



**HAL**  
open science

## Étude LENS LA : caractérisation des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique évoluant depuis plus de 5 ans suivis au centre de référence de Bordeaux

Cyrielle Coignon

► **To cite this version:**

Cyrielle Coignon. Étude LENS LA : caractérisation des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique évoluant depuis plus de 5 ans suivis au centre de référence de Bordeaux. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01111304

**HAL Id: dumas-01111304**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01111304>**

Submitted on 30 Jan 2015

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

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

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

N°3095

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
par Cyrielle COIGNION

Née le 11 février 1987 à Neuville-aux-bois  
le 20 octobre 2014

**ETUDE LENS LA : CARACTERISATION DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE  
LATERALE AMYOTROPHIQUE EVOLUANT DEPUIS PLUS DE 5 ANS SUIVIS AU  
CENTRE DE REFERENCE DE BORDEAUX**

**Directrice de thèse**

Mme le Docteur Anne-Cécile WIELANEK-BACHELET

**Rapporteur de thèse**

M. le Professeur Jean-Philippe CAMDESSANCHE

**Jury**

M. le Professeur Gwendal LE-MASSON..... Président  
M. le Professeur Wassilios MEISSNER..... Examineur  
M. le Professeur Igor SIBON..... Examineur  
Mme le Docteur Nathalie DAMON-PERRIERE..... Examineur

*« La vérité scientifique sera toujours plus belle que les créations de notre imagination et que les illusions de notre ignorance »*

Claude Bernard

# REMERCIEMENTS

**A ma directrice de thèse, le Docteur Anne-Cécile WIELANEK-BACHELET**

*Merci Anne-Cécile de m'avoir fait confiance si tôt dans mon parcours d'interne.  
Pas besoin de long discours, tu sais tout le respect et l'admiration que j'ai pour toi.*

**Au rapporteur**

Monsieur le Professeur Jean-Philippe CAMDESSANCHE

**Au président et aux membres du jury**

Monsieur le Professeur Gwendal LE-MASSON

Monsieur le Professeur Wassilios MEISSNER

Monsieur le Professeur Igor SIBON

Madame le Docteur Nathalie DAMON-PERRIERE

*Merci à chacun et chacune d'avoir accepté de juger ce travail.*

**A ceux qui m'apportent leur soutien, chacun à sa manière,**

**A ceux qui comptent pour moi,**

Ils se reconnaîtront.

Il se reconnaîtra...

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS .....	9
<b>PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>11</b>
I. GENERALITES, EPIDEMIOLOGIE DE LA SLA .....	12
A. Généralités .....	12
B. Incidence et prévalence.....	12
C. Mortalité et survie.....	13
D. Facteurs de risque .....	13
II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SLA .....	13
A. Rappels anatomiques .....	13
B. Mécanismes physiopathologiques impliqués .....	14
C. Données anatomopathologiques .....	16
D. Données génétiques .....	17
a. C9ORF72 .....	18
b. SOD1.....	19
c. TARDBP et FUS .....	19
d. SLA sporadique ou familiale ?.....	20
E. Hypothèses concernant la propagation de la neurodégénérescence.....	20
a. « Dying back » versus « dying forward » .....	21
i. L'hyperexcitabilité corticale et l'hypothèse du « dying forward ».....	21
a) Excitabilité corticale.....	21
b) Participation corticale à la genèse des fasciculations .....	21
c) Données d'imagerie fonctionnelle.....	22
ii. L'hypothèse du « dying back ».....	22
b. Propagation à partir du premier et/ou du 2 <sup>ème</sup> neurone moteur .....	23
i. L'hypothèse focale.....	23
ii. L'hypothèse prion.....	25
iii. Atteinte multifocale et propagation locale .....	26
c. Susceptibilité aux phénomènes de neurodégénérescence.....	27
i. Topographe clinique .....	27
ii. Vulnérabilité différente des fibres musculaires et des neurones moteurs .....	27
III. DIAGNOSTIC POSITIF .....	28
A. Présentation clinique.....	28
B. Phénotypes particuliers.....	30

a.	L'atrophie musculaire progressive (AMP).....	31
b.	Formes flail arm et flail leg .....	32
c.	La sclérose latérale primitive (SLP) .....	34
d.	Atteinte prédominante du NMC : phénotype pyramidal ou SLA centrale .....	36
e.	Autres phénotypes .....	36
i.	Le syndrome « split-hand » .....	36
a)	Arguments pour une participation centrale .....	37
b)	Arguments pour une participation périphérique .....	38
ii.	SLA-DFT.....	38
iii.	Tête tombante.....	41
C.	Bilan paraclinique .....	41
a.	ENMG .....	41
i.	Etude en stimulo-détection .....	41
a)	Etude des conductions motrices.....	42
b)	Etude des conductions sensibles .....	43
c)	Etude de la jonction neuromusculaire .....	43
ii.	Etude en détection .....	44
a)	Signes de dénervation chronique .....	44
b)	Activités de repos .....	46
b.	Marqueurs d'atteinte du NMC .....	48
c.	Autres examens .....	50
D.	Critères diagnostiques .....	52
a.	Avant 1994, les critères de Lambert .....	52
b.	Les critères El Escorial.....	52
c.	Révision des critères El Escorial, ou critères de Airlie House .....	55
d.	Critères Awaji .....	58
i.	Présentation des critères .....	58
ii.	Apport des critères Awaji versus El Escorial révisés .....	59
IV.	DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	61
A.	Atteintes centrales .....	62
a.	Myélopathie cervico-arthrosique .....	62
b.	Paraplégies spastiques héréditaires .....	63
B.	Atteintes du NMP .....	63
a.	Amyotrophie spinale de l'adulte .....	63
b.	Syndrome de Kennedy.....	64
c.	La neuropathie motrice multifocale à blocs de conduction.....	65
d.	Syndrome post-poliomyélitique .....	66

e.	Amyotrophie monomérique bénigne, ou maladie d’Hirayama .....	66
f.	Le syndrome crampes-fasciculations bénignes.....	67
C.	Atteintes du muscle ou de la jonction neuromusculaire .....	67
a.	Myosite à inclusions .....	67
b.	Maladie de Pompe.....	68
c.	Myasthénie.....	68
D.	Autres diagnostics différentiels .....	69
E.	Risque d’erreur diagnostique initiale.....	69
a.	Faux négatifs .....	69
b.	Faux positifs.....	70
V.	PRONOSTIC ET SURVIE .....	70
A.	Cinétique d’évolution .....	70
a.	Topographique .....	70
b.	Fonctionnelle.....	72
B.	Facteurs pronostiques identifiés .....	73
a.	Facteurs démographiques .....	74
i.	L’âge .....	74
ii.	Le sexe .....	74
iii.	Latence diagnostique.....	75
b.	Aspects cliniques .....	76
i.	Classification diagnostique .....	76
ii.	Délai d’atteinte d’une deuxième région .....	76
iii.	Evolution du score ALSFRS-R .....	77
iv.	Atteinte bulbaire .....	79
v.	Atteinte respiratoire .....	80
vi.	Formes à prédominance périphérique .....	80
vii.	Phénotype pyramidal.....	82
viii.	Synthèse en fonction des phénotypes moteurs .....	84
ix.	SLA-DFT.....	85
c.	Facteurs liés à la prise en charge .....	85
i.	Riluzole .....	85
ii.	Effet centre.....	86
iii.	Mise en place d’une gastrostomie.....	87
iv.	Mise en place d’une VNI.....	87
d.	Autres facteurs pronostiques .....	88
i.	Facteurs cliniques .....	88
ii.	Facteurs paracliniques.....	88

<b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE LENS LA</b> .....	90
I. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	91
II. MATERIEL ET METHODE .....	93
A. Sélection des patients .....	93
B. Recueil des données .....	93
a. Caractéristiques au diagnostic.....	93
i. Cliniques .....	93
ii. Paracliniques .....	94
b. Classification diagnostique .....	95
c. Données évolutives .....	95
d. Classification en sous-groupes.....	96
C. Analyse statistique .....	97
III. RESULTATS.....	98
A. Description de la cohorte au diagnostic .....	98
a. Caractéristiques démographiques et antécédents .....	98
i. Données démographiques.....	98
ii. Antécédents .....	99
b. Lieu de début des symptômes.....	100
c. Données cliniques.....	102
i. Atteinte spinale du NMP .....	102
ii. Atteinte spinale du NMC .....	103
iii. Déficit moteur .....	104
iv. Atteinte bulbaire .....	105
v. Atteinte respiratoire .....	106
vi. Score ALSFRS-R.....	107
d. Reste de l'examen neurologique et général .....	107
e. Données paracliniques .....	109
i. ENMG .....	109
ii. Imagerie cérébrale et médullaire .....	111
iii. Autres examens réalisés .....	112
f. Classification diagnostique .....	117
B. Evolution de la cohorte .....	121
a. Propagation du déficit moteur .....	121
i. Au diagnostic .....	121
ii. 2 <sup>ème</sup> région atteinte .....	122
b. Etapes évolutives.....	124
i. Perte de la marche .....	124

ii.	Apparition d'une symptomatologie bulbaire.....	124
iii.	Mise en place d'une technique de suppléance.....	124
iv.	Survie.....	125
c.	Apparition de signes extra-moteurs .....	125
C.	Analyse en sous-groupes selon le phénotype.....	126
IV.	DISCUSSION .....	134
A.	Analyse des résultats .....	134
a.	Données épidémiologiques .....	134
i.	Le sexe .....	134
ii.	L'âge .....	135
iii.	La latence diagnostique.....	135
b.	Données cliniques.....	136
i.	Atteintes spinales du NMP et du NMC au diagnostic .....	136
ii.	Topographie du déficit moteur et propagation .....	136
iii.	Atteinte bulbaire .....	137
iv.	Atteintes extra-motrices associées, « SLA-plus ».....	138
v.	Examen général .....	139
c.	Bilan paraclinique et orientation diagnostique initiale .....	139
d.	Classification diagnostique .....	141
e.	Données évolutives .....	143
i.	Propagation du déficit moteur .....	143
ii.	Mise en place d'une gastrostomie.....	144
iii.	Mise en place d'une assistance respiratoire .....	144
f.	Survie de la cohorte.....	145
g.	Analyse en sous-groupes.....	146
i.	Données générales .....	146
ii.	Facteurs démographiques .....	146
iii.	Perte de la marche .....	147
iv.	Atteinte bulbaire .....	147
v.	Atteinte respiratoire .....	147
B.	Limites de l'étude .....	148
C.	Perspectives et conclusion .....	148
	ANNEXES .....	150
	BIBLIOGRAPHIE .....	157
	SERMENT D'HIPPOCRATE .....	178

# LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Anticorps

ALSbi : Amyotrophic lateral sclerosis with behavioural impairment

ALSci : Amyotrophic lateral sclerosis with cognitive impairment

ALSFRS(-R) : Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (version révisée)

AMP : Atrophie musculaire progressive

AMS : Atrophie multi-systématisée

ATCD : Antécédent

BGSA : Biopsie des glandes salivaires accessoires

BNM : Biopsie neuromusculaire

CVF : Capacité vitale forcée

DFT : Démence fronto-temporale

DM : Diffusivité moyenne

EER : El Escorial révisés

EFR : Epreuves fonctionnelles respiratoires

EI : Ecart interquartile

ENMG : Electroneuromyogramme

FA : Flail Arm

FAn : Fraction d'anisotropie

FL : Flail Leg

HR : Hazard Ratio

IgIV : Immunoglobulines intraveineuses

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MGUS : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

MI : Membre(s) inférieur(s)

MS : Membre(s) supérieur(s)

NMC : Neurone moteur central

NMMBC : Neuropathie motrice multifocale à blocs de conduction

NMP : Neurone moteur périphérique

PEM : Potentiels évoqués moteurs

PGAM : Potentiel global d'action motrice (traduction de CMAP)

PIDC : Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (anciennement PRNC)

PI<sub>max</sub> : Pression inspiratoire maximale

PLD : potentiels lents de dénervation

PUM : Potentiel d'unité motrice

RR : Risque Relatif

ROT : Réflexes ostéo-tendineux

SLA : Sclérose latérale amyotrophique

SLP : Sclérose latérale primitive

SMT : Stimulation magnétique trans-crânienne

SOD : Superoxyde dismutase

TCC : Temps de conduction central

VCM : Vitesse de conduction motrice

VCS : Vitesse de conduction sensitive

VNI : Ventilation non invasive

**PREMIERE PARTIE : REVUE  
DE LA LITTERATURE**

# I. GENERALITES, EPIDEMIOLOGIE DE LA SLA

## A. Généralités

La SLA est une maladie neurodégénérative de l'adulte atteignant de manière préférentielle les neurones moteurs, dont la première description a été faite en 1874 par le neurologue français Jean-Martin Charcot. Elle est responsable d'une paralysie progressive des muscles des membres, des muscles respiratoires et des muscles labio-glossopharyngés.

Son pronostic est péjoratif, avec une évolution fatale la plupart du temps entre 3 et 5 ans après le début des symptômes. Le décès survient dans 8 cas sur 10 dans un contexte de défaillance respiratoire (1)(2). Le seul traitement susceptible de ralentir l'évolution de la maladie est le riluzole, qui augmente la médiane de survie de 3 mois, et la probabilité de survie à un an de 9% (3). Depuis son introduction il y a 20 ans, aucune autre thérapeutique n'a permis de démontrer des effets sur l'évolution de la maladie, malgré un nombre important d'essais thérapeutiques tentés (4).

## B. Incidence et prévalence

L'âge moyen au début des symptômes est de  $61,8 \pm 3,8$  ans, au diagnostic de  $64,4 \pm 2,9$  ans. La latence diagnostique moyenne (représentant la durée entre le premier symptôme et le diagnostic) est estimée à  $12,6 \pm 2,6$  mois (5). Les médianes des taux d'incidence et de prévalence en Europe sont estimées respectivement à 2,08 (EI 1,47-2,43) et 5,40 (EI 4,06-7,89) pour 100 000 habitants. Un pic d'incidence est décrit entre 60 et 75 ans.

La SLA est plus fréquente chez l'homme, avec un sex-ratio estimé à 1,3 pour ce qui est de l'incidence, 1,6 pour la prévalence. La prédominance masculine concernerait particulièrement les patients les plus jeunes et présentant des formes à début spinal (6).

Chio et al. (7) ont mené une étude prospective comparant les données épidémiologiques et la survie de 1332 patients selon leur phénotype initial. Il en ressort que la faible prédominance masculine rapportée dans la littérature n'est vraie que pour 4 phénotypes : classique, flail-arm (FA), respiratoire et phénotype NMP pur. Chez les hommes à partir de 60-70 ans, il est retrouvé moins de FA, de formes classiques et pyramidales, et plus de formes bulbaires et flail-leg (FL). Chez les femmes à partir de 60-70 ans, on note moins de formes classiques et pyramidales, et nettement plus de formes bulbaires (tout cela de manière plus marquée que chez les hommes).

## C. Mortalité et survie

La survie moyenne est estimée à 2 ans à partir du diagnostic selon Turner et al. (8). La mortalité serait la plus élevée dans la 2<sup>ème</sup> année suivant le diagnostic (9). Une étude de population en 2013 portant sur 193 patients estimait la médiane de survie à 41 mois, avec des survies à 3 et 5 ans de 54,4% et 28,8% respectivement (10). Pupillo et al. estiment la probabilité de survie depuis le premier symptôme à 92,1% à un an, 28,6% à 5 ans et 13,3% à 10 ans. Ces chiffres de survie peuvent varier selon les schémas d'études et le nombre de patients inclus, ce que rappellent Pupillo et al. en reprenant toutes les études de population réalisées entre 1977 et 2013 (cf **annexe 1**) (11).

## D. Facteurs de risque

Aucun facteur de risque n'est reconnu de manière consensuelle à ce jour. Le tabagisme pourrait en être un (avec un RR de 1,4-2 (12)(13)), sans que cela soit démontré par toutes les études (14). Quelques études ont fait le lien entre sport (notamment la pratique du football (15)), traumatismes répétés (16) et risque de développer une SLA. Ceci a été infirmé par 2 revues de la littérature en 2007 et 2014 (17)(18), puis par une étude de population européenne incluant 652 patients et 1166 cas contrôles en 2014. Cette dernière a même conféré à l'activité physique un possible rôle protecteur (19). Le rôle des autres facteurs environnementaux (métaux lourds, pesticides, vitamines D et E...) a été évoqué mais n'est pas démontré (20)(21)(22)(23).

# II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SLA

## A. Rappels anatomiques

Le corps cellulaire du neurone moteur central (NMC) se situe au niveau du cortex cérébral, selon une organisation somatotopique latéro-médiale sur une distance de 12 cm. Le motoneurone périphérique (NMP), ou motoneurone alpha, s'organise quant à lui au sein du tronc cérébral et de la moelle selon une organisation somatotopique rostro-caudale sur une distance de 46 cm. Ces deux types de neurones moteurs présentent des caractéristiques neuro-anatomiques distinctes, selon une organisation tridimensionnelle. Celle-ci est rappelée dans l'article de Ravits et al. (24).

Anatomic feature	UMN	LMN
Location	Cerebral cortex	Brainstem and spinal cord
Motor neurons	Giant cells of Betz	Alpha motor neurons
Nuclei	M1 (~Brodmann area 4)	Motor nuclei and anterior gray horn
Microenvironment	Layer V	Rexed lamina IX
3-D arrangement	Laminar	Columnar
Somatotopic arrangement	Lateral to medial	Rostral to caudal
Anatomic span	12 cm per hemisphere	46 cm midbrain to sacral cord
Origination in neurodevelopment	Anterior (rostral) portion of neural tube in line with LMN progenitors	Posterior (caudal) portion of neural tube in line with UMN progenitors
Functional integrations	Prefrontal networks; convergence and divergence with LMNs	Convergence and divergence from UMN; motor units

UMN = upper motor neuron; LMN = lower motor neuron.

**Figure 1 : Comparaison de l'anatomie tridimensionnelle du NMC (UMN) et du NMP (LMN).**

D'après Ravits et al. (24)

Les réseaux neuronaux moteurs se forment par convergence (plusieurs NMC innervant un NMP) et divergence (un NMC innervant plusieurs NMP).

Plusieurs études plaident, dans la SLA, pour une atteinte initialement commune et focale des NMP et NMC, avec une dégénérescence par la suite indépendante des 2 types de neurones moteurs (24)(25). Il y aurait initialement des phénomènes de convergence des NMC encore intacts mais ayant perdu leur NMP cible, vers les NMP restants qui profitent alors des phénomènes de réinnervation. Ceci est corroboré par l'augmentation parallèle des paramètres d'excitabilité corticale en SMT et de la taille des unités motrices en ENMG uniquement aux stades précoces (26).

## B. Mécanismes physiopathologiques impliqués

La physiopathologie de la SLA n'est pas complètement connue. Les principaux mécanismes physiopathologiques impliqués comprennent :

- Le stress oxydatif : en partie dû aux dérivés de l'oxygène générés par la mitochondrie, il serait responsable notamment de lésions de l'ADN et de changements dans les voies de signalisation.

La protéine SOD joue normalement un rôle majeur d'antioxydant (27). Sa mutation entraînerait un gain de fonction toxique, participant au stress oxydatif.

- L'excitotoxicité : l'hyper-activation des récepteurs glutamatergiques aboutit à un afflux massif de calcium en intracellulaire. L'absence de protéines liant le calcium dans les neurones moteurs, la parvalbumine et la calbindine (à l'exception des neurones oculomoteurs et du noyau d'Onuf), ne permet pas de réguler cet afflux. Il en résulte une cascade d'évènements biochimiques cytotoxiques pour la cellule (28).

Les récepteurs AMPA, via une diminution d'expression de leur sous-unité GluR2, rendraient le neurone plus perméable au calcium (29). Le rôle des autres types de récepteurs au glutamate est moins connu.

- L'activation microgliale : la microglie serait responsable de la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires et neurotoxiques et potentialiserait les mécanismes de stress oxydatif et d'excitotoxicité.

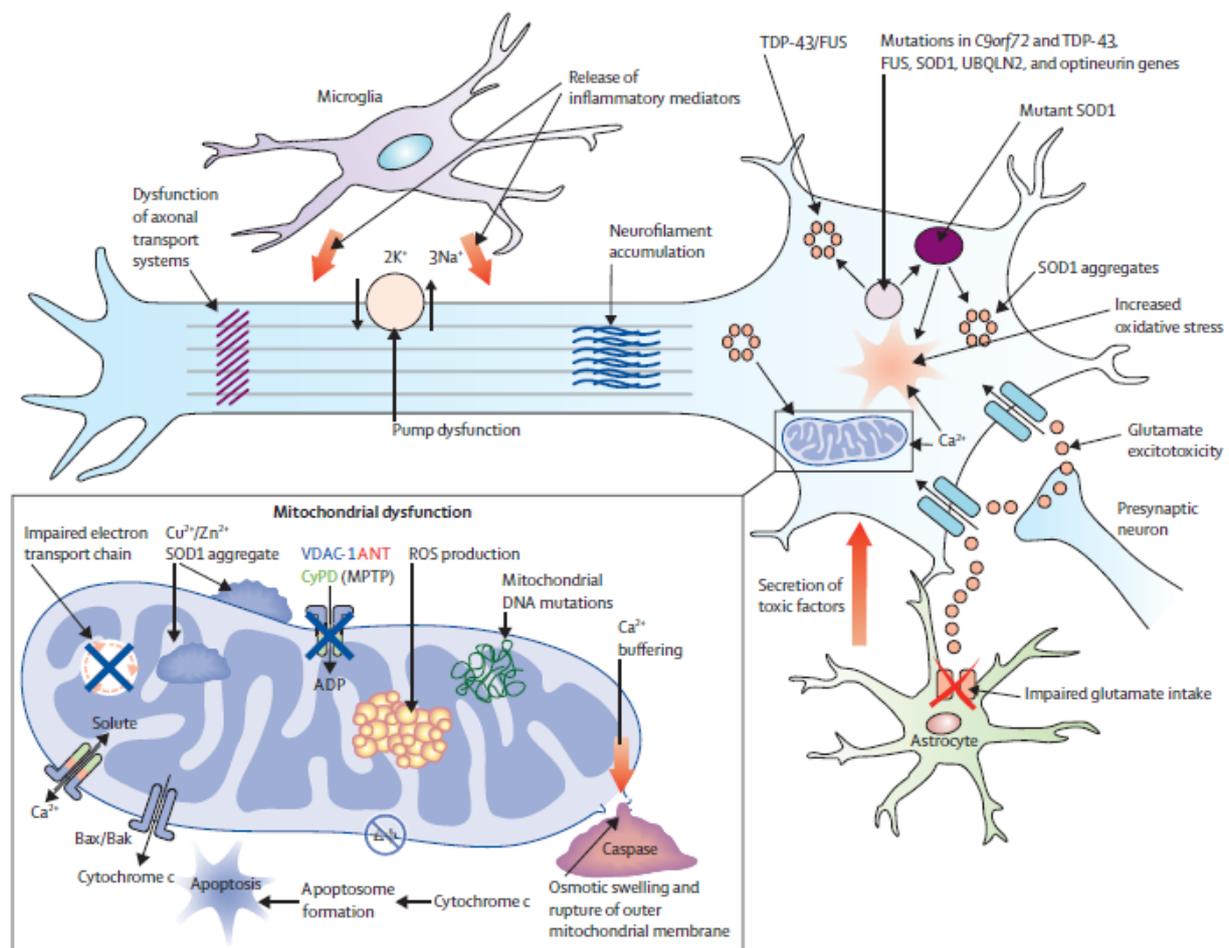
Ainsi, par exemple, il existe une perte en récepteurs au glutamate EAAT2 au niveau astrocytaire, n'assurant plus la clairance du glutamate au niveau synaptique et entretenant l'excitotoxicité glutamatergique (30).

- Une dysfonction mitochondriale serait également impliquée (31). En résultent une diminution de l'activité des chaînes respiratoires, une diminution de synthèse d'ATP et une modification de perméabilité de membrane. Ceci aboutit entre autres à une fuite de cytochrome c, une activation des caspases et à l'induction de l'apoptose (32).

La mise en évidence récente d'une mutation du gène CHCHD10 (codant pour une protéine membranaire mitochondriale) chez des patients SLA-DFT vient renforcer l'hypothèse d'une implication de la mitochondrie (33)(34).

- Des anomalies du cytosquelette : via l'assemblage anormal et l'accumulation de neurofilaments dans le corps cellulaire et l'axone, et la surexpression de certains filaments (comme la périphérine) (20). Cette accumulation pourrait être la cause des anomalies de transport axonal, ou la conséquence de celles-ci (28).

Le schéma suivant résume les pistes physiopathologiques envisagées à ce jour :



**Figure 2 : Hypothèses physiopathologiques actuelles (ROS : dérivés réactifs de l'oxygène).**

D'après Turner et al. (35)

### C. Données anatomopathologiques

La SLA est caractérisée par une perte en NMC et NMP, à laquelle est associée une gliose des cellules non neuronales (astrocytes, microglie). La SLP et l'AMP partagent les mêmes caractéristiques anatomopathologiques, la différence étant dans la distribution anatomique de celles-ci (36).

En 1988 des inclusions d'ubiquitine ont été identifiées par immunohistochimie dans le cytoplasme des neurones et cellules gliales concernés. L'ubiquitine étant une protéine impliquée dans l'homéostasie protéique, il a été avancé que le processus d'ubiquitination protéique serait un moyen pour la cellule de marquer la protéine anormale afin de l'exclure (37). SOD1 a été la 1<sup>ère</sup> protéine ubiquitinilée identifiée en 1993, mais ne concerne qu'un faible nombre de patients, porteurs de la mutation du gène SOD1 (38). La découverte majeure a eu lieu en 2006 : il s'agit de la TDP-43, une protéine nucléaire

impliquée dans la synthèse d'ADN et d'ARN, et qui dans la SLA et la DFT est transloquée dans le cytoplasme où elle est clivée, hyperphosphorylée et devient insoluble (39). Depuis d'autres protéines ont été identifiées, notamment la p62 impliquée dans la voie du protéasome et l'autophagie (35). Néanmoins l'inclusion TDP-43 est le biomarqueur histologique retrouvé dans presque toutes les formes de SLA (à l'exception des formes génétiques avec mutation FUS et SOD). La SLA serait donc une « protéinopathie TDP-43 » (36). Ainsi il s'agit du marqueur utilisé dans les études anatomopathologiques, lesquelles ont avancé au niveau cérébral une implication initiale du néocortex frontal agranulaire (40) avec des inclusions étant par la suite retrouvées au-delà du système moteur (41).

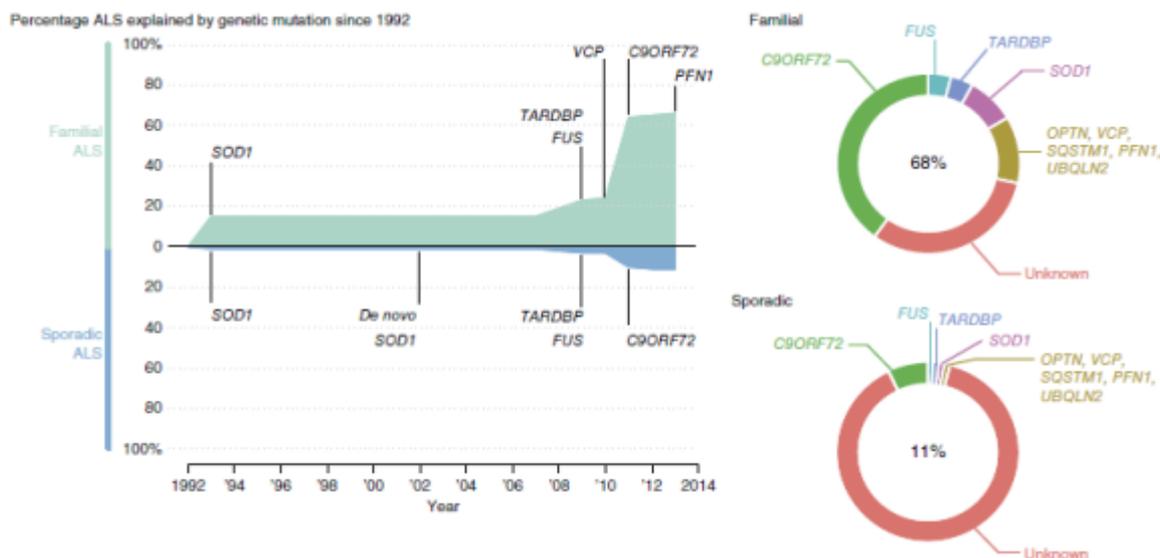
D'autres agrégats protéiques peuvent être retrouvés. C'est le cas des corps de Bunina, qui sont des inclusions intra-cytoplasmiques non ubiquitinilées, éosinophiliques (42).

#### D. Données génétiques

La génétique de la SLA est un domaine en pleine expansion, comme en témoigne la découverte récente d'une nouvelle mutation d'une protéine mitochondriale chez des patients SLA-DFT (33)(34).

5 à 10% des SLA seraient des formes dites familiales, avec une mutation génétique retrouvée dans environ 60% des cas (43), et 29 gènes identifiés (44). 2/3 des SLA familiales seraient causées par une mutation d'un des 4 gènes suivants : C9ORF72, SOD1, TARDBP et FUS (45).

Les mécanismes aboutissant à la mort neuronale ne sont pas les mêmes en fonction des mutations impliquées. Ainsi la mutation SOD1 est responsable d'un stress oxydatif, TARDBP, FUS et C9ORF72 induisent des perturbations de l'ARN (notamment de l'épissage et des processus de dégradation), VAPB altère le trafic des vésicules endosomales, et UBQLN2 contribue à l'ubiquitination (43).



**Figure 3 : Pourcentage de SLA expliquées par la génétique depuis 1992.**

D'après Renton et al. (46)

### a. C9ORF72

L'expansion de l'hexanucléotide GGGGCC sur le gène C9ORF72 est la cause génétique la plus fréquente de SLA, une répétition d'hexa nucléotide dans ce gène étant retrouvée dans 22 à 46% des formes familiales, et 4 à 21% des formes sporadiques. En **annexe 2** sont présentés les résultats des différentes études consacrées à la prévalence de la mutation C9ORF72 dans les formes familiales et sporadiques de SLA et DFT selon les pays (47). Le rôle de ce gène est inconnu, mais la mutation serait pathogène via une action sur l'épissage de l'ARN qui deviendrait toxique (48)(49).

Le spectre clinique de cette mutation est vaste, principalement dominé par la SLA et la DFT. Sur le plan phénotypique, les patients SLA mutés présenteraient plus fréquemment une forme à début bulbaire et une maladie évoluant plus rapidement (50).

Sur le plan anatomopathologique, des inclusions TDP-43 sont mises en évidence, mais également des inclusions pathognomoniques TDP-43 négatives, p62 positives dans les régions hippocampiques et le cervelet (35).

D'autres pathologies neurodégénératives sont concernées par la mutation C9ORF72. Il a ainsi été rapporté une association avec la maladie d'Alzheimer (51)(52)(53), la dégénérescence cortico-basale (50), des tableaux Huntington-like (51) à des fréquences inférieures à 1%, et l'atrophie multi-systématisée (54). La mutation C9ORF72 ne serait pas surreprésentée chez les patients présentant une maladie de Parkinson idiopathique (MPI) (55). En revanche, il a été mis en évidence chez des patients SLA mutés une atteinte de la substance noire bien distincte du pattern retrouvée dans la MPI

(inclusions p62, absence de corps de Lewy), pouvant être responsable d'un syndrome parkinsonien associé au phénotype moteur (56).

Un intérêt particulier est apporté à la région du cervelet.

La longueur de la répétition retrouvée dans cette région sur les études anatomopathologiques est significativement plus courte que ce qui est retrouvé dans le cortex frontal. De plus la longueur de répétition dans cette région est inversement corrélée à la survie des patients DFT ou SLA, ce qui n'a pas été mis en évidence pour les analyses réalisées sur du cortex frontal ou du sang (57).

Aussi des agrégats TDP-43 négatifs ont été retrouvés dans le cervelet et l'hippocampe de patients SLA mutés (35).

Enfin, il a été mis en évidence très récemment en imagerie morphométrique une atrophie cérébelleuse prédominant au niveau de la partie supérieure du cervelet pour les patients DFT (variant comportemental) et au niveau de sa partie inférieure et du vermis pour les patients SLA, les patients SLA-DFT présentant une atrophie diffuse intéressant les 3 régions citées. Une corrélation a été retrouvée entre atrophie de la région supérieure et performances cognitives et neuropsychiatriques d'une part, et atrophie de la région inférieure et du vermis et score ALSFRS-R d'autre part. La mutation C9ORF72 a été retrouvée chez 3 des 62 patients de cette étude (58).

Tout ceci suggère que le cervelet joue un rôle important mais jusqu'ici inconnu en cas de mutation C9ORF72, ouvrant de nouvelles perspectives pour la compréhension des maladies neurodégénératives.

## **b. SOD1**

La présence d'une mutation SOD1 concerne 15 à 20% des formes familiales, et environ 5% des formes sporadiques. Plus de 170 mutations ont été identifiées, et se transmettent principalement sur un mode autosomique dominant avec une grande variabilité clinique (59)(60). La mutation SOD1 a été utilisée pour créer un modèle murin de SLA.

Sur le plan clinique, les patients mutés seraient plus jeunes, avec une atteinte prédominante du NMP (souvent aux MI), et présenteraient moins d'atteinte cognitive (43).

Sur le plan anatomopathologique, les inclusions cytoplasmiques sont faites d'agrégats de protéines SOD1 ubiquitinilées, sans agrégats TDP-43 (35).

## **c. TARDBP et FUS**

Plus de 50 mutations de chaque gène TARDBP et FUS ont été identifiées, et concernent chacune 5% des formes familiales.

Sur le plan clinique, les patients mutés TARDBP auraient une atteinte débutant plus souvent en région cervicale, avec une évolution plus lente et moins d'atteinte cognitive (43). Les patients mutés FUS auraient un âge de début le plus souvent inférieur à 40 ans avec une évolution très rapide amenant au décès en moins de 2 ans (43).

Sur le plan anatomopathologique, des inclusions TDP-43 sont retrouvées en cas de mutation TARDBP, mais pas en cas de mutation FUS où elles sont remplacées par des inclusions de protéines FUS (35).

#### d. SLA sporadique ou familiale ?

La limite entre SLA sporadique et familiale n'est pas claire pour plusieurs raisons. Tout d'abord il est impossible de distinguer cliniquement ces deux formes (61). Une même mutation peut être à l'origine de phénotypes très différents, et des phénotypes similaires peuvent être dus à différentes mutations (36). Ensuite jusqu'à 10% de formes sporadiques sont porteuses d'une mutation, la présence de deux mutations ou plus n'étant pas rare, et la possibilité de mutations de novo n'étant pas exclue. De plus il a été mis en évidence un risque de SLA plus élevé chez les apparentés des patients présentant une forme étiquetée sporadique (à 85 ans ce risque serait augmenté par 8, avec un risque sur toute la vie estimé entre 2,4% à 3,5%) (62). Enfin les études sur des jumeaux ont démontré que l'hérédité ne jouerait un rôle qu'à hauteur de 60% (45).

Des gènes de susceptibilité ont été identifiés, mais il n'est actuellement pas recommandé de rechercher leur mutation (ATXN2, UNC13A, ANG, SMN1 et SMN2) (45)(63)(64).

### E. Hypothèses concernant la propagation de la neurodégénérescence

Historiquement la première hypothèse avancée par Charcot en 1869 a été celle d'une dégénérescence concernant d'abord le NMC. Il supposait que la sclérose des faisceaux latéraux de la moelle précédait et était responsable de la dégénérescence des neurones de la corne antérieure, d'où le nom de sclérose latérale amyotrophique.

En 1886 Gowers a réfuté cette hypothèse en avançant que les atteintes du NMC et du NMP étaient indépendantes (24). Au début des années 1990 cependant l'hypothèse du « dying forward » a refait surface avec Eisen et al. (65).

Depuis de nombreux travaux ont été publiés afin de comprendre les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la neurodégénérescence dans la SLA, et de mettre à jour le lien temporel entre atteinte du NMC et du NMP.

## a. « Dying back » versus « dying forward »

### i. L'hyperexcitabilité corticale et l'hypothèse du « dying forward »

L'hypothèse selon laquelle un mécanisme physiopathologique se propagerait de manière antérograde, du premier au deuxième neurone moteur, est fréquemment appelée hypothèse du « dying forward ».

#### a) Excitabilité corticale

Cette hypothèse est soutenue par les auteurs comme Eisen ayant travaillé sur la SMT. De nombreuses études sur la SMT dans la SLA ont mis en évidence un état d'hyperexcitabilité corticale très précoce. Le seuil d'excitabilité du cortex moteur serait significativement plus bas chez les patients atteints de SLA en début de maladie (asymptomatiques ou avec atteinte uniquement du NMC), alors que ce seuil augmenterait (pouvant se normaliser) au cours de l'évolution de la maladie avec l'apparition de signes d'atteinte du NMP. La période de silence cortical, initialement diminuée, augmenterait progressivement avec le temps (66)(67)(68)(69). Vucic a mis en évidence la présence d'une hyperexcitabilité corticale précoce chez des patients SLA de formes familiales et sporadiques, mais également chez des patients mutés SOD-1 pré-symptomatiques. Chez ces derniers, l'hyperexcitabilité était présente de manière plus importante au niveau du cortex moteur controlatéral au site qui allait être le premier atteint cliniquement, et était absente chez les patients mutés SOD-1 asymptomatiques (70). Une évaluation ENMG des patients aurait pu compléter les résultats de cette étude, afin de s'assurer de l'absence de signes électriques d'atteinte du NMP.

Cette hyperexcitabilité corticale est médiée principalement par le glutamate. La diminution de l'inhibition corticale serait liée à la fois à une dégénérescence des neurones inhibiteurs GABAergiques, mais également à un phénomène de down-regulation médié par le glutamate (70).

#### b) Participation corticale à la genèse des fasciculations

Il est admis que les fasciculations sont un signe apparaissant précocement dans la SLA. Une participation corticale à la genèse des fasciculations (71) apporte un argument supplémentaire pour soutenir l'hypothèse du dying forward. De Carvalho et al. ont ainsi mis en évidence la possibilité de recruter plus facilement de manière volontaire ces potentiels chez des patients atteints de SLA par rapport aux patients atteints d'autres pathologies neurologiques (77% versus 45%), avec une fréquence plus élevée. Ces données sont, selon eux, compatibles avec la présence d'un générateur de fasciculations cortical dans la SLA (72). Ceci est corroboré par la possibilité de générer des fasciculations lors de stimulations magnétiques corticales (73)(74). Les fasciculations groupées seraient de même déclenchées par un mécanisme supraspinal (71)(75).

### c) Données d'imagerie fonctionnelle

Des études en imagerie fonctionnelle apportent également des arguments pour l'hypothèse du dying forward. Ainsi l'épaisseur corticale du cortex moteur primaire et des faisceaux cortico-spinaux serait précocement diminuée selon un gradient rostro-caudal, cette diminution étant corrélée à l'évolution de la maladie. En tenseur de diffusion, une désorganisation micro-structurale a été mise en évidence avec une diminution de la fraction d'anisotropie dans ces mêmes régions rostrales, mais aussi au niveau du corps calleux. Cette dernière donnée pourrait en partie expliquer la propagation des processus neurodégénératifs au niveau central (76).

Dans le même temps où l'organisation structurelle fait défaut, une préservation voire une augmentation de l'organisation fonctionnelle a été mise en évidence par les techniques d'IRM fonctionnelle (76). Cette augmentation de connectivité jouerait dans la propagation de la maladie, une plus forte connectivité étant associée à un déclin plus rapide du score fonctionnel ALSFRS-R. Ceci pourrait être expliqué par la perte des neurones GABAergiques inhibiteurs. Le riluzole a en partie comme cible le rétablissement de ces connexions GABAergiques (77).

Vucic et al., tout en affirmant que l'hyperexcitabilité corticale est un phénomène apparaissant précocement dans la SLA, posent la question suivante : est-ce un phénomène initialement isolé ? Ou est-ce un mécanisme compensateur apparaissant très tôt pour essayer de pallier la perte en NMP déjà en marche ? ... (78).

#### ii. L'hypothèse du « dying back »

Plusieurs auteurs soutiennent quant à eux l'hypothèse selon laquelle la neurodégénérescence se propagerait du deuxième au premier neurone moteur, selon un phénomène de « dying back ».

Depuis les années 1990, plusieurs études (79)(80) ont avancé la responsabilité d'un transport rétrograde et monosynaptique des éléments pathogènes du deuxième au premier neurone moteur, faisant de la SLA une maladie du transport axonal.

Une étude chez la souris SOD1 a permis de mettre en évidence, avant toute perte en corps cellulaire, l'existence d'une perte sévère en axones moteurs et une dénervation significative au niveau de la jonction neuromusculaire correspondants (81). Dans cette même étude l'autopsie d'un patient de 58 ans présentant un tableau clinique typique de SLA a révélé une atrophie neurogène associée à une dégénérescence axonale, mais aucune anomalie spinale et un cortex moteur normal. Les auteurs discutent alors l'hypothèse d'un dying back rendu possible par 2 mécanismes :

- Le premier serait antérograde et partirait d'une lésion sub-létale du corps cellulaire, entraînant une diminution des apports à l'axone. Ceci empêcherait les composants nécessaires à l'activité synaptique ou au maintien trophique de l'axone d'atteindre celui-ci.

- Le deuxième mécanisme serait rétrograde, les anomalies axonales induites inhibant le transport rétrograde de facteurs neurotrophiques vers le corps cellulaire. D'autres études histologiques chez la souris SOD vont dans ce sens (82)(83).

Plusieurs études en imagerie fonctionnelle apportent des arguments pour cette hypothèse du dying back, avec des anomalies en tenseur de diffusion prédominant dans les parties les plus caudales des faisceaux cortico-spinaux à l'étage cérébral mais aussi médullaire. Ainsi Nair et al. ont comparé les paramètres d'imagerie au niveau de la moelle cervicale chez 14 patients SLA et 15 sujets contrôles. Non seulement la FAn était significativement diminuée de 12% et la DM augmentée de 15% dans la moelle cervicale des sujets SLA (ces paramètres étant corrélés à la sévérité de la maladie), mais les différences les plus importantes étaient retrouvées dans la partie la plus caudale de la moelle (84). Les mêmes résultats ont été retrouvés par l'équipe de la Pitié-Salpêtrière, en étudiant les voies sensitives (ceci sera rediscuté ultérieurement) (85).

## b. Propagation à partir du premier et/ou du 2<sup>ème</sup> neurone moteur

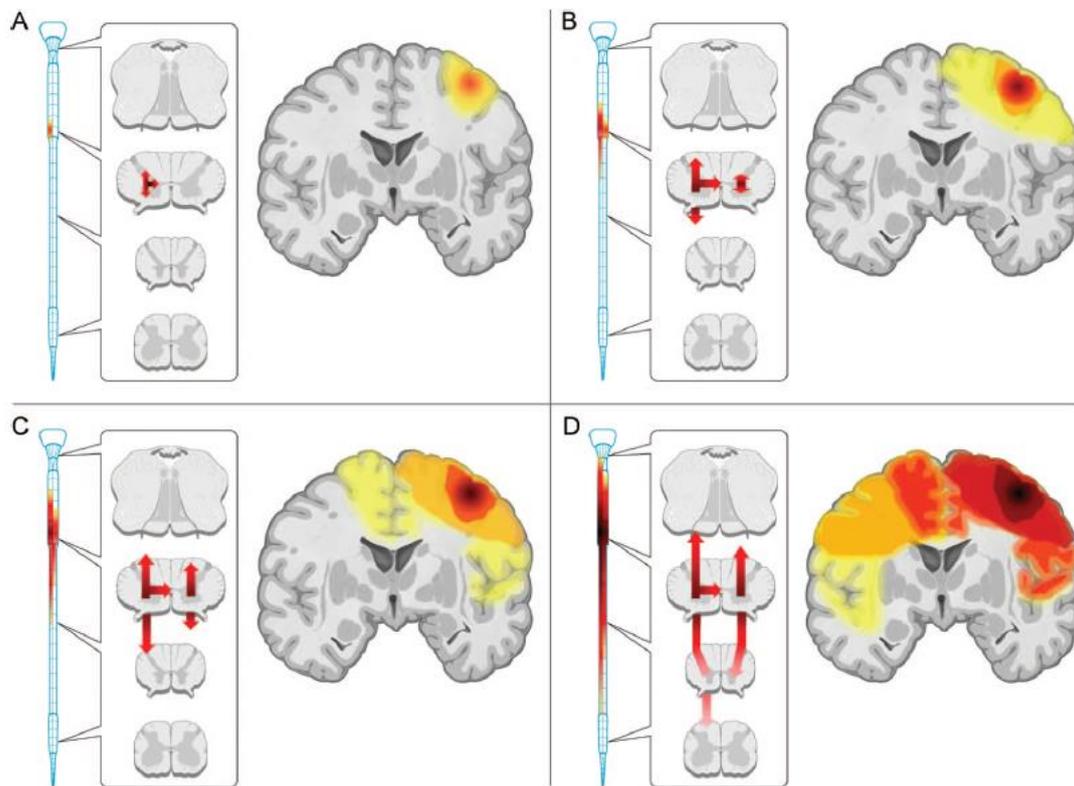
### i. L'hypothèse focale

Dans leurs articles de 2007 et 2009, Ravits et al. préfèrent avancer le terme de « processus focal », sans prendre le parti d'une atteinte concernant d'abord, et de manière exclusive, le premier ou le deuxième neurone moteur (24)(25).

