de 1999) pour la période 1997-2007, en correspondance avec les données publiées par les registres Européens de la maladie. Nous avons, en outre, mis en évidence trois zones d'agrégats spatio-temporels dans notre région. Des interactions significatives ont été identifiées entre l'incidence de la SLA et les activités liées au traitement de l'eau et les industries du papier et du carton. Les prérequis méthodologiques permettant l'utilisation des données de mortalité de la SLA comme approximation des données d'incidence sont importants. Il apparaît que seules 10% des études de mortalité publiées à ce jour suivent ces critères de bonne pratique.

Concernant les aspects nutritionnels, nos travaux ont identifié : (i) une réduction de l'angle de phase mesuré par bioimpédancemétrie chez les patients atteints de SLA ainsi qu'un potentiel intérêt pronostique de cette donnée, (ii) une perte de poids significative lors du diagnostic de la maladie, avec une aggravation progressive de ce paramètre et une modification de la composition corporelle, mais surtout (iii) des valeurs pronostiques significatives et indépendantes de la perte de poids mesurée lors du diagnostic (par rapport au poids usuel) en tant que facteur péjoratif et de la quantité de masse grasse au cours de la maladie en tant que facteur favorable.

L'une de nos perspectives est de mettre en place un cadre favorable à la poursuite du développement de l'étude épidémiologique de la SLA. Ceci sera réalisé au travers de la création d'un registre de la SLA en Limousin. De multiples sources d'identification des cas sont envisagées, dont les données de mortalité. Le périmètre de cette structure pourrait être secondairement étendu à l'issue d'une phase de faisabilité. Une deuxième perspective est d'examiner le lien éventuel entre la SLA et la cyanotoxine L-BMAA en considérant les agrégats spatio-temporels de la maladie comme une opportunité pour ce faire. Ce travail sera mené dans les 3 départements de la région Limousin mais également dans 6 autres départements Français. Enfin, concernant les aspects nutritionnels, nos résultats plaident (i) pour une prise en compte précoce du poids du patient et de la perte de poids dans le suivi clinique et (ii) pour la mise en place d'études expérimentales cherchant à modifier rapidement après le diagnostic le facteur perte de poids et la composition corporelle. Des stratégies nutritionnelles précoces pourraient agir sur le statut nutritionnel du patient, modifier son évolution et la survie de celui-ci. De telles stratégies pourraient avoir un apport important dans la prise en charge d'une pathologie dont la médiane de survie depuis le diagnostic est de 20 mois.

Mots clés: Sclérose Latérale Amyotrophique, Epidémiologique, Incidence, Agrégats, Mortalité, Nutrition, Survie, Poids, Pronostic.