Selon ces auteurs, le premier site concerné par les mécanismes pathogènes serait localisé n'importe où sur le névraxe, expliquant une implication clinique hautement variable du NMC et du NMP. Les atteintes cliniques du NMC et du NMP seraient maximales dans cette même région initiale (une seule région étant touchée initialement dans 98% des cas) (25), avec un degré de sévérité variable. Ainsi un déficit « NMP pur », « NMC pur » ou mixte serait retrouvé dans 25%, 9% et 66% des cas respectivement. Par la suite, la propagation se ferait de manière contiguë et grâce à un processus actif mettant en jeu les voies de signalisations entre neurones. La direction de la propagation inclurait plusieurs variables de la susceptibilité du motoneurone : taille, longueur de l'axone, arborisation dendritique, position de la substance grise, microenvironnement. Cette direction serait différente pour le NMC et le NMP, du fait de particularités anatomiques différentes.

Un exemple est donné avec une atteinte concernant initialement la région d'une main. Concernant le NMP, ses particularités anatomiques expliquent une première propagation à la main controlatérale, puis dans un second temps au membre inférieur homolatéral après propagation le long de la région thoracique. Pour le NMC, la propagation se fait d'abord au membre inférieur homolatéral, l'extension

au membre supérieur controlatéral étant plus tardive, ce dernier étant plus isolé sur le plan anatomique. Tout ceci est résumé dans le schéma suivant :



**Figure 4 : Schématisation de l'histoire naturelle de la SLA basée sur la propagation locale par contiguïté.**

D'après Ravits et al. (24)

- A) Début clinique : la dégénérescence concerne de manière indépendante les zones du NMC et du NMP qui sont responsables de la même région. Le site initial, le ratio entre atteintes du NMC et du NMP et la rapidité de progression sont indépendants.
- B) Progression : complexité clinique due à une organisation somatotopique différente.
- C) NMP : progression rostro-caudale expliquant une atteinte homolatérale plus importante, avec une direction préférentiellement caudale. NMC : propagation médio-latérale avec une atteinte plus rapidement diffuse.
- D) Stade avancé : dégénérescence diffuse et symétrique.

Cette hypothèse d'une distribution focale par contiguïté est soutenue par l'étude anatomopathologique du même Ravits (86). En analysant 19 systèmes nerveux de patients SLA décédés, il est retrouvé dans 74% des cas une perte régionale en NMP avec une distribution radiale à partir de la région de départ. Deux études anatomo-pathologiques antérieures ont conclu à l'absence

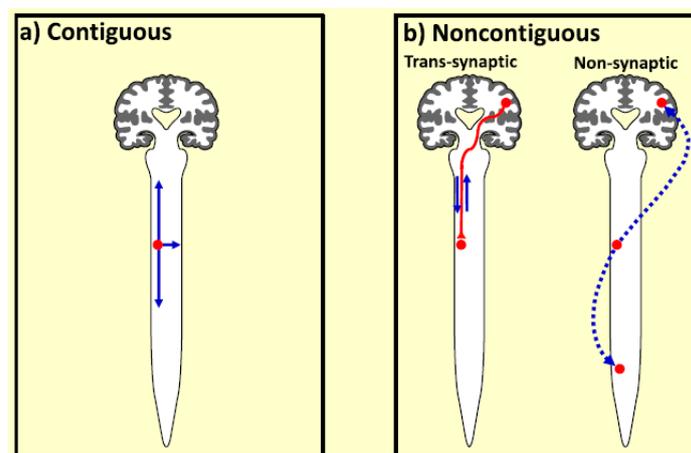
de corrélation entre la densité de neurones moteurs spinaux et de corticomotoneurones dans les aires correspondantes du cortex moteur (87)(88). Ceci plaide également en faveur d'une indépendance des processus neurodégénératifs dans le SNC et le SNP.

## ii. L'hypothèse prion

Il est avancé depuis peu l'hypothèse d'une propagation « prion-like ». Celle-ci consisterait en une transmission de cellule à cellule des phénotypes pathogènes, par contiguïté (l'analogie pouvant alors être celle d'un « effet domino ») ou sans contiguïté, avec possibilité de coexistence de ces 2 modes de transmission (89).

Dans le cas d'une atteinte par contiguïté, la transmission pourrait se faire selon 2 vecteurs : radial (rostro-caudal) conduisant à une progression homolatérale des signes cliniques, ou latéral conduisant à l'atteinte du membre contro-latéral. Ceci rejoint l'hypothèse focale de Ravits. L'exacerbation clinique pourrait être expliquée par cette transmission par contiguïté : les neurones moteurs localisés au même niveau au sein de la moelle seraient atteints l'un après l'autre, avec pour conséquence une majoration progressive de l'amyotrophie.

Dans le cas d'une atteinte sans contiguïté, 2 mécanismes pourraient intervenir. Le premier serait un transport trans-synaptique apparenté au dying-back ou au dying-forward selon le sens de la propagation. Le deuxième serait non synaptique et pourrait faire intervenir le sang ou le LCR, avec une analogie possible avec le processus métastatique des cancers.



**Figure 5 : Mécanismes de propagation : par contiguïté (à gauche), ou sans contiguïté (à droite).**

D'après Kanouchi et al. (89)

### iii. Atteinte multifocale et propagation locale

Deux ans après avoir soulevé l'hypothèse d'une propagation de type prion, l'équipe de Tokyo a publié en 2014 un travail tentant d'expliquer pourquoi jusqu'à 30% des patients présentent une évolution clinique non compatible avec une atteinte par contiguïté (par exemple avec une atteinte allant de la région bulbaire aux MI sans toucher dans l'intervalle la région cervicale).

Chez les 36 patients étudiés (90), 39% (14 patients) présentaient un pattern clinique compatible avec une propagation sans contiguïté, ce qu'ils ont nommé le « skipping pattern ». Ce pattern est incompatible avec un mécanisme prion-like, de par les caractéristiques anatomiques du système nerveux. En effet au sein de la moelle, les faisceaux pyramidaux innervant la distalité des membres sont situés latéralement, et surtout il n'existe pas de continuité entre les faisceaux latéraux destinés à la région cervicale et à la région lombo-sacrée. A l'inverse, les faisceaux médians qui innervent les muscles axiaux s'étendent de manière continue le long de la moelle. Donc pour expliquer par exemple une atteinte du 1er interosseux puis en second du tibial antérieur, 3 étapes sont nécessaires pour la transmission des agents pathogènes : transfert du faisceau latéral au faisceau médial au sein du segment cervical, propagation caudale le long du faisceau médian, transfert de la partie médiane à latérale au sein du segment lombosacré.

Ainsi la seule explication possible si le « skipping pattern » se faisait par contiguïté, serait que les neurones moteurs restant au niveau de la région non atteinte cliniquement compensent de manière plus importante la neurodégénérescence, l'apparition de signes cliniques survenant lorsque environ un tiers des NMP destinés au muscle sont perdus (91).

A cela les auteurs préfèrent avancer l'hypothèse de plusieurs sites atteints « de novo », à partir desquels se ferait une propagation par contiguïté (90). On remarque qu'il n'est pas discuté dans l'article si cette hypothèse remplace celle précédemment évoquée d'une transmission extra neuronale faisant intervenir le sang ou le LCR. Par ailleurs cette étude s'est uniquement basée sur l'évaluation du NMP par l'ENMG, et l'atteinte conjointe du NMC et son possible rôle ne sont pas mentionnés. Néanmoins cette hypothèse d'atteinte initialement multifocale avait déjà été soulevée par plusieurs études portant sur l'évaluation clinique des atteintes du NMC et du NMP (92).

Quelle que soit l'hypothèse considérée, les évènements physiopathologiques sous-tendant cette transmission de mécanismes pathogènes ne sont à l'heure actuelle pas élucidés. Swash (93) avance l'hypothèse selon laquelle des protéines cytosoliques anormales (dont SOD) s'agrègeraient et formeraient des inclusions toxiques en feuillet bêta. Il est prouvé que ces agrégats SOD, TDP 43 (possédant des domaines de type prion) ou des ARN de conformation toxique peuvent servir de patrons pour les protéines natives des cellules auxquelles ils sont transférés (90)(94). Plusieurs acteurs ont été cités comme étant possiblement impliqués dans la transmission de ces inclusions toxiques : les

canaux membranaires, la glie, les mécanismes de phagocytose, d'endocytose et d'autophagie en font partie.

### c. Susceptibilité aux phénomènes de neurodégénérescence

#### i. Topographe clinique

Il n'est pas entièrement expliqué non plus pourquoi certains neurones moteurs sont plus vulnérables que d'autres. Au niveau lombaire, la région L5 serait plus précocement touchée par rapport à L3-L4 (90). L'hypothèse d'un stress mécanique du aux contraintes physiques peut être discutée mais ne peut être retenue. En effet au niveau cervical la perte neuronale prédomine au niveau de C8, alors que C6 est plus soumis aux contraintes de la cervicarthrose (95). Les muscles paravertébraux seraient par ailleurs moins vulnérables (90). La raison d'une atteinte du NMC prédominant toujours aux MI quel que soit la région de départ est elle aussi inconnue (92).

#### ii. Vulnérabilité différente des fibres musculaires et des neurones moteurs

Plusieurs études chez la souris SOD ont décrit une vulnérabilité différente entre les fibres musculaires selon leurs calibre et fatigabilité (96)(97). Nous rappelons qu'il existe 3 types de fibres musculaires : fibres lentes (de petit calibre et très endurantes), fibres rapides (de grand calibre, rapidement fatigables), et fibres intermédiaires (moins rapides mais plus résistantes). Dans le modèle murin, 50 jours avant le début des symptômes, la force de contractilité et le nombre d'unités motrices fonctionnelles des muscles à fibres rapides diminuent. Cette perte en unités motrices « rapides » est initialement linéaire, puis après une phase de plateau, reprend, au moment même où cette perte commence à concerner les unités motrices « lentes » (la perte en fibres lentes coïncidant avec le début des symptômes) (98). La même équipe a montré que lorsque les unités motrices des fibres rapides et intermédiaires dégénèrent, les fibres de même type restantes se convertissent en fibres lentes, cette conversion étant rendue possible grâce à une modification des propriétés contractiles et du métabolisme de la fibre (99). Il a également été constaté qu'après lésion d'un axone de grand calibre, lorsque celui-ci est converti en axone de plus petit calibre du fait de la repousse axonale, il devient moins susceptible aux phénomènes de dégénérescence (100). Tous ces travaux plaident pour une vulnérabilité différente selon le type de fibre musculaire concernée, les fibres lentes étant donc plus longtemps épargnées.

Il a également été proposé par De Carvalho qu'au sein de chaque neurone moteur, les segments de celui-ci n'auraient pas le même niveau de vulnérabilité (101). Le degré d'excitabilité axonale variable selon les neurones moteurs pourrait également jouer un rôle. Ceci est illustré par le phénotype du split

hand : il a été démontré une plus haute excitabilité de la membrane des interosseux que de l'abducteur du V (102).

Par ailleurs, certains neurones moteurs semblent épargnés. C'est le cas des noyaux oculomoteurs et du noyau d'Onuf au niveau sacré, responsable de l'innervation des muscles pelviens. L'explication réside en la présence au sein de ces neurones de protéines liant le calcium : la parvalbumine et la calbindine (28). Les autres neurones moteurs sont dépourvus de ces protéines, et donc rendus plus vulnérables aux dégâts cellulaires induits par le calcium que nous avons évoqués précédemment (103).

Il peut donc être affirmé que les neurones moteurs ne sont pas tous égaux devant les phénomènes de neurodégénérescence. Ceci est corroboré par de plus en plus d'études moléculaires, expérimentales chez l'animal et anatomopathologiques. Néanmoins de nombreuses avancées restent à faire dans la compréhension de cette vulnérabilité, afin d'assembler un puzzle dont les pièces sont de plus en plus nombreuses.

### III. DIAGNOSTIC POSITIF

#### A. Présentation clinique

Le diagnostic de SLA nécessite la présence d'une atteinte clinique à la fois du NMC et du NMP. Cette atteinte doit être progressive dans le temps. Il n'est ainsi jamais noté d'amélioration des symptômes, celle-ci devant faire revoir le diagnostic.

Quatre régions peuvent être concernées : bulbaire, cervicale, thoracique et lombo-sacrée.

	<b>Bulbaire</b>	<b>Cervicale</b>	<b>Thoracique</b>	<b>Lombo-sacrée</b>
Signes d'atteinte du NMP : faiblesse, atrophie, fasciculations...	Mâchoire, face, palais, langue, larynx	Cou, membres supérieurs, diaphragme	Dos, abdomen	Dos, abdomen, membres inférieurs
Signes d'atteinte du NMC : ROT vifs, diffusés, polycinétiques, clonus...	Clonus de la mâchoire, exagération du réflexe massétérin, syndrome pseudo-bulbaire, voix spastique, dysarthrie...	ROT vifs, signe de Hoffmann, spasticité	Perte des réflexes cutanés abdominaux, spasticité	ROT vifs, signe de Babinski, spasticité, trépidation épileptoïde, clonus de rotule

**Figure 6 : Signes cliniques d'atteinte du NMC et du NMP selon les régions.**

D'après Brooks et al. (104)

L'atteinte du NMP est représentée par un syndrome neurogène périphérique : amyotrophie, crampes, fasciculations (pouvant être provoquées par la percussion musculaire), hypotonie, diminution voire abolition des ROT. Au niveau bulbaire on retrouve une amyotrophie et des fasciculations linguales, des troubles de la déglutition, une dysarthrie, une dysphonie.

L'atteinte du NMC est représentée par un syndrome pyramidal : hypertonie spastique, signe de Hoffman ou de Babinski, trépidation épileptoïde ou clonus rotulien. Les ROT sont vifs, diffusés et polycinétiques. Cependant lorsqu'une atteinte du NMP est associée, la conservation des ROT dans un territoire amyotrophié représente un équivalent de syndrome pyramidal. Au niveau bulbaire on retrouve un syndrome pseudo-bulbaire : rire et pleurer spasmodiques, troubles de la phonation et de la déglutition, exagération des réflexes nauséux et massétérins, clonus du menton.

Quelle que soit la première région symptomatique, le premier examen neurologique réalisé met en évidence une atteinte prédominante du NMP dans toutes les régions atteintes cliniquement (25)(92). La question peut se poser d'une plus grande susceptibilité du NMP à la neurodégénérescence, ou d'une atteinte du NMC « masquée » cliniquement par l'atteinte du NMP. L'atteinte du NMP est plus fréquente dans la région initiale, même au cours de l'évolution de la maladie. A l'inverse, il semble que l'atteinte du NMC soit relativement indépendante de la région de départ, et prédomine aux MI dans tous les cas de figure (92).

Dans la littérature, huit phénotypes de SLA peuvent être distingués (7) :

- SLA « classique »
- Phénotype NMP pur sans aucun signe clinique d'atteinte du NMC correspondant à un tableau d'atrophie musculaire progressive (AMP)
- Phénotype « flail arm » (FA)
- Phénotype « flail leg » (FL)
- Phénotype pyramidal ou SLA centrale : prédominance clinique d'une atteinte pyramidale, mais existence de signes d'atteinte du NMP
- Phénotype NMC pur : aucun signe clinique ou ENMG d'atteinte du NMP : sclérose latérale primitive (SLP) (inclut la forme hémiparétique de Mills)
- SLA bulbaire
- Phénotype respiratoire : atteinte bulbaire ou spinale n'apparaissant qu'après 6 mois d'évolution

Lorsque les symptômes suivants sont associés à un phénotype de SLA, on parle alors selon les critères diagnostiques de « syndrome SLA-plus » : symptômes sensitifs, troubles génito-sphinctériens, paralysie oculo-motrice, dysautonomie, atteinte des ganglions de la base, démence type Alzheimer (105)(106).

Les présentations cliniques sont donc variées, avec une atteinte initialement spinale dans environ deux tiers des cas (cervicale 45% et lombaire 55%), et initialement bulbaire dans 30% des cas, le plus souvent chez la femme âgée (107)(108)(109).

La dominance jouerait un rôle en cas de début cervical (25)(110) : 64% des patients présenteraient un déficit initial du côté de la main dominante. En revanche cet effet de la dominance n'existe pas pour les formes à début lombaire (111). Le rôle de l'exercice physique et la présence d'une plus grande connectivité neuronale dans le cortex moteur dominant (112) peuvent être avancés comme hypothèses pouvant expliquer cet effet.

L'impact pronostique en fonction de ces phénotypes sera détaillé dans une autre partie de ce travail. Néanmoins il peut déjà être noté que les formes pyramidales et NMC pur atteignent des sujets plus jeunes et ont les survies les plus longues, alors que les formes bulbaire et respiratoire possèdent les pronostics les plus péjoratifs (survie médiane de 2,0 et 1,4 ans respectivement).

## B. Phénotypes particuliers

### a. L'atrophie musculaire progressive (AMP)

Plusieurs descriptions de cette entité ont été faites, la première en 1850, avec une terminologie allant d' « atrophie musculaire progressive » à « atrophie musculaire spinale progressive » (113). L'AMP fait partie, tout comme la SLP et la SLA, du spectre des maladies dégénératives du motoneurone. Il y a donc un continuum entre ces trois entités, comme cela a été justement représenté par le groupe de travail européen en 2007 (114) (cf **annexe 3**).

Le diagnostic d'AMP est porté sur un syndrome neurogène périphérique évolutif, sans aucune atteinte du NMC associée. Plusieurs diagnostics différentiels doivent être formellement écartés. Parmi ceux-ci se trouvent l'amyotrophie spinale de l'adulte et les neuropathies axonales purement motrices, au premier rang desquelles la NMMBC. Le diagnostic est parfois difficile, un traitement d'épreuve par igIV étant parfois instauré (115). En suivant prospectivement 89 patients initialement diagnostiqués AMP, Visser et al. rapportent un taux d'erreur diagnostique de 19%, avec pour diagnostic final le plus souvent une NMMBC ou une PIDC, mais également des cas de syringomyélie, de plexopathie ou de myopathie (113).

Les patients sont plus âgés que les SLA classiques (63,4 ans aux premiers symptômes versus 59,9 ans en moyenne), et la prédominance masculine est beaucoup plus marquée (sex-ratio de 7,5 hommes pour une femme, 73,6% d'hommes dans l'AMP versus 54,9% dans la SLA typique). Une différence significative est également retrouvée en ce qui concerne la latence diagnostique, allongée en moyenne de 3 mois pour l'AMP (20,8 versus 17,7 mois) (116).

L'atteinte motrice débute typiquement en distalité et de manière asymétrique, avec progression lente et des atteintes respiratoire et bulbaire tardives. Les fasciculations ne sont pas au premier plan, à l'inverse de l'amyotrophie et de l'aréflexie ostéo-tendineuse (117). 17% des patients présenteraient des troubles cognitifs (troubles dysexécutifs et de la mémoire de travail) (118).

Lors du suivi d'une cohorte de 91 patients, une atteinte clinique du NMC est apparue chez 22% d'entre eux. La durée jusqu'à apparition de ces signes allait de 0,5 à 61,3 mois, avec une médiane à 8,5 mois et un quartile supérieur à 25,4 mois (116). L'atteinte du NMC, si celle-ci devait apparaître, se développerait donc majoritairement dans les 2 ans. Ces patients développant une atteinte du NMC sont plus jeunes et avec une latence diagnostique plus courte, mais aucune différence de survie n'est notée avec les patients gardant un phénotype uniquement périphérique après ajustement sur l'âge et le sexe. Ceci va à l'encontre d'un caractère plus agressif des formes évoluant vers une atteinte pyramidale rapporté par Ince et al. (119). 10 à 15% des patients AMP nécessitent à terme la pose d'une gastrostomie, 30 à 60% le port d'une VNI, ce dernier chiffre étant en cas d'évolution vers une atteinte pyramidale significativement plus élevé (116). Cette hétérogénéité en terme d'évolution clinique est

soulignée par Van den Berg-Vos et al., qui proposent l'introduction des termes AMP « rapidement progressive » et « lentement progressive » (117).

Lors de la rédaction des premiers critères El Escorial en 1994, un patient présentant une atteinte compatible avec une AMP (de facto sans signe clinique d'atteinte du NMC) était classé comme « SLA suspectée », sous-entendant donc qu'une continuité entre ces 2 entités existait. Néanmoins, le phénotype AMP est sorti de la classification lors de la révision des critères diagnostics en 1998, reposant la question d'un lien entre SLA et AMP.

Plusieurs études autopsiques plaident cependant pour un continuum entre AMP et SLA (115). Ainsi Ince et al. ont mis en évidence chez 95% de leurs patients décédés étiquetés AMP des inclusions ubiquitine au sein des NMP, mais également une dégénérescence corticospinale associée (mise en évidence par le marquage CD 68) dans la moitié des cas (119). Plus récemment une équipe japonaise a également retrouvé des signes de dégénérescence du NMC à l'autopsie de 84,6% de patients étiquetés AMP (120). L'existence de patients SLA porteurs de la mutation SOD, avec une atteinte clinique évolutive uniquement du NMP et épargnant le NMC pose également la question de cette continuité AMP-SLA (121). Les études en SMT et en imagerie fonctionnelle suggèrent également qu'une atteinte des faisceaux cortico-spinaux soit associée chez plus de la moitié des patients AMP (116).

Ainsi de nombreux auteurs affirment l'existence d'une continuité entre AMP et SLA, et proposent notamment leur inclusion dans des protocoles de recherche destinés à la SLA. Nous considérerons pour la suite de ce travail qu'il s'agit d'un phénotype particulier de SLA plutôt que d'une entité distincte.

## **b. Formes flail arm et flail leg**

Une atteinte prédominante du NMP strictement limitée aux membres supérieurs ou aux membres inférieurs pendant au moins 12 mois est appelée « flail arm » (MS) ou « flail leg » (MI). L'atteinte doit prédominer en proximal pour le FA, en distalité pour le FL. Il est toléré la présence de signes pyramidaux au membre concerné, mais ceux-ci doivent être au second plan. 41,8% des formes FA et 58,9% des formes FL développeraient au moins un signe pyramidal dans la région touchée, sans retentissement sur la survie (122).

La forme FA était initialement revendiquée comme étant une entité à part, distincte de la SLA car non pyramidale, et était alors dénommée « diplégie brachiale amyotrophique » (123). Ceci a été réfuté par plusieurs auteurs, notamment Vucic, qui a mis en évidence chez 11 patients présentant les

caractéristiques cliniques FA, des paramètres d'hyperexcitabilité corticale en SMT et d'excitabilité axonale périphérique identiques à ceux retrouvés chez des patients SLA (124).

Les critères cliniques sont rappelés dans le tableau suivant :

	Flail arm syndrome	Flail leg syndrome
<b>Inclusion criteria</b>	LMN disorder of upper limbs	LMN disorder of lower limbs
	Characterized by progressive, predominantly proximal weakness and wasting	Characterized by progressive distal onset weakness and wasting
	Also included in this category were patients who had typical pattern of wasting for flail arm, but also had pathologic DTRs <sup>10</sup> or other pathologic reflexes* in the upper limbs at some point during the disease (without hypertonia or clonus)	Also included in this category were patients who had typical pattern of wasting for flail leg but also had pathologic DTRs <sup>10</sup> or other pathologic reflexes* in the lower limbs at some point during the disease (without hypertonia or clonus)
<b>Exclusion criteria</b>	Functionally significant weakness or wasting in lower limbs and bulbar musculature within 12 months of onset of upper limb symptoms	Functionally significant weakness or wasting in upper limbs, bulbar and respiratory musculature within 12 months after onset of lower limb symptoms
	Hypertonia in upper limbs	Hypertonia or clonus in lower limbs
	Distal upper limb weakness or wasting without proximal involvement at presentation	Wasting or weakness beginning proximally in legs without distal involvement at presentation

\*Hoffman signs.

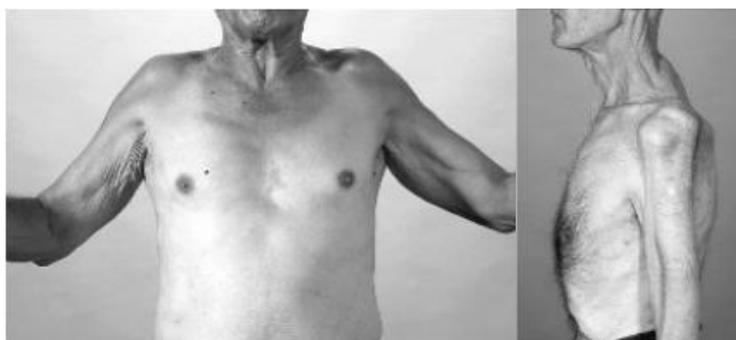
\*Babinski signs.

LMN = lower motor neuron; DTR = deep tendon reflex.

**Figure 7 : Critères diagnostiques des formes FA et FL.**

D'après Wijesekera et al. (122)

L'atteinte étant initialement limitée à une région pendant un an, l'évolution vers une SLA probable ou certaine selon les critères internationaux est donc plus lente. Les patients FA et FL ont une atteinte restant plus souvent confinée à une région à 18, 24 et 36 mois (56%, 46% et 27% pour la forme FA ; 63%, 48% et 28% pour la forme FL) en les comparant aux phénotypes SLA et AMP. Chio et al. retrouvent quant à eux chez les FA une atteinte limitée aux MS en moyenne pendant 20 mois (58 mois pour Vucic et al.), aux MI pour les FL en moyenne pendant 16 mois (7).



**Figure 8 : Patients présentant une forme flail arm.**

D'après Vucic et al. (124)

Le délai de propagation à une autre région est significativement plus long pour les formes FA et FL versus SLA et PMA. De plus, la latence diagnostique est significativement allongée pour ces deux formes, tout comme la durée jusqu'à l'instauration de la VNI. Tous ces éléments font des formes FA et FL des formes à évolution lente, avec des survies à 5 ans augmentées (cf chapitre V).

Enfin il est noté une nette prédominance masculine chez les patients FA, avec un sex-ratio allant de 4 pour 1 (7)(122) jusqu'à 10 pour 1 selon les études (124).

### c. La sclérose latérale primitive (SLP)

Depuis sa description à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle par Charcot et Erb, la SLP fait partie du spectre des maladies du motoneurone, représentant moins de 3% des cas (125). La SLP atteint de manière exclusive le NMC. Sa description historique est une spasticité des membres associée à un syndrome pseudo-bulbaire, sans atteinte clinique ou ENMG du NMP, non familiale, lentement évolutive, pouvant être associée à une urgenterie et non expliquée par une atteinte lésionnelle à l'imagerie (126).

Les critères diagnostiques ont évolué entre les premiers datant de 1945, ceux de Pringle en 1992 (basés sur la description de 8 patients), et ceux de Santa Cruz repris dans l'article de Gordon et al. en 2006 (127). L'imagerie permet d'éliminer certains diagnostics différentiels importants devant une para ou une tétraparésie spastique, notamment la sclérose en plaques ou l'adrénoleucodystrophie. Il est important également avant d'envisager ce diagnostic d'éliminer la possibilité d'une « sclérose latérale symptomatique », et de procéder à un bilan paraclinique à la recherche d'une carence en vitamine B12, d'une infection par le VIH, d'une neurosyphilis ou une neuroborréliose.

SLP confirmée par autopsie	SLP diagnostiquée cliniquement avec dégénérescence du cortex moteur et des faisceaux pyramidaux, pas de perte en motoneurones, pas de gliose dans les cornes antérieures, et aucun corps de Bunina ou inclusions ubiquitinées
SLP pure cliniquement	Signes évidents d'atteinte des motoneurones corticaux Pas d'atrophie musculaire ou de fasciculations visibles, ey pas de mise en évidence de dénervation en EMG Quatre ans ou plus d'évolution Âge de début au delà de 40 ans Élimination d'autres diagnostics par les explorations biologiques et en neuroimagerie
SLA centrale	Évolution de moins de quatre ans ou handicap dû à une atteinte prédominante des motoneurones corticaux avec dénervation mineure ou signes d'atteinte des motoneurones spinaux mais pas suffisante pour remplir les critères de diagnostic de SLA
SLP plus	Atteinte prédominante des motoneurones corticaux Avec en plus des anomalies cliniques ou paracliniques, ou une mise en évidence d'une démence, de signes parkinsoniens, ou de troubles sensitifs S'il y a des signes en faveur d'une incontinence urinaire, ou d'une hypotension orthostatique, le diagnostic d'atrophie multi-systématisée doit être évoqué
Sclérose latérale symptomatique	SLP diagnostiquée cliniquement avec mise en évidence d'une cause possible (e.g. infection VIH, syndrome paranéoplasique)

**Figure 9 : Critères diagnostiques de la SLP.**

D'après Le Forestier et Meninger (128)

La SLP ne peut être affirmée avec certitude qu'après autopsie, néanmoins peu de cas autopsiés ont été rapportés, la plupart avant les années 1990 et donc avant la mise en évidence d'inclusions ubiquitines et de corps de Bunina sur les autopsies de SLA. La majorité des case-reports avec autopsie de SLP remplissant tous les critères cliniques et paracliniques, avaient finalement une SLA prouvée anatomopathologiquement (126)(127).

La SLP affecte des sujets plus jeunes (125)(127)(129), avec un diagnostic fait de manière plus tardive que pour la SLA (57,66 versus 12 mois (130)). Grace et al. ont mis en évidence une prévalence de 39% de troubles cognitifs et du comportement chez 18 patients atteints de SLP, sans toutefois qu'aucun ne remplisse les critères de démence fronto-temporale (131).

La survie est nettement allongée chez ces patients, comme en témoigne plus de 90% de patients encore en vie à la fin d'une étude menée sur 20 ans (127). Une survie moyenne de 11 ans est avancée par Tartaglia et al. (125). Cette survie est accompagnée de capacités respiratoires conservées à long terme, avec un score ALSFRS-R restant significativement élevé par rapport aux SLA pyramidales et aux SLA classiques (127). Le handicap chez ces patients n'est pas en lien avec un déficit moteur, mais avec la spasticité. L'atteinte bulbaire est dominée par la labilité émotionnelle, et peu de troubles de déglutition sont rapportés. Il existe chez ces patients des troubles sphinctériens urinaires en lien avec une hyperexcitabilité du muscle détrusor du fait de la spasticité (132).

En imagerie il est noté une atrophie progressive des cortex prémoteur, pariétal et primaire sensorimoteur. Les techniques de spectro-IRM, tenseur de diffusion et PET-scan ne permettent pas de distinguer la SLP de la SLA. Les PEM sont pathologiques avec une latence allongée, voire une absence de réponse aux MI, et une latence de réponse allongée aux MS (128).

La SLP serait-elle une entité à part, ou pourrait-elle être considérée comme un stade « pré-SLA » ? Cette dernière hypothèse est défendue par de nombreux auteurs, dont Rowland (133).

Gordon et al. ont repris 39 dossiers de patients adressés pour un diagnostic de SLP dans leur centre sur une période de 20 ans (127). 10 de ces patients remplissaient finalement les critères diagnostiques de SLA dès la première évaluation, et ont donc constitué un groupe SLA contrôle. Des 29 patients restants, un diagnostic de SLP a été posé chez 16 patients, tandis que 13 patients ont évolué vers une SLA centrale. Chez ces derniers des signes ENMG d'atteinte du NMP sont en effet apparus après une durée médiane de 3,17 ans après le début des symptômes. Les signes cliniques d'atteinte du NMP ont suivi de 6 mois l'atteinte ENMG. La probabilité d'évoluer vers une SLA centrale tombant à 23% après 4 ans d'évolution, c'est ce délai que les auteurs ont choisi comme durée minimale pour envisager un diagnostic de SLP, en recommandant d'évaluer cliniquement et électriquement, de manière régulière, les patients. Néanmoins cette probabilité ne s'annule pas, et il existe probablement un continuum entre SLP et SLA centrale.

Cette hypothèse est supportée par Le Forestier et al. (132), qui ont mis en évidence, chez 20 patients étiquetés SLP, l'apparition durant le suivi d'une dénervation à l'ENMG chez 14 patients, et d'une réinnervation chronique à la biopsie neuromusculaire chez 12 patients. De la même manière Bruyn et al. (126) ont publié 3 cas de SLP ayant évolué vers une SLA (donc avec apparition d'une atteinte du NMP clinique ou ENMG) après respectivement 7,5 ans, 9 ans et 27 ans d'évolution.

La SLP est-elle une entité à part dans le spectre des maladies du motoneurone ? Ou constitue-t-elle un stade de « pré-SLA à évolution très lente » ? Aurait-elle un substratum génétique, avec la description de formes juvéniles (134)?

#### **d. Atteinte prédominante du NMC : phénotype pyramidal ou SLA centrale**

Chez certains patients, l'atteinte du NMC prédomine sans toutefois que les critères de SLP ne soient remplis. La SLA centrale concerne une population significativement plus jeune que la SLA classique (7)(135), avec une forte prédominance masculine chez les moins de 40 ans (sex-ratio de 5,8 pour 1 (136)).

Cliniquement le tableau est souvent dominé par une paraparésie spastique. Lorsqu'une atteinte du NMP est présente, il s'agit le plus souvent d'une amyotrophie atteignant préférentiellement la distalité des MS, de manière bilatérale mais le plus souvent asymétrique. L'atteinte du NMP aux MI est plus tardive, cliniquement comme électriquement. L'atteinte bulbaire est possible, dominée par des troubles de la déglutition et un syndrome pseudo-bulbaire, même si une atrophie et des fasciculations linguales sont fréquemment retrouvées. L'évolution vers la tétraparésie et l'atteinte respiratoire ne concerne que les formes très évoluées (136).

#### **e. Autres phénotypes**

##### **i. Le syndrome « split-hand »**

La forme la plus classique de SLA est une atteinte débutant aux MS, avec un déficit et une amyotrophie distaux atteignant préférentiellement la loge thénar (court abducteur du pouce et premier interosseux), contrastant avec une relative préservation de l'abducteur du V. Cette présentation clinique initialement décrite par Wilbourn (137), est nommée depuis 1996 le « syndrome split-hand ».



**Figure 10 : syndrome split-hand.**

D'après Eisen et al. (138)

Ce syndrome split-hand serait présent à la première évaluation clinique chez 62% des patients. Cette proportion augmenterait jusqu'à 95% en fin d'évolution, avec une plus grande proportion de split-hand chez les patients avec un début spinal (53-73%) versus bulbaire (27-28%) (110)(139).

Dans la revue d'Eisen et al. (138), ceux-ci insistent sur le fait que peu de pathologies purement motrices offrent une telle sémiologie (syndrome post-poliomyélite, maladie de Werdnig-Hoffman ou amyotrophie spinale infantile...). L'aspect de split-hand doit fortement orienter le clinicien vers une SLA dès que celle-ci est suspectée par ailleurs. Une sensibilité de 52% et une spécificité de 95% ont été rapportées (140).

a) Arguments pour une participation centrale

Une origine corticale serait responsable du développement de cette atteinte asymétrique (141). Les muscles thénariens étant utilisés au quotidien pour la préhension, leur représentation corticale est donc étendue. De plus une différence d'excitabilité corticale entre les régions destinées aux différents muscles de la main a été mise en évidence par la SMT chez le sujet sain, cette différence étant majorée chez les patients SLA (139). L'hyperexcitabilité corticale serait plus marquée pour le court abducteur du pouce et le premier interosseux en comparaison avec l'abducteur du V. Ceci suit donc le pattern d'asymétrie du split-hand, avec une corrélation entre ces marqueurs d'excitabilité corticale et l'index de split-hand créé par De Carvalho (valeur du potentiel moteur du court abducteur du pouce x celle du 1<sup>er</sup> interosseux / celle de l'abducteur du V). Cet index est avancé par certains auteurs comme étant un biomarqueur potentiel de la SLA, une valeur de 5,2 ou moins étant spécifique, et non retrouvée dans d'autres pathologies neuromusculaires (142).

#### b) Arguments pour une participation périphérique

A cette excitabilité corticale anormale serait associé un état d'hyperexcitabilité axonale. Chez le sujet sain, il a été mis en évidence des flux sodiques persistants et une diminution des courants potassiques au sein des axones du court abducteur du pouce et du premier interosseux. Ceci constituerait donc une prédisposition à la dégénérescence axonale, avec parallèlement une utilisation plus importante de ces muscles et donc une sensibilité au stress oxydatif accrue. L'étude de Menon et al. retrouve ces anomalies ioniques, mais ne suivant pas une distribution de split-hand, et n'étant pas corrélées à l'index de split-hand (139). Ceci est en désaccord avec les constatations de Shibuya (143), qui décrit des différences d'excitabilité axonale plus marquées dans le court abducteur du pouce que dans l'abducteur du V. Même si le pattern d'évolution de l'excitabilité axonale est identique dans ces deux muscles, les variations sont plus prononcées dans le premier.

#### ii. SLA-DFT

La démence fronto-temporale (DFT), ou dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT), constitue la deuxième cause la plus fréquente de démence présénile (après la maladie d'Alzheimer), avec une prévalence estimée entre 15-22/100000 et une incidence de 2,7-4,1/100000 chez les individus entre 45 et 65 ans (144). Sous cette appellation sont regroupées des entités pouvant être très hétérogènes, tant sur le plan clinique que génétique. Trois variants cliniques existent, selon les symptômes dominants : un variant comportemental (bvFDT, qui concerne deux tiers des patients), l'aphasie progressive non fluente, et la démence sémantique (60).

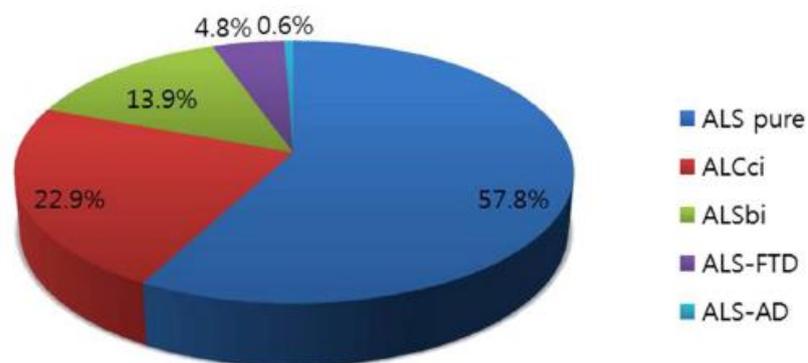
La SLA et la DFT font donc partie du spectre des maladies neurodégénératives, ces 2 entités ayant été initialement considérées comme étant à 2 opposés. Pourtant jusqu'à 50% des patients atteints de SLA présentent un des signes d'atteinte frontale (ALSci ou ALSbi), et 5 à 12% remplissent les critères de DFT associée, le plus souvent le variant comportemental (jusqu'à 95% des cas). De même 40% des patients atteints de DFT peuvent présenter des difficultés motrices (FDT-MND), et jusqu'à 15% d'entre eux remplissent les critères de SLA associée (60)(145)(146)(147).

Le lien entre ces 2 pathologies (suspecté par l'existence commune de mutations SOD et FUS (60)) a été confirmé lors de la découverte en 2011 de la mutation du gène C9ORF72 (répétition d'hexa nucléotide GGGGCC dans une région non codante) (48)(49), identifiée comme étant la cause génétique la plus fréquente de SLA comme de DFT. 40% des SLA et 21% des DFT de forme familiale sont concernées, comme 5 à 7% des formes sporadiques dans les 2 cas (60). La fonction de la protéine codée par ce gène n'est pas connue, mais les mécanismes pathogènes en jeu pourraient résulter de la formation de loci d'ARN toxique lors de la transcription du gène muté. 2 études ont mis en évidence une corrélation négative entre taille de la répétition de l'hexanucléotide et âge de début (une expansion de grande

taille étant associée à un âge de début plus avancé) (51)(57). Le seuil à partir duquel la répétition est pathologique n'est pas défini, mais serait d'environ 30 répétitions.

Un modèle a été établi par Byrne et al., montrant que les items suivants seraient prédictifs de la présence d'une mutation C9ORF72 chez les patients SLA : ATCD familial de DFT (OR = 102,2,  $p < 0,0001$ ), ATCD familial de SLA (OR = 30,8,  $p < 0,0001$ ), anomalie du comportement (échelle Frontal System Behavioural Scale) (OR = 4,9,  $p = 0,027$ ). Un algorithme a été proposé par la même équipe, consistant à rechercher la mutation : 1° en cas d'ATCD familial de SLA ou de DFT, avec ou sans troubles du comportement chez le cas index, 2° sans ATCD familial de SLA ou de DFT mais avec des troubles du comportement compatibles avec une atteinte frontale chez le cas index. Cet algorithme aurait une sensibilité de 100% (IC95% : 0,85 – 1,00) et une spécificité de 67% (IC95% : 0,57 – 0,76) (148).

Il faut cependant bien rappeler que les patients ne présentant pas la mutation C9ORF72 sont également concernés par cette atteinte cognitive, comme cela est illustré par Oh et al. à partir d'une cohorte coréenne de 166 patients chez qui aucune mutation n'a été retrouvée.



**Figure 11 : Classification des patients SLA non mutés en fonction de leur statut cognitif.**

D'après Oh et al. (149)

La conférence de consensus de 2007, publiée en 2009, a défini 4 entités (150):

- La SLA-DFT, le plus souvent représentée par son variant comportemental. Celui-ci est caractérisé par un début insidieux, une installation progressive avec altération des interactions sociales, des troubles de la conduite, un émoussement émotionnel et une perte de jugement précoces. Ces troubles du comportement doivent avoir un impact significatif sur la vie du patient, rompre avec son état antérieur et ne pas être simplement le reflet d'une réaction face au handicap moteur ou de l'installation d'une dysthymie. Une apathie et un changement dans la personnalité du patient peuvent être rapportés, tout comme des troubles du langage ou de

la parole qui ne doivent cependant pas être au premier plan. L'évaluation neuropsychologique retrouve au premier plan des troubles dysexécutifs.

- SLA – détérioration comportementale (ALSbi), qui concerne les patients ne remplissant pas complètement les critères de DFT variant comportemental. Au moins 2 caractéristiques distinctes des critères de Neary ou de Hodge doivent être présentes, pour ne pas surestimer le diagnostic. Par ailleurs la présence d'anomalies du comportement doit être confirmée par 2 sources différentes. La responsabilité de comorbidités psychiatriques ou d'un syndrome pseudo-bulbaire doit être écartée.
- SLA – détérioration cognitive (ALSci). Cette entité concerne les patients présentant une atteinte cognitive (sous le 5<sup>ème</sup> percentile par rapport à témoin) sur une évaluation neuropsychologique standard, ou mise en évidence sur au moins 2 tests cognitifs distincts. Là encore des comorbidités psychiatriques ou un contexte réactionnel doivent être écartés. Un même patient peut remplir à la fois les critères d'ALSbi et d'ALSci, ou changer de catégorie diagnostique durant l'évolution de la maladie.
- SLA avec démence comorbide, ne remplissant pas les critères de DFT (maladie d'Alzheimer, démence vasculaire...).

Des évaluations rapides de dépistage peuvent être envisagées dans un premier temps, certaines échelles étant adaptées aux patients SLA (151), comme l'échelle ECAS (152). Néanmoins le diagnostic repose sur une évaluation neuropsychologique complète, évaluant les fonctions exécutives (notamment la fluence verbale), la mémoire, l'attention, le langage, les capacités visuo-spatiales et les émotions (anxiété, dépression). La recherche d'une apathie doit être systématique (148). L'interrogatoire de l'aidant est indispensable afin d'évaluer le comportement et le statut émotionnel. Une importance particulière est donnée à l'utilisation de tests minimisant l'impact de la parole et des fonctions motrices sur les performances (150).

Il a été montré que l'installation d'une DFT ou d'une autre forme d'atteinte cognitive serait rare dans l'évolution d'une SLA, les patients avec une évaluation cognitive normale en début de maladie ayant tendance à rester cognitivement intacts (153).

Les patients SLA-DFT porteurs de la mutation C9ORF72 auraient un âge de début significativement plus jeune (âge moyen 56,3 ans versus 61,3 ans), un déclin du score fonctionnel ALSFRS-R plus rapide et une survie diminuée (HR 1,9) (153). Les deux dernières affirmations sont également vraies pour les patients SLA-DFT non porteurs de la mutation (149), chez qui, par contre, l'âge de début est plus avancé (69 ans en moyenne), comme chez les patients ALSbi et ALSci (146).

Aucun lien formel n'a été démontré entre SLA-DFT et lieu de début des symptômes moteurs, même si plusieurs études avancent une plus grande fréquence de début bulbaire chez ces patients (146)(154).

Plusieurs études (dont 2 de population) ont montré un lien entre SLA-DFT et niveau éducationnel bas, posant la question du rôle de la réserve cognitive dans l'apparition d'une DFT, ou au contraire du rôle des troubles cognitifs préexistants dans les apprentissages (146)(154)(155).

### iii. Tête tombante

Peu de patients présentent comme unique signe clinique au diagnostic une tête tombante. L'équipe de Lisbonne rapporte une incidence de 0,6%, avec seulement 4 patients sur les 660 qui constituent leur base de données. La latence diagnostique était courte chez ces 4 patients : 1, 3, 5 et 6 mois. L'EMG de détection était comme attendu très neurogène dans les muscles axiaux. De manière intéressante, chez les 4 patients des tracés neurogènes et des fasciculations étaient retrouvés dans les premiers interosseux et les muscles tibiaux antérieurs, sans atteinte cliniquement évidente aux membres. L'atteinte respiratoire était précoce chez les 4 patients, grevant le pronostic (156). En considérant l'apparition d'une tête tombante au cours de l'évolution de la maladie, l'incidence selon les études varie de 1,3% à 2,9% (157). Il a récemment été mis en évidence que l'apparition d'une tête tombante au cours de la maladie serait un facteur pronostique péjoratif (158).

Même si cette présentation clinique est donc visible dans la SLA, d'autres diagnostics sont à considérer avant de s'orienter vers une atteinte de la corne antérieure : myasthénie, myopathies, syndromes parkinsoniens...

## C. Bilan paraclinique

### a. ENMG

#### i. Etude en stimulo-détection

Les résultats de l'examen en stimulo-détection compatibles avec une SLA, mentionnés dans la conférence de consensus d'Awaji (cf paragraphe dédié), sont rappelés ci-dessous (159) :

1. Amplitudes des potentiels sensitifs et VCS normales, en l'absence de phénomène compressif ou d'autres neuropathies concomitantes. Des amplitudes et vitesses modérément réduites sont acceptables en présence d'une neuropathie d'autre étiologie identifiée
2. VCM > 75% de la limite inférieure de la normale, et latence minimale des ondes F < 130% de la limite supérieure de la normale
3. Latence distale motrice (LDM) et durée du potentiel moteur < 150% de la normale
4. Absence de bloc de conduction et de dispersion temporelle pathologique

**Figure 12 : Résultats de la stimulodétection compatibles avec la SLA selon les critères Awaji.**

D'après De Carvalho et al. (159)

a) Etude des conductions motrices

Ces critères ont été rédigés à la lumière de ce que de Carvalho et Swash ont mis en évidence en 2000 dans une étude comparant les résultats ENMG de 70 patients SLA et 35 témoins sur le couple nerf ulnaire-abducteur du V (160). Les auteurs ont observé une forte corrélation positive entre la force musculaire (représentée par le score MRC) et l'amplitude et l'aire du potentiel moteur correspondant, qui étaient préservées uniquement chez les patients non déficitaires (MRC à 5). Ceci va dans le sens d'une responsabilité directe de la perte en NMP dans la faiblesse musculaire. La VCM correspondante était également diminuée, phénomène pouvant être expliqué par la perte sélective des axones myélinisés de gros calibre qui conduisent l'influx nerveux le plus vite. L'allongement de la LDM était le seul paramètre altéré chez les patients non déficitaires, et en cas de déficit la LDM était d'autant plus allongée que celui-ci était important. Ceci peut être en lien avec la présence d'axones très fins provenant de la régénération et conduisant lentement, avec initialement une bonne compensation sur la valeur du potentiel moteur (75). Il peut être aussi envisagé un lien avec un défaut de la transmission neuromusculaire. Par ailleurs, aucun bloc de conduction n'était mis en évidence et tous les paramètres sensitifs étaient normaux.

Concernant les ondes F, il est observé une augmentation de leur latence, une diminution de leur persistance à la stimulation répétitive ainsi qu'une dispersion temporelle. Ces anomalies sont retrouvées de manière plus importante dans les muscles les plus déficitaires (75). Par ailleurs la présence d'ondes F géantes, d'amplitude plus élevée (avec un ratio F/M plus élevé), traduit la présence d'une atteinte associée du NMC (161).

#### b) Etude des conceptions sensibles

Il est retenu de manière consensuelle que les potentiels sensitifs doivent être normaux. Cependant il a été mis en évidence en 2007, dans une étude multicentrique portant sur 88 patients, 22,7% d'atteinte sensitive à l'ENMG, toujours infra clinique. Chez 12,5% des patients l'atteinte sensitive concernait plus de 2 nerfs (162). Cette atteinte sensitive serait non évolutive (163) et resterait infra clinique au cours de l'évolution de la maladie. La même année, Hammad et al. décrivaient des symptômes ou signes cliniques sensitifs chez 32% de leurs patients, avec un pattern en gants et chaussettes dans 67% des cas, suggérant une atteinte longueur dépendante. 27% d'anomalies étaient retrouvées à l'étude ENMG du nerf sural, avec une réduction moyenne d'amplitude de 54%. 91% des biopsies réalisées étaient anormales avec une perte préférentiellement axonale et une démyélinisation secondaire, avec clusters de régénération. Ces résultats sont corroborés par les anomalies aux PES pouvant être retrouvées dans 33% à 66% des cas selon les études (164).

Cette association n'est pas expliquée, et l'hypothèse d'une ganglionopathie avec dégénérescence axonale secondaire a été soulevée par les études anatomopathologiques et d'imagerie fonctionnelle. L'équipe de la Pitié Salpêtrière a en effet mis en évidence une diminution de la fraction d'anisotropie et du transfert d'aimantation, non seulement dans les faisceaux latéraux de la moelle, mais également dans les colonnes dorsales, et ce particulièrement chez les patients mutés SOD (85). Une étude anatomopathologique chez la souris SOD a mis en évidence une dégénérescence des ganglions dorsaux et des axones sensitifs, avec accumulation de la protéine SOD1 dans ces régions. Une réponse neuro-inflammatoire comparable à celle ayant lieu au niveau de la corne antérieure est associée, ce qui indique que les procédés physiopathologiques seraient les mêmes dans l'atteinte des voies sensitives et motrices. Les auteurs posent la question suivante : l'accumulation de la protéine SOD au niveau des voies sensitives est-elle un processus primaire, ou sa présence résulte-t-elle d'une propagation de type prion à partir de la corne antérieure ? (165)

La présence d'anomalies sensitives, surtout si elles ont un caractère évolutif, doit d'abord faire poser la question du diagnostic différentiel avec la maladie de Kennedy si le sujet est jeune et de sexe masculin.

#### c) Etude de la jonction neuromusculaire

Il peut parfois être mis en évidence la présence d'un décrement à la stimulation répétitive. Ainsi Wang et al. retrouvent, lors de la stimulation répétitive du couple nerf médian-court abducteur du pouce, un décrement supérieur à 10% chez 53% de patients SLA, le décrement maximal atteignant 35%. Sa présence serait prédictive d'une évolution défavorable, avec une tendance à une diminution plus rapide de l'amplitude du potentiel moteur distal lors du suivi des patients parallèlement à l'augmentation du décrement (166). Cette étude n'a porté que sur 15 patients, dont 5 ont été perdus de vue. Néanmoins d'autres études avaient déjà mis en évidence des anomalies de la jonction

neuromusculaire chez des populations de SLA, avec une corrélation entre le décrétement et le degré d'atrophie musculaire (167)(168). L'explication physiopathologique pourrait être celle d'une immaturité des jonctions neuromusculaires néoformées par les phénomènes de réinnervation collatérale. Il s'agit donc le plus souvent d'un décrétement souvent fonctionnel et peu important, même s'il existe de rares cas de SLA à anticorps anti-RAch positifs (169).

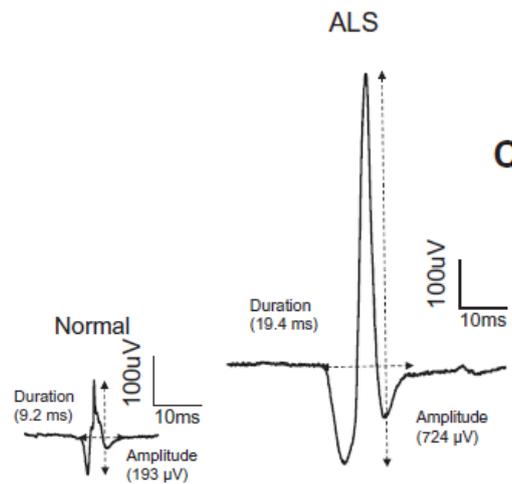
## ii. Etude en détection

### a) Signes de dénervation chronique

La dégénérescence des NMP est à l'origine d'une diminution du nombre d'unités motrices activables, appauvrissant le tracé de contraction volontaire. Les unités motrices restantes sont recrutées et battent à une fréquence supérieure à 10 Hz, comme cela est mentionné dans les critères diagnostiques. Néanmoins cette fréquence peut ne pas être atteinte en cas de lésion du NMC associée, mais également en cas de contraction sous-maximale (d'où une grande importance d'enregistrer un bon tracé de contraction volontaire).

La réinnervation collatérale a pour conséquence une augmentation du nombre de fibres musculaires recrutées au sein d'une unité motrice. Les PUM deviennent donc polyphasiques, avec 5 phases ou plus (la conduction n'étant pas identique dans chaque fibre recrutée) (170). La polyphasicité peut être la seule anomalie retrouvée, mais s'associe le plus souvent à une augmentation de la durée et de l'amplitude du PUM (171). La préservation de potentiels de grande amplitude serait ainsi le signe d'une bonne compensation par une réinnervation chronique. La diminution progressive de l'amplitude traduirait l'échec des processus de réinnervation à compenser la dénervation et serait donc de mauvais pronostic. L'instabilité des PUM est un outil pouvant aider au diagnostic, car témoin d'une dénervation progressive d'unités motrices provenant déjà d'une réinnervation (159). La recherche d'une telle instabilité se fait par un examen en fibre unique.

L'étude des PUM est donc capitale pour le diagnostic de SLA, un caractère neurogène étant retrouvé dans près de 100% des muscles déficitaires cliniquement (96% selon Krarup (171)).



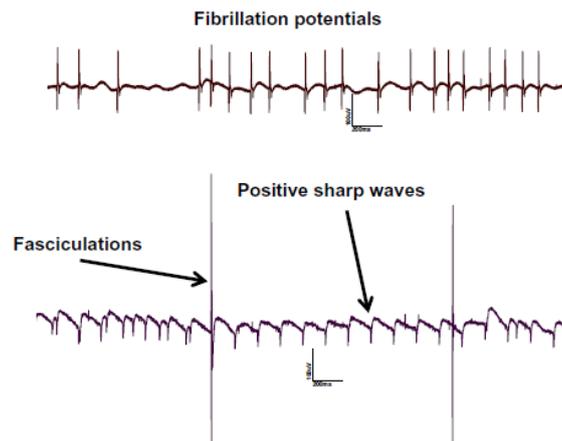
**Figure 13 : Augmentation de durée et d'amplitude d'un PUM enregistré dans le court abducteur du pouce chez un patient SLA (à droite) versus contrôle (à gauche).**

D'après Krarup (171)

Certains muscles auraient un intérêt particulier pour le diagnostic de SLA. L'étude des muscles du cou (dont le sterno-cléido mastoïdien et le trapèze) permet d'éliminer une atteinte médullaire compressive (par exemple une myélopathie cervicarthrosique), ces derniers étant d'innervation sus-médullaire sans être purement bulbaire. De plus le sterno-cléido mastoïdien serait épargné au cours des neuropathies axonales (172). Au niveau bulbaire, l'examineur est confronté à des difficultés techniques (défaut de relaxation, appréhension...). Le glosse, l'orbiculaire des lèvres, le masséter peuvent être piqués. Des PUM neurogènes seraient plus fréquemment retrouvés au niveau des MI que des MS (171).

L'ENMG des muscles respiratoires est en pratique peu réalisé. Pourtant 28% des sujets asymptomatiques sur le plan respiratoire présenteraient des signes neurogènes diaphragmatiques selon Stewart et al. (173), précédant l'atteinte clinique. Les muscles oblique externe et intercostaux peuvent être touchés indépendamment du diaphragme. Le recrutement d'unités motrices dans ces muscles à la phase inspiratoire (normalement recrutés uniquement en phase expiratoire) serait un témoin précoce d'une respiration paradoxale. Ceci aurait donc un intérêt pour détecter une atteinte respiratoire chez des patients chez qui la gazométrie artérielle reste normale jusqu'à un stade avancé, et chez qui les EFR en cas d'atteinte bulbaire sont difficilement réalisables (75).

b) Activités de repos



**Figure 14 : Activités de repos en détection : potentiels de fibrillation (en haut), fasciculations et potentiels lents de dénervation.**

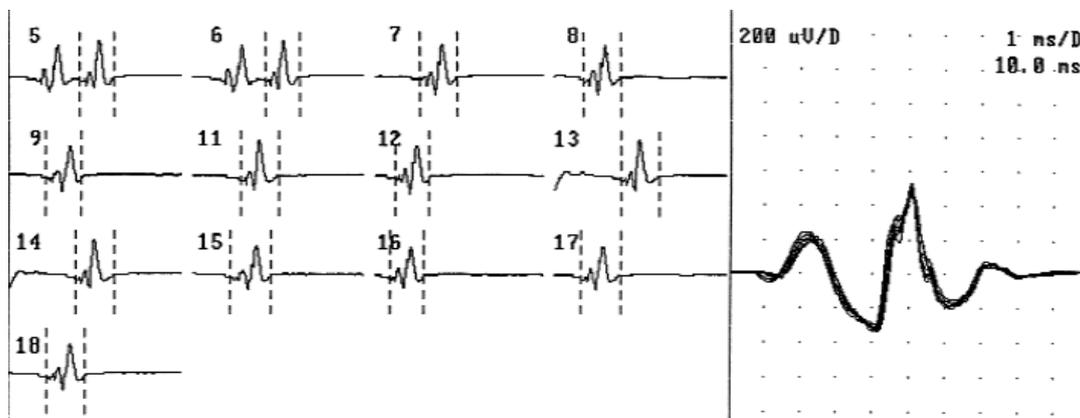
D'après Krarup (171)

Les fibrillations et les potentiels lents de dénervation (PLD) correspondent à des décharges spontanées de fibres musculaires dénervées. Une des difficultés est qu'aucune caractéristique pathognomonique ne permet de différencier des fibrillations ou des PLD d'origine neuropathique ou myopathique (170). Le contexte clinique a donc ici toute sa place pour orienter l'examen ENMG. Leur présence est conditionnée par les phénomènes de réinnervation collatérale (ils peuvent être absents si celle-ci est suffisamment efficace en début de maladie), et le mode de début de la maladie. Ainsi dans un contexte d'atteinte bulbaire initiale, jusqu'à 50% des patients présentent des fibrillations/PLD dans les membres, contre 95% pour les formes spinales (174). En ce qui concerne leur présence dans les muscles d'innervation bulbaire, les données sont très variables selon les études. Ces activités de repos semblent avoir une systématisation longueur-dépendante (170).

La première description des potentiels de fasciculations date de 1938, date à laquelle Denny-Brown les décrit comme « une activité spontanée naissant d'une unité motrice entière » (175). Afin de distinguer les fasciculations pouvant être « bénignes » de celles retrouvées dans la SLA, leurs caractéristiques sont détaillées dans les critères d'Awaji. Les fasciculations associées à des processus neurogènes comme la SLA ont une morphologie généralement complexe, et sont instables. Cette instabilité serait le témoin d'un processus déjà avancé, De Carvalho et al. retrouvant des fasciculations plus stables à la phase précoce de la maladie (72). L'instabilité est définie par une variation de plus de 10% de leur amplitude ou de leur durée. Cela est expliqué par le fait qu'elles ont pour origine des unités motrices réinnervées, et leur instabilité traduit donc un état d'hyperexcitabilité secondaire à ce

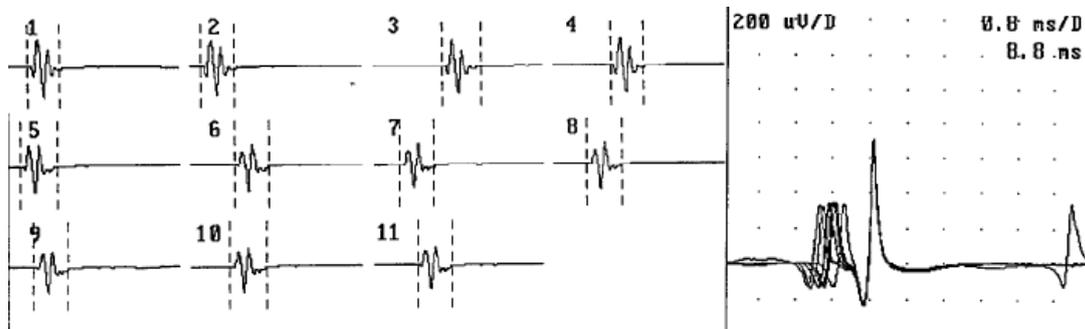
mécanisme compensateur. Les fasciculations d'origine bénigne sont au contraire de morphologie simple, sont stables et toujours enregistrées dans le contexte de PUM activés de manière volontaire (159).

Il est avancé une origine proximale de ces fasciculations en début d'affection (contrairement aux fibrillations), et une origine plus distale au stade d'atrophie neurogène évoluée (72)(170)(176). Les fasciculations stables et proximales seraient le témoin d'une hyperexcitabilité du NMP, alors que les fasciculations instables et distales proviendraient de la réinnervation, avec des néo-axones de plus petit calibre et conduisant l'influx nerveux moins vite (177). Selon De Carvalho, elles constituent un marqueur précoce de la SLA. Ainsi lorsqu'elles sont retrouvées de manière isolée, elles précèderaient les autres anomalies ENMG (instabilité des PUM, fibrillation et PLD) de 3 à 9 mois et le déficit musculaire de 6 à 18 mois (177)(178). Là encore ceci s'oppose aux potentiels de fibrillation retrouvés principalement dans les muscles déficitaires une fois le stade précoce dépassé (90)(171)(176)(179)(180). Enfin, les fasciculations peuvent disparaître avec l'installation de l'atrophie et du déficit, elles ne réapparaissent alors jamais (à l'inverse des fibrillations et PLD) (177).



**Figure 15 : Fasciculations stables.** A gauche : décharges consécutives sans changement de morphologie. Quelques décharges doubles sont visibles. A droite : même potentiel enregistré en fibre unique avec une filtre bande passante élevée, confirmant sa stabilité.

D'après De Carvalho et al. (72)



**Figure 16 : Fasciculations instables.** A gauche : décharges consécutives avec changement de morphologie d'une décharge à l'autre. A droite même potentiel enregistré en fibre unique : jitter augmenté et blocage du premier composant.

D'après De Carvalho et al. (72)

Plusieurs études insistent sur le fait que la présence de fasciculations au niveau lingual est fortement évocatrice de SLA, avec une spécificité pouvant atteindre 84% et une sensibilité pouvant atteindre 98% (170). La présence de 2 fasciculations consécutives provenant de 2 unités motrices différentes (ou fasciculations groupées ou combinées) serait pathognomonique de la SLA (181). Les fasciculations seraient plus fréquemment détectées au niveau des MS (quel que soit le site de début), une plus grande sensibilité étant attribuée au premier interosseux (90)(182). Ceci ne fait pas l'unanimité, Krarup et al. détectant plus de fasciculations dans les muscles certes des MS par rapport aux MI, mais principalement dans les muscles proximaux (171), tout comme Higashihara et al. (183) et Gawel et al. (184).

Il est par ailleurs recommandé d'analyser un muscle pendant une durée minimale de 30 secondes avant de conclure à l'absence de fasciculations. Leur enregistrement peut également être fait par des électrodes de surface, certains auteurs recommandant de le faire si aucune fasciculation n'est enregistrée à l'aiguille, avant de conclure à leur absence (75). L'échographie pourrait être un outil utile pour leur détection, et permettrait d'augmenter la sensibilité des critères diagnostiques (185).

Nous ne développerons pas les techniques d'estimation du nombre d'unités motrices, de macro-EMG et de fibre unique. Celles-ci n'entrent pas dans les critères diagnostiques actuels, et ne sont pas pratiquées en routine dans notre centre.

## b. Marqueurs d'atteinte du NMC

La SMT est la technique la plus étudiée pour l'exploration paraclinique du NMC dans la SLA (186). Tous les paramètres étudiés apportent des arguments pour une augmentation de l'excitabilité et une

diminution de l'inhibition corticales. Ainsi l'allongement du temps de conduction central serait le reflet d'une dégénérescence axonale des fibres corticales les plus rapides, et d'une désynchronisation des faisceaux secondaire à la perte axonale (187). Le seuil d'excitabilité corticale (ou seuil moteur) serait diminué aux stades les plus précoces, augmentant ensuite progressivement jusqu'à une inexcitabilité corticale en fin d'évolution (188). Une augmentation de l'amplitude des PEM serait elle aussi précoce et se majorerait au cours de l'évolution (70). Les altérations de la période de silence cortical, de l'inhibition intra-corticale et de la facilitation intra-corticale vont dans le sens d'une diminution de l'inhibition GABAergique, précoce elle aussi.

Néanmoins il est difficile d'interpréter les résultats des études sur la SMT dans la SLA, et surtout de les comparer. En effet il existe une variabilité dans la réalisation de ces explorations, centre et opérateur-dépendante, mais également des disparités quant aux caractéristiques des patients inclus dans ces études d'électrophysiologie (âge, site d'atteinte initial, stade d'évolution de la maladie, atteinte associée ou non du NMP...). Pour ces raisons la SMT n'est pas intégrée dans les critères diagnostiques actuellement utilisés, qui ne prennent en compte que l'atteinte clinique du NMC pour établir le diagnostic de SLA. La conférence de consensus d'Awaji mentionne que la SMT peut être utile et suggérer une atteinte du NMC (159) :

- Si le temps de conduction central est augmenté.
- S'il est mis en évidence une latence absolue de PEM augmentée à un muscle testé, dans la mesure où un ralentissement distal de la conduction motrice est exclu.
- En cas de début bulbaire, une absence de réponse à un membre est un argument pour une lésion du NMC.
- La technique de triple stimulation (189)(190) a prouvé sa sensibilité pour détecter un dysfonctionnement du NMC aux stades précoces de la maladie, comme aux stades tardifs. Néanmoins l'expérience de cette technique est limitée.

L'utilité de la SMT dans le diagnostic de SLA est revendiquée par plusieurs auteurs. La sensibilité serait de 76%, avec un bénéfice plus important lors de l'étude de la sphère bulbaire (191). Vucic et al. ont mené une étude prospective portant sur 156 patients consécutifs adressés pour symptômes neuromusculaires. Il ressort comme principal résultat que l'étude de l'inhibition corticale permettrait d'apporter des arguments suffisants pour poser le diagnostic de SLA, et de réduire la latence diagnostique de 8 mois environ (192). De même 88% des patients pour qui le diagnostic de SLA est considéré comme possible pourraient avoir une certitude diagnostique augmentée grâce à ces techniques (193).

Par ailleurs, alors que l'utilité de la SMT pour le diagnostic reste controversée, son intérêt dans le suivi évolutif n'est pas démontré (194)(195).

L'IRM cérébrale, en plus d'exclure certains diagnostics différentiels, peut mettre en évidence un hypersignal en séquence T2 du faisceau pyramidal (cortex frontal, corona radiata, capsule interne, pont). Néanmoins ce signe est peu spécifique, et non corrélé à la durée d'évolution de la maladie (196).

Les autres techniques d'exploration du SNC ne sont utilisées que dans le cadre de la recherche. Des résultats sont toutefois intéressants à souligner, nous en citerons quelques-uns.

En spectro-IRM, la concentration moyenne en N-acétyl-aspartate (NAA) dans le gyrus précentral (aire motrice primaire) serait significativement plus basse chez les patients atteints de SLA versus contrôles, tout comme le ratio NAA/créatine totale (197). De plus l'épaisseur corticale serait diminuée dans cette région, surtout dans les aires représentant la main et le pied, alors qu'elle serait préservée sur le restant du cortex. Cet amincissement cortical pourrait être corrélé à l'évolution de la maladie (76).

De nombreuses études en tenseur de diffusion sur la SLA ont été publiées (198)(199). L'une d'elle a mis en évidence une fraction d'anisotropie (FAn) plus faible au niveau de la capsule interne chez des patients présentant une forme familiale de SLA versus contrôles (197). Cette fraction d'anisotropie est également diminuée dans les faisceaux corticospinaux, avec une diminution prédominant au niveau rostral, mais également au niveau du corps calleux, ce qui pourrait jouer un rôle dans la propagation des mécanismes de neurodégénérescence. En étudiant uniquement la région du corps calleux en tenseur de diffusion, une récente étude coréenne a mis en évidence une atteinte sélective de celui-ci, avec une diminution de la FAn plus importante au niveau des fibres connectant les aires motrices primaires, les aires motrices supplémentaires et les cortex pré-frontaux dorsolatéraux (200).

### c. Autres examens

Le bilan paraclinique a principalement pour but d'écarter les diagnostics différentiels. Le bilan biologique recommandé par le groupe de travail européen comprend : biologie standard (hémogramme, hémostase, ionogramme sanguin, glycémie, CRP, bilans hépatique, thyroïdien, rénal), taux de vitamines B12 et folates, EPP et IS, taux de CK. Les autres explorations paracliniques doivent inclure un ENMG avec étude des conduction nerveuses, une imagerie cérébro-médullaire et une radiographie de thorax. Le reste du bilan doit être orienté par la clinique (106). Tout ceci est résumé dans le tableau suivant.

Test	Evidence class	Recommended mandatory tests	additional tests in selected cases
<i>Clinical chemistry</i>			
<b>Blood</b>			
Erythrocyte sedimentation rate	IV	x	–
C-reactive protein	IV	x	–
Haematological screen	IV	x	–
ASAT, ALAT, lactate dehydrogenase	IV	x	–
Thyroid-stimulating hormone, free T <sub>4</sub> , free T <sub>3</sub> hormone assays	IV	x	–
Vitamin B <sub>12</sub> and folate	IV	x	–
Serum protein electrophoresis	IV	x	–
Serum immunoelectrophoresis	IV	x	–
Creatine kinase	IV	x	–
Creatinine	IV	x	–
Electrolytes (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , Ca <sup>2+</sup> , HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> )	IV	x	–
Glucose	IV	x	–
Angiotensin-converting enzyme	IV	–	x
Lactate	IV	–	x
Hexoaminidase A and B assay	IV	–	x
Ganglioside GM-1 antibodies	IV	–	x
Anti-Hu, anti-MAG	IV	–	x
RA, antinuclear antibodies, anti-DNA	IV	–	x
Anti-acetylcholine receptor and anti-muscle-specific receptor tyrosine kinase antibodies	IV	–	x
Serology ( <i>Borrelia</i> , virus including HIV)	IV	–	x
DNA analysis (for SOD1, SMN, SBMA, TDP43, FUS)	IV	–	x
<b>CSF</b>			
Cell count	IV	–	x
Cytology	IV	–	x
Total protein concentration	IV	–	x
Glucose, lactate	IV	–	x
Protein electrophoresis including IgG index	IV	–	x
Serology ( <i>Borrelia</i> , virus)	IV	–	x
Ganglioside antibodies	IV	–	x
<b>Urine</b>			
Cadmium	IV	–	x
Lead (24-h secretion)	IV	–	x
Mercury	IV	–	x
Manganese	IV	–	x
Urine immunoelectrophoresis	IV	–	x
<b>Neurophysiology</b>			
Electromyography	III	x	–
Nerve conduction velocity	III	x	–
tcMEP (TMS)	IV	–	x
<b>Radiology</b>			
Magnetic resonance imaging/computed tomography (cranial/cervical, thoracic, lumbar)	IV	x	–
Chest X-ray	IV	x	–
Mammography	IV	–	x
<b>Biopsy</b>			
Muscle	III	–	x
Nerve	IV	–	x
Bone marrow	IV	–	x
Lymph node	IV	–	x

**Figure 17 : Investigations paracliniques recommandées par l'EFNS en cas de suspicion de SLA.**

D'après Andersen et al. (106)

Concernant le taux de CPK, une élévation non spécifique peut exister (9% des patients présentant des taux supérieurs à 3 fois la normale), mais ne constitue donc pas un élément d'orientation diagnostique dans le cadre d'une suspicion de SLA.

## D. Critères diagnostiques

### a. Avant 1994, les critères de Lambert

Lambert, dans les années 1950, a été le premier à proposer des critères pour rendre la démarche diagnostique plus simple. Ceux-ci reposaient sur l'ENMG et permettaient à la fois d'étayer le diagnostic de SLA, et d'exclure d'autres pathologies pouvant mimer celle-ci (201)(202).

Conductions sensitives normales
VCM normales pour des muscles relativement peu affectés, supérieures à 70% de la normale pour l'âge pour des muscles sévèrement atteints
Potentiels de fibrillation et de fasciculation enregistrés dans des muscles des extrémités des MS et des MI, ou dans des muscles des extrémités et de la face
PUM réduits en nombre, d'amplitude et de durée augmentées

**Figure 18 : Critères de Lambert. (202)**

### b. Les critères El Escorial

Les critères de Lambert ayant été considérés comme trop stricts (car ne pouvant être remplis que par des patients à un stade évolué de la maladie), les critères El Escorial ont été rédigés par un groupe d'experts de la fédération mondiale de neurologie réunis en 1990, et publiés en 1994. L'objectif était donc de développer des critères diagnostiques consensuels et capables d'encadrer la sélection des patients pour les essais thérapeutiques (104).

<b>Le diagnostic de SLA requiert la présence de :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Signes de dégénérescence du NMP par l'examen clinique, électrophysiologique ou anatomopathologique</li><li>- Signes de dégénérescence du NMC par l'examen clinique</li><li>- Propagation progressive des symptômes au sein d'une région ou à d'autres régions</li></ul>
<b>Avec dans le même temps l'absence :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- D'arguments électrophysiologiques pour une autre pathologie pouvant expliquer les signes d'atteinte du NMP et/ou du NMC</li><li>- D'arguments radiologiques pour une autre pathologie pouvant expliquer les signes cliniques et électrophysiologiques</li></ul>

**Figure 19 : Critères diagnostiques de SLA selon la conférence d'El Escorial.**

D'après Brooks et al. (104)

Selon la clinique uniquement, plusieurs catégories en fonction de la suspicion diagnostique peuvent être individualisées :

<b>SLA certaine</b>	Présence d'une atteinte clinique du NMC et du NMP : <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans la région bulbaire et 2 régions spinales</li> <li>- ou dans 3 régions spinales</li> </ul>
<b>SLA probable</b>	Présence d'une atteinte clinique du NMC et du NMP dans 2 régions, avec des signes d'atteinte du NMC rostraux par rapport à l'atteinte du NMP
<b>SLA possible</b>	Présence d'une atteinte clinique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- du NMC et du NMP dans une région</li> <li>- du NMC seul dans 2 régions ou plus</li> <li>- de signes du NMP rostraux par rapport à l'atteinte du NMC</li> </ul>
<b>SLA suspectée</b>	Présence d'une atteinte clinique uniquement du NMP dans 2 régions ou plus

**Figure 20 : Classification diagnostique selon les critères El Escorial.**

D'après Brooks et al. (104)

Plusieurs « types » de SLA sont catégorisés :

- SLA sporadique
- SLA sporadique co-existante : association avec une autre pathologie ne s'étant pas développée parallèlement à la SLA
- SLA symptomatique : existence d'un syndrome lié dans le temps au développement du phénotype de SLA remplissant les critères cliniques. La correction de ce syndrome associé peut conduire à la réversibilité du tableau de SLA (gammopathie monoclonale, atteinte dysimmune, anomalie endocrinienne, lymphome, infections, intoxications, myélopathie...).
- Variants SLA : association à des traits cliniques, génétiques ou épidémiologiques se développant parallèlement à la SLA : pattern familial, groupe géographique, signes extrapyramidaux, dégénérescence cérébelleuse, démence, dysautonomie, anomalies sensitives objectives

L'étude ENMG confirme l'atteinte clinique du NMP, peut mettre en évidence une atteinte du NMP dans une région cliniquement indemne, et permet de s'assurer de l'absence d'arguments pour une autre pathologie.

Il est nécessaire que les anomalies ENMG soient présentes dans au moins 2 muscles dont l'innervation dépend de 2 racines ou de 2 nerfs crâniens différents pour chaque région, y compris la région bulbaire.

Les critères électrophysiologiques sont détaillés en **annexe 4**. Selon les éléments présents, l'atteinte du NMP peut être électriquement certaine, probable ou possible. Les critères incompatibles avec le diagnostic de SLA sont également détaillés.

Ces critères ENMG sont utiles pour classer les patients dans la mesure où :

- Une atteinte du NMP certaine à l'ENMG a la même signification qu'une atteinte clinique et peut élever la certitude diagnostique de la même manière.
- Une atteinte ENMG possible ou probable n'a pas le même poids qu'une atteinte clinique. Néanmoins, 2 régions ENMG probables, ou une région probable et une région possible ont le même poids qu'une région certaine.
- Une région probable, ou 2 régions possibles peuvent élever la certitude diagnostique de possible à probable mais pas de probable à certaine.

Une validation anatomopathologique de ces critères a été faite. En reprenant les dossiers de 34 SLA prouvées à l'autopsie, Brooks (par ailleurs premier auteur dans la rédaction des critères El Escorial) s'est intéressé à la pertinence de ces critères diagnostiques. Il est retrouvée une sensibilité de 95% en prenant en compte les SLA certaines, selon les critères El Escorial (stade atteint avec une latence moyenne de 21,9 +/- 19 mois) et l'anatomopathologie. Cette sensibilité restait élevée (87,9%) en considérant les SLA certaines et possibles à l'anatomopathologie (203). De même Chaudhuri et al. ont mené une étude anatomopathologique chez 32 patients SLA (8 certaines, 16 probables, 5 possibles et 3 suspectées) et 30 sujets contrôles. La présence d'inclusions ubiquitine possédait une sensibilité et une spécificité de 100% pour les SLA certaines ; une sensibilité de 81,3% pour les SLA probables, de 80% pour les SLA possibles, mais seulement de 33% pour les SLA suspects. La sensibilité était de 81,3% toutes catégories confondues (204).

Malgré le souhait que ces critères soient consensuels, des critiques ont été faites concernant leur applicabilité en pratique courante (201).

Pour pouvoir affirmer l'atteinte du NMP comme étant certaine, les PUM doivent décharger à une fréquence supérieure à 10 Hz. Or cela ne prend pas en compte l'atteinte souvent associée du NMC, qui ne permet pas de remplir ce critère. En effet lorsqu'une atteinte centrale est présente, celle-ci limite le recrutement des unités motrices, mais aussi la fréquence à laquelle elles pourront être activées.

Par ailleurs l'apport diagnostique de la mise en évidence de fasciculations à l'ENMG de détection n'est pas valorisé dans ces critères. La mise en évidence de fasciculations (et non l'absence comme cela est écrit) n'est reléguée qu'à la 11<sup>ème</sup> place des éléments pouvant rendre le diagnostic de SLA possible. On note ainsi une dépréciation de cet élément clé de l'examen de détection (que Lambert avait pourtant

pris en compte), alors que la présence de fasciculations cliniques a toute sa place dans le reste du consensus.

Enfin la possibilité de retrouver des anomalies ENMG dans 2 muscles d'innervation différente pose peu de problèmes dans la pratique courante pour les régions cervicale et lombo-sacrée. Il n'en est pas de même pour les régions bulbaire et thoracique, dont l'étude est confrontée à des difficultés techniques (relaxation de la langue difficile à obtenir, anxiété du patient...), mais aussi à des particularités anatomiques singulières. Par ailleurs il est parfois difficile de différencier les PUM normaux du glosse ou des muscles paravertébraux, de potentiels de fasciculations auxquels ils peuvent parfois ressembler.

### c. Révision des critères El Escorial, ou critères de Airlie House

Une révision des critères El Escorial a été faite en 1998, à Airlie House, afin d'augmenter leur sensibilité. Ces critères ont été publiés en 2000 (105).

Les critères diagnostiques restent les mêmes (atteinte progressive du NMP, du NMC et absence d'argument pour une autre pathologie, cf **figure 19**). Les catégories diagnostiques sont quant à elles modifiées, en intégrant les résultats ENMG :

<b>SLA cliniquement certaine</b>	Présence d'une atteinte clinique du NMC et du NMP : <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans la région bulbaire et 2 régions spinales</li> <li>- ou dans 3 régions spinales</li> </ul>
<b>SLA cliniquement probable</b>	Présence d'une atteinte clinique du NMC et du NMP dans 2 régions, avec des signes d'atteinte du NMC rostraux par rapport à l'atteinte du NMP
<b>SLA cliniquement probable étayée par des examens complémentaires</b>	Présence d'une atteinte clinique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- du NMC et du NMP dans une région</li> <li>- ou du NMC seul dans une région</li> </ul> Associée à des signes ENMG dans au moins 2 régions
<b>SLA cliniquement possible</b>	Présence d'une atteinte clinique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- du NMC et du NMP dans une région</li> <li>- du NMC seul dans 2 régions ou plus</li> <li>- de signes du NMP rostraux par rapport à l'atteinte du NMC</li> </ul> Le diagnostic de SLA cliniquement probable étayée par des examens complémentaires ne pouvant être prouvé par l'examen ENMG

**Figure 21 : Classification diagnostique selon les critères El Escorial révisés.**

D'après Brooks et al. (105)

La catégorie « SLA suspectée » (qui incluait la forme AMP) étant jugée trop vaste, et ne pouvant sélectionner de manière rigoureuse des patients homogènes pour des essais cliniques, celle-ci a été supprimée lors de la révision.

La place de l'ENMG est donc ici reconsidérée. Il n'existe plus d'élément requis pour estimer que l'atteinte du MNP est « certaine », ou étayer celle-ci de manière « probable » ou « possible », avec les conséquences sur la classification que cela avait en appliquant les critères de 1994.

<p><b>Signes de dénervation active</b> consistant en :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des potentiels de fibrillation</li> <li>- des potentiels lents de dénervation</li> </ul>
<p><b>Signes de dénervation chronique</b> consistant en :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Des PUM élargis, de durée augmentée avec une proportion augmentée de potentiels polyphasiques, et souvent d'amplitude augmentée</li> <li>- Diminution du pattern interférentiel avec des fréquences supérieures à 10 Hz, sauf en cas d'atteinte significative du NMC associée</li> <li>- PUM instables</li> </ul>
<p>La <b>combinaison</b> de signes de dénervation active et chronique est requise, mais la proportion relative de ces signes peut varier d'un muscle à l'autre</p>
<p><b>Ces signes doivent être retrouvés dans :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un muscle pour la région bulbaire</li> <li>- Un muscle dans la région thoracique (muscles paraspinaux au niveau ou en dessous de T6, ou muscles abdominaux)</li> <li>- 2 muscles d'innervation radiculaire et de nerfs périphériques différents pour les régions cervicale et lombo-sacrée</li> </ul>

**Figure 22 : Critères ENMG d'après la conférence d'Airlie House.**

D'après Brooks et al. (105)

L'étude des conceptions nerveuses en stimulodétection reste primordiale pour écarter des diagnostics différentiels. Nous ne reprendrons pas les éléments incompatibles avec le diagnostic de SLA, rappelés dans le chapitre précédent et restant sensiblement les mêmes lors de la révision des critères.

Une modification des « types » de SLA est également faite :

- SLA sporadique
- SLA génétiquement déterminée, avec création d'une catégorie « SLA familiale certaine et étayée par les examens complémentaires » lorsqu'une mutation est mise en évidence avec une histoire familiale compatible, et qu'il existe une atteinte progressive du NMP et du NMC

dans au moins une région (si le gène n'est pas identifié, même si l'histoire familiale est compatible, le patient suit la classification des SLA sporadiques)

- Syndromes « SLA-plus » : association à des traits cliniques ou à d'autres maladies neurologiques se développant parallèlement au tableau de SLA (groupe géographique, signes extrapyramidaux, dégénérescence cérébelleuse, démence, dysautonomie, anomalies sensitives objectives, anomalies des mouvements oculo-moteurs)
- SLA avec anomalies biologiques de signification incertaine : association à des anomalies dont le caractère pathogénique n'est pas certain : gammopathie monoclonale, dysimmunité, anomalies endocriniennes, lymphome, infections, toxines...
- Syndromes mimant une SLA : ces syndromes sont la conséquence d'un processus pathologique autre que la SLA, et ne représentent pas une forme de SLA : syndrome post-poliomyélitique, neuropathie multifocale avec ou sans blocs de conduction, endocrinopathies (hyperthyroïdie), intoxication au plomb, infections, syndromes paranéoplasiques

Les aspects anatomopathologiques en biopsie musculaire et en autopsie sont également mentionnés dans l'article princeps, mais ne seront pas abordés dans ce travail.

Ainsi nous pouvons retenir plusieurs points majeurs de cette révision de 1998 :

- Tout d'abord l'ENMG est intégré dans la catégorisation sous la forme d'une catégorie « étayée par les examens complémentaires », facilitant l'interprétation qui est faite de ses résultats. Il n'existe plus d'atteinte ENMG certaine, probable ou possible, mais un pattern devant être retrouvé dans chaque muscle étudié. De même il est pris en compte la difficulté de réalisation de l'examen dans les régions bulbaire et thoracique en ramenant le nombre de muscles devant être anormaux à un seul.
- Néanmoins un des points majeurs est que l'importance de la détection de fasciculations n'apparaît toujours pas dans les critères diagnostiques. Leur place est discutée au sein de l'article, celles-ci pouvant être « utiles », mais sans les intégrer. En 1999 de Carvalho et al. rapportent l'absence de fibrillation ou de PLD dans les muscles d'innervation bulbaire chez 15 patients présentant une SLA à début bulbaire, 7 de ces 15 patients n'ayant également aucune fibrillation ou PLD dans les membres. Chez 2 patients sur 28 ayant débuté par une atteinte cervicale, aucune fibrillation ni aucun PLD n'était retrouvé dans les muscles déficitaires. A l'inverse il était à chaque fois mis en évidence des potentiels de fasciculation (174).

Nous avons vu précédemment que les fasciculations pouvaient précéder de 3 à 9 mois les autres anomalies en détection, aussi, ne pas les prendre en compte afin d'établir une certitude diagnostique semble délétère pour la prise en charge du patient.

Dans une étude prospective de 388 cas de SLA nouvellement diagnostiqués en Irlande, Traynor et al. se sont intéressés à la survie des patients en fonction des catégories diagnostiques selon les critères

de 1994 et 1998 (205). La concordance entre les 2 algorithmes El Escorial et EER était de 99%, avec une sensibilité d'environ 56%. Avant le décès, environ 10% des patients ne remplissaient toujours pas les critères de SLA certaine ou probable, et ce quel que soit la classification utilisée. Ces 2 catégories (certaine et probable) représentant les patients pouvant être inclus dans la majorité des essais cliniques, cela a une importance notable pour la prise en charge du patient. Le délai avec lequel ces 2 catégories étaient atteintes ne variait pas selon l'utilisation des critères de 1994 ou de 1998, avec une durée moyenne de 13 mois entre les premiers symptômes et l'inclusion possible dans un essai. Les formes à début bulbaire étaient plus fréquemment classées SLA possible, mais leur inclusion dans les essais était au final plus rapide. Plus important, les taux de mortalité des 4 catégories étaient similaires, la classification initiale ne constituant donc pas un facteur pronostique. Ceci avait déjà été noté par Brooks qui ne retrouvait pas de différence en terme de survie entre les SLA certaines et les autres (203).

Ainsi l'applicabilité et l'intérêt de ces critères en dehors d'une activité de recherche, au lit du patient et pour guider sa prise en charge, n'ont pas fait l'unanimité après leur parution (206). Leur reproductibilité inter-observateur a également été critiquée, le consensus étant plus fréquemment obtenu pour écarter un diagnostic différentiel de SLA, mais pas pour catégoriser la suspicion diagnostique de SLA (207).

#### d. Critères Awaji

##### i. Présentation des critères

La révision des critères El Escorial n'ayant pas permis d'augmenter la sensibilité de ceux-ci, et un nombre non négligeable de patients restant exclus des essais thérapeutiques, même en fin de maladie, une troisième conférence de consensus s'est tenue sur l'île d'Awaji en décembre 2006. Le but premier était de reconsidérer la place de l'ENMG, afin de permettre une plus grande rapidité diagnostique.

1. Pour l'évaluation de l'atteinte du NMP dans la SLA, dans n'importe quelle région les anomalies cliniques et électrophysiologiques ont la même signification diagnostique
2. Des éléments ENMG d'atteinte neurogène chronique doivent être mis en évidence : <ul style="list-style-type: none"><li>- PUM de durée et d'amplitude augmentées, généralement avec un caractère polyphasique, mis en évidence par des études qualitatives ou quantitatives</li><li>- Diminution du recrutement d'unités motrices, définie par une fréquence élevée d'un faible nombre d'unités motrices. Dans les membres présentant cliniquement une atteinte significative du NMC, ce critère peut ne pas être rempli</li><li>- En utilisant un filtre bande-passante étroit (500 Hz à 5 kHz), des PUM instables et complexes sont observés dans la plupart des cas de SLA</li></ul>

3. Dans la SLA les potentiels de fibrillation et potentiels lents de dénervation sont généralement enregistrés dans des muscles non déficitaires et non amyotrophiques
4. En présence de signes de dénervation chronique en détection dans la SLA, les potentiels de fasciculations, préférentiellement de morphologie complexe, ont la même équivalence dans leur signification clinique que les potentiels de fibrillation et les potentiels lents de dénervation

**Figure 23 : Critères ENMG selon la classification Awaji.**

D'après De Carvalho et al. (159)

La nécessité d'une atteinte progressive du NMP, du NMC et l'absence d'argument pour une autre pathologie restent toujours indispensables (critères mentionnés dans la **figure 19**).

En rendant l'atteinte ENMG équivalente à l'atteinte clinique, la catégorie « SLA cliniquement probable étayée par des examens complémentaires » n'avait donc plus lieu d'être. Les catégories diagnostiques sont donc modifiées :

<b>SLA cliniquement certaine</b>	Présence d'une atteinte clinique du NMC et clinique ou ENMG du NMP : - dans la région bulbaire et 2 régions spinales - ou dans 3 régions spinales
<b>SLA cliniquement probable</b>	Présence d'une atteinte clinique du NMC et clinique ou ENMG du NMP dans 2 régions, avec des signes d'atteinte du NMC rostraux par rapport à l'atteinte du NMP
<b>SLA cliniquement possible</b>	Présence d'une atteinte clinique ou ENMG : - du NMC et du NMP dans une région - du NMC seul dans 2 régions ou plus - de signes du NMP rostraux par rapport à l'atteinte du NMC

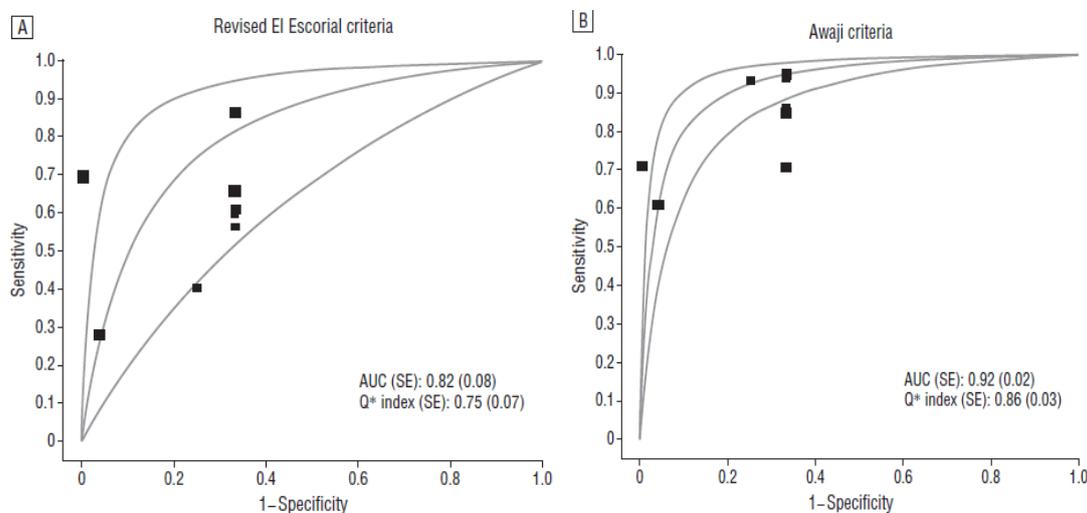
**Figure 24 : Classification diagnostique selon les critères Awaji.**

D'après De Carvalho et al. (159)

## ii. Apport des critères Awaji versus El Escorial révisés

Plusieurs études se sont focalisées sur l'apport des critères Awaji, en les comparant aux critères El-Escorial révisés (EER). Costa et al. en ont fait une méta-analyse fin 2012, en incluant 8 études, 2 prospectives et 6 rétrospectives, avec des protocoles différents (notamment en ce qui concerne le nombre de muscles étudiés à l'ENMG) (208). 3 études seulement ont séparé les formes bulbaires des formes spinales.

Il ressort de cette méta-analyse que l'application des critères Awaji augmente de 23% le nombre de patients ayant une SLA certaine ou probable. Ce gain est plus prononcé pour les formes bulbaires, sans atteindre la significativité diagnostique (48% de gain versus 24% pour les formes spinales,  $p=0,23$ ).



**Figure 25 : Courbes ROC représentant la sensibilité et la spécificité des critères diagnostiques (El Escorial révisés à gauche, Awaji à droite)**

D'après Costa et al. (208)

La sensibilité des critères Awaji est plus élevée à 81,1% (IC95% : 72,2-90%) comparée à 62,2% pour les critères EER (IC95% : 49,9-75,1%,  $I^2=93\%$ ). La spécificité est identique et de 98,2% (IC95% : 96,7-99,7%,  $I^2=0\%$ ). Une seule étude rapporte 1,95% de faux positifs pour les deux algorithmes (209). La sensibilité des critères EER est plus faible pour les formes bulbaires versus spinales, ce qui est l'inverse des critères Awaji.

Le gain concernant ce que les auteurs appellent l'Odds Ratio Diagnostique (ORD) est de 3,8 (IC95% : 1,1-13,6,  $p=0,04$ ), ce qui signifie que la performance diagnostique des critères Awaji pour classer correctement les patients en SLA probable ou certaine est environ 4 fois plus élevée que celle des critères El Escorial révisés. L'ORD pour les critères EER est plus faible pour les formes bulbaires versus spinales, ce qui est là encore l'inverse des critères Awaji.

Ainsi le principal but de la conférence d'Awaji serait atteint, avec une augmentation de sensibilité et un diagnostic pouvant être plus précoce. Le délai pour atteindre une SLA probable ou certaine pourrait être avancé d'en moyenne 6 mois (179)(210).

Une étude datant de 2012 contredit néanmoins ces observations, et les critères d'Awaji sont toujours critiqués :

- Higashihara et al., en reprenant de manière rétrospective 139 ENMG de patients suspectés de SLA, concluent à une sensibilité moindre des critères Awaji. Ceci est donc contradictoire avec les précédentes études. Les auteurs l'expliquent par 13 patients passant de la catégorie SLA probable étayée par examens complémentaires selon EER à SLA possible selon Awaji du fait d'une atteinte du NMC uniquement dans une région (183). Ils proposent donc, comme Boeckstein (180), que la catégorie probable étayée par examens complémentaires selon EER devienne probable pour Awaji, ce qui permettrait un gain de sensibilité. Cette étude a vivement été critiquée sur son design et ses résultats, notamment par De Carvalho (1<sup>er</sup> auteur des critères Awaji) (211), qui propose de s'en tenir dorénavant aux études prospectives.
- Plus récemment, Gawel et al. ont également émis des réserves sur le gain de sensibilité des critères Awaji. Dans une étude rétrospective, le gain de sensibilité en utilisant les critères Awaji était faible, de 5,9%. Dans 1,5% des cas cela était dû à la mise en évidence uniquement de fasciculations en détection, et dans 4,4% des cas grâce à l'équivalence entre ENMG et atteinte clinique. De plus, dans 4% des cas le diagnostic passait de SLA probable étayée par examens complémentaires selon EER à SLA possible du fait d'une atteinte du NMC dans une seule région. Enfin, il n'était mis en évidence aucune différence statistiquement significative concernant le nombre de patients classés SLA possible, probable et certaine en utilisant les critères EER ou Awaji (184).

#### IV. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Les principaux diagnostics différentiels de la SLA sont résumés dans la conférence de consensus de 2008 et présentés dans le tableau suivant :

Localisations anatomiques	Diagnostics différentiels de SLA
Motoneurone périphérique	Amyotrophie spinale progressive de l'adulte Syndrome de Kennedy Syndrome post-poliomyélique Amyotrophie monomélique bénigne Cause paranéoplastique (lymphome surtout) Syndrome crampes-fasciculations bénignes
Nerf périphérique	Neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction Neuropathie motrice post-radique Intoxication au plomb
Moelle	Myélopathie cervicoarthrosique Paraparésie spastique familiale Syringomyélie Myélopathie à HTLV-1
Muscle	Myosite à inclusions
Jonction neuro-musculaire	Myasthénie
Maladies générales	Hyperparathyroïdie Hyperthyroïdie Connectivites (syndrome de Goujerot-Sjögren) Infection à VIH

HTLV-1 : human T-cell lymphotropic virus type-1, VIH : virus d'immunodéficience humaine.

**Figure 26 : Principaux diagnostics différentiels de la SLA.**

D'après Pradat et al. 2008 (212)

Toutes les entités ne seront pas détaillées. Nous insisterons uniquement sur les diagnostics différentiels les plus fréquents dans la littérature, et ceux qui seront discutés plus loin dans notre étude.

## A. Atteintes centrales

### a. Myélopathie cervico-arthrosique

La myélopathie cervico-arthrosique représente un diagnostic différentiel important, de par la présentation clinique pouvant allier un déficit moteur progressif à une atteinte à la fois du NMC et du NMP. Ainsi il n'est pas rare de retrouver à l'interrogatoire de patients SLA un ATCD de chirurgie de cervicoarthrose. Elle représenterait entre 12 et 20% des faux positifs de SLA (213)(214), des chiffres plus élevés (jusqu'à 41%) ayant été rapportés par d'autres études, mais avec des effectifs plus restreints et donc sûrement moins représentatifs (215)(216).

Le lien n'est pas toujours évident entre les symptômes et l'imagerie, la fréquence d'anomalies IRM augmentant avec l'âge au sein de la population générale. Il n'y a pas de recommandations précises, mais la présence de symptomatologie bulbaire ou au niveau des MI n'est pas compatible avec ce diagnostic. Le caractère douloureux oriente le clinicien. Les potentiels évoqués sensitifs peuvent ici aider, par la mise en évidence d'une atteinte de la voie lemniscale (217). La chirurgie n'est pas recommandée en l'absence de troubles sensitifs (218). Ce d'autant plus qu'elle pourrait modifier le cours évolutif d'une SLA sous-jacente (219).

## **b. Paraplégies spastiques héréditaires**

Les paraplégies spastiques héréditaires (PSH) représentent un ensemble de maladies neurodégénératives atteignant le motoneurone, et responsable d'un tableau de paraparésie/plégie spastique. Un déterminisme génétique est présent, avec plus de 40 mutations identifiées à ce jour et un mode de transmission variable. Maladies rares, leur prévalence est estimée entre 0,6/100 000 (cas sporadique) et 7,4/100 000 (forme autosomique dominante) (220). L'âge de début est très variable selon le mode de transmission. La classification historique sépare les formes dites « pures », limitées à un syndrome pyramidal des MI, et les formes complexes. Ces dernières peuvent être associées à des signes neurologiques ou généraux, comme par exemple une neuropathie périphérique, des signes extrapyramidaux, une dégradation cognitive (221)... L'IRM médullaire peut retrouver une atrophie médullaire cervicale et thoracique (222) dans les formes simples. Les formes complexes peuvent être associées à l'imagerie cérébrale à une atrophie du cervelet ou du corps calleux, ou des hypersignaux de la substance blanche (223).

Ainsi devant un tableau progressif de paraparésie spastique chez un adulte jeune, le doute est possible entre une SLP et une forme de PSH. Historiquement, et dans les critères diagnostiques de SLP de 2006 il est rappelé que l'âge de début doit être supérieur à 40 ans. Ceci est souligné afin de ne pas méconnaître une possible PSH. Cependant les frontières ne sont pas si nettes, avec la description de formes juvéniles mais également familiales de SLP (en lien notamment avec des mutations non-sens du gène de l'Alsin), et de PSH sans ATCD familiaux pouvant atteindre le sujet de plus de 40 ans. Le gène de la spastine (dont la mutation est associée à la majorité des PSH) pourrait également jouer un rôle dans la SLA (128)...

## **B. Atteintes du NMP**

### **a. Amyotrophie spinale de l'adulte**

Les amyotrophies spinales représentent un spectre de maladies génétiques hétérogènes comprenant 4 groupes. La mutation en cause concerne le gène SMN 1 (Survival Motor Neuron), et est responsable

d'une dégénérescence très progressive des cellules de la corne antérieure sans atteinte des faisceaux pyramidaux. Les 3 premiers groupes concernent les formes infantiles qui se transmettent de manière autosomique récessive. L'amyotrophie spinale de l'adulte représente le type IV, son mode de transmission est beaucoup plus variable. L'atteinte débute typiquement dans la troisième décennie, avec un déficit proximal et symétrique, le plus souvent au niveau des MI. Des fasciculations linguales et un tremblement des mains sont parfois rencontrés. L'évolution est très lente, et l'espérance de vie peu réduite avec une médiane de survie rapportée de 20 ans (117). Des cas sont néanmoins rapportés avec transmission autosomique dominante et décès plus rapide. Alors que 95% des amyotrophies spinales infantiles présentent une délétion du gène SMN1, celle-ci n'est que peu retrouvée (mais aussi peut être moins recherchée) dans le type IV. Une délétion associée du gène SMN 2 peut être responsable d'une modification du phénotype clinique. Cette délétion peut concerner d'autres maladies du motoneurone, comme la SLA et pourrait donc constituer un facteur de vulnérabilité génétique pour cette dernière (224).

## b. Syndrome de Kennedy

L'amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X, ou maladie de Kennedy, représente la plus fréquente des amyotrophies spinales de l'adulte, avec une prévalence de 1/50000 hommes. La mise en évidence d'une expansion pathologique de triplets CAG (supérieure à 40) du gène codant pour le récepteur aux androgènes date de 1991, 23 ans après la 1<sup>ère</sup> description clinique. L'âge de début est variable, en moyenne de 26 ans. La latence diagnostique est souvent longue, parfois jusqu'à 15 ans. Le déficit moteur prédomine en proximal mais permet une conservation de l'autonomie. Il peut y être associé un tremblement d'attitude. L'atteinte bulbaire est variable et est dominée par la présence de fasciculations des muscles faciaux. La dysarthrie et les troubles de déglutition sont moins fréquents. Une gynécomastie est présente chez environ 50% des patients, et précède souvent le déficit moteur. Les anomalies sensitives cliniques sont rares, mais peuvent parfois être le mode de présentation initiale (225). L'expression phénotypique n'est pas liée à la taille de la mutation, mais une corrélation entre celle-ci et la survie a été mise en évidence (avec une survie diminuée si l'expansion est supérieure à 47 triplets) (225).

L'ENMG met en évidence dans 95% des cas une neuropathie axonale sensitive le plus souvent asymétrique et prédominant aux MI. Une atteinte axonale motrice est associée dans 37% des cas (225). La détection est toujours anormale avec mise en évidence d'éléments de dénervation aiguë (à l'exception de fasciculations groupées (71)) et surtout chronique. La présence de myokimies dans la houppe du menton est caractéristique. La distribution des anomalies ENMG est superposable à l'atteinte clinique. La distribution asymétrique des anomalies, notamment sensitives, est très évocatrice et peut surprendre car évoque un processus acquis et non une cause héréditaire. Aucune atteinte du NMC n'est mise en évidence, ni cliniquement ni par les techniques de SMT. Les études

autopsiques rapportent une dégénérescence des NMP et des cellules des ganglions rachidiens postérieurs (226).

Parboosingh et al., en recherchant la mutation chez 147 patients chez qui le diagnostic de SLA avait été posé, ont redressé celui-ci dans 2% des cas pour une maladie de Kennedy. Ce diagnostic n'avait initialement pas été envisagé notamment du fait de l'absence d'histoire familiale, et parce que la gynécomastie était absente chez presque tous les patients. De plus, la mutation a été mise en évidence chez 2% d'apparentés masculins de patients présentant une forme familiale de SLA. Il est donc proposé par les auteurs que devant tout tableau de SLA atypique chez un patient jeune, a fortiori en présence d'anomalies sensibles à l'ENMG ou d'une gynécomastie, la mutation doit être recherchée (227).

### c. La neuropathie motrice multifocale à blocs de conduction

La NMMBC constitue le diagnostic différentiel de la SLA le plus difficile à écarter selon certains auteurs (57), et pourrait concerner 2% des patients initialement étiquetés SLA (20), avec un sex-ratio de 4 hommes pour une femme.

Cliniquement le déficit moteur (pouvant être initialement de topographie tronculaire) s'associe à une amyotrophie plus ou moins marquée, asymétrique et atteignant préférentiellement la distalité des MS, et à une aréflexie ostéo-tendineuse. Il n'y a initialement aucune atteinte pyramidale ou bulbaire associées. Des paresthésies peuvent être présentes et concerner jusqu'à 20% des patients, mais sont fugaces et il n'y a aucune anomalie électrique sensitive. L'évolution est lente sur plusieurs années. Un suivi longitudinal de 46 patients sur une moyenne de 2 ans n'a rapporté aucun décès, et une activité professionnelle conservée chez 94% des patients (228).

L'ENMG met en évidence la présence de blocs de conduction multifocaux, partiels ou complets, et en dehors des sites de compression nerveuse. Certains blocs sont parfois difficiles à mettre en évidence du fait de la perte axonale sous-jacente, diminuant l'amplitude du potentiel. Les ondes F sont anormales dans les territoires des blocs. La détection est anormale dans les muscles déficitaires, avec une réduction du nombre d'unités motrices et des potentiels de grande amplitude. Une hyperprotéïnorachie, ainsi que la présence sérique d'anticorps anti-GM1 peuvent être mises en évidence, mais pas toujours. Le traitement de première intention est l'administration d'immunoglobulines en intraveineux (229).

Le diagnostic peut être difficile en l'absence d'arguments paracliniques suffisants. Certains auteurs proposent donc de poser le diagnostic de NMMBC même en l'absence de blocs à l'ENMG, à partir du moment où le tableau clinique est compatible et que le patient répond aux immunoglobulines (230). Cependant il existe une similitude clinique entre NMMBC et SLA avec atteinte prédominante du NMP : caractère purement moteur de la NMMBC, possibilité de fasciculations évidentes ou de ROT conservés dans 50% des cas (218), possibilité d'absence d'anticorps anti-GM1 et/ou de blocs à l'ENMG. 3 cas de

NMMBC autopsiés présentaient, en plus d'une atteinte nerveuse périphérique, une perte en motoneurones (probablement par dégénérescence rétrograde) et des anomalies des faisceaux corticospinaux pour 2 d'entre eux (231)(232)(233). L'étude attentive des conductions nerveuses en ENMG à la recherche de blocs de conduction a ici toute sa place. Le recours à des marqueurs indirects d'atteinte du NMC (par exemple la SMT), ou à la biopsie nerveuse peut être utile. Un traitement d'épreuve par immunoglobulines se discute en cas de doute diagnostique (218).

#### **d. Syndrome post-poliomyélitique**

Les critères diagnostiques du syndrome post-poliomyélitique initialement proposés par Halstead en 1991 (234) ont été revus par la conférence de consensus de 1994, et le terme de dysfonction musculaire post-poliomyélite proposé (235) :

- ATCD de poliomyélite antérieure aiguë, avec récupération partielle ou complète
- Après une période de stabilité de 15 ans (alors qu'Halstead proposait 20 ans), apparition d'une nouvelle atteinte motrice : faiblesse, atrophie, douleur ou fatigue, dans les muscles précédemment atteints ou épargnés
- Examen neurologique compatible avec une atteinte poliomyélitique : signe d'atteinte du NMP, ROT diminués ou abolis, absence de déficit sensitif, résultats IRM et ENMG compatibles

La prévalence de ce syndrome est estimée à 20-30% des patients ayant un antécédent de poliomyélite aiguë (212). Il n'y a jamais d'atteinte pyramidale, et presque jamais de fasciculation visible (218). La progression du syndrome post-poliomyélitique est nettement plus lente que la SLA, et ce syndrome n'est jamais fatal. Le déficit tardif de ce syndrome prédomine dans les muscles initialement concernés lors de l'épisode viral, où l'ENMG met en évidence des signes de dénervation. Malgré le fait que les critères diagnostiques mentionnent la possibilité d'une atteinte des muscles initialement épargnés, ces cas sont rarement décrits, et Rowland avance qu'il est plus probable que les patients ne se rappellent simplement pas des groupes musculaires affectés 20 ans plus tôt (218).

#### **e. Amyotrophie monomélique bénigne, ou maladie d'Hirayama**

La maladie d'Hirayama est une myélopathie ischémique cervicale atteignant une population masculine (sex-ratio de 20/1) et jeune (pic de fréquence à 16 ans), avec la majorité des cas rapportés au Japon. Le début est insidieux avec déficit moteur et atrophie d'un MS, épargnant le muscle long supinateur. L'amyotrophie est le plus souvent unilatérale, parfois bilatérale, mais exceptionnellement symétrique. Une parésie au froid est rapportée chez 97% des patients. Il n'y a ni fasciculation spontanée ni syndrome pyramidal, et les ROT sont normaux.

Après une évolution initiale lentement progressive, une phase de stabilisation survient après 5 ans en moyenne chez 73% des patients. L'ENMG retrouve des signes de dénervation aiguë et chronique dans

les muscles atrophiés. Des signes de dénervation sont retrouvés dans le muscle homonyme controlatéral dans 90% des atteintes unilatérales. Les VCM sont habituellement normales et les amplitudes motrices diminuées quand le recueil se fait sur les muscles atrophiés. Des ondes F de grande amplitude suggèrent la présence de processus de dénervation/réinnervation. La latence des PEM est allongée et leur amplitude diminuée, avec aggravation en flexion de nuque.

Alors que l'hypothèse d'une atteinte du motoneurone avait été initialement avancée, les études anatomopathologiques ont conclu à un pattern ischémique et non dégénératif. Ceci a été corroboré par l'imagerie dynamique, avec mise en évidence, lors des mouvements de flexion de nuque, d'un déplacement de la partie inférieure de la moelle cervicale, entraînant une compression de l'artère spinale antérieure. Une thérapeutique par port de collier cervical permet d'arrêter le processus, voire d'améliorer les patients (236)(237).

#### **f. Le syndrome crampes-fasciculations bénignes**

Le syndrome de crampes-fasciculations (décrit par Denny-Brown en 1948) est un syndrome bénin concernant plus d'un pourcent de la population. La clinique associe des crampes et des fasciculations souvent aggravées par l'exercice, parfois des myalgies mais sans déficit moteur ni atrophie. Il n'existe aucun signe d'atteinte pyramidale et le taux de CPK est normal.

L'étude motrice à l'ENMG est normale, et la détection ne met en évidence que des fasciculations « bénignes », ayant la morphologie de PUM normaux (cf section sur l'ENMG). La physiopathologie est mal connue, un état d'hyperexcitabilité du NMP pourrait suivre un état de dysimmunité post-virale (218). Devant une telle atteinte clinique isolée, le doute avec un tableau de SLA débutant est permis. Cependant, il est rare dans le cadre d'une SLA que lors du premier examen effectué par un neurologue le patient ne présente que des fasciculations et des crampes. La plupart du temps le déficit moteur, l'atteinte pyramidale ou bulbaire s'installent en quelques mois.

Le suivi sur le long terme de 121 patients diagnostiqués comme ayant un syndrome de crampes-fasciculations n'a retrouvé aucun faux positif (238). Peu de cas de patients ayant évolué vers une SLA ont été rapportés (239)(240)(241)(242).

### **C. Atteintes du muscle ou de la jonction neuromusculaire**

#### **a. Myosite à inclusions**

Les atteintes du muscle ou de la jonction neuromusculaire ne font pas partie des diagnostics différentiels les plus fréquemment cités. La myosite à inclusions est la myopathie inflammatoire idiopathique la plus fréquente chez le sujet âgé de plus de 50 ans (avec une prévalence de 3,3-

4,9/million d'habitants), et représente environ 30% de toutes les myopathies inflammatoires. Un terrain dysimmunitaire est présent dans 15% des cas (243).

La formule clinique, associant déficit et amyotrophie asymétriques des quadriceps aux MI et des fléchisseurs des avant-bras aux MS, oriente fortement le clinicien. Une dysphagie peut être associée dans 40% des cas. L'installation est insidieuse, avec un diagnostic généralement fait 5 à 8 ans après le début des symptômes. Le taux de CPK est le plus souvent normal. Jusqu'à 30% des patients présentent une neuropathie sensitive associée, clinique ou électrique (244). L'EMG est myogène, mais des PUM de durée augmentée ont été retrouvés chez jusqu'à 30% des patients, posant la question du diagnostic différentiel avec un processus neurogène ou une SLA. Néanmoins la myosite à inclusions épargne par exemple toujours les muscles intrinsèques de la main, et ne s'associe pas à un syndrome pyramidal, à des fasciculations ou à une atteinte bulbaire. Le diagnostic différentiel le plus souvent discuté est une myopathie inflammatoire autre comme une polymyosite. La confirmation du diagnostic est histologique (mettant en évidence des vacuoles bordées) mais pas toujours possible. La non-réponse au traitement (notamment à la corticothérapie) est fréquente (245).

## **b. Maladie de Pompe**

La déficience en maltase acide est une glycoséose due à la mutation du gène GAA responsable de la synthèse de l'alpha-glucosidase acide (ou maltase acide). Cette pathologie est généralement révélée pendant l'enfance. Néanmoins la forme tardive peut concerner l'adulte et être confondue avec une SLA, de par la présence d'un déficit moteur des ceintures pouvant être associé à une insuffisance respiratoire. L'ENMG met en évidence en détection des potentiels de fibrillation, des PLD, et des décharges répétitives complexes, qui orientent le clinicien. A l'effort les tracés sont suggestifs d'une atteinte neurogène et myogène.

Le diagnostic repose sur la biopsie musculaire qui met en évidence une surcharge en glycogène et une diminution de l'activité enzymatique de la maltase acide. Une confirmation génétique peut être réalisée (246).

## **c. Myasthénie**

Comme nous l'avons vu précédemment, la stimulation répétitive en ENMG peut révéler un décrement supérieur à 10% dans un contexte de SLA, avec possibilité d'une présence associée d'anticorps anti-RAch. Chiaia et al. rapportent le cas de 3 patients suivis dans un centre de référence neuromusculaire (suivant 540 patients) pour lesquels le diagnostic initialement posé a été celui d'une myasthénie généralisée. Après un délai de 3, 4 et 7 ans, le diagnostic a finalement été redressé pour une SLA. Il s'agissait de 3 hommes âgés entre 55 et 58 ans. Les 3 patients avaient sur l'ENMG un décrement supérieur à 10%, et une étude du NMP tout à fait normale. Les symptômes initiaux étaient : fatigue et

fatigabilité, déficit proximal pour un patient, et troubles bulbaires pour un autre. Il n'est malheureusement pas discuté dans l'article pourquoi et comment le diagnostic a été redressé (247).

## D. Autres diagnostics différentiels

2 études retrouvent des taux non négligeables de patients SLA ayant initialement eu un diagnostic d'AVC, 9 et 11% respectivement (213)(215). Il n'est pas précisé quels symptômes présentaient les patients, ni les imageries qui avaient été réalisées.

Il est également avancé chez certains patients une origine inflammatoire à leur symptomatologie (principalement lorsque l'atteinte du NMC est au 1<sup>er</sup> plan), avec un diagnostic erroné de sclérose en plaques chez 6% des patients de la cohorte de Belsh et al. (215).

D'autres maladies neurodégénératives peuvent être initialement confondues avec la SLA. Ainsi Davenport et al., en suivant une population de plus de 500 patients SLA, retrouvent 53 positifs, 8% d'entre eux ayant un diagnostic définitif d'atrophie multi-systématisée. Par ailleurs un diagnostic de « MND plus » était posé dans 13% des cas (association d'une démence, d'un syndrome cérébelleux ou extrapyramidal) (213).

## E. Risque d'erreur diagnostique initiale

### a. Faux négatifs

Le risque de faux négatifs varie selon les études et leurs effectifs. Chio et al., dans une étude rétrospective internationale incluant 201 patients retrouvent 45% d'erreur diagnostique initiale (214). Belsh et al. estiment ce risque à 27% à partir d'un plus petit effectif de 45 patients, plus important chez les plus de 60 ans (48% versus 16%), avec pour conséquence 57% d'exclusion d'essais thérapeutiques. Les auteurs débattent de la possibilité que les praticiens aient envisagé le diagnostic de SLA. Néanmoins le tableau clinique ne permettant pas de l'affirmer de façon certaine, et redoutant l'effet irréversible et les conséquences d'une telle annonce diagnostique, ceux-ci auraient alors préféré attendre et évoquer en premier lieu un autre diagnostic (215). La coexistence d'autres pathologies auxquelles peuvent être rattachés les symptômes, un bilan paraclinique orientant vers un autre diagnostic, une mauvaise connaissance de la pathologie par les non neurologues ou une présentation clinique atypique sont autant d'autres explications possibles.

Dans l'étude de Belsh, 5 faux négatifs ont bénéficié d'une chirurgie, dont 2 décompressions lombaires et une endartériectomie carotidienne (215). Une autre étude rapporte une intervention chirurgicale (décompression médullaire et ulnaire) chez 12% de patients chez qui les symptômes a posteriori

étaient attribuables à la SLA (248), ce qui est comparable aux 13% rapportés par Srinivasan et al. (249). La question se pose d'une inefficacité complète de la chirurgie, ou d'un possible bénéfice non constaté car masqué par l'évolution péjorative d'une SLA associée. Ces faux négatifs souffrent en conséquence d'une latence diagnostique significativement allongée (18,4-19 mois versus 10-13,2 mois (215)(248)).

### **b. Faux positifs**

Concernant le taux de faux positifs, on l'estime à 5-15% (106)(247). L'étude comprenant le plus gros effectif de patients s'est basée sur un suivi de plus de 500 patients diagnostiqués initialement SLA, issus du registre écossais. Chez les 53 faux positifs de cette étude, 4% présentaient une atteinte bulbaire seule, 72% une atteinte spinale uniquement, 21% une association d'atteintes bulbaire et spinale. La reconsidération diagnostique a eu lieu en raison d'une clinique atypique dans 36% des cas, du résultat d'examens complémentaires pour 21%, et d'une absence d'évolution clinique dans 43% des cas. Les diagnostics finalement retenus étaient variés : myélopathie cervicale, cause vasculaire, radiculopathie, SEP, AMS, NMMBC, polymyosite, hydrocéphalie à pression normale, tumeur rétro-pharyngée, méningiome cervical, fasciculations bénignes, sténose lombaire... (213)

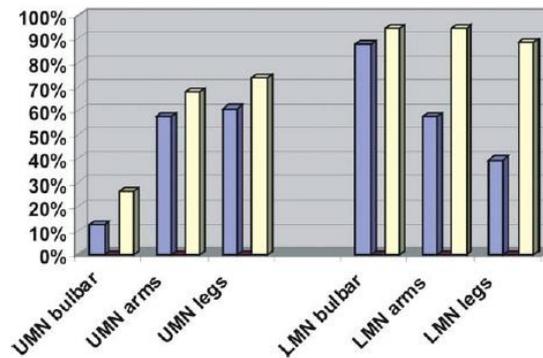
## **V. PRONOSTIC ET SURVIE**

### **A. Cinétique d'évolution**

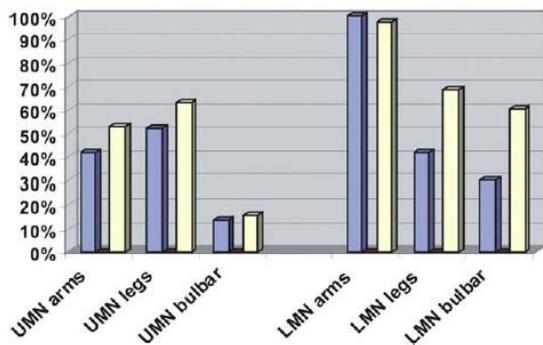
#### **a. Topographique**

Le pattern d'évolution des atteintes cliniques des NMC et NMP a bien été étudié par Korner et al. (92), sur une analyse rétrospective de 189 patients présentant une SLA probable ou certaine.

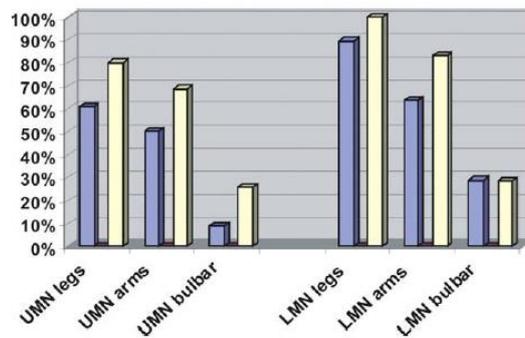
Les 3 figures suivantes représentent la distribution et la progression des atteintes cliniques du NMC et du NMP dans chaque région, entre une 1<sup>ère</sup> évaluation à  $t_0$  et une 2<sup>ème</sup> un an après, pour les formes à début bulbaire (A), cervical (B), puis lombaire (C).



A : Début bulbaire.



B : Début cervical.



C : Début lombaire.

**Figure 27 : Comparaison de l'évolution des signes d'atteintes du NMC (à gauche) et du NMP (à droite) en fonction du site initial. A : début bulbaire ; B : début cervical ; C : début lombaire.**

Barres bleues : 1<sup>ère</sup> évaluation ; barres jaunes : 2<sup>ème</sup> évaluation à un an.

D'après Korner et al. (92)

L'analyse de ces schémas nous indique que :

- L'évolution vers une atteinte bulbaire serait plus importante en cas de début cervical. Ceci avait déjà été avancé par d'autres auteurs (80).
- La proportion de signes pyramidaux bulbaires est faible quel que soit le premier site atteint.

- En cas de début bulbaire, à un an les taux d'atteinte du NMP sont comparables entre les régions bulbaire et cervicale.
- L'atteinte du NMP prédomine toujours au niveau de la région initiale, même au cours de l'évolution, avec surtout une majoration de l'atteinte en distalité.

L'évaluation clinique (basée sur les items du score ALSFRS-R, et donc ne distinguant pas atteintes du NMC et du NMP) de 150 patients en début de maladie, répétée tous les 3 mois jusqu'à la présence d'une atteinte respiratoire, a permis de dégager des tendances quant à l'évolution du phénotype (109) :

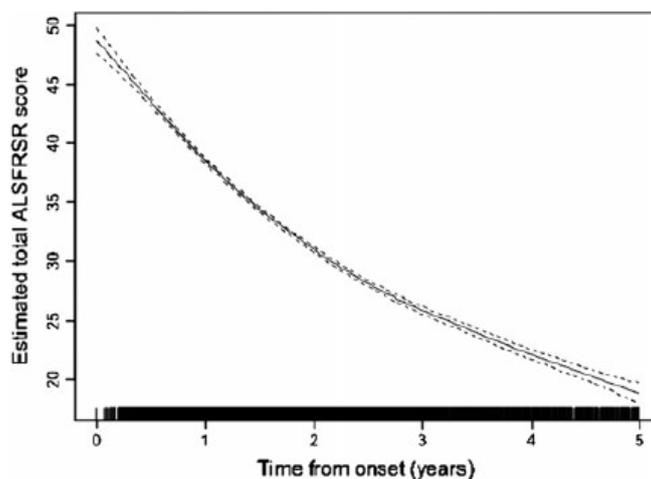
- D'une atteinte initialement bulbaire, la 2<sup>ème</sup> région touchée serait cervicale dans 71% des cas (avec une atteinte significativement plus rapide à cette région), lombaire dans 29% des cas. Par ailleurs il a été avancé que l'atteinte des membres après début bulbaire serait plus rapide chez les hommes (80).
- En cas de début cervical la 2<sup>ème</sup> région touchée serait lombaire dans 64% des cas, bulbaire dans 32% des cas et respiratoire dans 5% des cas. De manière plus précise, le schéma d'évolution en cas de début cervical serait le suivant : atteinte du MS controlatéral, atteinte du MI ipsilatéral puis controlatéral et atteinte bulbaire, le plus souvent retardée par rapport à l'atteinte lombaire (110).
- En cas de début lombaire la 2<sup>ème</sup> région serait cervicale dans 83% des cas (avec une atteinte significativement plus rapide à cette région), bulbaire dans 14% des cas et respiratoire dans 3% des cas. Turner et al. retrouvent quant à eux en évaluant de manière prospective 109 patients une propagation au MI controlatéral pour 76% de leurs patients, et au MS homolatéral pour 24% d'entre eux, sans propagation à la sphère bulbaire (8).

L'analyse rétrospective de 282 patients présentant une SLA probable ou certaine a permis de mettre en évidence une propagation du déficit selon une direction horizontale dans 33% des cas, rostro-caudale dans 32%, caudo-rostrale dans 21% (associée à la meilleure survie), et à distance dans 14% des cas (250). Il avait déjà été mis en évidence que la propagation à des aires non contiguës serait plus rapide au sein de la moelle que de la moelle à la région bulbaire (80). Ceci confirme ce qui a été abordé dans le chapitre concernant la physiopathologie, à savoir que tous les tableaux cliniques ne peuvent pas être expliqués par une propagation par contiguïté.

## b. Fonctionnelle

L'équipe de la Pitié Salpêtrière a montré, à partir du recueil prospectif de plus de 1800 patients, que la progression de la maladie serait curviligne et non linéaire, comme cela était supposé auparavant (251). Ce pattern curviligne concernerait tous les patients (y compris les formes lentes), avec un déclin plus rapide chez les patients les plus âgés et en cas d'atteinte bulbaire, et chez tous les patients aux phases

les plus précoces et les plus tardives de la maladie. Cette progression a été évaluée à partir du score ALSFRS-R, mais serait valable également pour le score MMT qui évalue la force musculaire. Ceci est important notamment pour le design des essais thérapeutiques et la prise en charge des patients (252), afin de ne pas mettre par exemple l'évolution initialement plus rapide sur le compte d'une inefficacité complète du traitement à l'essai.



**Figure 28 : Déclin du score ALSFRS-R en fonction du temps.**

D'après Gordon et al. (252)

En étudiant de manière prospective l'histoire naturelle de la maladie chez 1471 patients suivis en centre de référence, Roche et al. ont pu déterminer des étapes importantes, et établir que celles-ci surviennent généralement à des délais prévisibles. Ainsi le diagnostic serait posé à 35% de l'évolution de la maladie, l'atteinte d'une 2<sup>ème</sup> région à 38%, d'une 3<sup>ème</sup> région à 61%, la pose d'une gastrostomie puis d'une VNI à 77 et 80% respectivement (chiffres calculés par rapport à la durée de la maladie des patients décédés, 100% représentant le décès) (253).

## B. Facteurs pronostiques identifiés

Depuis au moins 20 ans de nombreuses études ont cherché à identifier les facteurs pronostiques ayant une influence sur l'évolution de la SLA. Nous rappellerons que les études de survie peuvent être classées en 3 catégories.

Tout d'abord celles issues de centres de référence, posant le problème de biais de sélection et de référence, avec des études le plus souvent rétrospectives et comptant beaucoup de perdus de vue.

Ensuite il est possible de réaliser des études de survie à partir des bras placebo des essais thérapeutiques. Elles ont l'avantage d'être prospective et d'inclure une population relativement homogène, mais non représentative car répondant à de nombreux critères d'inclusion, avec des patients plus jeunes, sans atteinte respiratoire et présentant une SLA probable ou certaine.

Enfin les études de population sont les plus performantes pour l'évaluation des facteurs pronostiques, malgré leur caractère souvent rétrospectif, leurs petits échantillons, et leur estimation rétrospective de la certitude diagnostique. Néanmoins elles permettent de représenter le spectre entier de la SLA, et doivent être privilégiées d'après Chio et Traynor (145).

## a. Facteurs démographiques

### i. L'âge

L'âge représente le facteur pronostique le mieux identifié. Un âge de début jeune (c'est-à-dire inférieur à 40-45 ans selon les études, parfois jusqu'à 55 ans) est associé à une survie augmentée, que ce soit dans les études rétrospectives (254)(255)(256)(257)(258) ou prospectives (7)(8)(9)(11)(158)(259)(260)(261)(262)(263)(264)(265)(266)(267), de cohorte ou en centre de référence. Par exemple la survie à 5 ans, à partir d'une population de 1034 SLA probables ou certaines, a été estimée à 60% pour les patients de moins de 40 ans, contre 8% des patients de plus de 70 ans (256). Par rapport à la population générale, les patients atteints de SLA ont un risque de mortalité augmenté par 9 à 5 ans, et par 5 à 10 ans. Néanmoins dans la population masculine, le risque à 10 ans ne serait significativement plus élevé que jusqu'à l'âge de 75 ans, indiquant que l'espérance de vie d'un patient diagnostiqué après cet âge rejoindrait celle de la population masculine générale (11). Plus de 80% des patients SLA de moins de 40 ans sont de sexe masculin (145).

Ceci est fortement corrélé au fait que les patients jeunes présentent plus de formes pyramidales. Ainsi en comparant le phénotype clinique et la survie de 57 patients de moins de 40 ans et 450 patients âgés de plus de 40 ans, Sabatelli et al. notent une présentation pyramidale chez 59,6% des moins de 40 ans versus 17,4% (significatif). Une étude précédente avait déjà observé chez 51 patients jeunes une forme pyramidale plus fréquente que chez les patients plus âgés (50% versus 26%). La survie médiane chez les patients de moins de 40 ans était de 71 mois versus 44 mois (significatif) (136).

### ii. Le sexe

L'influence du sexe comme facteur pronostique indépendant est controversée. Il ressort de manière plutôt consensuelle que le sexe féminin n'est pas un facteur de mauvais pronostic (6)(257)(262), malgré une tendance nette dans certaines études vers une survie raccourcie, avec parfois un manque de puissance dû à de petits effectifs (11).

D'autres ont mis en évidence des résultats significatifs. C'est le cas de Chancellor et al. (261), à partir du suivi de 229 patients. Il en est de même pour del Aguila et al. qui en suivant de manière prospective 97 hommes et 83 femmes ont trouvé des résultats significatifs avec un HR à 1,8 (263). Il est à chaque

fois discuté le possible biais lié à la plus grande prévalence d'atteinte bulbaire dans cette population féminine. Néanmoins certains résultats restent significatifs après ajustement pour l'âge et l'atteinte bulbaire (145).

A ce jour uniquement 4 études avancent un pronostic plus péjoratif chez les patients de sexe masculin (250)(258).

### iii. Latence diagnostique

Il est unanimement admis qu'une latence diagnostique allongée est un facteur de meilleur pronostic (8)(145)(254)(259)(265)(267). Le cut-off le plus souvent utilisé pour les comparaisons de survie est situé à 12 mois entre le premier symptôme et le diagnostic, plus rarement à 18 mois (265). Ainsi à partir d'une étude de cohorte de 483 patients, Pupillo et al. estiment à 1,39 la probabilité de survie (HR) en cas de latence diagnostique supérieure à 12 mois (la référence à 1 étant une latence inférieure à 6 mois,  $p=0,0159$ ) (11).

Les chiffres de latence diagnostique varient selon les études, leur design et le nombre de patients inclus. Dans une étude internationale incluant 201 patients avec une SLA certaine, la latence diagnostique (médiane) est estimée à 14 mois pour les formes à début bulbaire, 15 mois en cas de début cervical, et 21 mois en cas de début lombaire. La présence de fasciculations raccourcit cette latence (15 mois versus 19 mois) (214)(268).

Une étude de population portant sur 130 cas incidents de SLA a montré un lien significatif entre latence diagnostique raccourcie et début bulbaire d'une part (RR : 0,27 ; IC : 0,07-0,94), et latence allongée et âge avancé d'autre part en comparant les patients de 65-75 ans à ceux de moins de 45 ans (RR : 6,5 ; IC : 1,18-35,74) (108). Ces corrélations ont été confirmées par d'autres auteurs (268).

Il peut être avancé que plus l'évolution initiale est rapide et la maladie agressive, plus le diagnostic sera fait tôt. Ainsi une latence inférieure à 6 mois est plus souvent associée à une classification El Escorial certaine ou probable (60%) ; alors qu'une latence supérieure à 12 mois est plus fréquemment associée à une classification El Escorial possible ou suspecte (54%) (108). En cas d'erreur diagnostique initiale (du fait potentiellement d'un tableau incomplet ou atypique), cette latence diagnostique est allongée de manière significative (13 mois versus 7 mois) (269). Dans le même ordre d'idée, plus l'accès à un neurologue est précoce, plus la latence diagnostique a de chances d'être réduite (214)(270).

## b. Aspects cliniques

### i. Classification diagnostique

Comme nous l'avons vu précédemment, les classifications El Escorial et Awaji n'ont pas été établies afin de servir de facteur pronostique, mais de témoin de certitude diagnostique. Néanmoins la plupart des études associent une SLA classée comme étant certaine (à partir de la classification El Escorial le plus souvent) à un pronostique plus péjoratif (145)(266). Ce n'est pas le cas de toutes (205). Ceci a déjà été abordé au sein du chapitre concernant la révision des critères El Escorial.

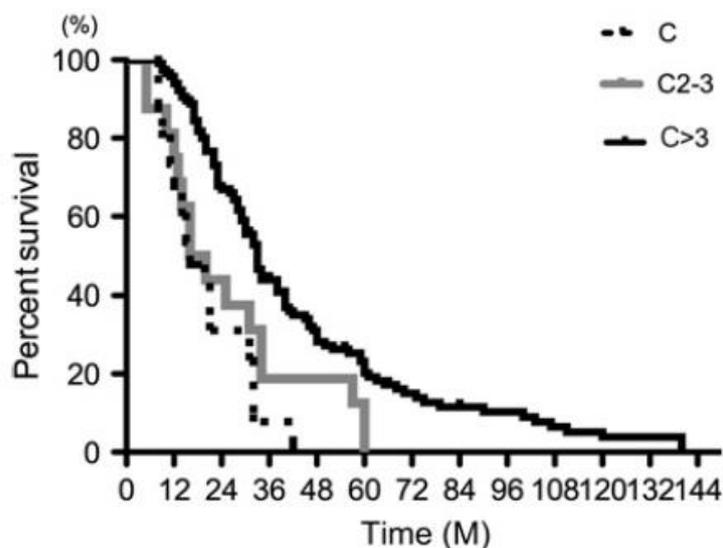
### ii. Délai d'atteinte d'une deuxième région

Le délai de propagation à une deuxième région anatomique constitue un facteur pronostique, ce délai étant plus rapide pour les formes bulbaires (médiane de 8 mois), et plus lent pour les formes FA et FL (29 et 33 mois respectivement) (122). En cas de début spinal, il n'a pas été mis en évidence de différence de survie entre une propagation au membre homolatéral ou ipsilatéral (8).

Certains auteurs rapportent une survie ayant tendance à être augmentée en cas de début cervical versus lombaire (145)(271). Ceci pourrait être dû à des risques infectieux et thromboembolique augmentés en rapport avec la grabatisation plus précoce. D'autres affirment l'inverse (256).

Une équipe japonaise a étudié le pattern de propagation clinique chez 150 patients consécutifs, en se basant sur les items du score ALSFRS-R. Il a été défini un type combiné ("type C"), concernant les patients avec atteinte de 2 régions dans le mois suivant le premier symptôme, soit 10,6% des patients. La latence diagnostique était significativement plus courte chez ces patients, tout comme la médiane de survie (18 mois versus 26 pour les formes bulbaires, 33 et 32 pour les formes débutant aux MS et MI respectivement).

De même un type « propagation rapide », incluait les « types C » et ceux chez qui une 2<sup>ème</sup> région était atteinte dans les 3 mois suivant le premier symptôme. Les 2 types, C et propagation rapide, présentaient des taux de survie significativement abaissés par rapport aux patients chez qui une 2<sup>ème</sup> région était atteinte après plus de 3 mois d'évolution (cf **figure 29**). Aucun patient présentant un type combiné ou propagation rapide n'a survécu plus de 5 ans (109). Ce pronostic péjoratif associé aux patients présentant d'emblée une atteinte de 2 régions avait déjà été rapporté par une précédente étude (272).



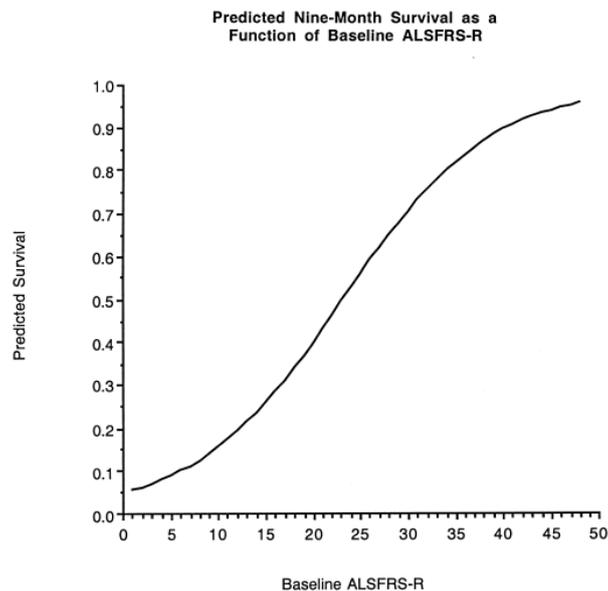
**Figure 29 : Courbes de survie selon le délai d'atteinte d'une 2<sup>ème</sup> région. C : type combiné ; C 2-3 : propagation rapide ; C>3 : 2<sup>ème</sup> région atteinte après 3 mois d'évolution.**

D'après Fujimura-Kiyono et al. (109)

Il n'a pas été mis en évidence dans cette étude de différence de survie selon la 2<sup>ème</sup> région atteinte, quelle que soit celle de début, y compris chez les patients à début cervical (aucune différence selon une propagation à la sphère bulbaire ou à la région lombaire). Cependant aucun patient ayant présenté une atteinte initialement bulbaire puis lombaire n'a survécu plus de 5 ans. La survie était significativement abaissée si la région bulbaire était atteinte dans les 12 mois.

### iii. Evolution du score ALSFRS-R

Le score ALSFRS est un score fonctionnel spécifiquement dédié à l'évaluation des patients SLA, utilisé et validé initialement dans le cadre d'essais thérapeutiques à partir de 1996 (273). Sa version révisée en 1999 (ALSFRS-R, cf **annexe 5**) se base sur l'évaluation des motricités fine et grossière, de la sphère bulbaire et des capacités respiratoires. Le score global (avec un maximum à 48), ainsi que les sous-scores diminuent au cours de la maladie, avec une corrélation entre leur déclin et la survie qui serait plus importante qu'avec la CVF ou le score MRC, même si ceux-ci sont également considérés comme des facteurs pronostiques (257)(266)(273).



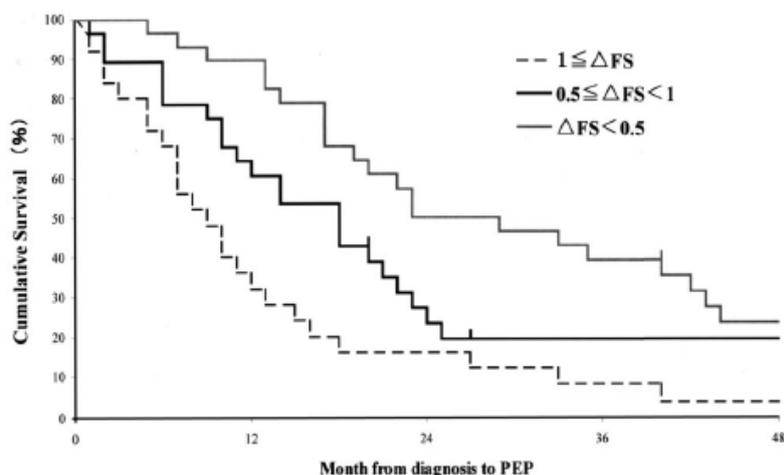
**Figure 30 : Survie prévisible à 9 mois selon le score ALSFRS-R.**

D'après Cedarbaum et al. (274)

La révision de ce score a permis d'en augmenter la sensibilité, avec une survie à 9 mois supérieure à 90% si le score se trouve dans les 2 interquartiles supérieurs.

Par ailleurs il a été mis en évidence un lien significatif entre le délai de survenue d'une anarthrie et la perte de la marche, avec dans la série de 49 patients étudiés une survie médiane de 3 mois à partir de la perte de la marche (275). Ces 2 items seraient donc particulièrement à prendre en compte lors de la réalisation du score ALSFRS-R.

Le calcul d'un taux de progression du score ALSFRS-R a été proposé par 2 équipes japonaises : le delta-FS, qui est égal à :  $(48 - \text{ALSFRS-R au diagnostic}) / (\text{latence diagnostique en mois})$ . Ce taux serait significativement plus élevé chez les patients les plus âgés, avec une latence diagnostique plus courte ou ayant 2 régions cliniquement atteintes au diagnostic. Il distingue les progresseurs lents ( $\text{delta-FS} < 0,5$ ), les progresseurs moyens ( $0,5 < \text{delta-FS} < 1$ ), et les progresseurs rapides ( $\text{delta-FS} > 1$ ). Il permettrait donc de mieux évaluer les patients que le simple calcul du score ALSFRS-R, et de les catégoriser de manière plus appropriée lors de l'élaboration d'essais thérapeutiques (272)(276).



**Figure 31 : Survie cumulée en fonction du temps jusqu'au décès, selon la valeur du delta-FS.**

D'après Kimura et al. (272)

#### iv. Atteinte bulbaire

De nombreuses études ont confirmé l'association entre début bulbaire et survie raccourcie par rapport aux formes spinales (9)(109)(110)(254)(257)(264)(265). L'estimation du risque et de la survie varient selon les études et leur design.

Un HR a été estimé à 1,7 à partir de l'étude d'une population de 180 cas incidents (survie à 3 ans de 11% versus 23% pour les formes spinales) (263).

Globalement la survie médiane des formes bulbaires serait de 19 à 24 mois (7)(11)(262), la survie à 10 ans étant estimée à 3,4% (7).

L'atteinte bulbaire est plus fréquente chez la femme âgée (60% de femmes) (271), avec un âge moyen de 68 ans au début des symptômes (43)(275)(277)(278). La latence diagnostique des formes à début bulbaire est significativement plus courte (10 à 11 mois versus 16 à 28 mois sur études rétrospectives) (110)(278), et non influencée par la possible orientation initiale vers un ORL ou une unité neurovasculaire (269)(275).

La perte de poids serait par ailleurs plus rapide durant les 15 premiers mois de la maladie chez les patients avec une forme à début bulbaire. L'atteinte respiratoire serait également plus précoce avec une CVF se dégradant plus rapidement (271)(279).

Turner et al. ont repris les données de 49 patients à début bulbaire. 57% ont évolué vers une anarthrie, en moyenne dans les 18 mois après le début des symptômes. La survie médiane à partir de l'installation d'une anarthrie était de 10 mois. 78% ont bénéficié de la pose d'une gastrostomie, 12 mois en moyenne après le début des symptômes, et 3 mois en moyenne après le diagnostic. La survie médiane après gastrostomie était de 10 mois, avec tendance à une survie plus longue chez les femmes (275).

#### v. Atteinte respiratoire

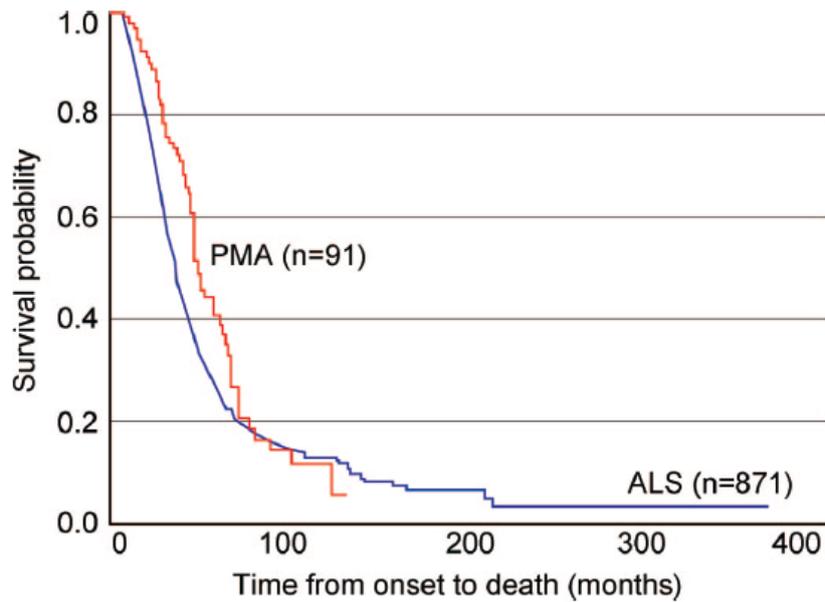
Il n'est pas surprenant de voir qu'une survie plus courte est attribuée aux patients présentant une atteinte respiratoire, le décès dans le contexte de SLA étant le plus souvent attribuable à une insuffisance respiratoire aigüe.

Ainsi la première mesure de la CVF serait un facteur pronostique indépendant, avec un pronostic plus péjoratif dès que sa valeur descend sous le seuil des 85% de la théorique (145)(256). La rapidité du déclin de la CVF au cours de la maladie est également considérée comme un facteur pronostique important (280)(281). Elle est en moyenne de 3% par mois. D'autres paramètres respiratoires (PE<sub>max</sub>, PI<sub>max</sub>) seraient également associés au pronostic, même si moins d'études leur sont consacrées (145). La mesure de la pression inspiratoire nasale à partir du « sniff test » serait un facteur pronostique intéressant, notamment pour les formes bulbaires avancées chez lesquelles la mesure d'une CVF est difficile. Une force inférieure à 40 cm d'H<sub>2</sub>O aurait une sensibilité de 97% et une spécificité de 79% pour l'estimation de la survie à 6 mois, contre 58% et 96% respectivement pour la mesure de la CVF (282).

Les formes à début respiratoire représenteraient 2,7% des patients, avec le plus souvent une atteinte bulbaire ou axiale associée d'emblée, un sex-ratio plus marqué (76% d'hommes) et une CVF initiale moyenne de 67% (283).

#### vi. Formes à prédominance périphérique

Concernant le phénotype AMP, la survie est plus longue d'environ 12 mois, ce jusqu'à 77 mois après le début maladie, avec une survie devenant après 80 mois d'évolution similaire à celle de la SLA classique. Les taux de survie retrouvés à 3 et 5 ans sont respectivement de 73,3% et 40,7% (116).

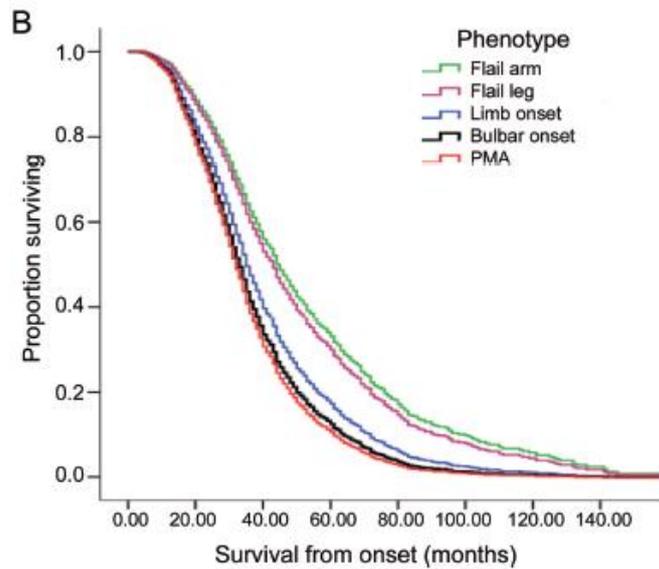


**Figure 32 : Courbes de survie des phénotypes AMP (rouge) et SLA classique (bleu), différant significativement ( $p=0,01$ ).**

D'après Kim et al. (116)

L'évolution lente est remise en question par De Carvalho et al., qui en reprenant 10 cas d'AMP retrouvent une évolution SLA-like, avec diminution sur un an de l'estimation du nombre d'unités motrices (MUNE) et du score ALSFRS-R notamment. Seule la CVF décroîtrait selon eux à un rythme plus lent, sauf en cas d'atteinte axiale initiale (115). Cette absence de gain sur la survie des AMP est également avancée par Wijesekera et al. (122).

Cette dernière équipe a étudié à partir de 2 cohortes (britannique et australienne) la survie à 5 ans des formes FA et FL. Celle-ci est significativement allongée, en la comparant à la survie des SLA à début spinal : FL 63,9-77%, FA 53%, versus SLA spinale 19-20% et formes bulbaires 9%. La survie à 10 ans est selon eux plus élevée uniquement pour les formes FL (122).



**Figure 33 : Courbes de survie en fonction du phénotype moteur.**

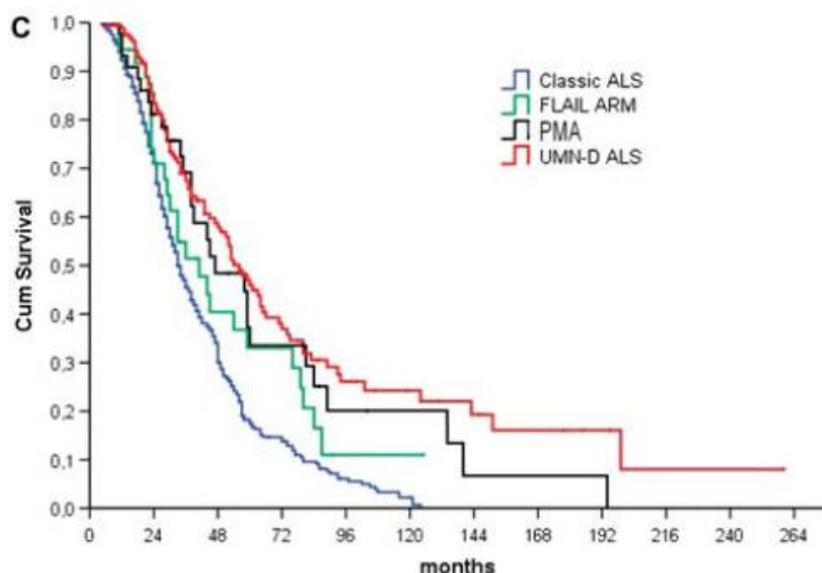
Comparaison des phénotypes FA, FL, début spinal, début bulbaire et AMP.

D'après Wijesekera et al. (122)

Chio et al. ne retrouvent eux une survie augmentée que pour la forme FA, avec pour le FL un profil de survie proche de celui de la SLA classique (médiane de survie FA : 4 ans, FL 3 ans, SLA classique 2,8 ans) (7).

#### vii. Phénotype pyramidal

Dans l'article de Sabatelli précédemment cité, la survie médiane des formes pyramidales était de 61 mois pour les formes à début bulbaire, 54 mois en cas de début spinal, sans différence significative entre ces deux présentations. Ces chiffres étaient plus importants par rapport aux formes SLA classiques (survie médiane 33 mois), aux formes PMA (47 mois) et FA (41 mois) (135).



**Figure 34 : Courbes de survie en fonction du phénotype moteur.**

Comparaison des phénotypes SLA classique, FA, AMP et SLA centrale.

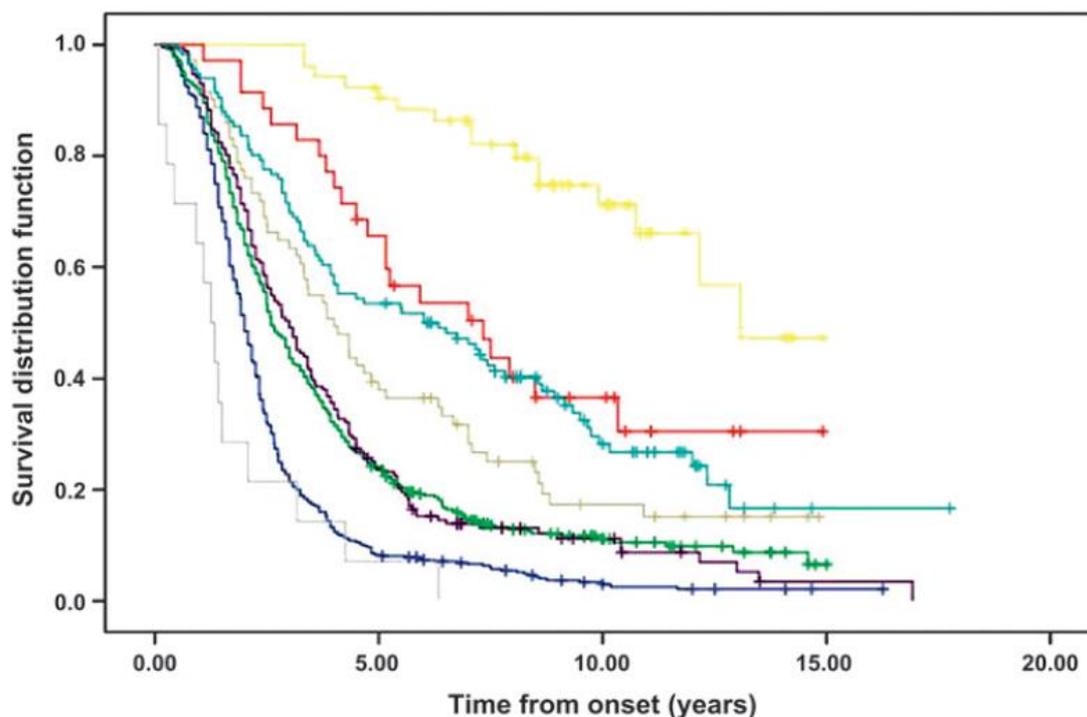
D'après Sabatelli et al. (135)

Ces résultats font de la forme pyramidale la présentation clinique ayant la survie la plus longue. L'atteinte prédominante du NMC serait donc un facteur pronostic majeur.

Dans une autre étude restreinte aux moins de 40 ans, le même auteur retrouvait dans cette population une médiane de survie de 56 mois pour les formes classiques, contre 74 mois pour les formes pyramidales (significatif), avec confirmation par analyse multivariée que le phénotype SLA centrale constitue un facteur pronostique indépendant. La survie à 5 ans était de 50% pour les formes pyramidales versus 26% (non significatif) ; la survie à 10 ans était de 17,6% pour les formes pyramidales versus 0% ( $p=0,09$ ) (136).

Cette survie augmentée pour les formes pyramidales a été confirmée par d'autres études (259)(284).

viii. Synthèse en fonction des phénotypes moteurs



**Figure 35 : Courbes de survie en fonction du phénotype moteur.**

En jaune : NMC pur, rouge : NMP pur (AMP), bleu ciel : phénotype pyramidal (SLA centrale), gris : FA, violet : SLA classique, vert : FL, bleu : bulbaire, cyan : respiratoire

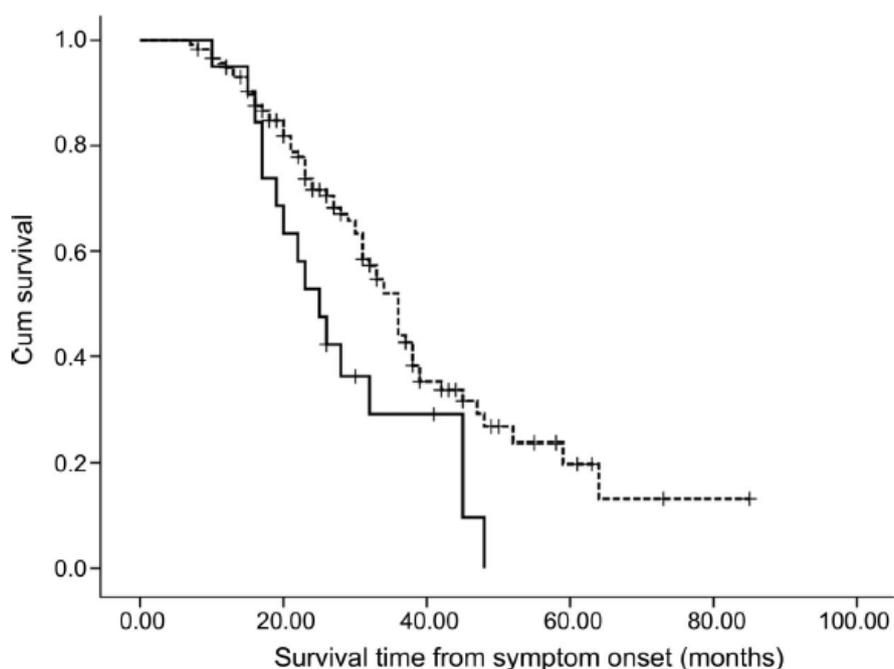
D'après Chio et al. (7)

Ce graphique est extrait d'une étude italienne de survie, avec recueil prospectif entre 1995 et 2004 de 1332 cas incidents de SLA. Dans cette étude il est noté que le phénotype NMC pur est celui présentant la survie la plus longue avec une médiane de survie de 13,1 ans et 71,1% de survie à 10 ans. A la lecture de l'article, on ne peut affirmer que ce phénotype équivaut à la SLP, les auteurs ne le mentionnant pas tel quel, et le critère temporel (4 ans sans atteinte du NMP) n'étant pas spécifié. Ce phénotype atteignait dans leur population, comme attendu, des patients plus jeunes (moyenne d'âge 58,9 ans). Le pronostic le plus péjoratif est attribué aux formes respiratoires, avec une survie médiane de 1,4 ans, et aucun patient ne survivant à 10 ans (7).

Aux vues de ces résultats, il y aurait donc un intérêt certain pour les essais thérapeutiques de stratifier les patients en fonction de leur phénotype.

#### ix. SLA-DFT

L'association à une DFT est un facteur pronostique péjoratif indépendant (7), avec une médiane de survie estimée à 16 mois versus 47 (149)(154). Le rôle de la présence d'une mutation C9ORF72 est certain, mais cette association péjorative est retrouvée également chez les patients non mutés. Ce résultat peut être en partie expliqué par une moins bonne compliance aux thérapeutiques mises en place (154), notamment la VNI, la dégradation motrice plus rapide ne pouvant rendre compte complètement de cette survie diminuée (146). L'effet sur la survie des troubles cognitifs ne remplissant pas les critères de démence (ALSbi ou ALSci) n'est pas consensuel (145)(146)(149)(285).



**Figure 36 : Survie en fonction de la présence d'une DFT (trait plein) ou non (trait pointillé).**

D'après Elamin et al. (153)

### c. Facteurs liés à la prise en charge

#### i. Riluzole

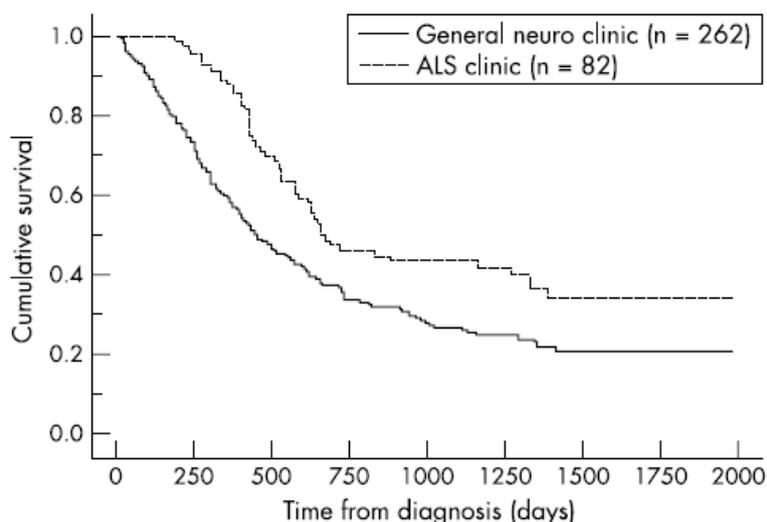
Un bénéfice sur la médiane de survie de 3 mois avait permis la commercialisation du riluzole (3). Ce bénéfice a été confirmé par plusieurs études (258)(262), avec un HR estimé à 1,36 si celui-ci n'est pas prescrit (266). Une récente étude prospective de population incluant 193 patients a estimé le gain sur la médiane de survie de 12 mois pour les patients sous riluzole, indépendamment de possibles facteurs confondant comme l'instauration d'une VNI. Ceci est en accord avec les études précédentes qui

estimaient la prolongation de la médiane de survie entre 10 et 21 mois (10). La mortalité à 6 mois et un an serait diminuée de 23% et 15% respectivement (286).

## ii. Effet centre

La prise en charge par un neurologue, d'autant plus si celle-ci s'effectue dans un centre de référence (ce qui concerne 24 à 44% des patients de manière générale, ce taux dépasserait 70% en France), améliore le pronostic (145). Lee et al. ont étudié de manière prospective la survie de 2 cohortes américaines : 97 patients formant une cohorte incidente de population (9% de survie à 5 ans), et 439 patients adressés à un centre de référence (27% de survie à 5 ans), la prise en charge en centre constituant donc un facteur pronostique indépendant (264). Un même design d'étude a été utilisé par Chio et al., qui ont mis en évidence une différence de survie significative entre 97 patients suivis en centre de référence et 124 patients suivis hors centre de référence, avec un bénéfice de 10 mois (1080 jours versus 775 jours,  $p=0,008$ ) (287). Ces résultats ont été confirmés par d'autres études (288).

Les patients adressés en centre de référence ont souvent des évolutions plus lentes avec une pathologie initialement moins agressive, sont en moyenne 4 à 5 ans plus jeunes (287)(289) et recherchent une prise en charge plus spécialisée. L'accès à la VNI et à la gastrostomie est plus important, et les hospitalisations sont moins fréquentes, plus courtes et programmées dans 75% des cas (287). Concernant le riluzole, une seule étude a montré une prescription plus importante en centre de référence (289).



**Figure 37 : Survie cumulée des patients du registre irlandais en fonction du type de structure de prise en charge (trait plein : neurologie générale ; pointillé : centre de référence).**

D'après Traynor et al. (289)

### iii. Mise en place d'une gastrostomie

La pose d'une gastrostomie permet d'améliorer le confort de vie des patients et de maintenir un état nutritionnel satisfaisant (43)(145). Spataro et al. l'ont associée à une augmentation de survie de 6 mois (290), et Chio et al. estiment le risque de décès (HR) à 3,89 si cette intervention n'est pas faite (266). Celle-ci est recommandée chez les patients ayant perdu plus de 10% de leur poids corporel, en cas d'atteinte bulbaire évoluée ou d'atteinte respiratoire rendant la prise des repas difficile (291). La pose d'une gastrostomie précéderait le plus souvent celle d'une VNI chez les patients à début bulbaire, alors que l'inverse est décrit chez ceux à début spinal (253).

### iv. Mise en place d'une VNI

L'instauration d'une VNI augmente la médiane de survie de 205 jours chez les patients sans atteinte bulbaire évoluée (145)(265)(292)(293), et améliore la qualité de vie et du sommeil chez tous les patients chez qui elle est instaurée. Elle pourrait également avoir un effet bénéfique sur la cognition et les fonctions exécutives, même si cet effet n'a été étudié que chez 9 patients après 6 semaines de traitement (294).

Celle-ci doit être instaurée en cas de symptômes évocateurs d'une dysfonction respiratoire, associés à au moins un des critères suivants : hypercapnie supérieure à 45 mmHg, capacité vitale inférieure à 50%, P<sub>l</sub>max inférieure à 60%, désaturations nocturnes en-dessous de 90% plus de 5% du temps (43). La survenue d'une orthopnée ou d'une hypercapnie surviendrait en moyenne 710 jours après l'apparition du premier déficit musculaire (résultat établi à partir des 41 patients de l'essai thérapeutique de 2006, dont 20 sans atteinte bulbaire) (292). Plus sa mise en place est précoce et plus le bénéfice sur la survie est important (145), certains auteurs recommandant même sa mise en place dès que la CVF est inférieure à 75% (293).

Il est également important de s'assurer de l'efficacité de ce traitement, une étude parisienne ayant montré que près de 50% des patients n'étaient initialement pas améliorés de manière objective à un mois après la mise en place d'une ventilation (désaturations nocturnes < 90% plus de 5% de la nuit), avec un impact négatif sur la survie (295).

Concernant la trachéotomie, qui concerne environ 10% des patients (296), la prolongation de la survie qu'elle confère doit être mise en balance avec son impact sur la qualité de vie du patient et de l'entourage (297). Chio et al. ont mené la plus grande étude de cohorte prospective réalisée sur le sujet (1260 patients sur 10 ans), et rapportent une survie médiane après trachéotomie estimée à moins d'un an (253 jours) (296).

## d. Autres facteurs pronostiques

### i. Facteurs cliniques

L'atteinte des muscles fléchisseurs de la tête (évaluée par la dégradation du score MRC) serait un facteur pronostic indépendant. C'est ce qu'affirme une équipe japonaise à partir du suivi de 401 patients, insistant sur le fait que ces muscles partagent pour la plupart leur innervation avec les muscles respiratoires, et qu'une atteinte bulbaire par contiguïté peut survenir rapidement (158). Un déficit des muscles linguaux (indépendamment d'une atteinte bulbaire) serait également un facteur pronostic (298).

Quelques études se sont penchées sur le rôle des facteurs psychosociaux. Il a été montré dans une étude que les patients en détresse psychologique (mesurée à l'aide d'une batterie d'échelles) avaient un risque de décès augmenté d'un facteur 2,24 (IC95% : 1,08-4,64). Un syndrome dépressif serait également synonyme de progression plus rapide (145). Néanmoins la question se pose de la responsabilité directe de ces traits psychiques sur la survie. On peut facilement émettre l'hypothèse qu'une maladie progressant plus rapidement génère de la détresse et de la dépression, qui ne sont donc que le reflet d'autres facteurs pronostiques.

### ii. Facteurs paracliniques

La présence en ENMG de fasciculations complexes (donc avec 5 phases ou plus) constituerait un facteur pronostic, et serait associée à une extension plus rapide des processus dégénératifs dans une nouvelle région (299). L'estimation du nombre d'unités motrices en ENMG permettrait d'évaluer le taux de progression de la maladie, et donc serait reliée au pronostic (75)(145). Néanmoins ceci sous-entend la réalisation d'ENMG répétés, fastidieux du fait de la technique particulière, et sans bénéfice direct pour la prise en charge du patient. Ainsi cette technique n'est le plus souvent utilisée que dans le cadre de la recherche. D'autres marqueurs électrophysiologiques ont été proposés comme étant des facteurs pronostiques indépendants, mais pour les mêmes raisons sus-citées, nous ne les détaillerons pas (300).

Par ailleurs de plus en plus d'études se penchent sur le possible lien entre le statut nutritionnel et la survie. Il a été avancé que la dyslipidémie (avec un ratio LDL/HDL élevé) serait un facteur protecteur (16) pouvant allonger la survie de 12 mois (301). Ceci pourrait être lié à l'état d'hyper-métabolisme retrouvé chez 50% des patients, avec une dépense énergétique de base augmentée (302)(303). Ceci est cohérent avec les études qui confèrent au statut nutritionnel un rôle non négligeable sur la survie, la valeur de l'IMC au diagnostic ressortant même dans certaines études comme un facteur pronostic

indépendant, tout comme la perte de poids pré-morbide (145)(291). La répartition des graisses serait également un facteur pronostique (304).

Au niveau biologique, il a été avancé que la survie des patients serait plus courte en cas de ferritinémie élevée (305) et de déficit en vitamine D (21).

# DEUXIEME PARTIE : ETUDE

## LENSLA

## I. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le diagnostic de SLA n'est pas toujours facile. La latence diagnostique de l'ordre de 12 mois en témoigne. Les critères diagnostiques actuels y contribuent également : ils ne sont pleinement satisfaisants puisque 10% des SLA ne sont pas « certaines » au décès. En outre, il n'existe actuellement aucun biomarqueur utilisé en pratique clinique.

L'hétérogénéité phénotypique illustrée en première partie participe également à la difficulté du diagnostic. Outre les différences en termes d'atteinte motrice (centrale versus périphérique, topographie clinique...), le cadre nosologique de la SLA a été considérablement modifié au cours des dernières années par la mise en évidence d'atteintes extra-motrices.

Cette problématique avait déjà été soulevée lors de la rédaction des critères El Escorial révisés de 1998, avec la mention du spectre « SLA-plus ». Depuis de nombreux travaux (notamment histopathologiques (41)) soutiennent l'hypothèse d'une atteinte neurodégénérative multisystémique. Sur le plan clinique, ceci est soutenu par la description de SLA associées à des atteintes sensitives (85)(165), des syndromes parkinsoniens (306) ou des troubles oculomoteurs (307)(308).

Sur le plan radiologique les anomalies mises en évidence en IRM dépassent largement le cadre initial (58)(309). Sur le plan histologique, des anomalies en dehors de la voie pyramidale ont été mises en évidence (41)(310). Enfin, les données génétiques apportent des réponses (association SLA et DFT notamment), mais posent également de nouvelles questions, par le biais notamment de la découverte d'une expansion sur le gène C9ORF72 dans d'autres maladies neurodégénératives (50).

Il existe sans doute un continuum au sein des SLA allant des formes à prédominance centrale jusqu'aux formes à prédominance périphérique, mais également possiblement au sein des maladies neurodégénératives.

Le cadre nosologique des maladies dégénératives du motoneurone est donc encore imparfaitement défini et sans doute appelé à évoluer. Ceci nécessite un travail de caractérisation phénotypique.

C'est dans ce contexte que nous avons choisi de nous intéresser aux SLA de forme lente. Les études de survie réalisées montrent que plus de 70% des patients atteints de SLA décèdent dans les 5 ans, et la caractérisation clinique de ces formes lentement évolutives a peu été étudiée dans la littérature (259) (284)(311).

**L'objectif principal de notre étude était donc de caractériser les patients diagnostiqués SLA ayant une évolution supérieure à 5 ans et suivis au centre de référence de Bordeaux.**

Ce travail descriptif comprenait plusieurs volets :

- Caractéristiques cliniques et paracliniques au diagnostic, avec notamment la recherche d'une atteinte extra-motrice.
- Caractéristiques de l'évolution à la fois topographique et globale (reprenant les étapes clés de l'histoire naturelle de la SLA).

**Nos objectifs secondaires étaient :**

- D'établir la pertinence diagnostique des critères Awaji dans cette population spécifique.
- De voir si à partir d'une population cliniquement hétérogène des phénotypes pouvaient être distingués, et si des différences existaient entre ces phénotypes.

## II. MATERIEL ET METHODE

### A. Sélection des patients

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective et descriptive, portant sur les patients présentant une forme de SLA lente suivis dans le centre de référence de Bordeaux.

Nous avons inclus l'ensemble des patients avec une SLA ayant évolué depuis plus de 5 ans en décembre 2013. C'est-à-dire les patients diagnostiqués avant décembre 2008 et toujours en vie en décembre 2013, ou décédés mais ayant évolué plus de 5 ans. De même les patients diagnostiqués à partir de janvier 2009, mais ayant une symptomatologie évoluant au total depuis au moins 5 ans étaient également inclus.

Nous avons exclu les patients pour qui le diagnostic de SLA avait été écarté. Les patients ayant un diagnostic de SLA mais une date de début des symptômes non renseignée ou incertaine étaient également exclus.

Tous les dossiers des patients ayant été suivis au centre et avec une maladie ayant évolué depuis plus de 5 ans ont été revus un à un, de manière standardisée (relecture des dossiers et de l'ENMG).

### B. Recueil des données

Nous avons recueilli au sein des dossiers les informations permettant de répondre aux objectifs de notre étude. Lorsque ces informations étaient manquantes, nous avons contacté l'entourage médical ou paramédical des patients afin de les documenter.

#### a. Caractéristiques au diagnostic

##### i. Cliniques

Sur le plan démographique, nous avons relevé le sexe des patients, leur âge lors de l'apparition des premiers symptômes, leur âge au diagnostic, la latence diagnostique. Nous avons également relevé si le diagnostic avait été posé avant ou après décembre 2008.

Les antécédents ont été colligés, et notamment la présence d'antécédents pertinents pour notre étude (maladie neurologique, pathologie infectieuse ou dysimmunitaire) a été renseignée. De même le mode de vie (exposition à des toxiques, activité sportive) a été renseigné.

Les données cliniques au diagnostic recueillies concernaient :

- le lieu de début des symptômes
- l'atteinte spinale du NMP : amyotrophie et/ou fasciculations des membres, diminution des ROT, déficit moteur
- l'atteinte spinale du NMC : signe de Babinski, de Hoffmann, présence de ROT vifs ou conservés dans un territoire amyotrophié, clonus rotulien, trépidation épileptoïde, spasticité des membres, déficit moteur
- la topographie du déficit moteur
- l'atteinte bulbaire : troubles de la déglutition, dysarthrie, rire et pleurer spasmodiques, exagération du réflexe massétérin, fasciculations et/ou amyotrophie linguales
- une éventuelle atteinte respiratoire, retenue sur la présence d'une atteinte subjective avec dyspnée ou orthopnée, ou objectivée par des anomalies aux EFR ou à la gazométrie artérielle
- le score ALSFRS-R lorsque celui-ci était réalisé au diagnostic. La valeur du delta-FS était alors calculée ( $\text{delta-FS} = (40 - \text{ALSFRS-R au diagnostic}) / \text{latence diagnostique en mois}$ )
- les signes neurologiques associés
- les signes généraux associés
- le poids au diagnostic, avec calcul de l'IMC (poids/taille au carré)

## ii. Paracliniques

Les données paracliniques au diagnostic concernaient :

- l'ENMG : résultats de l'étude en stimulo-détection (potentiels moteurs et sensitifs), résultats de l'étude en détection (enregistrement du muscle au repos et lors d'une activité volontaire)
- les résultats de l'IRM cérébrale : recherche notamment d'hypersignaux des faisceaux cortico-spinaux ou d'une atrophie cortico sous-corticale
- les résultats de l'IRM médullaire : recherche notamment d'une myélopathie cervico-arthrosique
- les données du bilan biologique : LCR, résultats de la biologie sanguine, gazométrie artérielle, biopsie musculaire ou neuromusculaire, recherche génétique
- la réalisation éventuelle d'examen supplémentaires : oxymétrie nocturne, potentiels évoqués, imagerie

## b. Classification diagnostique

A partir du recueil des données de l'examen clinique et de l'ENMG, nous avons établi le degré de certitude au diagnostic selon les critères Awaji et El Escorial révisés. Toutes les classifications ont été établies de manière rétrospective.

En appliquant les critères El Escorial révisés (EER), la SLA pouvait être possible, probable étayée par les examens complémentaires, probable ou certaine. En appliquant les critères Awaji, la SLA pouvait être possible, probable ou certaine. Nous avons rajouté aux 2 classifications les items « non classable » lorsque les critères d'une SLA possible n'étaient pas remplis, et « non réalisable » lorsque les éléments recueillis dans le dossier du patient ne nous permettaient pas d'appliquer les critères diagnostiques.

La sensibilité des critères diagnostiques EER et Awaji a ensuite été calculée. Pour cela nous avons considéré les catégories SLA « probable », « probable étayée par des examens complémentaires » et « certaine » comme permettant d'affirmer le diagnostic (test positif). Ce choix a été réalisé en adéquation avec ce qui apparaît dans la littérature, ces catégories diagnostiques permettant en effet aux patients d'être inclus dans les protocoles d'essais thérapeutiques.

Ce calcul de sensibilité a été réalisé pour l'ensemble de la population, puis en séparant les patients avec et sans atteinte bulbaire au diagnostic.

## c. Données évolutives

La partie suivante de ce travail consistait à étudier l'évolution des patients.

Dans un 1<sup>er</sup> temps nous avons caractérisé l'évolution du déficit moteur entre l'apparition de celui-ci et le diagnostic, en renseignant les patterns suivants : proximal même membre, distal même membre, membre homolatéral, bilatéralisation des troubles, atteinte bulbaire, atteinte respiratoire. A un même patient pouvaient correspondre plusieurs items (par exemple un déficit s'étant à la fois propagé au membre homolatéral et à la sphère bulbaire). Si la propagation du déficit ne répondait pas à l'un de ces items il était classé « autre ».

Il a été choisi de ne présenter que l'évolution du déficit, car l'évolution des autres signes cliniques (fasciculations, signes pyramidaux...) risquait d'être soumise à un biais de recueil. En effet tous les patients n'ayant pas bénéficié d'un examen neurologique en début de symptomatologie (limitant le recueil de nombreux signes cliniques), le déficit semblait être le seul symptôme « objectif », avec évaluation initiale par le patient ou un médecin, et évaluation au diagnostic par un neurologue.

Dans un second temps nous avons étudié le pattern de propagation régionale du déficit moteur entre la 1<sup>ère</sup> région touchée et la seconde, que cette propagation se soit faite au diagnostic ou lors du suivi.

Pour certains patients 2 régions étaient atteintes au diagnostic : nous avons défini la 1<sup>ère</sup> région comme étant celle rapportée à l'anamnèse ou par des examens cliniques antérieurs au diagnostic.

Par la suite nous avons analysé les « étapes évolutives » clés dans la SLA : perte de la marche, apparition d'une symptomatologie bulbaire, pose d'une gastrostomie, mise en place d'une VNI, trachéotomie, décès.

Nous avons analysé la proportion de patients concernés avec les délais de survenue correspondants par rapport au début de la symptomatologie et au diagnostic.

Enfin nous avons étudié l'apparition des signes neurologiques extra-moteurs.

#### d. Classification en sous-groupes

Nous avons individualisé trois groupes selon le phénotype :

- Un groupe « SLA centrale » : patients ayant une atteinte clinique prédominante du NMC au diagnostic
- Un groupe « atteinte prédominante du NMP » : patients ayant de manière exclusive une atteinte du NMP au diagnostic, avec possiblement apparition de signes d'atteinte du NMC pendant l'évolution
- Un groupe « SLA classique » : rassemblant les patients ne remplissant pas les critères des 2 groupes précédents

Nous avons comparé ces 3 groupes en termes de :

- Caractéristiques démographiques : sexe, âge au début des symptômes et au diagnostic, latence diagnostique
- Caractéristiques cliniques au diagnostic : atteinte bulbaire, atteinte respiratoire, atteinte prédominante aux MS, atteinte prédominante aux MI
- Profil évolutif : « étapes clés » identiques à celles citées précédemment pour l'ensemble de la population, avec délais correspondant par rapport au début des symptômes

Des courbes moyennées pour chaque groupe nous ont permis de mieux représenter l'évolution du poids et de la CVF, afin de définir des tendances en fonction de chaque phénotype. De même nous avons représenté sous la forme d'un graphique la proportion de patients ayant perdu la marche en fonction du temps au sein de chaque groupe. A travers ces réalisations nous souhaitons étudier si l'évolution de la maladie était la même pour les 3 phénotypes.

## C. Analyse statistique

L'analyse des données a été réalisée grâce aux logiciels Epi-Info et SAS 9.3.

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous forme de médianes avec les valeurs minimales et maximales. Du fait de petits effectifs, les comparaisons ont été faites en utilisant le test de Mann-Whitney afin de comparer la distribution de la variable d'intérêt.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentage. Le test du Chi-2 non corrigé a été utilisé pour les comparaisons sur des groupes indépendants après vérification des conditions d'application. Si ces conditions n'étaient pas remplies, un test de Fisher était réalisé.

Le test de Mc Nemar a été utilisé pour comparer deux proportions sur un même échantillon.

Un  $p < 0,05$  était considéré comme statistiquement significatif.

Une représentation graphique de l'évolution du poids et de la CVF au cours du suivi a été réalisée avec les courbes moyennes par phénotype (SLA centrale, prédominance NMP, SLA classique) avec les intervalles de confiance à 95%. Les moyennes ont été calculées tous les 6 mois de suivi à partir de la date de diagnostic, en choisissant pour chaque patient la valeur la plus proche du temps. Afin de n'étudier que l'évolution naturelle de la maladie, les données de poids post-gastrostomie et les données de CVF post-VNI ont été censurées.

Les mesures étant répétées chez les sujets, les évolutions du poids et de la CVF au cours du suivi ont été étudiées à l'aide d'un modèle linéaire mixte avec un effet aléatoire sur le patient pour prendre en compte la variabilité inter-individuelle et la corrélation intra-individuelle, et le phénotype comme effet fixe. L'effet du phénotype au cours du temps était modélisé par l'interaction du phénotype avec le délai depuis le diagnostic. Les pentes ont été estimées et testées à 0.

### III. RESULTATS

#### A. Description de la cohorte au diagnostic

##### a. Caractéristiques démographiques et antécédents

###### i. Données démographiques

44 patients ont été inclus. Le **tableau 1** présente leurs principales caractéristiques démographiques.

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population**

	n = 44
Sex-ratio (hommes/femmes)	2,7
Hommes (%)	32 (72,7)
Femmes (%)	12 (27,3)
Age au début des symptômes (années)	51,5 (25-64)
Latence diagnostique (mois)	17,0 (3-222)
Age au diagnostic (années)	55,0 (26-77)
Diagnostic avant décembre 2008	61,4%
Début des symptômes avant décembre 2008	38,6%

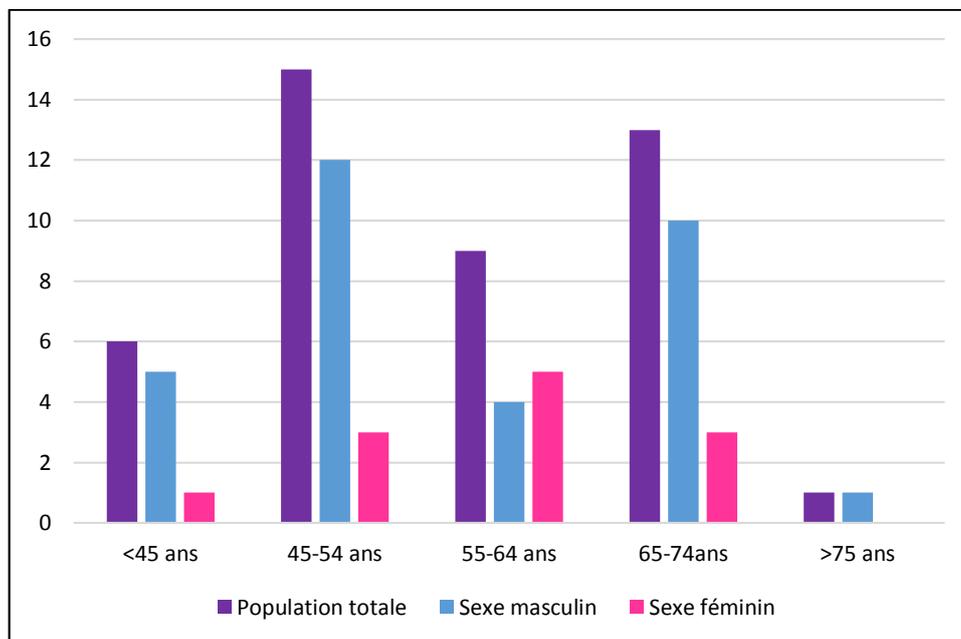
Notre population était majoritairement masculine (72,7%), avec un sex-ratio de 2,7, plus élevé que ce qui est rapporté dans la littérature. La médiane de la latence diagnostique était longue (17 mois). Le délai diagnostique le plus court était de 3 mois, avec à l'opposé un diagnostic posé après 18 ans d'évolution chez un autre patient.

La population féminine avait tendance à être plus âgée au diagnostic, avec une médiane à 58,0 ans (40-74) versus 52,5 ans (26-77), mais cette différence n'était pas significative ( $p=0,63$ ). La médiane de la latence diagnostique était de 13,4 mois (3-76) pour la population féminine versus 20,0 mois (4,-222), là encore sans différence significative ( $p=0,36$ ).

Près de la moitié des patients (48%) avait un âge au diagnostic inférieur à 54 ans, la population étudiée était donc jeune. Environ un tiers de la population (34%) avait un âge au diagnostic compris entre 45 et 54 ans, en faisant la tranche d'âge au diagnostic la plus représentée. Un seul patient était âgé de plus de 75 ans au diagnostic. Il existait au sein de la population féminine une fréquence plus importante (42%) de patientes âgées entre 55 et 64 ans au diagnostic. Tout ceci est résumé dans la **figure 1**.

Par ailleurs les patients âgés de moins de 45 au diagnostic avaient tendance à avoir un diagnostic posé plus précocement (12 mois versus 20 mois pour le reste de la population), mais cette différence n'était pas significative.

**Figure 1 : Répartition du nombre de patients par tranches d'âge au diagnostic en fonction du sexe**



## ii. Antécédents

Concernant les antécédents :

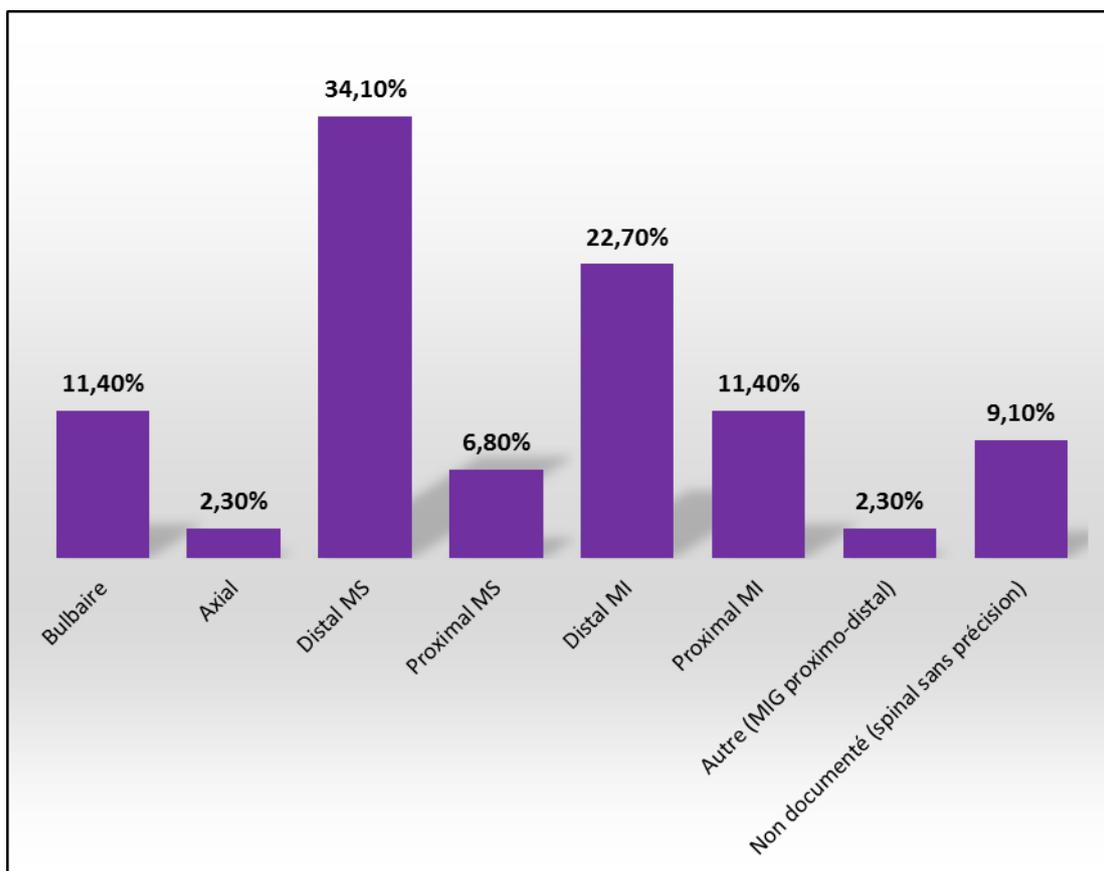
- Aucun ATCD familial de SLA, de DFT ou d'autre maladie neurodégénérative n'a été rapporté.
- Un patient avait un ATCD personnel de poliomyélite à l'âge de 2 ans, avec séquelles motrices au niveau du MID.
- Un patient avait pour ATCD une maladie de Lyme traitée plusieurs années auparavant. La sérologie et la recherche dans le LCR ont été réalisées dans le cadre du bilan initial. Ces 2 examens étaient négatifs.
- 2 patients avaient un terrain dysimmunitaire, un patient présentant un vitiligo, et un autre patient suivi pour une gammopathie monoclonale de signification indéterminée, sans argument au diagnostic pour une évolution vers une hémopathie maligne.

Concernant le mode de vie :

- Un patient a rapporté une exposition professionnelle à l'amiante.
- 7 patients (15,9%) ont déclaré un tabagisme actif.
- 5 patients (11,36%) pratiquaient une activité sportive soutenue.

## b. Lieu de début des symptômes

Figure 2 : Lieu de début de la symptomatologie (ensemble de la population)



Au total 39 patients (88,6%) présentaient une forme spinale. Pour 4 patients nous n'avions pas plus de précision sur la topographie de celle-ci. L'atteinte a débuté en distalité pour 71% des 35 patients pour qui la topographie était renseignée (soit 57% de la population totale).

La **figure 2** représente les fréquences des différents sites d'atteinte initiale, avec des pourcentages calculés par rapport à l'ensemble de la population.

Aux MS, le MSD était concerné dans 20,46% des cas (distal 15,9%, proximal 4,55%), le MSG dans 15,7% des cas (distal 13,6%, proximal 2,27%). Dans 4,55% des cas l'atteinte a d'emblée concerné les 2 MS en distalité, aucun patient n'ayant présenté une atteinte proximale bilatérale.

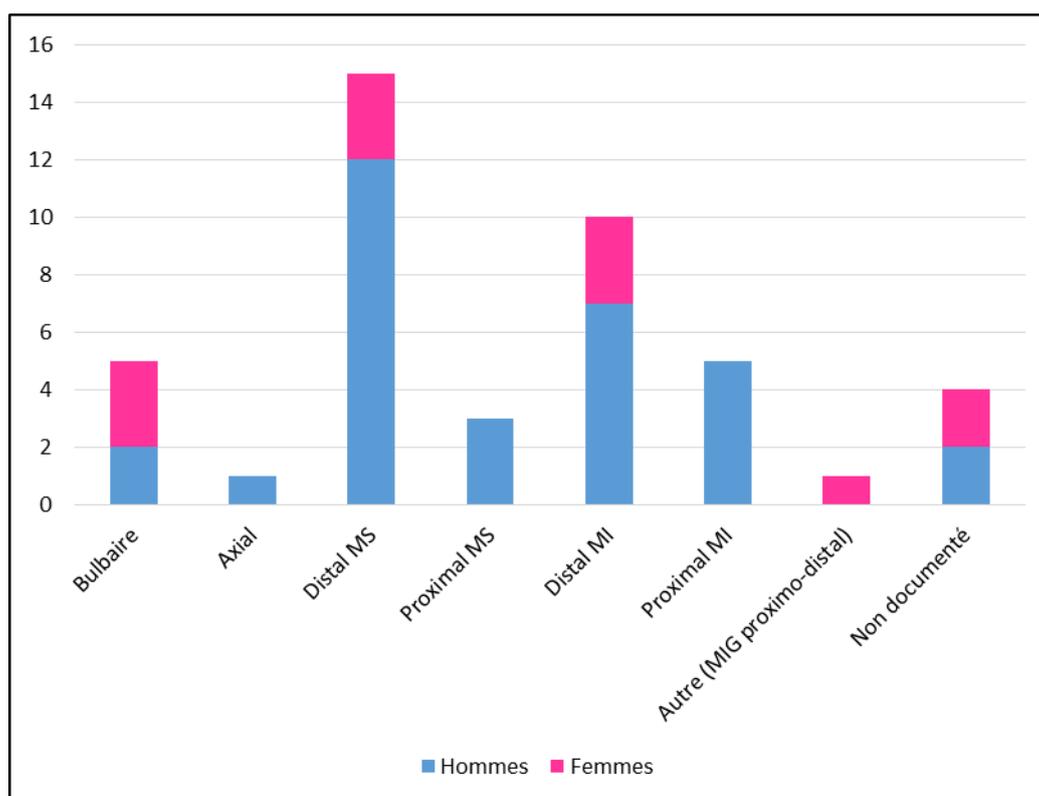
Aux MI, le MID était concerné dans 9,1% des cas (distal 6,82%, proximal 2,27%), le MIG dans 13,6% des cas (distal 6,82%, proximal 4,55%, proximo-distal 2,27%).

5 patients (11,4%), 3 femmes et 2 hommes, ont débuté la maladie par une symptomatologie bulbaire. Ces patients avaient tendance à être plus âgés aux premiers symptômes (63 ans (46-74) versus 51 ans (25-73)) et au diagnostic (66 ans (46-77) versus 54 ans (26-74)), mais ces différences n'étaient pas

significatives ( $p=0,15$  et  $0,21$  respectivement). La latence diagnostique n'était pas raccourcie pour ces patients. De manière inattendue celle-ci était allongée par rapport au reste de la population, avec une médiane à 28 mois (3-38) versus 16 mois (4-222). Cette différence n'était pas significative ( $p=0,54$ ).

Un patient a présenté un déficit initialement axial, avec une atteinte respiratoire précoce et une extension rapide aux 4 membres et à la sphère bulbaire. La VNI a été instauré moins d'un an après le début de sa symptomatologie. Aucun patient n'avait de forme initialement respiratoire.

**Figure 3 : Lieu de début de la symptomatologie en fonction du sexe**



La **figure 3** représente l'influence du sexe sur le lieu de début des symptômes. Concernant la population féminine, 25% des patientes ont présenté une atteinte initialement bulbaire. Aucune n'a présenté de forme spinale débutant de manière proximale. Ceci peut être en partie dû au faible nombre de patientes incluses dans notre étude.

Les femmes avaient tendance à débuter de manière plus importante par une atteinte bulbaire (25% de ce sous-groupe) par rapport aux hommes (6,25% de la population masculine). Cette différence n'était pas significative ( $p=0,08$ ).

### c. Données cliniques

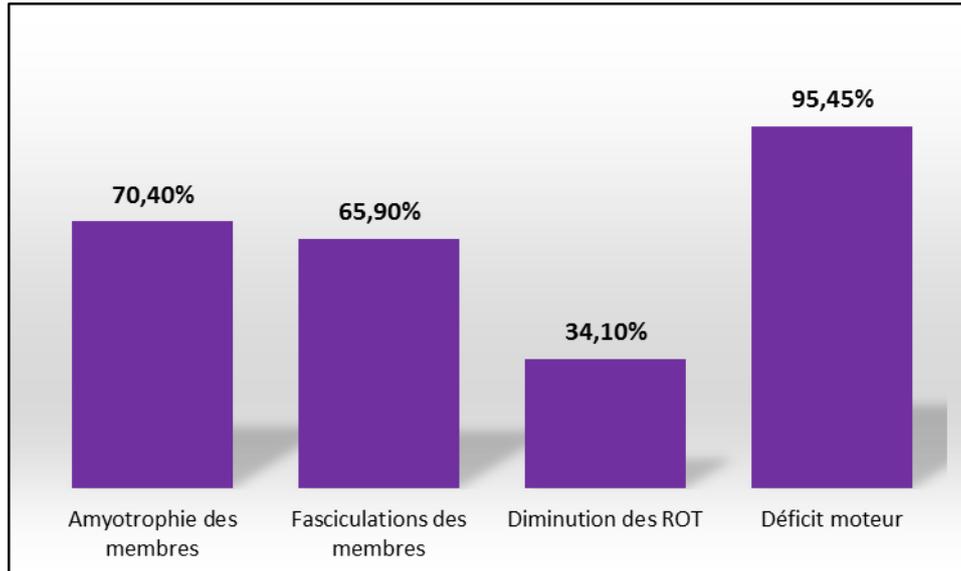
Les données de l'examen clinique au diagnostic étaient disponibles pour 43 patients. Pour une patiente, il nous a été impossible de retrouver ces données, le diagnostic ayant été posé dans un autre centre qui n'a pas pu nous les fournir. La seule information disponible pour elle était le mode de début bulbaire.

Une atteinte clinique isolée du NMC ou du NMP était retrouvée chez 5 et 10 patients de notre cohorte respectivement. 28 patients (64%) présentaient au diagnostic à la fois des signes cliniques d'atteinte du NMP et du NMC.

#### i. Atteinte spinale du NMP

La **figure 4** présente les signes cliniques d'atteinte spinale du NMP retrouvés dans notre population. Les pourcentages correspondent aux fréquences retrouvées dans l'ensemble de la population. Le déficit moteur étant considéré comme d'origine mixte, nous le présenterons à la fois comme une atteinte spinale du NMP et du NMC.

**Figure 4 : Répartition des signes cliniques d'atteinte spinale du NMP (ensemble de la population)**



L'amyotrophie des membres concernait le MSD, MSG, MID et MIG à hauteur de 47,7%, 52,3%, 29,5% et 29,5% de la population totale respectivement. On note ainsi une prédominance de l'amyotrophie aux membres supérieurs. L'aspect de split-hand était insuffisamment documenté, seulement 14% des examens cliniques rapportant sa présence. Ce chiffre est sûrement sous-estimé, de nombreuses

observations décrivant une amyotrophie des premiers interosseux, sans documenter la préservation de l'abducteur du V.

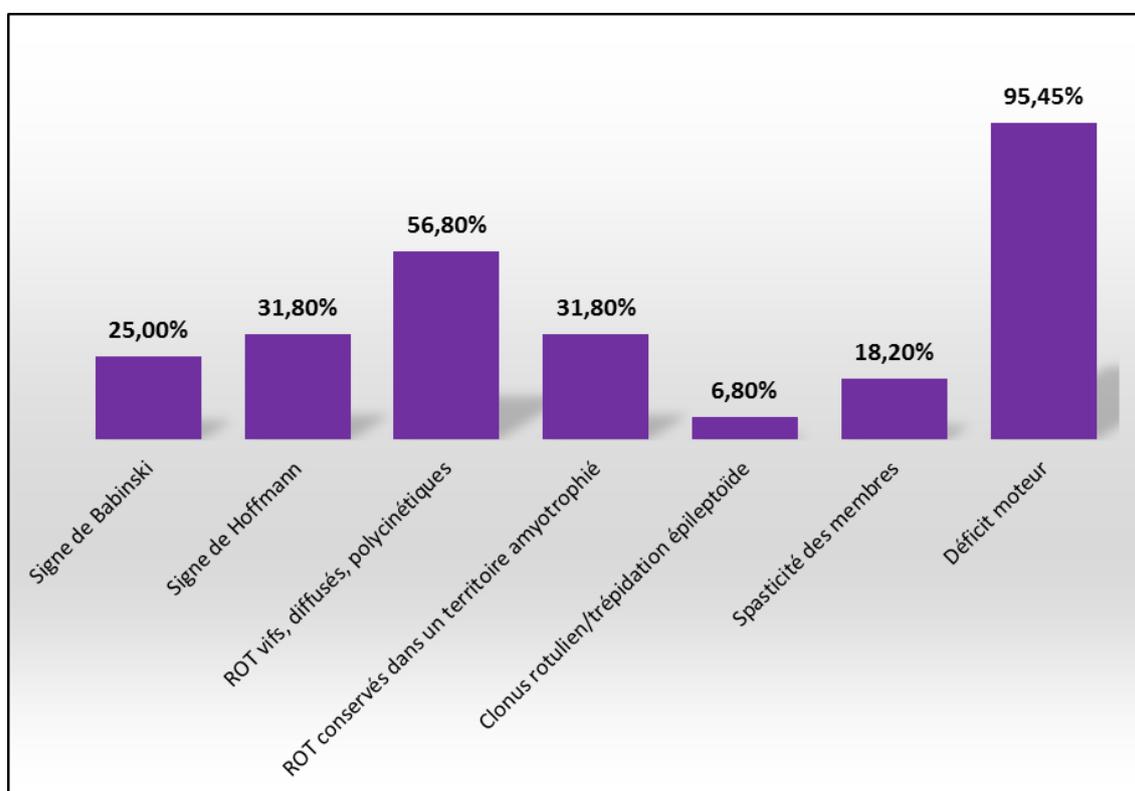
Les fasciculations des membres concernaient le MSD, MSG, MID et MIG à hauteur de 50%, 50%, 43,2% et 43,2% respectivement. Là encore on observe une prédominance de l'atteinte du NMP aux membres supérieurs, même si celle-ci est moindre.

La diminution des ROT concernait la plupart du temps les territoires amyotrophiés et déficitaires. 11,4% des patients présentaient une aréflexie généralisée.

## ii. Atteinte spinale du NMC

La **figure 5** représente les signes d'atteinte spinale du NMC retrouvés à l'examen clinique. Les pourcentages correspondent aux fréquences retrouvées dans l'ensemble de la population.

**Figure 5 : Répartition des signes cliniques d'atteinte spinale du NMC (ensemble de la population)**



On observe que les signes d'atteinte pyramidale aux membres étaient moins représentés dans notre population que les signes d'atteinte du NMP. En effet, alors que plus de 65% des patients présentaient une amyotrophie ou des fasciculations des membres, le signe clinique d'atteinte du NMC le plus fréquent ne l'était qu'à hauteur de 56,8% (ROT vifs, diffusés, polycinétiques).

La faible fréquence du clonus rotulien ou de la trépidation épileptoïde peut être due à un défaut de documentation. En effet alors que 3 patients présentaient ces signes cliniques, pour tous les autres son absence n'était pas mentionnée dans l'observation médicale. Il n'était alors pas possible de savoir si ce signe avait été réellement recherché.

Concernant les ROT vifs, ceux-ci étaient retrouvés dans 68% des cas dans le cadre d'un syndrome tétrapyramidal (soit 38,6% de la population totale).

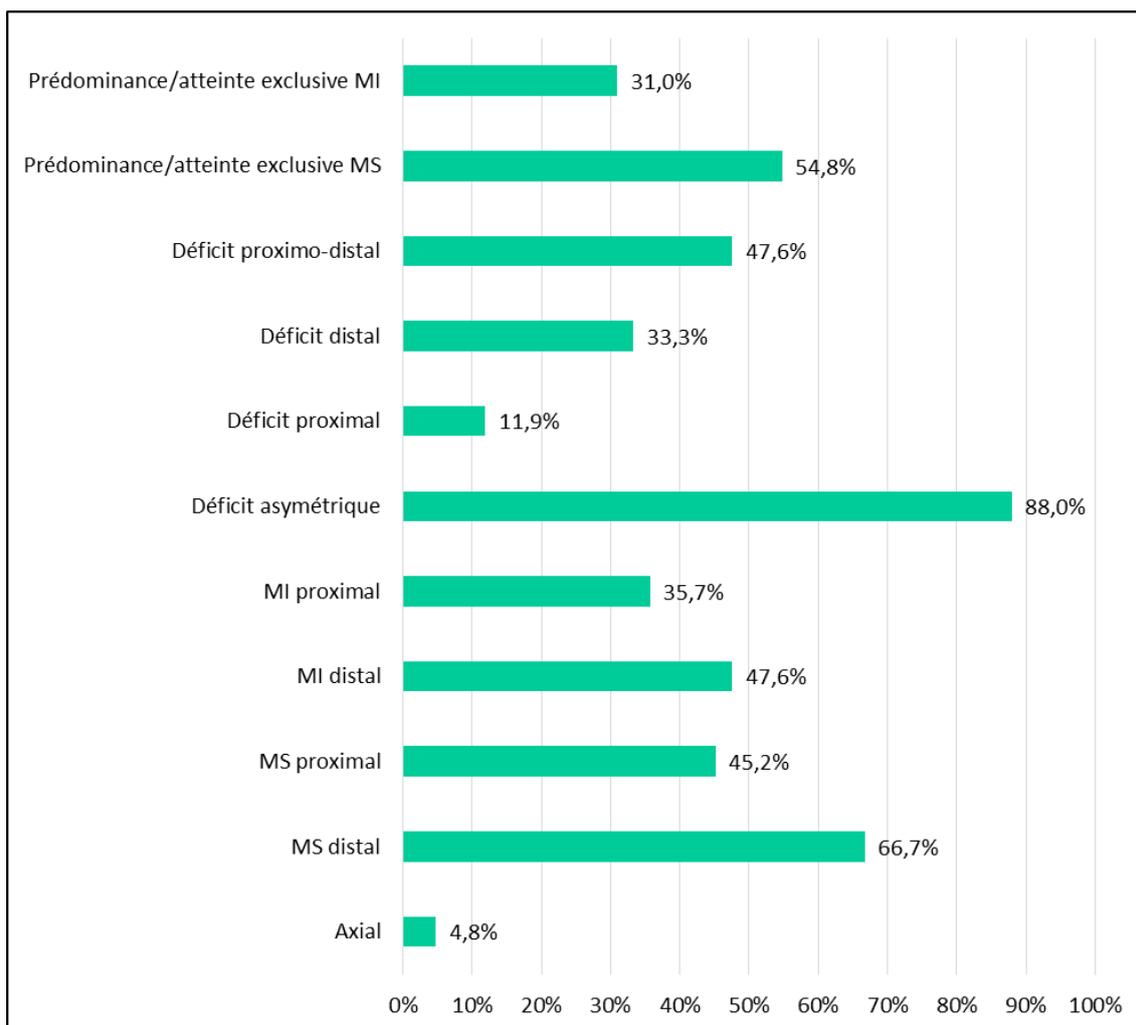
### iii. Déficit moteur

42 patients (95,45%) présentaient un déficit moteur à l'examen clinique au diagnostic. La **figure 6** présente les caractéristiques de leur déficit. Les pourcentages correspondent à la fréquence au sein des 42 patients. La cotation du déficit (sur l'échelle MRC) n'était documentée que dans 70,5% des cas.

Le déficit moteur était essentiellement asymétrique (88%) et concernait préférentiellement les MS (54,8% versus 31% pour les MI). De manière cohérente avec ce qui a été décrit pour l'installation de la symptomatologie, une atteinte distale était plus souvent retrouvée qu'une atteinte proximale (33,3% versus 11,9%), même si la progression par contiguïté du déficit avant le diagnostic était responsable d'une plus grande proportion de déficits proximo-distaux (47,6%).

La région cervicale était plus souvent déficitaire que la région lombaire.

**Figure 6 : Caractéristiques du déficit moteur (42 patients)**



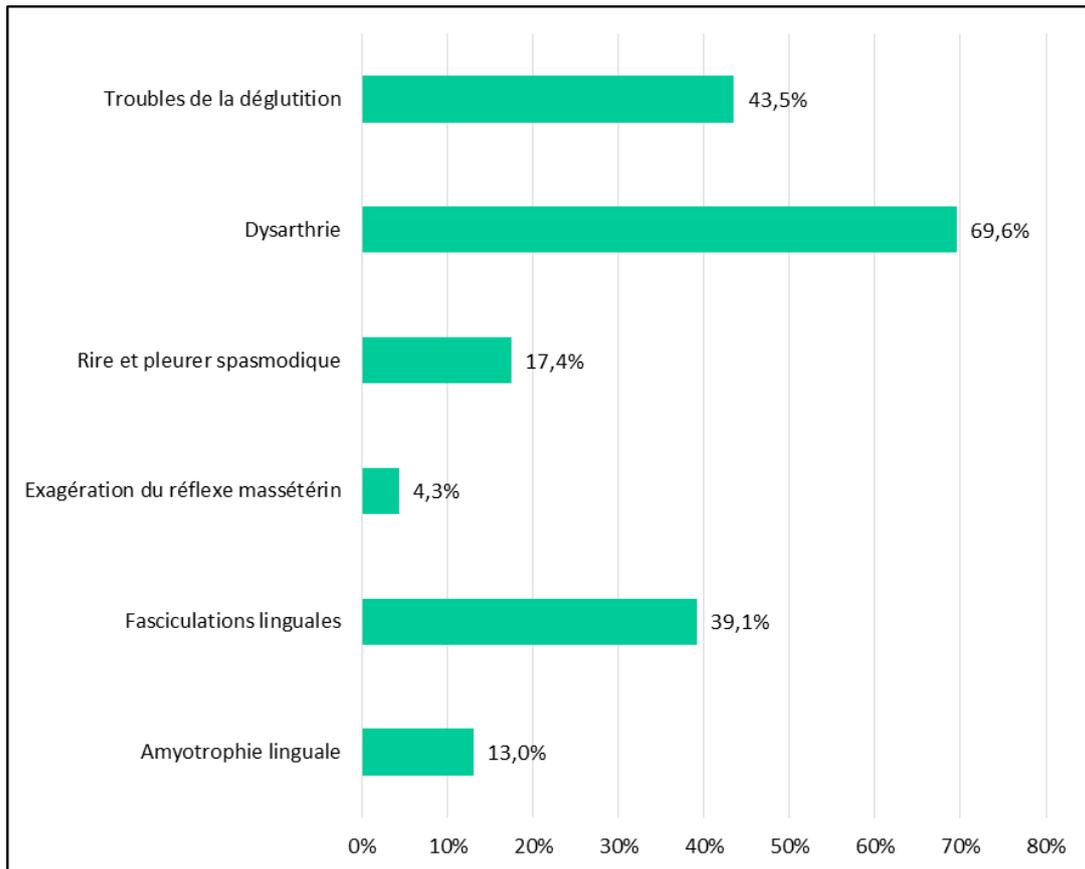
#### iv. Atteinte bulbaire

23 patients (52,3%) présentaient une atteinte bulbaire au diagnostic. 43,8% de la population masculine présentait une atteinte bulbaire, alors que ce chiffre s'élevait à 75% dans la population féminine. Cette différence était à la limite de la significativité ( $p=0,06$ ).

La symptomatologie bulbaire était dominée dans notre population par la dysarthrie (69,6% des atteintes bulbaires, 36,7% de la population totale), les troubles de la déglutition (43,5% des atteintes bulbaires, 22,7% de la population totale) et les fasciculations linguales (39,1% des atteintes bulbaires, 20,5% de la population totale). Un seul patient présentait une exagération du réflexe massétéрин, mais il est possible que cela soit sous-estimé par un défaut de recherche à l'examen clinique.

La présence d'une atteinte bulbaire ne permettait pas dans notre population de poser le diagnostic plus rapidement, la latence diagnostique étant de 16 mois (3-76), versus 18 mois (4-222) en l'absence de symptomatologie bulbaire ( $p=0,67$ ).

**Figure 7 : Caractéristiques de l'atteinte bulbaire (23 patients)**



#### v. Atteinte respiratoire

7 patients présentaient une atteinte respiratoire au diagnostic. Une VNI a été instaurée chez un patient au moment du diagnostic. 3 autres patients ont bénéficié de la mise en place de celle-ci assez rapidement après le diagnostic : 2 mois après le diagnostic pour 2 patients, 3 mois après pour le 3<sup>ème</sup>.

3 des 7 patients présentaient une atteinte subjective avec dyspnée ou orthopnée, mais avec EFR et/ou gazométrie initiaux normaux.

2 de ces 3 patients ont été appareillés par VNI plus tard dans l'évolution de leur maladie, 18 et 26 mois après le diagnostic respectivement. La 7<sup>ème</sup> patiente a bénéficié de la mise en place d'un cough-assist, pas d'une VNI pour l'instant. La dernière CVF mesurée chez cette patiente était de 73%, avec une hypoxémie à 71mmHg en air ambiant sans hypercapnie associée.

Un de ces 7 patients a été trachéotomisé, 30 mois après le début de sa maladie (23 mois après le diagnostic, 20 mois après la pose de VNI).

#### vi. Score ALSFRS-R

La valeur du score ALSFRS-R au diagnostic était disponible uniquement pour 4 patients (soit 9% de la population). Les valeurs étaient de 27, 31, 34 et 35. Les delta-FS correspondants étaient de 0,55, 0,71, 0,48 et 2,16 respectivement. Le patient avec le delta-FS le plus élevé (et nettement supérieur à 1) avait paradoxalement le score ALSFRS-R le plus élevé, cela était dû à une latence diagnostique courte à 6 mois.

#### d. Reste de l'examen neurologique et général

14 patients (32%) présentaient des signes neurologiques associés à l'atteinte motrice :

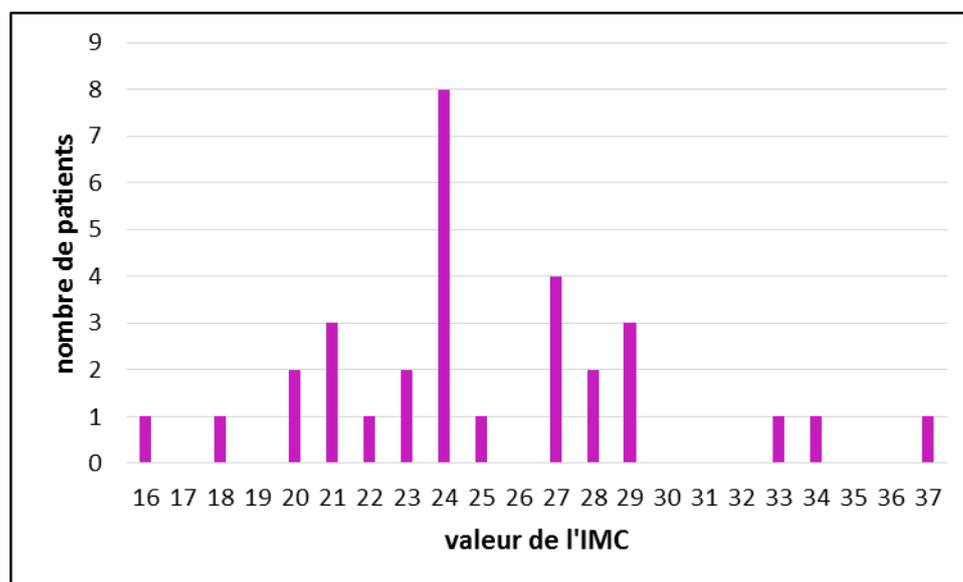
- Un patient présentait une atteinte cognitive au diagnostic, avec à l'évaluation neuropsychologique réalisée 6 mois après un pattern compatible avec une DFT associée.
- 4 patients présentaient des troubles sensitifs à l'examen clinique :
  - o Un avec une hypoesthésie des MI. L'ENMG mettait en évidence une atteinte axonale sensitive diffuse de type neuronopathie, évolutive entre 2008 et 2012. La BNM ne mettait en évidence qu'une atteinte axonale chronique aspécifique.
  - o Un autre patient présentait des troubles sensitifs à tous les modes et aux 4 membres. L'ENMG mettait en évidence une atteinte axonale sensitive diffuse. Un diagnostic de Gougerot-Sjögren a été retenu au cours du bilan avec la présence d'une auto-immunité et une BGSA stade III de Chisholm. La BNM retrouvait une atteinte axonale subaiguë importante, sans dépôts associés.
  - o Le 3<sup>ème</sup> patient avait des paresthésies douloureuses des MI, sans corrélation électrique puisque l'ENMG ne mettait en évidence qu'une discrète atteinte axonale sensitive des nerfs médian et ulnaire gauches.
  - o La dernière patiente ne présentait que des troubles sensitifs subjectifs avec douleurs neurogènes, peu importants et non évolutifs, avec une étude des conceptions sensitives normale à l'ENMG.
- 5 patients présentaient des myalgies, sans élévation des CPK associée.
- 4 patients présentaient des troubles génito-sphinctériens, qui n'ont pas été intégrés au reste du tableau neurologique pour 3 d'entre eux (origine urologique retenue). Chez le 4<sup>ème</sup> patient le diagnostic initialement suspecté était celui d'une AMS, ceci sera rediscuté plus loin.

9 patients (20%) présentaient des anomalies à l'examen général :

- 4 patients présentaient une perte de poids en rapport avec l'hypermétabolisme associé à la SLA (toute cause néoplasique ou infectieuse ayant été écartée par ailleurs). La perte de poids correspondait à une perte de 3,4% à 9,2% du poids initial, avec une rapidité allant de 2 mois à un an.
- Des pieds creux étaient retrouvés chez 4 patients. 2 d'entre eux ont bénéficié d'études génétiques qui sont revenues négatives (SMN1 et CMT pour l'un, SPG4 et SCA3 pour l'autre).
- Un patient âgé de 26 ans au diagnostic avait une gynécomastie. L'absence d'atteinte bulbaire, une prédominance distale du déficit et la présence d'un syndrome pyramidal ont été considérés comme non compatibles avec le diagnostic de maladie de Kennedy, et sa recherche génétique n'a pas été faite.

La valeur de l'IMC était disponible pour 31 patients, avec une valeur médiane de 24 (16-37). Ceci est représenté sur la **figure 8**.

**Figure 8 : Répartition des valeurs de l'IMC (31 patients)**



10 patients (32% des 31 patients, 23% de la population totale) étaient en surpoids et 3 (10% et 7%) en situation d'obésité au moment du diagnostic. Un seul patient présentait un IMC strictement inférieur à 18. Les 17 patients restant (39% et 55%) avaient un IMC considéré comme normal (compris entre 18 et 25).

## e. Données paracliniques

### i. ENMG

Tous les patients de l'étude ont bénéficié d'un ENMG dans le cadre du bilan diagnostique. Les données de celui-ci étaient disponibles pour 42 patients, avec une exhaustivité variable (examen récupéré dans son intégralité avec les tracés ou uniquement compte-rendu). Les **tableaux 2 et 3** présentent les résultats de cet examen.

**Tableau 2 : Résultats de l'étude en stimulo-détection**

n = 41	
<b>Etude en stimulo-détection normale</b>	<b>18 (43,9%)</b>
<b>Etude en stimulo-détection anormale</b>	<b>23 (56,1%)</b>
Atteinte motrice isolée	14 (34,1%)
<i>atteinte axonale</i>	11
<i>atteinte axonale et démyélinisante</i>	3
Atteinte axonale sensitive isolée	3 (7,3%)
Atteinte sensitivo-motrice	6 (14,6%)
<i>atteinte axonale</i>	4
<i>atteinte axonale et démyélinisante</i>	2

Les résultats de la stimulo-détection n'étaient pas connus pour un patient, aussi les pourcentages sont calculés par rapport à un effectif de 41 patients.

Chez 18 patients, l'étude en stimulo-détection était normale. Nous n'avons pas jugé utile pour notre étude de retenir que 6 de ces 18 patients avaient pour unique anomalie un canal carpien.

Chez 23 patients (56%), l'étude en stimulo-détection était anormale.

Une atteinte motrice isolée était retrouvée chez 14 d'entre eux. L'atteinte était axonale (diminution d'amplitude, avec possiblement ralentissement des VCM en rapport avec la perte axonale) dans 11 cas. Chez 3 patients cette perte axonale s'accompagnait d'anomalies démyélinisantes représentées par un allongement de la latence des ondes F.

Chez 3 patients une atteinte axonale sensitive isolée était retrouvée. Chez 6 autres patients existait une atteinte sensitivo-motrice, axonale dans 2/3 des cas, axonale et démyélinisante chez 2 patients.

Nous avons précédemment décrit des anomalies sensibles à l'examen clinique chez 4 patients. 3 de ces patients avaient des anomalies des conductions sensibles à l'ENMG associées (la dernière patiente présentant donc une atteinte subjective uniquement). Ainsi 22% des patients de notre cohorte présentaient des anomalies sensibles à l'ENMG, infra cliniques chez 6 d'entre eux (15% de la cohorte).

**Tableau 3 : Résultats de l'étude en détection**

<b>Enregistrement du muscle au repos</b>	<b>n = 38</b>
Absence d'activité de repos	8
Présence d'une activité de repos	30 (79%)
Type d'activité de repos enregistrée	
<i>fasciculations isolées</i>	1
<i>fibrillation/PLD isolés</i>	5
<i>association fibrillation/PLD et fasciculations</i>	24
<b>Enregistrement de l'activité volontaire</b>	<b>n = 42</b>
Absence de tracé neurogène	8
Présence de tracés neurogènes	34 (81%)
<b>Etude du muscle au repos et de l'activité volontaire</b>	<b>n = 38</b>
Association d'une activité de repos et de tracés neurogènes	29
Activité de repos sans tracé neurogène	1
Tracés neurogènes sans activité de repos associée	4
Tracés neurogènes mais activité de repos non documentée	4

Le **tableau 3** présente les résultats de l'étude en détection. L'étude du muscle au repos était renseignée pour 38 patients. Pour 4 patients il n'a été possible de documenter que l'activité volontaire.

Chez 81% des patients des PUM d'allure neurogène étaient mis en évidence dans au moins un muscle. A ces tracés neurogènes était associée le plus souvent une activité de repos, 4 patients seulement n'ayant aucune activité de repos associée.

Une activité de repos était présente chez 79% des patients, et chez un seul patient cette activité (qui consistait en des fibrillations ou des fasciculations isolées selon les muscles) était accompagnée de PUM de morphologie normale.

Dans la grande majorité des cas les activités de repos consistaient à la fois en des fasciculations ou de la fibrillation ou des potentiels lents de dénervation. Seule l'étude chez 6 patients a révélé un type d'activité isolé, soit des fasciculations isolées (un patient) ou des activités de dénervation isolées (5 patients).

ii. Imagerie cérébrale et médullaire

**Tableau 4 : Résultats des imageries cérébrales et médullaires**

<b>IRM cérébrale réalisée</b>	<b>n = 27 (61%)</b>
<b>IRM cérébrale normale</b>	<b>12 (44%)</b>
<b>Anomalies à l'IRM cérébrale</b>	<b>15 (56%)</b>
Hypersignaux des faisceaux corticospinaux	4
Atrophie cortico sous-corticale	3
Leucoencéphalopathie	5
Hypersignaux de la substance blanche aspécifiques	2
Autre	1
<b>IRM médullaire réalisée</b>	<b>n = 39 (89%)</b>
<b>IRM médullaire normale</b>	<b>22 (56%)</b>
<b>Anomalies à l'IRM médullaire</b>	<b>17 (44%)</b>
Arthrose sans atteinte médullaire	11
Myélopathie cervico-arthrosique	2
Canal cervical étroit et/ou canal lombaire étroit	3
Atteinte radiculaire	1

Une IRM cérébrale a été réalisée chez 61% des patients.

Un hyper signal des faisceaux cortico-spinaux était retrouvé sur 4 imageries cérébrales. Sur 3 examens était notée la présence d'une atrophie cortico sous-corticale. Pour 2 patients celle-ci était diffuse, elle prédominait au niveau temporal pour le 3<sup>ème</sup> patient. Chez 5 patients une leucoencéphalopathie a été mise en évidence, peu importante d'après les interprétations qui en ont été faites. Aucune lésion de leucoencéphalopathie sous tentorielle n'a été retrouvée. Chez un patient une lacune sylvienne était associée. 2 patients présentaient des hypersignaux de la substance blanche aspécifiques. Pour l'un d'eux ces hypersignaux ont d'abord été considérés comme d'origine inflammatoire, conduisant à un traitement d'épreuve par corticoïdes. Enfin chez un patient l'imagerie cérébrale a conduit à la découverte fortuite d'un adénome hypophysaire.

Une IRM cérébrale a été réalisée de manière certaine chez 3 des 5 patients ayant une symptomatologie initialement bulbaire. Pour une patiente le bilan diagnostique a été réalisé en dehors de Bordeaux et n'a pu être récupéré dans son intégralité, et pour le 5<sup>ème</sup> patient il n'est mentionné à aucun moment la réalisation d'une imagerie cérébrale.

Une IRM médullaire a été réalisée chez 89% des patients. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées étaient des lésions d'arthrose (le plus souvent cervicale) sans retentissement médullaire (11 patients, soit 65% des anomalies retrouvées).

2 patients présentaient à l'IRM médullaire une myélopathie cervico-arthrosique. La symptomatologie du 1<sup>er</sup> patient a débuté de manière asymétrique et distale au niveau des MS, avec 3 ans après atteinte des MI, sans atteinte bulbaire associée. Les ROT étaient conservés sans autre signe d'atteinte pyramidale. L'ENMG mettait en évidence des tracés neurogènes associés à des activités de repos aux 4 membres. Concernant le 2<sup>ème</sup> patient, une myélomalacie C5-C8 a été mise en évidence un an après l'installation d'un déficit moteur proximal et asymétrique des MS. Une chirurgie de décompression a été réalisée, n'ayant pas permis d'améliorer les symptômes. Devant une aggravation progressive du déficit, un nouveau bilan a été réalisé à la Pitié Salpêtrière, concluant à des séquelles chirurgicales. 5 ans après devant l'évolution du tableau (apparition d'une atteinte des MI, d'une atteinte respiratoire avec instauration d'une VNI), le diagnostic a été reconsidéré. L'IRM médullaire était inchangée, et l'ENMG compatible avec une SLA.

L'IRM médullaire d'un patient a mis en évidence une atteinte radiculaire, sous la forme d'un conflit C6 droit. Cette anomalie n'expliquait en rien le déficit présenté par le patient, qui concernait les MI de manière distale. Chez 3 patients un canal cervical et/ou lombaire étroit a été mis en évidence de manière fortuite, sans qu'il n'ait été envisagé de réaliser de geste chirurgical.

### iii. Autres examens réalisés

Les **tableaux 5 et 6** présentent les résultats des autres examens paracliniques qui ont été réalisés dans notre cohorte. Tous les patients n'ont pas bénéficié d'examens supplémentaires. Ainsi pour 7 patients nous n'avons pas été en mesure de savoir si la totalité du bilan biologique recommandé par l'EFNS avait été réalisé. 80% des patients ont bénéficié d'une ponction lombaire, 16% d'une biopsie musculaire ou neuromusculaire et 18% d'une recherche génétique.

**Tableau 5 : Autres examens réalisés dans le cadre du bilan diagnostique**

<b>Anomalies du LCR</b>	<b>12/35 (34%)</b>
hyperprotéinorachie	11
hyperprotéinorachie + synthèse intra-thécale	1
<b>Anomalies biologiques sanguines</b>	<b>12/37 (30%)</b>
augmentation des CPK	4
dysimmunité	4
augmentation des CPK + dysimmunité	2
plombémie augmentée	1
<b>Anomalies à la gazométrie artérielle</b>	<b>6/14 (43%)</b>
hypoxémie	5
hypercapnie	1
<b>Oxymétrie nocturne</b>	<b>2 (5%)</b>
désaturations nocturnes	2
<b>Réalisation de PEM</b>	<b>12 (27%)</b>
allongement des temps de conduction centraux	11
<b>Réalisation d'une biopsie musculaire ou neuromusculaire</b>	<b>7 (16%)</b>
"atrophie neurogène"	5
"neuropathie motrice pure"	1
"atteinte axonale subaigue importante, sans dépôts"	1
<b>Recherche génétique</b>	<b>8 (18%)</b>
maladie de Kennedy	6
maladie de Kennedy + amyotrophie spinale (SMN1) + CMT	1
SPG4 + SCA3 + TARDBP, FUS, SOD	1

Il a été mis en évidence chez 12 patients une hyperprotéinorachie. Cette élévation n'était pas majeure, les taux étant compris entre 0,50 g/L et 0,80 g/L. Aucun patient n'avait une protéinorachie excédant 1 g/L. Chez un patient une synthèse intra-thécale était associée.

Chez 6 patients une dysimmunité était mise en évidence :

- 2 patients avaient une recherche d'anticorps anti-gangliosides positive : anti-Gd1A à 120% pour l'un, anti-GM1 et anti-GM2 positifs (taux non retrouvé) pour l'autre. Pour le 1<sup>er</sup> patient cette anomalie biologique n'a pas remis en question le diagnostic de SLA (notamment du fait d'une atteinte du NMC et respiratoire). La 2<sup>ème</sup> patiente présentait quant à elle une atteinte spinale isolée du NMP. La positivité des antigangliosides a conduit à la réalisation de cures d'immunoglobulines, sans efficacité.

- Un diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren associé à la SLA a été posé chez un patient, sur la positivité du facteur rhumatoïde et la présence d'une sialadénite chronique stade III de Chisholm à la BGSA.
- Une immunoglobuline monoclonale IgM lambda a été mise en évidence chez le patient ayant l'ATCD de MGUS, avec un pic estimé à 6,7 g/L. Il n'y avait pas d'argument pour une hémopathie maligne sous-jacente (absence d'infiltration plasmocytaire à la biopsie ostéo-médullaire, absence de syndrome tumoral au PET-scanner). Chez ce patient on retrouvait également des anticorps anti-nucléaires positifs à 1/250 et des c-ANCA à 1/100.
- Chez 2 patients la dysimmunité n'était pas significative : anticorps anti-nucléaires positifs à 1/100 de manière isolée pour l'un, discrète positivité des anticorps anti-thyroïdiens (anti-TG et anti-TPO) sans anomalie de la TSH pour l'autre.

Un patient ancien électricien avait une plombémie modérément élevée (132 mcg/L pour une normale inférieure à 90 mcg/L), mais avec plomburie négative. Le diagnostic de neuropathie par intoxication au plomb n'a pas été envisagé, ce taux étant peu élevé et le patient ne présentant pas un examen clinique compatible (topographie du déficit, association à un syndrome pyramidal, évolution clinique).

Concernant l'élévation des CPK, celle-ci n'a jamais excédé 5 fois la normale. Chez 2 patients cette anomalie biologique a orienté le reste du bilan, avec réalisation d'une biopsie musculaire dans l'hypothèse d'une myosite à inclusions.

2 patients ont bénéficié d'un enregistrement de l'oxymétrie nocturne. Cet examen était pathologique dans les 2 cas. Une VNI a été instaurée dans les suites chez l'un des 2 patients, le second ayant refusé ce traitement.

Des PEM ont été réalisés chez 12 patients, pathologiques chez 11 d'entre eux avec allongement des temps de conduction centraux. Les PEM normaux ont été réalisés 2 ans avant le diagnostic chez un patient qui ne présentait alors que des crampes associées à un déficit des MI, le reste du bilan paraclinique (ENMG, IRM médullaire, biologie) étant normal par ailleurs. Le diagnostic a donc été posé 2 ans plus tard, avec alors un syndrome tétraparalytique, et des examens clinique et ENMG faisant poser le diagnostic de SLA certaine selon les critères Awaji.

7 patients ont bénéficié de la réalisation d'une biopsie neuromusculaire ou musculaire :

- 1 patient dans le cadre de la découverte du syndrome de Gougerot-Sjögren (BNM)
- 2 patients avec élévation des CPK et doute initial sur une myosite à inclusions
- 1 biopsie musculaire réalisée car la symptomatologie initiale chez un patient était dominée par des myalgies

- Pour 1 BNM et 2 biopsies musculaires, il ne nous a pas été possible de connaître leur indication exacte (examens réalisés dans d'autres centres que Bordeaux)

Une ou plusieurs recherches génétiques ont été réalisées chez 8 patients :

- Chez 7 d'entre eux celle-ci s'est faite dans le cadre d'une suspicion de maladie de Kennedy. Les 7 patients étaient tous des hommes âgés de 47 à 68 ans, sans ATCD familial. Aucun n'avait de gynécomastie. Un patient avait une atteinte bulbaire, représentée par une dysarthrie isolée, à laquelle s'associait un déficit moteur proximal. Les autres patients présentaient un déficit distal (n=3) ou proximo-distal (n=3). Le déficit prédominait aux MS pour 3 patients, aux MI pour 4 patients. 3 patients avaient des ROT vifs ou conservés dans des territoires amyotrophiés. 4 patients avaient une atteinte axonale sensitive à l'ENMG. Chez l'un des 7 patients la recherche d'une mutation du gène SMN1 a également été réalisée afin d'écartier une possible amyotrophie spinale.
- Un des patients de notre cohorte, sans ATCD familial particulier, a présenté à 48 ans un syndrome tétrapyrimal associé à des troubles de la marche. Une 1<sup>ère</sup> recherche génétique a permis d'écartier une paraplégie spastique type SPG4. L'apparition dans un second temps d'une dysarthrie initialement étiquetée d'origine cérébelleuse a fait élargir les recherches génétiques, et une atrophie spino-cérébelleuse de type 3 a été écartée. Dans un dernier temps les recherches génétiques ont été complétées par la recherche des mutations TARDBP, FUS et SOD. Toutes ces recherches sont revenues négatives.

**Tableau 6 : Suite des autres examens réalisés**

<b>Réalisation de PEV ou PES</b>	<b>6 (14%)</b>
PES normaux	4
PES anormaux	1
PEV anormaux	1
<b>Autres examens réalisés</b>	<b>9 (21%)</b>
TDM-TAP	4
TDM-TAP + PET-TDM	1
scintigraphie cérébrale HMPAO	1
Dat-scan	1
IRM plexique	1
sacco-radiculographie	1

Le patient chez qui les PES étaient anormaux avait à l'ENMG une atteinte axonale de tous les potentiels sensitifs.

L'indication de la réalisation de PEV a été posée chez un patient présentant un déficit du MIG associé à des paresthésies douloureuses pour lequel une pathologie inflammatoire était évoquée. L'ENMG et les IRM cérébrale et médullaire étaient normaux. Après la mise en évidence d'une synthèse intrathécale, un traitement d'épreuve par corticothérapie en intraveineux a été tenté. L'échec de traitement, associé à l'évolution clinique avec apparition d'une amyotrophie quadricipitale et ROT conservés a fait poser le diagnostic de SLA. L'EMG a été contrôlé un an plus tard, retrouvant des activités de repos dans le MIG avec tracés neurogènes associés.

Un patient présentait initialement un syndrome bulbaire, associé à une poursuite oculaire saccadée et des troubles génito-sphinctériens, avec un doute sur la présence d'un syndrome extrapyramidal. Dans le cadre d'une suspicion d'AMS, un Dat-Scan a été réalisé. La normalité de celui-ci, l'absence de réponse à la dopa-thérapie, et surtout l'évolutivité de l'atteinte motrice avec l'apparition de fasciculations linguales ont fait redresser le diagnostic.

Le patient chez qui le diagnostic de MGUS a été posé a bénéficié d'un TDM-TAP retrouvant quelques adénopathies non spécifiques et infra-centimétriques, ne fixant pas au PET-TDM.

Chez un autre patient l'hypothèse diagnostique initiale d'une NMMBC ne répondant pas aux perfusions d'immunoglobulines a mené à la réalisation d'une IRM du plexus brachial. Il n'y avait pas d'hypersignal T2 inflammatoire pouvant étayer ce diagnostic.

La sacco-radiculographie a été réalisée pour explorer des troubles de la marche chez une patiente dont l'ENMG révélait une souffrance multi radiculaire des MI. Cet examen s'est révélé être normal.

Comme attendu, le diagnostic de SLA était posé de manière significativement plus tardive en cas de doute diagnostique initial, avec une médiane de latence diagnostique de 29,5 mois (8-222) versus 10,5 mois (3-62) ( $p < 0,01$ ). De même, si un traitement d'épreuve était proposé la latence diagnostique était allongée de 22 mois : 33,0 mois (8-222) versus 11,5 mois (3-62),  $p < 0,01$ .

## f. Classification diagnostique

Après avoir recueilli les données de l'examen clinique et de l'ENMG, nous avons été en mesure d'établir a posteriori le degré de certitude diagnostique selon les critères Awaji et EER chez 43 patients. Les résultats sont présentés pour l'ensemble de la population (**figure 9a**), puis selon la présence (**figure 9b**) ou l'absence (**figure 9c**) d'une atteinte bulbaire.

**Figure 9a : Classification diagnostique des patients de l'ensemble de la cohorte**

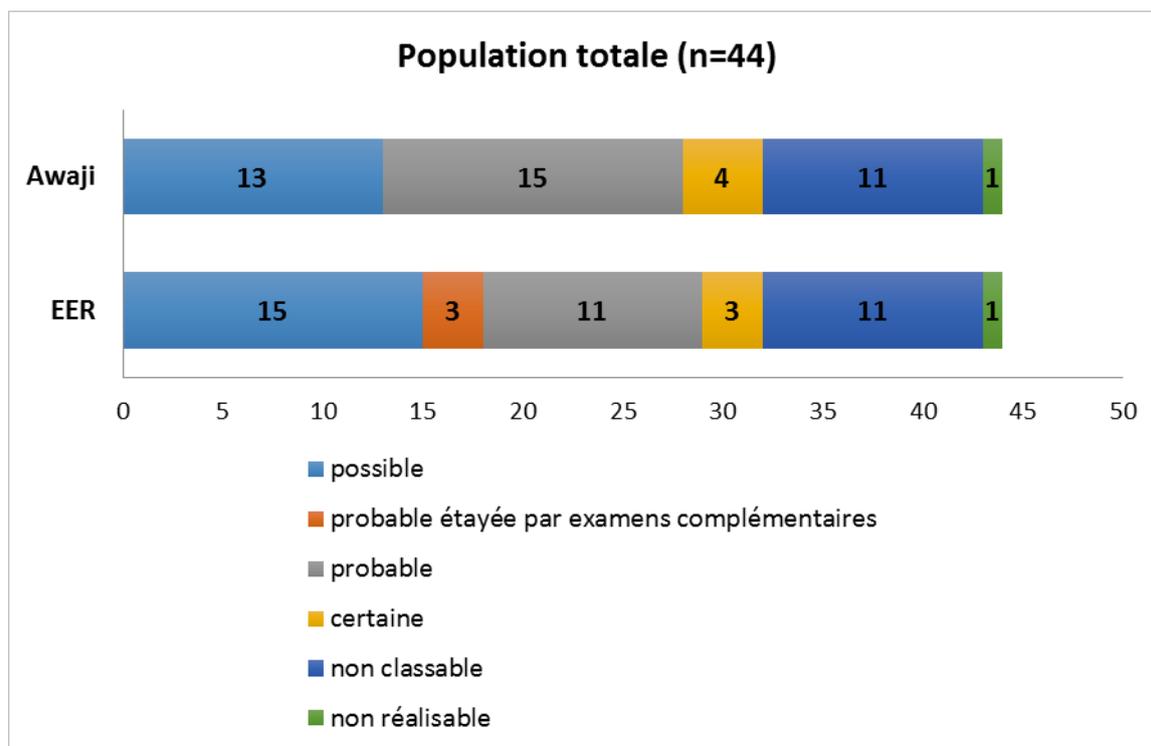


Figure 9b : Classification diagnostique des patients ayant une atteinte bulbaire

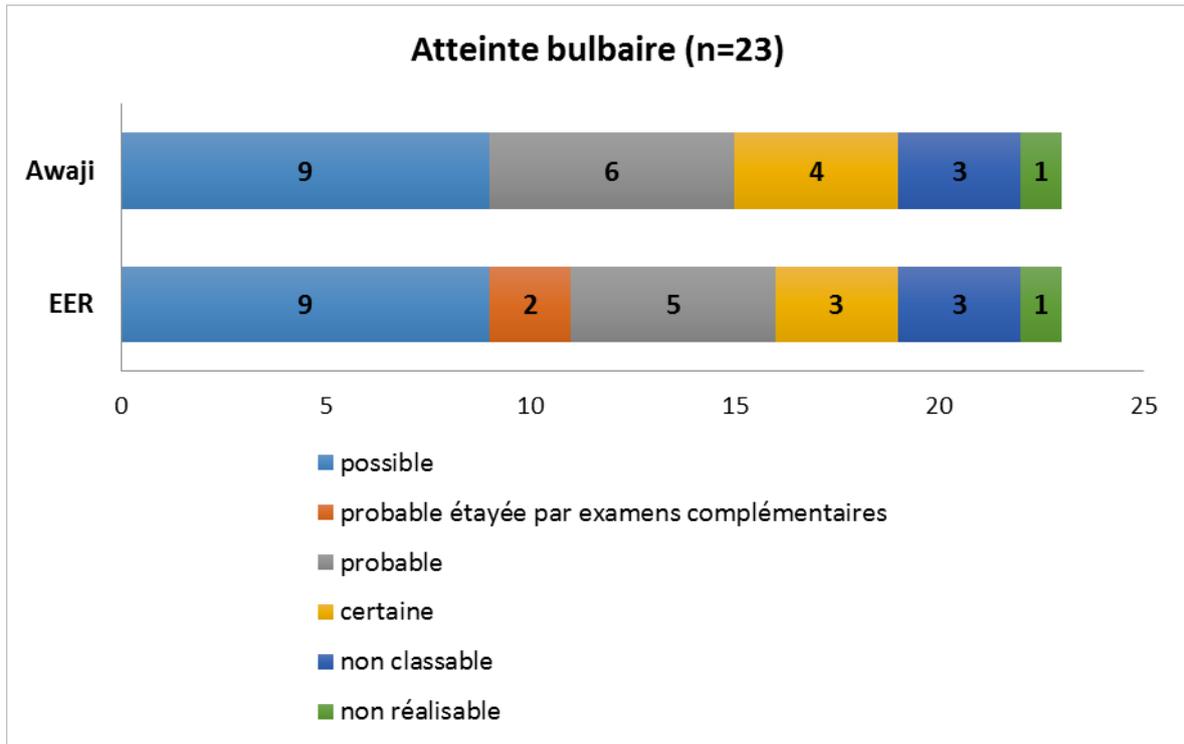
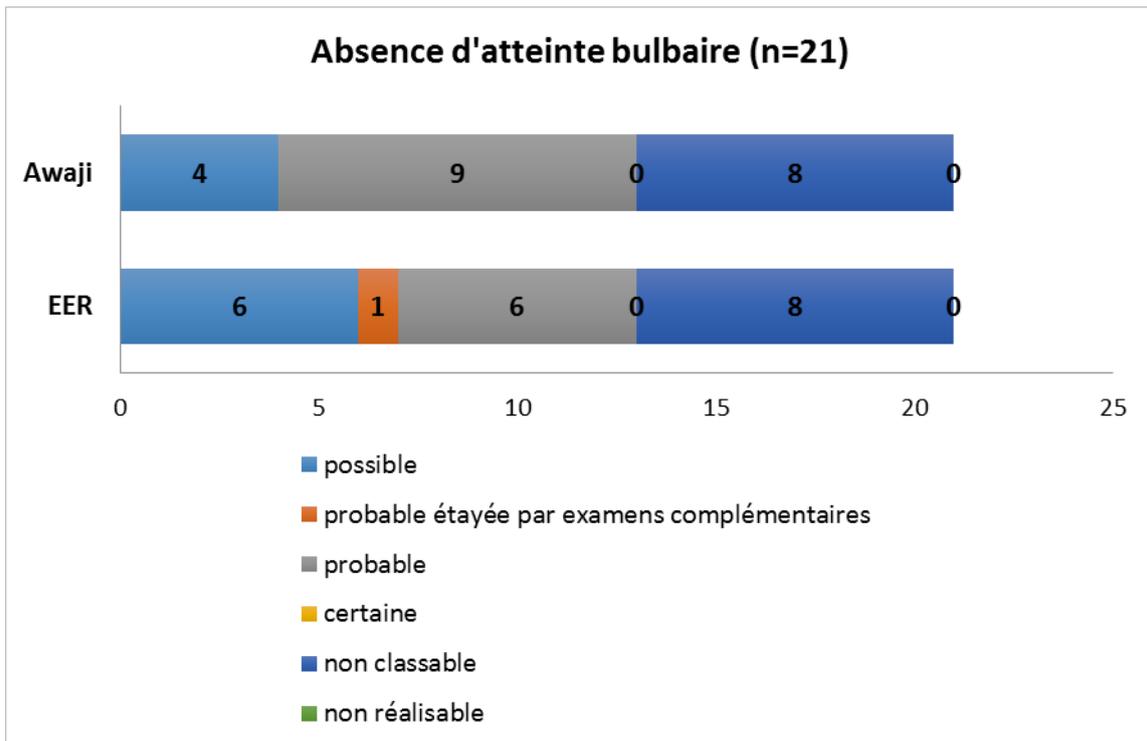


Figure 9c : Classification diagnostique des patients n'ayant pas d'atteinte bulbaire



La catégorie « non classable » regroupait les patients auxquels il n'était pas possible d'attribuer un degré de certitude diagnostique comme défini dans les critères Awaji et EER. Ces patients ne présentaient qu'une atteinte isolée du NMP pour 10 d'entre eux (correspondant à la catégorie « SLA possible » des 1ers critères El Escorial de 1994), et le 11<sup>ème</sup> patient ne présentait qu'une atteinte bulbaire.

La sensibilité des critères diagnostiques EER et Awaji a ensuite été calculée. Pour cela nous avons considéré les catégories SLA « probable », « probable étayée par des examens complémentaires » et « certaine » comme permettant d'affirmer le diagnostic (test positif). Ce choix a été réalisé en adéquation avec ce qui apparait dans la littérature, ces catégories diagnostiques permettant en effet aux patients d'être inclus dans les protocoles d'essais thérapeutiques.

Ce calcul de sensibilité a été réalisé pour l'ensemble de la population, puis en séparant les patients avec et sans atteinte bulbaire au diagnostic.

L'application des critères Awaji à notre population permettait d'obtenir une sensibilité de 43%, que ce soit en prenant l'ensemble de la population ou les sous-groupes de patients avec et sans atteinte bulbaire.

Concernant la sensibilité des critères EER, celle-ci était la plus élevée dans le sous-groupe de patients avec atteinte bulbaire (43%), avec un gain de 10% par rapport à celle du sous-groupe sans atteinte bulbaire (33%). Pour l'ensemble de la population la sensibilité de ces critères était de 39%.

Ainsi aucun gain majeur de sensibilité n'apparaissait en appliquant les critères diagnostiques Awaji à notre population par rapport aux critères EER ( $p=0,16$  pour la comparaison sur la population totale). Ceci est résumé dans le **tableau 7**.

**Tableau 7 : Sensibilité des critères diagnostiques**

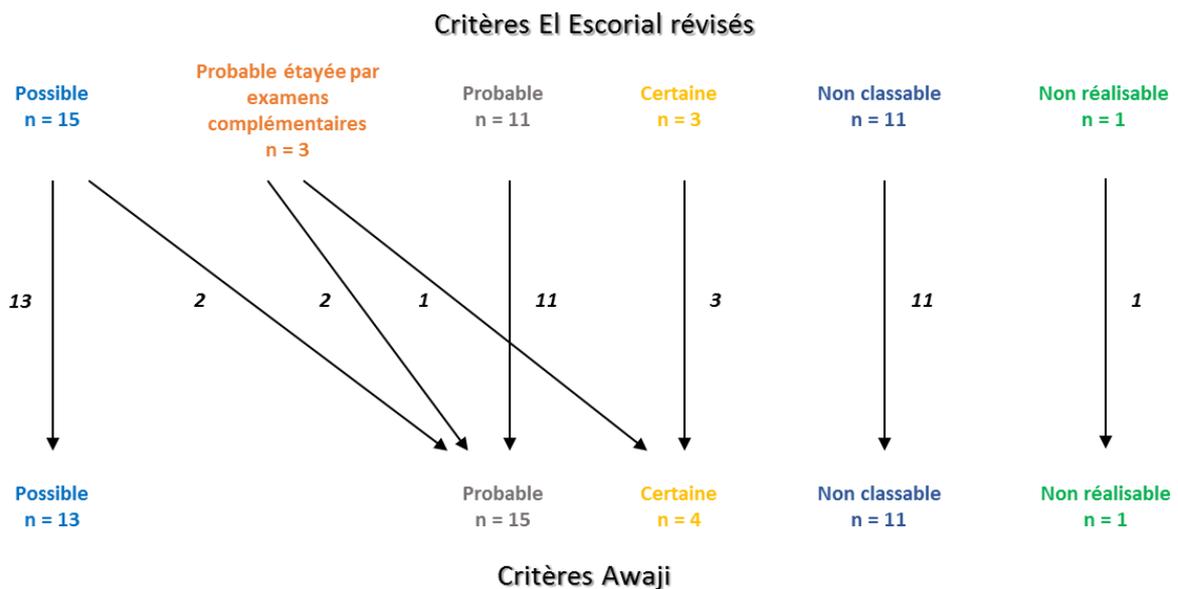
	Classification EER				Classification Awaji		
	probable étayée par examens complémentaires	probable	certaine	sensibilité	probable	certaine	sensibilité
population totale (n=44)	3	11	3	39%	15	4	43%
atteinte bulbaire (n=23)	2	5	3	43%	6	4	43%
absence d'atteinte bulbaire (n=21)	1	6	0	33%	9	0	43%

La **figure 10** schématise l'évolution de la certitude diagnostique en appliquant la classification Awaji à l'ensemble de notre population. Les mouvements des patients sont représentés par une flèche allant de la certitude diagnostique selon les critères EER (haut du schéma) à la certitude selon les critères Awaji (bas du schéma). Cette figure permet de voir qu'en appliquant ces derniers, 5 patients (11%) ont été « up-gradés » :

- 2 patients passant d'une SLA possible à probable : l'un grâce à l'équivalence entre ENMG et atteinte du NMP clinique, l'autre du fait de fasciculations associées à des tracés neurogènes, sans fibrillation ou PLD associés.
- 2 patients d'une SLA probable étayée par examens complémentaires à probable, grâce à l'équivalence entre ENMG et atteinte clinique.
- 1 patiente passant d'une SLA probable étayée par examens complémentaires à SLA certaine grâce à l'équivalence entre ENMG et atteinte clinique.

Pour aucun patient le degré de certitude diagnostique était supérieur en appliquant les critères EER.

**Figure 10 : Evolution de la certitude diagnostique à l'application des critères Awaji (ensemble de la population)**



## B. Evolution de la cohorte

### a. Propagation du déficit moteur

#### i. Au diagnostic

**Tableau 8 : Evolution du déficit moteur au diagnostic**

	<b>n = 44 (%)</b>
Proximal même membre	13 (29,5)
Distal même membre	3 (6,82)
Membre homolatéral	13 (29,6)
Bilatéralisation des troubles	14 (31,8)
Atteinte bulbaire	17 (38,6)
Atteinte respiratoire	7 (15,9)
Autre	12 (27,3)
Non documenté	4 (9,1)

Le **tableau 8** présente l'évolution du déficit moteur entre l'apparition de celui-ci et l'examen neurologique au diagnostic.

Les patterns d'évolution du déficit les plus fréquemment retrouvés étaient par fréquence décroissante : l'atteinte bulbaire (38,6%), la bilatéralisation du déficit (31,8%), l'atteinte du membre homolatéral (29,6%), l'atteinte du même membre en proximal (29,5%). Plusieurs patients présentaient des patterns combinés, par exemple une bilatéralisation du déficit en même temps qu'une atteinte bulbaire. La faible proportion de patients ayant un déficit s'étendant en distalité s'explique par le fait que la majorité d'entre eux avaient une symptomatologie initialement distale (cf **figure 2**).

12 patients présentaient un pattern d'évolution du déficit classé « autre » :

- 2 patients ne présentaient initialement pas de déficit moteur, celui-ci s'est installé entre le début de la symptomatologie et le diagnostic
- Un patient avec atteinte axiale initiale a installé secondairement une atteinte respiratoire
- 4 patients avaient un déficit restant stable et limité à la région de départ
- 5 patients avaient un début bulbaire

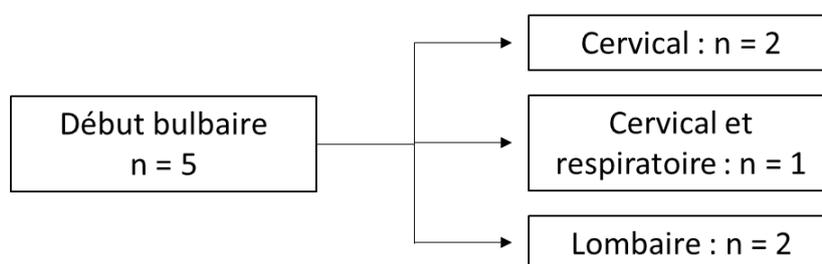
Concernant les 5 patients ayant un début bulbaire :

- 4 patients avaient un déficit s'étant étendu à une autre région au moment du diagnostic : 3 à la région cervicale (dont un avec atteinte respiratoire associée) et un à la région lombaire
- Pour un patient le déficit restait toujours limité à la sphère bulbaire au moment du diagnostic

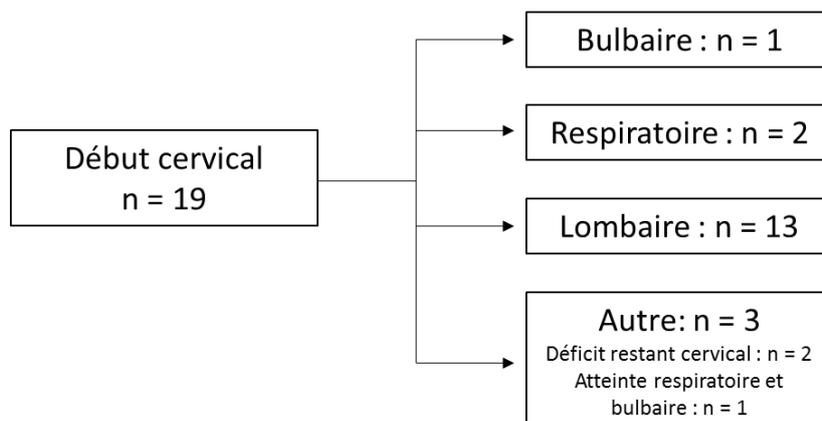
ii. 2<sup>ème</sup> région atteinte

Nous avons étudié la propagation du déficit moteur à une 2<sup>ème</sup> région selon la région de départ, en nous basant sur les examens cliniques réalisés au cours du suivi. Pour certains patients 2 régions étaient atteintes au diagnostic : nous avons défini la 1<sup>ère</sup> région comme étant celle rapportée à l'anamnèse ou par des examens cliniques antérieurs au diagnostic. De même le caractère proximal ou distal de l'atteinte n'a pu être renseigné de façon exhaustive. Pour 2 patients de la cohorte il n'a pas été possible de définir le pattern de propagation du déficit moteur.

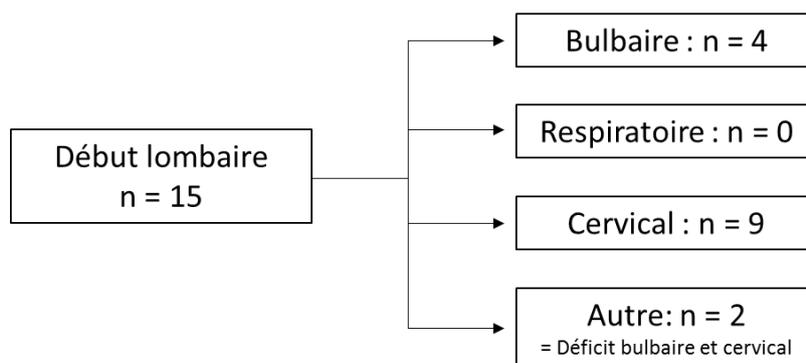
**Figure 11a : Propagation du déficit en cas de début bulbaire**



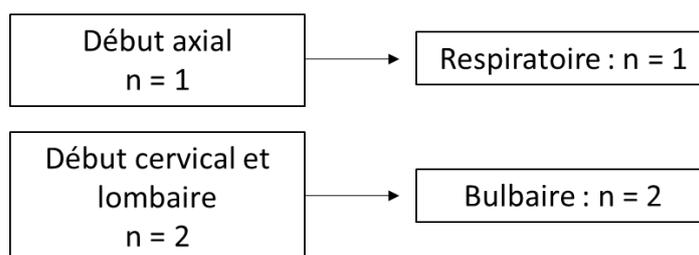
**Figure 11b : Propagation du déficit en cas de début cervical**



**Figure 11c : Propagation du déficit en cas de début lombaire**



**Figure 11d : Propagation du déficit en cas de début autre**



On remarque de l'analyse des 4 figures présentées ci-dessus que l'atteinte ne s'est pas propagée de manière contiguë pour certains patients. Ainsi pour 2 des 5 patients présentant une forme bulbaire la 2<sup>ème</sup> région atteinte était la région lombaire, sans passer par la région cervicale (**figure 11a**). De la même façon, la 2<sup>ème</sup> région atteinte était la région bulbaire pour 4 des 15 patients à début lombaire (**figure 11c**), alors que seulement un patient sur 19 avait un déficit s'étant propagé de la région cervicale à bulbaire (**figure 11b**).

## b. Etapes évolutives

**Tableau 9 : Principales étapes clés et délais de survenue**

Etape évolutive	Nombre de patients	Délai de survenue par rapport au début de la symptomatologie	Délai de survenue par rapport au diagnostic (mois)
<b>Perte de la marche</b>	25 (57%)	42 (0-265)	28 (0-92)
<b>Apparition d'une symptomatologie bulbaire</b>	12 (27%)	38 (13-83)	16 (2-46)
<b>Pose d'une gastrostomie</b>	10 (23%)	60 (30-214)	49,5 (18-178)
<b>Mise en place d'une VNI</b>	13 (30%)	56 (0-174)	26 (0-136)
<b>Trachéotomie</b>	6 (14%)	62 (30-89)	54 (23-83)
<b>Décès</b>	10 (23%)	78,5 (70-142)	64 (27-127)

Plusieurs patients ont été perdus de vue durant le suivi. Nous avons contacté par téléphone lorsque cela était possible l'entourage médical ou paramédical de ces patients afin de renseigner les items présentés dans le **tableau 9**. Malgré cela le nombre de données manquantes concernait 2 à 4 patients selon les items.

27 patients (61%) étaient toujours suivis au centre de référence de Bordeaux en 2013.

### i. Perte de la marche

57% des patients avaient perdu la marche à la fin de notre étude. Une patiente avait au diagnostic une paraparésie sévère la confinant au fauteuil. Pour les autres patients la perte de la marche s'est faite pendant le suivi, avec pour délais les plus précoces 16 mois après le début de la symptomatologie, et 4 mois après le diagnostic.

### ii. Apparition d'une symptomatologie bulbaire

Pour 12 patients une symptomatologie bulbaire est apparue durant l'évolution de leur maladie. Ainsi en fin d'étude 35 patients (soit 80% de notre cohorte) avaient une atteinte bulbaire.

### iii. Mise en place d'une technique de suppléance

23% des patients ont bénéficié de la mise en place d'une gastrostomie, et 30% d'une VNI. La mise en place de ces techniques de suppléance s'est faite en moyenne 60 et 56 mois après le début des symptômes respectivement, soit après environ 5 ans d'évolution.

3 des 5 patients à début bulbaire ont bénéficié de la pose d'une gastrostomie, avec un délai par rapport au début de la maladie de 53, 56 et 214 mois respectivement. Une VNI n'a été instaurée que chez un patient, un mois avant la pose de gastrostomie (à 56 mois du début de la maladie). Néanmoins elle avait été proposée un an auparavant, avec un refus de la part du patient. Un patient a été perdu de vue après la pose de la gastrostomie, aussi il ne nous a pas été possible de savoir si une VNI avait été posée par la suite. Des 4 patients pour qui l'information était disponible, aucun n'avait subi de trachéotomie, et un seul était décédé 6 ans et demi après le début de la maladie.

3 patients ont refusé la mise en place d'une gastrostomie, 2 ont refusé la mise en place d'une VNI, une patiente a refusé les 2 procédures.

Des 6 patients trachéotomisés, 4 ont, dans un premier temps, bénéficié de la mise en place d'une VNI. Un des 6 patients trachéotomisés est décédé, 3 ans après la réalisation de ce geste.

#### iv. Survie

La médiane de survie était de 82 mois (60-279). Ce chiffre a été calculé à partir de données disponibles pour 41 patients. La médiane de la durée de suivi dans le centre était de 50,5 mois (0-178), soit 4,2 années. 6 patients (14%) étaient toujours en vie et avec une maladie évoluant depuis plus de 10 ans.

10 patients (23% de la population) sont décédés durant la période de l'étude. En comparant les taux de décès en fonction des tranches d'âge comme définies sur la **figure 1**, aucune influence de l'âge sur la survie n'a été mise en évidence.

L'atteinte bulbaire n'était pas un facteur pronostique dans notre étude, 27% des patients ayant une atteinte bulbaire étant décédés, versus 21% (non significatif). Concernant l'influence du sexe, 45% des patientes sont décédées, versus 17% des patients. Cette différence était proche de la significativité ( $p=0,057$ ). Aucun lien significatif n'a pu être mis en évidence entre survie et latence diagnostique d'une part, et survie et âge au diagnostic d'autre part.

#### c. Apparition de signes extra-moteurs

Chez 3 patients il a été noté durant le suivi l'apparition de signes d'atteinte frontale associée au phénotype moteur. La présence d'une atteinte bulbaire n'a pas permis la réalisation d'un bilan neuropsychologique chez ces patients, qui aurait pu établir un cadre diagnostique (DFT, ALSbi ou ALSci).

Il n'a pas été noté l'apparition d'autres signes cliniques extra-moteurs durant le suivi de notre population.

### C. Analyse en sous-groupes selon le phénotype

Au total, au sein de notre population de 44 patients, 3 phénotypes ont pu être dégagés :

- Un phénotype « SLA centrale », avec atteinte prédominante du NMC. Celui-ci concernait 9 patients.

4 patients présentaient au diagnostic une atteinte clinique du NMP associée, mais au second plan (comme défini par les critères diagnostiques de SLA centrale, cf. 1<sup>ère</sup> partie). 5 patients ne présentaient au diagnostic qu'une atteinte clinique isolée du NMC.

La réalisation de PEM a étayé l'atteinte du NMC chez 4 patients (2 avec atteinte clinique isolée du NMC, 2 avec atteinte du NMC et du NMP). 2 des 5 IRM cérébrales réalisées mettaient en évidence un hypersignal des faisceaux cortico-spinaux.

Aucun de ces 9 patients ne remplissait les critères diagnostiques de SLP.

- Un phénotype « NMP prédominant », correspondant aux patients n'ayant au diagnostic qu'une atteinte clinique et électrique isolée du NMP. Celui-ci concernait 10 patients.

Pour les 3 patients chez qui des PEM ont été réalisés, ceux-ci ont mis en évidence un allongement des temps de conduction centraux. 2 patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale, ne mettant pas en évidence d'hypersignal des faisceaux cortico-spinaux.

2 patients présentaient un phénotype clinique remplissant les critères diagnostiques de « flail-leg ». En effet leur symptomatologie a débuté par une atteinte du NMP distale des MI, restant limitée à cette région pendant plus d'un an.

Les 8 autres patients présentaient donc une forme d'AMP.

- Un phénotype « SLA classique », correspondant aux 25 patients restants.

Nous avons cherché à savoir si des différences existaient entre ces 3 groupes, en termes de caractéristiques démographiques, de caractéristiques cliniques au diagnostic, de classification diagnostique ou de profil évolutif. Tous ces éléments sont représentés dans le **tableau 10**.

Concernant les caractéristiques démographiques, il n'y avait pas de différence en termes de sex-ratio entre les 3 groupes. En revanche les patients avec une SLA classique étaient significativement plus jeunes au début des symptômes (médiane 48 ans (25-73) versus 60 ans (48-74),  $p < 0,01$ ) et au diagnostic (médiane 52 ans (26-74) versus 66 ans (49-77),  $p < 0,01$ ) en les comparant aux patients des 2 autres groupes réunis. Cette différence restait significative en effectuant les comparaisons entre « SLA classique » et « SLA centrale », puis « SLA classique » et « NMP prédominant ».

Les patients avec une atteinte prédominante du NMP étaient ceux ayant la latence diagnostique la plus longue. La médiane de celle-ci était significativement plus allongée pour ce groupe en la comparant à celle des SLA classiques : 40 mois (8-222) versus 12 mois (3-81),  $p=0,03$ . En revanche, même si les patients présentant une SLA centrale avaient eux aussi une latence plus allongée (29 mois (5-42)) que celle des SLA classiques, cette différence n'était pas significative ( $p=0,53$ ).

Concernant les caractéristiques cliniques, les patients présentant une SLA centrale avaient presque tous (8 patients sur 9) une atteinte bulbaire au diagnostic. Le 9<sup>ème</sup> patient a développé une atteinte bulbaire durant l'évolution de sa maladie, faisant du groupe « SLA centrale » le seul groupe avec 100% d'atteinte bulbaire en fin d'étude. En comparaison, seuls 2 patients sur 10 du groupe « NMP prédominant » avaient une symptomatologie bulbaire au diagnostic, et un seul patient supplémentaire était concerné durant le suivi. Ainsi alors qu'aucune indication de gastrostomie n'a été posée dans le groupe « NMP prédominant », chez 4 patients présentant une SLA centrale celle-ci a été proposée (un patient l'ayant refusée).

En ce qui concerne la survie, celle-ci n'était pas différente selon le phénotype, avec des médianes estimées à 78 mois (60-279) pour les SLA centrales, 94 mois (65-275) pour les atteintes prédominantes du NMP, et 79 mois (61-179) pour les SLA classiques. Même si ce chiffre était plus élevé pour le 2<sup>ème</sup> groupe, la comparaison avec chacun des 2 autres de manière séparée ou sous la forme d'un seul groupe était non significative.

**Tableau 10 : Comparaison des 3 populations selon le phénotype**

	SLA centrale n = 9	Atteinte NMP prédominante n = 10	SLA classique n = 25
<i><b>Caractéristiques démographiques</b></i>			
Hommes (%)	6 (67)	8 (80)	18 (72)
Age au début des symptômes (années)	60 (48-74)	58 (49-68)	48 (25-73)
Latence diagnostique (mois)	29 (5-42)	40 (8-222)	12 (3-81)
Age au diagnostic (années)	61 (49-77)	67 (51-71)	52 (26-74)
<i><b>Caractéristiques cliniques au diagnostic</b></i>			
Atteinte bulbaire	8	2	13
Atteinte respiratoire	2	1	4
Atteinte prédominante MS	3	5	15
Atteinte prédominante MI	4	4	5
<i><b>Profil évolutif</b></i>			
<b>Perte de la marche</b>	5	3	17
Délai par rapport au début des symptômes (mois)	35 (16-57)	97 (34-265)	46 (0-130)
<b>Apparition de troubles bulbaires</b>	1	1	10
Délai par rapport au début des symptômes (mois)	66	83	34 (13-83)
<b>Indication d'une gastrostomie</b>	4	0	10
Gastrostomie posée	3	0	7
Délai par rapport au début des symptômes (mois)	57 (56-214)		63 (30-89)
<b>Indication d'une VNI</b>	2	3	11
VNI posée	1	3	9
Délai par rapport au début des symptômes (mois)	56	65 (64-97)	37 (0-174)
<b>Trachéotomie</b>	0	0	6
Délai par rapport au début des symptômes (mois)			62 (30-89)
<b>Décès</b>	1	1	8
Délai par rapport au début des symptômes (mois)	78	89	76 (70-142)
Survie par rapport au début des symptômes	78 (60-279)	94 (65-275)	79 (61-179)

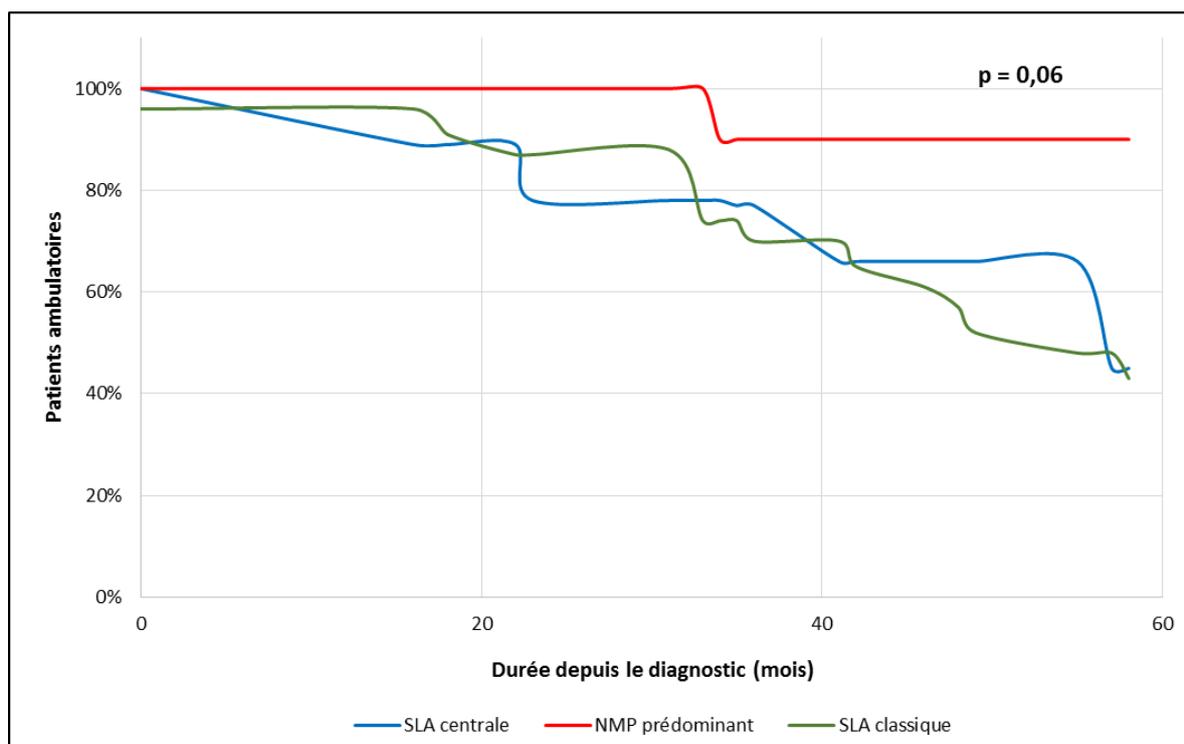
La **figure 12** représente le pourcentage de patients ayant perdu la marche au cours de l'évolution de leur maladie, selon le phénotype moteur.

Une patiente ayant une SLA classique avait perdu la marche au diagnostic. 16 autres patients de ce groupe étaient concernés par cette étape durant l'évolution de leur maladie. Pour 2 patients de ce groupe cette donnée était manquante. Ainsi au total 74% des patients pour qui nous avons l'information avaient perdu la marche dans ce groupe, avec une médiane de 46 mois.

5 patients (55%) du groupe SLA centrale et 3 patients (30%) ayant une atteinte prédominante du NMP ont perdu la marche, avec des médianes à 35 mois (16-57) et 97 mois (34-265) respectivement.

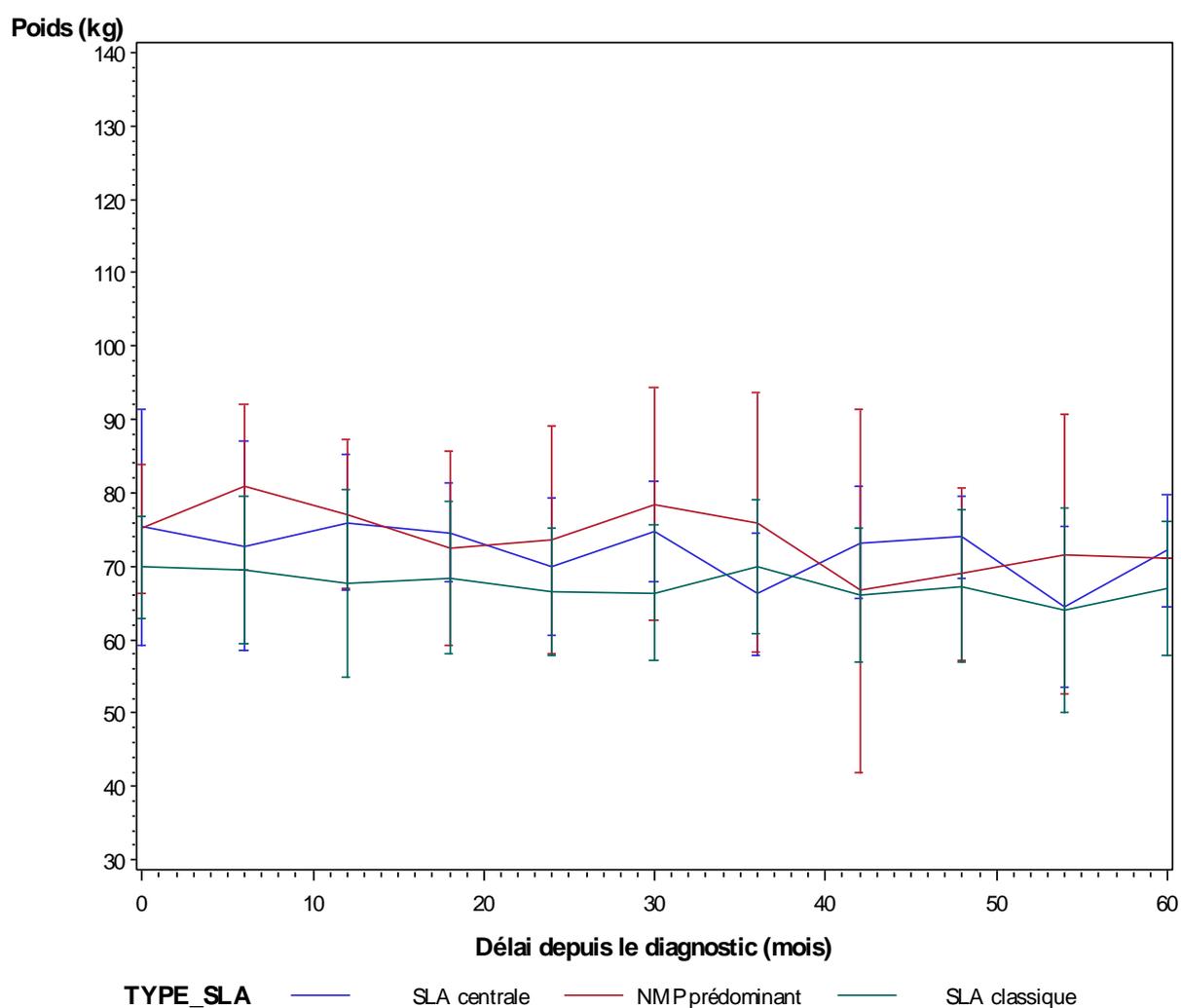
Une comparaison a été effectuée sur les données disponibles jusqu'à 60 mois de suivi au sein de chaque groupe. Cette limite a été définie afin de s'assurer de la représentativité des données recueillies (durées de suivi ultérieur inégales, faible effectif restant dans chaque groupe). L'analyse a porté sur 41 patients, l'information étant manquante à 60 mois pour 3 patients (1 NMP prédominant et 2 SLA classiques). A 60 mois, la perte de la marche concernait 55,6% des SLA centrales, 11,1% du groupe NMP prédominant, et 56,5% du groupe SLA classique. Cette comparaison était proche de la significativité ( $p=0,06$ ), mais réalisée sur de petits échantillons.

**Figure 12 : Perte de la marche selon le phénotype**



La **figure 13** représente l'évolution du poids au cours du suivi selon le phénotype, moyennée et présentée avec les intervalles de confiance pour chaque groupe. Le temps  $t_0$  correspond au diagnostic. Pour les patients ayant bénéficié de la pose d'une gastrostomie seuls les poids antérieurs à cette pose ont été pris en compte. En effet le but était d'étudier l'évolution naturelle du poids, en s'affranchissant du biais lié à la présence d'une technique de suppléance. De plus, nous avons choisi d'analyser les données sur 60 mois de suivi, afin de s'assurer de la représentativité de la courbe et de ne pas présenter des données faussées par la baisse d'effectifs due aux patients décédés, gastrostomisés ou perdus de vue.

**Figure 13 : Evolution du poids selon le phénotype**



On observe que quel que soit le phénotype, la valeur moyennée du poids restait stable sur 5 ans. Aucun groupe ne semblait concerné par une perte significative de poids. Ceci est confirmé par la modélisation réalisée pour chaque phénotype, présentée en **tableau 11**.

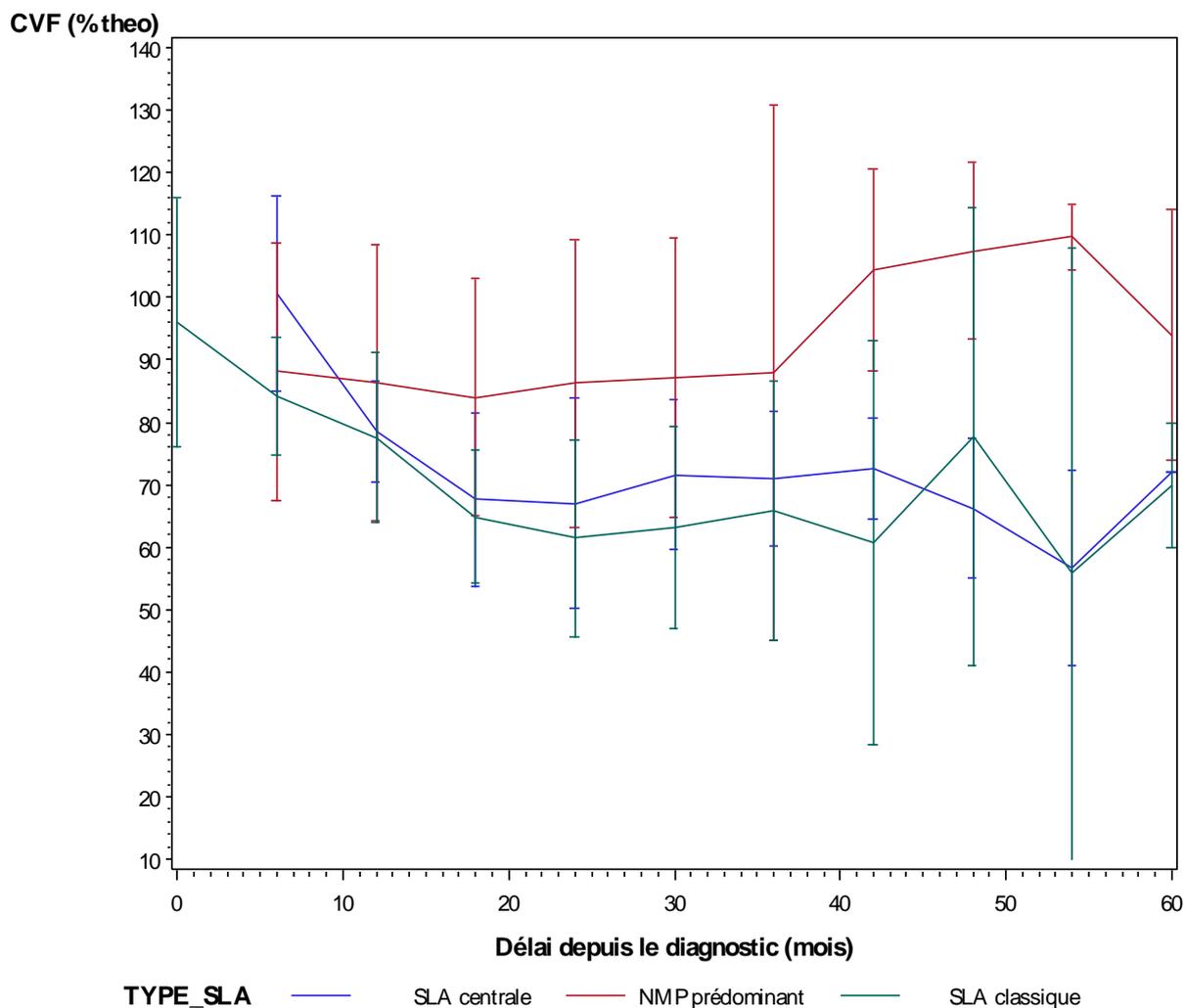
**Tableau 11 : Valeurs des pentes du poids selon le phénotype**

Phénotype	Valeur de la pente	IC 95%		p
SLA classique	-0,08	-0,21	0,04	0,19
SLA centrale	-0,09	-0,27	0,09	0,34
NMP prédominant	0,03	-0,15	0,22	0,72

Pour chaque phénotype la valeur de la pente d'évolution du poids a été estimée, et est représentée avec l'intervalle de confiance correspondant. Chaque pente a été comparée à une pente égale à 0, avec un degré de significativité associé. On constate donc que pour chaque groupe la valeur de la pente est proche de 0, aucune ne différant significativement d'une pente à valeur nulle.

La **figure 14** représente l'évolution de la CVF au cours du suivi selon le phénotype, moyennée et présentée avec les intervalles de confiance pour chaque groupe. Ici également le  $t_0$  correspond au diagnostic. Pour les patients ayant bénéficié de la pose d'une VNI seuls les valeurs antérieures à cette pose ont été prises en compte, ce pour la même raison que pour les valeurs du poids. Dans le même souci de représentativité, les données ont été présentées sur 60 mois de suivi.

**Figure 14 : Evolution de la CVF selon le phénotype**



Les patients ayant une atteinte prédominante du NMP avaient une CVF plus élevée, et plus stable au cours du temps. L'augmentation de sa valeur à partir de 35 mois n'est pas significative, comme en témoignent de larges intervalles de confiance. De plus une variation entre 90% et 110% de la valeur théorique n'est pas cliniquement importante, ces chiffres témoignant de la même manière d'une absence d'atteinte respiratoire.

Les patients présentant une SLA classique ou centrale avaient au contraire une CVF plus basse, et surtout ayant tendance à diminuer au cours du temps.

Ces constatations sont corroborées par la modélisation réalisée sur le même principe que pour le tableau 11, et présentée en **tableau 12**.

Par ailleurs on observe sur cette figure que les intervalles de confiance sont larges, indiquant le manque de précision des estimations, comparativement à la figure 13. Ceci est dû à l'existence d'une grande variabilité inter individuelle, mais également d'une variabilité intra individuelle de la CVF entre deux examens successifs, et aux faibles effectifs.

**Tableau 12 : Valeurs des pentes de la CVF selon le phénotype**

Phénotype	Valeur de la pente	IC 95%		p
SLA classique	-1,59	-1,98	-1,20	<0,0001
SLA centrale	-1,23	-1,81	-0,65	<0,0001
NMP prédominant	-0,35	-0,86	0,17	0,17

Les phénotypes SLA classique et SLA centrale avaient une pente d'évolution de la CVF négative (-1,59 et -1,23 respectivement), et différant significativement d'une pente nulle ( $p < 0,01$ ). Au contraire, la valeur de la pente du groupe avec atteinte prédominante du NMP ne s'éloignait pas significativement d'une pente nulle ( $p = 0,17$ ), indiquant que l'évolution de la CVF était stable au cours du temps chez ces patients, confirmant l'analyse faite de la **figure 14**.

## IV. DISCUSSION

### A. Analyse des résultats

Dans la littérature, seulement 3 études se sont attachées à décrire les SLA lentes :

- L'équipe de la Mayo Clinic (Mateen et al.) est la seule à avoir cherché à décrire les patients ayant évolué plus de 5 ans, comme nous l'avons fait. Celle-ci a comparé de manière rétrospective les caractéristiques cliniques de 13 patients ayant évolué plus de 5 ans depuis les 1ers symptômes (dont 6 ayant évolué plus de 5 ans après le diagnostic) aux 81 autres patients atteints de SLA diagnostiqués dans le comté d'Olmsted sur la même période, entre 1925 et 2004 (311).
- Turner et al ont mené une étude rétrospective incluant 769 patients (dont les patients SLP et AMP) vus en centre de référence sur 12 ans. 3 groupes ont été comparés : survie longue supérieure à 10 ans, survie la plus courte (autant de patients que le groupe survie longue, en partant du premier décédé), et le reste de la population (709 patients). 30 patients (4%) avaient une survie longue, dont 70% étaient toujours en vie à la fin de l'étude (284).
- Zoccolella et al. ont mené une étude prospective issue d'un registre de population, chez 130 patients diagnostiqués entre 1998 et 1999, et suivis jusqu'en 2006. 13 patients (10%) ont été classés comme ayant une survie longue (10 percentiles les plus élevés), ayant survécu plus de 101 mois (8,4 ans), avec une survie médiane de 113,3 mois (9,4 ans). Les comparaisons ont été faites avec les patients considérés comme ayant les survies les plus courtes (10 percentiles les plus bas, n=13) et le reste de la population (n=102). La force de cette étude réside en son design avec recueil sur registre de population, et le faible taux de perdus de vues (3% versus 22% pour l'étude précédente) (259).

Nous analyserons donc nos résultats à la lumière des trois études publiées sur le sujet.

#### a. Données épidémiologiques

##### i. Le sexe

**La prédominance masculine était nette dans notre population de 44 patients, avec un sex-ratio de 2,7.** Ce chiffre est plus élevé que ce qui est rapporté dans la littérature sur la SLA, notamment par McCombe et al. (6). Les études spécifiquement dédiées aux formes lentes rapportent quant à elles une

prédominance masculine, mais qui là encore est moindre que celle de notre étude, de 1,5 pour Turner et al. (284), à 2,25 pour Zoccolella et al. (259).

**Le taux de décès était plus important chez nos patientes**, avec une différence proche de la significativité diagnostique ( $p=0,057$ ), qui aurait pu être atteinte si nos effectifs avaient été plus importants. Le biais lié à une atteinte bulbaire plus fréquente et un âge plus avancé chez nos patientes pouvait être discuté, mais dans notre étude ni l'atteinte bulbaire ni l'âge au diagnostic n'avaient d'influence sur la survie. Le rôle du sexe comme facteur pronostique indépendant fait toujours débat dans la SLA. Les autres études dédiées aux SLA lentes ne mettent d'ailleurs pas en évidence de différence de survie entre les 2 sexes.

## ii. L'âge

**La population de notre étude était relativement jeune, avec une médiane d'âge au diagnostic de 55 ans**, ce qui est 9 ans plus jeune que ce que rapportent Chio et al. dans leur revue épidémiologique de 2013 (5). Ce résultat n'est pas surprenant, car nous avons vu précédemment qu'un âge jeune était l'un des facteurs pronostiques indépendants les plus reconnus. Étonnamment les études portant sur les SLA lentes n'ont pas mis en évidence de différence significative en termes d'âge au diagnostic entre les SLA lentes et le reste de leurs populations. Seuls Turner et al. ont mis en évidence cette différence, mais uniquement en comparant les SLA lentes (moyenne de 43 ans) aux patients à survie intermédiaire (moyenne de 57 ans), mais non en comparant les SLA lentes à l'ensemble des autres patients dont ceux avec les survies les plus courtes (moyenne de 62 ans) (284). Zoccolella et al. ne mettent pas en évidence de différence significative en termes d'âge entre leurs 3 groupes. Néanmoins, en analyse multivariée, l'âge ressort comme facteur indépendant de survie allongée, en comparant les patients de moins de 45 ans à ceux âgés de plus de 65 ans (OR : 18,9 ;  $p=0,04$ ). Aucun patient à survie longue de leur étude n'était âgé de plus de 72 ans au début de la symptomatologie (259). Nous concernant, cette limite supérieure était à 64 ans. Dans notre étude il n'existait aucune différence d'âge au diagnostic entre les patients décédés et les survivants.

Notre étude en centre de référence retrouvait donc bien une prédominance de patients de sexe masculin et jeunes, comme ce qui a pu être précédemment rapporté (264).

## iii. La latence diagnostique

**La latence diagnostique était allongée d'environ 5 mois par rapport aux données de la littérature sur la SLA**. Elle était cependant comprise entre les valeurs des latences allongées dans des populations SLA lentes rapportées par Zocolella (13 mois) (259) et Mateen (21 mois) (311). Ceci est cohérent avec

l'abondante littérature conférant le statut de facteur pronostique indépendant à une latence diagnostique supérieure à 12 mois.

Notre population féminine avait tendance à avoir un diagnostic posé plus précocement que chez les hommes. Même s'il ne s'agissait que d'une tendance et non d'un résultat statistiquement significatif, d'autres auteurs avaient rapporté le même résultat (108). L'équipe de Del Aguila (263), puis celle de De Carvalho (270) ont confirmé cette tendance en associant de manière indépendante sexe féminin et latence diagnostique raccourcie.

## b. Données cliniques

### i. Atteintes spinales du NMP et du NMC au diagnostic

**Au diagnostic, l'atteinte clinique du NMP prédominait** : alors que 5 patients (11%) présentaient une atteinte clinique isolée du NMC, 10 patients (23%) présentaient une atteinte clinique isolée du NMP. Comme nous l'avons vu, il est possible que l'atteinte du NMC ait pu être « masquée » par celle du NMP (25)(269).

Mateen et al. rapportent la même tendance au diagnostic chez leurs patients ayant évolué 5 ans ou plus. Ils décrivent 38% d'atteinte exclusive du NMP contre seulement 8% de formes pyramidales pures, et 54% de patients présentant des formes combinées au diagnostic (311).

Ces résultats ne sont cependant pas consensuels. En effet, Turner et al. rapportent une tendance inverse, avec 17% d'atteinte exclusive du NMC versus 13% d'atteinte exclusive du NMP et 70% d'atteintes mixtes respectivement dans leur groupe à survie longue (284). De même, en comparant la prédominance de signes pyramidaux, Zoccolella et al. n'ont pas trouvé de différence significative entre leurs 3 groupes. Il est dommage que les auteurs n'aient pas présenté de la même manière les proportions de patients avec atteinte exclusive du NMP (259).

### ii. Topographie du déficit moteur et propagation

- **La première région touchée était la région cervicale pour 43% de nos patients, la seconde étant la région lombaire pour 34% d'entre eux.** Turner et al. rapportent une prédominance de début en région lombaire (43%) par rapport à la région cervicale (33%) chez leurs patients à survie prolongée (284).

Hormis pour les formes bulbaires et respiratoires, le rôle pronostique de la région de départ (cervical versus lombaire) n'est pas établi (145)(256)(271). En effet certains auteurs avancent un risque thrombo-embolique et infectieux plus élevé en cas d'atteinte débutant en région lombaire, alors que d'autres avancent un risque d'atteinte bulbaire et respiratoire plus

important en cas de début cervical. Ce dernier argument ne peut être soutenu par les résultats de notre étude, la propagation à la sphère bulbaire étant plus fréquente chez nos patients à début lombaire.

- **L'atteinte avait débuté en distalité chez plus de la moitié de nos patients (figure 2).** Au diagnostic le déficit moteur était dans la grande majorité des cas asymétrique, et distal plus que proximal (**figure 6**).

Une description si précise de la topographie du déficit moteur au diagnostic n'avait pas encore été faite pour les SLA lentes. Néanmoins, comme nous l'avons vu en première partie, la littérature sur la SLA fait état d'un déficit fréquemment asymétrique au diagnostic (312), notamment aux MS où le rôle de la dominance est discuté (25)(111). Dans notre étude le membre supérieur droit était plus fréquemment concerné que le membre supérieur gauche. Du fait de données manquantes, nous n'avons pu savoir si la dominance jouait un rôle dans notre population.

Une prédominance initialement distale est également reconnue, que ce soit par les études cliniques (267) ou anatomopathologiques (95).

### iii. Atteinte bulbaire

**11% de nos patients ont débuté leur maladie par une atteinte bulbaire.** Ce chiffre est proche de ceux rapportés par Mateen et al. (15%) (311), et Zoccollella et al. (8%) (259), mais moindre que celui rapporté par Turner et al. (23%) (284). Même si à chaque fois ces chiffres sont inférieurs à ceux retrouvés pour les SLA évoluant plus rapidement, aucune de ces 3 études portant sur les SLA lentes n'a pu conclure à un début bulbaire significativement moins fréquent dans ces formes.

Même s'il s'agissait de petits effectifs, le sex-ratio était inversé pour ces formes bulbaires (avec 60% de femmes). Ce résultat rejoint celui de Clavelou et al., qui ont rapporté sur une population de 382 patients français une prédominance féminine statistiquement significative (59,5%,  $p < 0,01$ ) pour les formes à début bulbaire (271). De même dans une étude américaine rétrospective portant sur 49 patients à début bulbaire les femmes représentaient 63% de la population, résultat qui était là aussi significatif (275). Dans notre étude ce lien entre sexe féminin et atteinte bulbaire restait fort au-delà du début des symptômes, les femmes présentant plus souvent une atteinte bulbaire au diagnostic avec des résultats à la limite de la significativité (75% versus 44%,  $p = 0,06$ ). Ce résultat est là encore concordant avec la littérature (313).

**Plus de la moitié de notre population (52%) présentait une atteinte bulbaire au diagnostic.** Zoccolella et al. rapportent 62% d'atteinte bulbaire au diagnostic chez leurs patients avec survie allongée, sans que la différence avec leurs 2 autres groupes de patients (77% et 76%) soit significative (259).

L'atteinte bulbaire était dominée par la dysarthrie, plus fréquente que les troubles de la déglutition. Une étude prospective irlandaise avait elle aussi mis en évidence une fréquence plus importante de la dysarthrie par rapport aux troubles de la déglutition chez 137 patients SLA à début bulbaire. Ceci pose la question d'une vulnérabilité aux phénomènes de dégénérescence différente entre les muscles d'innervation bulbaire. Un biais de recueil est également envisageable, les patients et leurs entourages étant plus facilement alertés par une modification de la voix que par des troubles de la déglutition débutants et sans retentissement fonctionnel majeur (205).

80% de nos patients présentaient une atteinte bulbaire en fin d'étude. Ce chiffre est proche des 75% rapportés au sein de 388 patients issus du registre irlandais à la fin de leur suivi (205).

**Nous n'avons pas mis en évidence d'influence de l'atteinte bulbaire sur la survie dans notre étude.**

Cette absence de différence significative pourrait être due au faible nombre de décès recensés.

Néanmoins nos résultats ne diffèrent pas de ce qui est rapporté dans la littérature : absence de différence entre les SLA lentes et classiques en termes de fréquence de formes à début bulbaire, d'atteinte bulbaire au diagnostic et d'impact pronostique de l'atteinte bulbaire. Or nous avons vu en première partie que l'atteinte bulbaire est un facteur pronostique certain. La question se pose donc de savoir pourquoi l'atteinte bulbaire ne grève pas autant le pronostic des SLA lentes que celui des autres formes de SLA ? Le poids des autres facteurs pronostiques (âge jeune, latence diagnostique allongée...) permet-il de minimiser le rôle d'une atteinte bulbaire pas moins fréquente ?

#### iv. Atteintes extra-motrices associées, « SLA-plus »

**22% des patients de notre étude présentaient des anomalies sensitives à l'ENMG, infra-cliniques chez 67% d'entre eux.** Ce chiffre de 22% est identique à celui retrouvé dans l'étude multicentrique de Pugdahl et al (162), et proche des 27% rapportés par Hammad et al. (164). Le caractère principalement infra-clinique de cette atteinte sensitive a également déjà été rapporté. Il est également admis que ces patients ne présentent pas de différence en termes de sex-ratio, de site d'atteinte initial et de durée d'évolution de la maladie par rapport aux patients sans atteinte sensitive (162), ce qui est le cas également dans notre étude. Ces résultats viennent donc corroborer l'hypothèse d'une propagation des mécanismes de dégénérescence au système sensitif possiblement via une ganglionopathie (85)(165), rendant archaïque la vision de la SLA limitée au système moteur.

Un patient présentait au diagnostic une démence. Le bilan neuropsychologique réalisé permettait d'affirmer la présence d'une DFT associée au tableau de SLA. Chez 3 autres patients une atteinte frontale marquée est apparue durant le suivi, posant la question d'une SLA-DFT chez eux aussi. Le bilan

neuropsychologique n'a pu être réalisé chez ces patients, du fait d'une atteinte bulbaire trop avancée. Aucun de ces 4 patients n'avait d'ATCD familial de maladie neurodégénérative, et aucune recherche génétique n'a été réalisée.

Si la suspicion de DFT chez les 3 patients avait été confirmée, la proportion de SLA-DFT dans notre étude aurait été de 9%, ce qui aurait été cohérent avec la fréquence d'association de 5 à 12% rapportée par la littérature (147).

#### v. Examen général

Concernant le statut pondéral, tous les patients étant en situation normo-pondérale voire d'obésité, sauf un qui présentait un IMC inférieur à 18. Seuls 4 patients avaient perdu du poids au diagnostic, sans que cette perte excède 10% du poids corporel. Ces résultats sont à rapprocher des études conférant au statut nutritionnel un impact sur le pronostic (145)(291).

#### c. Bilan paraclinique et orientation diagnostique initiale

Alors que la réalisation de ces examens est recommandée par l'EFNS (106), seulement 61% de nos patients ont bénéficié de la réalisation d'une imagerie cérébrale, et 89% d'une imagerie médullaire. Le but de ces examens étant de s'assurer de l'absence d'éléments en faveur d'un diagnostic différentiel, il était attendu que, pour nos patients chez qui le diagnostic de SLA a finalement été retenu, peu d'anomalies pertinentes aient été relevées. Néanmoins cela n'a pas été le cas pour 2 patients : chez un patient la découverte d'hypersignaux de la substance blanche a d'abord orienté le diagnostic vers une cause inflammatoire ; chez un autre patient la mise en évidence d'une myélopathie cervico-artrosique a conduit à une sanction chirurgicale.

Même si la réalisation d'une ponction lombaire n'est pas recommandée en première intention dans le cadre du bilan diagnostique, celle-ci est souvent réalisée pour écarter certains diagnostics différentiels. Ainsi dans notre étude elle a été réalisée chez 35 de nos patients. Dans 34% des cas des anomalies ont été retrouvées. Il s'agissait à chaque fois d'une hyperprotéinorachie modérée, n'excédant pas 0,80 g/L. Chez l'un des patients une synthèse intra-thécale était ajoutée, la présence associée d'hypersignaux de la substance blanche ayant conduit à un traitement d'épreuve par corticothérapie IV dans l'hypothèse d'une sclérose en plaques.

Il est rapporté dans la littérature une altération de la barrière hémato-encéphalique responsable d'une diffusion protéique passive du sang vers le LCR dans 46% des cas de SLA (314)(315), et d'une synthèse intra-thécale d'immunoglobulines dans 16% des cas (315). Même si ces données apportent des pistes

de réflexion sur la compréhension de la physiopathologie (316), leur utilité pour le diagnostic reste mineure, du fait d'une faible spécificité aux faibles taux retrouvés (317).

Le reste du bilan paraclinique a été orienté par le tableau clinique et la suspicion diagnostique.

Chez 2 de nos patients la recherche d'anticorps anti-gangliosides s'est révélée positive. Cette association n'est pas rare, Coban et al. rapportant une fréquence de 5,7% chez 35 patients présentant une SLA certaine (318). Des études antérieures rapportaient des prévalences allant de 5% à 57%. Le plus souvent les taux sont faibles à modérés, et l'association de plusieurs anticorps est possible (319). Par ailleurs 2 patients avaient un ATCD de pathologie dysimmune, un vitiligo et une MGUS. Chez un autre patient un syndrome de Gougerot-Sjögren a été diagnostiqué dans le cadre du bilan diagnostique.

Ces données reposent la question de l'existence d'un processus inflammatoire dans la SLA, et du lien que celui-ci pourrait avoir avec les phénomènes de neurodégénérescence : responsabilité de l'un sur l'apparition de l'autre ? Facteurs de susceptibilité partagés ? Il est reconnu que l'association entre dysimmunité et SLA n'est probablement pas fortuite, un risque relatif de SLA sur un tel terrain étant estimé à 1,15 (320).

L'EFNS, dans son rapport de 2012, ne recommande pas de manière systématique la réalisation d'un bilan auto-immun ni la recherche d'anti-gangliosides chez les patients suspects de SLA, sauf orientation diagnostique particulière (106).

Chez 7 patients une biopsie musculaire ou neuromusculaire a été réalisée, principalement pour écarter une myosite à inclusions ou une atteinte myogène. Chez l'un de ces patients la question d'un syndrome post-poliomyélitique s'est également posée initialement, néanmoins la présence de signes d'atteinte du NMC aux 4 membres et l'évolution des symptômes ont permis d'écarter ce diagnostic.

La recherche de maladie de Kennedy a été réalisée chez un même nombre de patients, en faisant le diagnostic différentiel le plus souvent évoqué chez les patients de cette étude.

Nous avons vu précédemment que ces pathologies (maladie de Kennedy, myosite à inclusions, NMMBC, SEP, myélopathie cervico-arthrosique...) font partie des diagnostics différentiels les plus fréquemment cités dans le cadre d'une suspicion de SLA. Il était donc attendu que ces hypothèses diagnostiques soient soulevées chez certains de nos patients.

Les précédentes études dédiées aux formes lentes de SLA ne faisant pas mention du bilan diagnostique réalisé et des diagnostics différentiels évoqués, nous n'avons malheureusement pas pu être en mesure de comparer nos données.

#### d. Classification diagnostique

**La sensibilité des critères diagnostiques était de 39% pour les critères EER, 43% pour les critères Awaji** en les appliquant à l'ensemble de notre population. Ces taux sont nettement inférieurs à ceux rapportés dans la méta-analyse de Costa et al. pour l'ensemble des SLA (62% et 81% respectivement) (208).

Les 3 études portant sur les SLA lentes évoquées précédemment ont toutes utilisé la classification El Escorial de 1994, avec un diagnostic de SLA suspecté, possible, probable ou certain. Zoccolella et al. ont également utilisé les critères EER. Aucune n'a utilisé la classification Awaji.

Les patients remplissant les critères pour une SLA probable ou certaine représentaient 53% de la cohorte de la Mayo Clinic (311), 47% de celle de Turner et al. (284), et enfin 38% pour l'étude italienne (259). Pour celle-ci lorsque les critères EER étaient appliqués, il existait un gain de sensibilité de 31%, celle-ci atteignant 69%. Les 2 dernières études n'ont pas retrouvé de différence significative en comparant ces taux à ceux de leurs sous-groupes à évolution plus rapide ou intermédiaire, même s'il était à chaque fois noté une tendance à une sensibilité moindre pour les SLA lentes.

Ainsi, même si nous avons utilisé la version révisée des critères El Escorial, la sensibilité de 39% que nous avons retrouvée est proche de ces chiffres.

**5 patients (11% de la population) ont été up-gradés en appliquant les critères Awaji**, ce qui est inférieur au gain de 23% rapporté par Costa et al. pour l'ensemble des SLA (208).

De même, il n'y avait de gain de sensibilité pour les patients avec atteinte bulbaire qu'en appliquant les critères EER (10% de gain, mais pour une sensibilité atteinte de 43%), et non en appliquant les critères Awaji. La sensibilité des 2 classifications était plus faible chez les patients à début bulbaire, mais n'a été calculée qu'à partir des données de 4 patients, cette donnée ne sera donc pas retenue.

Ainsi la plus-value des critères Awaji par rapport aux critères EER est moins importante pour les patients avec SLA lente, et la supériorité des critères Awaji en cas d'atteinte bulbaire ne s'applique pas dans ce contexte.

Ces réserves que nous émettons donc rejoignent celles que Gawel et al. avaient émis à partir d'une population de 160 patients (dont 25 AMP) (184).

Un nombre de données manquantes trop important ne nous a pas permis d'établir la classification diagnostique de nos patients en fin d'étude ou au décès. Néanmoins les 44 dossiers ont été revus dans le cadre de l'étude, et le diagnostic de SLA est celui qui a été retenu avec le recul de l'évolution clinique. Il apparaît donc certain que les critères diagnostiques actuels souffrent d'un manque de sensibilité, et

même s'ils sont utiles pour la sélection des patients lors des essais thérapeutiques, leur utilité en pratique clinique quotidienne n'est pas certaine. Plus de la moitié de nos patients n'auraient pas été éligibles pour des essais thérapeutiques au diagnostic. Traynor et al. rapportent quant à eux chez 254 patients décédés un taux d'inéligibilité de 10% au décès (205).

**Dans ce contexte, les marqueurs d'atteinte du NMC pourraient avoir toute leur importance au sein des critères diagnostiques.**

La technique de SMT semblait jusqu'ici être la plus apte à remplir les critères d'accessibilité, de reproductibilité et de rentabilité dans la SLA. Nous avons vu cependant que des réserves sont émises quant à la pertinence des anomalies mises en évidence, et à la difficulté de dater l'apparition de ces anomalies en fonction du stade de la maladie auquel est réalisé l'examen.

Cet examen était anormal pour 11 des 12 patients de notre étude chez qui une SMT a été réalisée. Le 12<sup>ème</sup> patient avait un examen normal, mais 2 ans plus tard, au moment du diagnostic il avait développé des signes cliniques d'atteinte du NMC. Il peut être supposé que si la SMT avait été réalisée dans l'intervalle, des anomalies seraient apparues. Chez 3 patients cet examen était anormal sans qu'il y ait d'atteinte clinique du NMC associée dans la même région. Ces 3 patients ayant tous une atteinte clinique uniquement du NMP, les critères EER ou Awaji n'étaient donc pas applicables. Si les résultats de la SMT avaient été pris en compte, le diagnostic de SLA aurait alors pu être considéré comme possible selon les 2 classifications. Pour les 8 autres patients, une atteinte clinique du NMC était associée aux anomalies de la SMT et il n'y aurait donc pas eu de gain en termes de classification diagnostique en intégrant ces résultats.

Il y a 15 ans Ellis et al. comparaient déjà l'intérêt de l'IRM en tenseur de diffusion par rapport à la SMT, à partir de la comparaison de 3 groupes (11 patients à début spinal, 6 patients à début bulbaire et 13 contrôles). Les auteurs ne retrouvaient aucune différence sur les paramètres de SMT (TCC, seuil moteur ou période de silence) entre les 3 groupes, le seul résultat significatif étant une corrélation entre le TCC et l'atteinte clinique mesurée par l'échelle de spasticité Ashworth. A l'inverse de ces résultats décevants, la diffusivité moyenne (DM) était élevée et la fraction d'anisotropie (FAn) diminuée de manière significative dans le bras postérieur de la capsule interne chez les patients SLA versus contrôles. Des corrélations ont été mises en évidence entre FAn et sévérité clinique, rapidité de progression de la maladie, atteinte du NMC clinique d'une part, et DM et durée de la maladie d'autre part (321).

Depuis, une abondante littérature s'est intéressée à l'IRM en tenseur de diffusion, et à la corrélation entre ses résultats et l'atteinte clinique. Les techniques d'analyse et/ou les outils cliniques utilisés ne sont pas toujours les mêmes, limitant les possibilités de comparaison. Néanmoins des résultats intéressants ressortent. Les plus récents ont été rapportés par Woo et al. Ces auteurs ont mis en

évidence une corrélation linéaire entre à la fois DM et FAn, et l'atteinte clinique du NMC évaluée par une échelle dédiée (score Penn) ; ceci quelle que soit la classification El Escorial (198).

Ainsi alors que les critères diagnostiques actuels semblent trop restrictifs pour pouvoir poser un diagnostic de SLA probable ou certaine au diagnostic, notamment pour les SLA qui évolueront lentement, la place des marqueurs d'atteinte du NMC est à reconsidérer. L'imagerie en tenseur de diffusion semble en ce sens l'une des techniques les plus prometteuses.

## e. Données évolutives

### i. Propagation du déficit moteur

**L'évolution du déficit chez nos patients ne peut être expliquée par une propagation locale seule :**

- Tous les patients à début spinal, sauf un, présentaient une atteinte initialement très focale (distale ou proximale). Cette donnée est cohérente avec les hypothèses physiopathologiques qui considèrent la SLA comme une pathologie initialement très focale, se propageant par la suite via les réseaux neuronaux (312).
- Au diagnostic près de la moitié des patients présentaient un déficit proximo-distal, alors que nous venons de rappeler que l'atteinte était initialement très localisée et surtout distale. Cette extension du déficit pourrait être expliquée par une propagation locale par contiguïté, « prion-like ». Néanmoins dans le même temps l'extension au membre homolatéral (30%) était presque aussi fréquente que la bilatéralisation (32%), remettant en cause cette hypothèse.
- Par ailleurs, un nombre non négligeable de patients présentait un pattern de propagation du déficit ne pouvant être expliqué par une propagation « prion-like » : 40% de propagation à la région lombaire en cas de début bulbaire, 27% de propagation à la région bulbaire en cas de début lombaire. Il s'agit ici des « skipping patterns » étudiés par Sekiguchi et al. (90). Le nombre de patients concernés dans notre étude était inférieur à celui rapporté par ces derniers (14% versus 39%). Ceci peut être expliqué par une méthodologie différente : recueil prospectif et exclusivement ENMG pour l'équipe japonaise, uniquement clinique et rétrospectif pour notre étude.

Malgré cela, nos résultats corroborent le postulat selon lequel la propagation des mécanismes physiopathologiques pourrait se faire à partir de plusieurs sites sur le réseau moteur, et non par effet domino à partir d'une seule région de départ.

## ii. Mise en place d'une gastrostomie

**Une gastrostomie a été posée chez 23% de nos patients, en moyenne 5 ans après le début des symptômes et un peu plus de 4 ans (49,5 mois) après le diagnostic.**

Un patient sur les 30 SLA lentes de la cohorte de Turner et al. a bénéficié de cette technique (284). De même un patient (8%) de l'étude italienne était concerné, sans que ces 8% ne diffèrent significativement des 23% et 24% de taux de pose chez les patients à survie courte et intermédiaire (259). A chaque fois le délai de pose par rapport aux symptômes ou au diagnostic n'était pas précisé. L'équipe de la Mayo Clinic n'a, quant à elle, pas renseigné cette étape importante pour sa population de patients évoluant plus de 5 ans (311).

Ainsi ce geste a été réalisé plus fréquemment au sein de la population de notre étude, ce qui a pu jouer un rôle dans la survie prolongée de nos patients. Néanmoins le gain de survie moyen rapporté dans la littérature est de 6 mois environ (290), et lorsque la pose s'est faite les patients évoluaient déjà en moyenne depuis 5 ans.

Enfin, 3 de nos 5 patients à début bulbaire ont bénéficié d'une pose de gastrostomie, à 53, 56 et 214 mois des 1ers symptômes respectivement. L'étude de 49 SLA à début bulbaire en Irlande sur une période de 6 ans avait retrouvé une fréquence de gastrostomie de 78%, posée en moyenne 13 mois après le début des symptômes (extrêmes allant de 1 à 42 mois) (275).

## iii. Mise en place d'une assistance respiratoire

**Une VNI a été mise en place chez 30% des patients (mais proposée chez 36% d'entre eux), en moyenne 5 ans après le début des symptômes, et un peu plus de 2 ans (26,5 mois) après le diagnostic.**

Si aucun de nos patients n'avait de présentation initiale respiratoire, 7 patients avaient une atteinte respiratoire au moment du diagnostic, avec mise en place d'une VNI au plus tard dans les 3 mois après le diagnostic pour 4 d'entre eux.

6 patients ont été trachéotomisés, chez 4 patients ce geste avait été précédé de la mise en place d'une VNI. Ainsi 11 patients encore vivants en fin d'étude (25%) bénéficiaient d'une assistance respiratoire. Contrairement à ce que nous rapportons, il apparaît dans la littérature que peu de SLA lentes sont concernées par une atteinte respiratoire. Même si la différence par rapport au reste de leur population n'était pas significative, aucune des SLA lentes de Zoccollella et al. n'a bénéficié de la mise en place d'une VNI. La pose d'une trachéotomie était équivalente au décès dans leur étude (259). Mateen et al. ne rapportent aucune trachéotomie chez leurs 13 patients évoluant plus de 5 ans, mais l'indication d'une VNI n'est pas renseignée dans leur étude (311). Enfin aucun des patients de Turner et al. n'a bénéficié de la mise en place d'une VNI, mais la pose d'une trachéotomie n'est pas renseignée (284).

Contrairement à l'équipe italienne, nous avons pris le parti de ne pas considérer la trachéotomie comme équivalente au décès. Ceci a été décidé à la lecture du travail de Gordon et al., qui en reprenant 3 études de phase 3, ont constaté que 18% des décès dans la SLA ne sont pas dus à une insuffisance respiratoire (1). Ces constatations rejoignent l'observation faite par le groupe de travail français un an plus tôt, à savoir qu'une insuffisance respiratoire aiguë n'est responsable du décès que dans 77% des cas (2). Nous avons donc choisi de ne pas considérer la mise en place d'une trachéotomie comme équivalente au décès.

Nous avons vu précédemment que la mise en place d'une assistance respiratoire prolonge la survie des patients (145). Il n'est donc pas exclu dans notre population de SLA lentes que le recours à celle-ci chez 34% d'entre eux (VNI et/ou trachéotomie au cours du suivi) ait joué un rôle dans la prolongation de leur survie. Cependant la même remarque peut être faite que pour la gastrostomie, à savoir que la mise en place d'une VNI s'est faite après une évolution moyenne de 5 ans, donc chez des patients ayant déjà une évolution lente.

#### f. Survie de la cohorte

**23% des patients de notre cohorte sont décédés, avec une médiane de survenue du décès de 6,5 ans après le début des symptômes.** Cette donnée était manquante pour 3 patients. Ainsi la médiane de survie de notre cohorte était de 82 mois, soit 6,8 années, avec des valeurs extrêmes allant de 5 ans à 23 ans d'évolution. Ce chiffre de 6,8 ans est proche des 7,04 ans rapportés par l'équipe de la Mayo Clinic pour leurs 13 patients ayant évolué plus de 5 ans (311). 61% de notre cohorte était toujours suivie au centre en décembre 2013. Tous les patients de l'étude de la Mayo Clinic sont décédés, mais nous rappellerons que celle-ci était rétrospective et s'étendait sur une période de 80 ans.

Les 2 autres études portant sur les SLA lentes ont sélectionné différemment leurs patients, en plaçant la limite à plus de 10 ans d'évolution pour l'une, et en prenant les 10% des survies les plus longues pour l'autre. Ainsi, Turner et al. rapportent une survie moyenne de leurs 30 SLA lentes de 162 mois (13,5 ans), toutes ayant dépassé les 120 mois d'évolution, avec un taux de survie de 70% en fin d'étude (284).

Concernant les 13 patients à survie prolongée de Zoccollella et al., leur survie moyenne était de 113 mois (9,4 années), avec une survie minimale de 101 mois, un seul patient (soit 8%) étant décédé à la fin de leur étude (259).

**14% de nos patients ont évolué plus de 10 ans.** La survie la plus longue concernait un patient avec une symptomatologie bulbaire ayant débuté à 64 ans, une survie après 23 ans d'évolution avec une autonomie relativement préservée (marche conservée, gastrostomie posée après 18 ans d'évolution, aucune assistance respiratoire). Nous rapprocherons ce cas de celui de Turner et al. rapporté à la fin

de leur étude : patient âgé de plus de 60 ans au diagnostic, avec début spinal et SLA certaine selon El Escorial, toujours en vie après 20 ans d'évolution (284).

Ainsi non seulement les SLA lentes sont plus fréquentes que ce qui a pu être rapporté auparavant, mais une évolution supérieure à 10 ans n'est pas si rare.

## **g. Analyse en sous-groupes**

### **i. Données générales**

Au sein de notre population de SLA lentes, nous avons individualisé 3 groupes selon le phénotype, que nous avons comparé en termes de caractéristiques démographiques, cliniques, et d'évolution clinique. En cela notre étude se distingue des précédents travaux dédiés aux SLA lentes, qui n'ont pas effectué d'analyse en sous-groupes au sein de ces populations.

43% de nos patients présentaient un phénotype de SLA centrale (20%), d'AMP (18%) ou de flail-leg (5%).

Concernant la prédominance de l'atteinte du NMC, nous avons vu en préambule de cette étude qu'il apparaît de manière consensuelle que le phénotype pyramidal est associé à une survie allongée (7). Il était donc attendu qu'une proportion non négligeable de nos patients soit concernée. Les 20% retrouvés dans notre étude sont proches des 22,1% retrouvés chez 507 patients italiens (dont 11% avec un âge de début inférieur à 40 ans) (136). Pour rappel 14% de nos patients étaient âgés de moins de 45 ans au diagnostic, ce qui rend nos résultats encore plus proches.

Dans notre étude la médiane de survie ne différencierait pas selon le phénotype SLA centrale, NMP prédominant ou SLA classique.

### **ii. Facteurs démographiques**

Le groupe SLA classique était significativement plus jeune que les 2 autres.

Ce résultat était inattendu pour ce qui est de la comparaison avec le groupe SLA centrale. En effet il est reconnu que le phénotype pyramidal est surreprésenté chez les patients jeunes, ce qu'ont démontré notamment Sabatelli et al. dans 2 études : la 1<sup>ère</sup> en comparant l'âge de début d'un groupe de 163 SLA centrales (moyenne 52 ans) à celui 486 SLA classiques (moyenne 61 ans) (135), la 2<sup>ème</sup> en comparant le phénotype chez 57 patients âgés de moins de 40 ans (60% de SLA centrales) versus 450 patients âgés de plus de 40 ans (17% de SLA centrales) au début des symptômes (136).

En revanche, pour ce qui est de la comparaison avec nos patients présentant une atteinte prédominante du NMP, nos résultats rejoignent celui de Kim et al. En comparant 91 AMP avec 871 SLA classiques, une différence significative a été mise en évidence en termes d'âge aux 1<sup>er</sup> symptômes et au diagnostic, avec des valeurs à 63,4 ans et 65,2 ans pour le groupe AMP versus 59,9 ans et 61,3 ans pour le groupe SLA classique (116).

### iii. Perte de la marche

Le groupe SLA centrale avait tendance à perdre la marche plus rapidement que les 2 autres groupes, sans qu'il ne soit noté une atteinte plus importante des MI au diagnostic pour les patients de ce groupe. Cette différence n'était pas significative. Il est intéressant de noter que la présence d'une spasticité, qui peut parfois permettre le maintien de la station debout, n'était rapportée que chez 18,2% des patients au diagnostic.

Les patients présentant une atteinte prédominante sur le NMP perdaient eux plus lentement la marche avec un délai moyen de 97 mois. La différence par rapport aux autres groupes n'était pas significative.

### iv. Atteinte bulbaire

On retrouvait dans le groupe SLA centrale plus d'atteinte bulbaire, avec en conséquence une indication à la pose d'une gastrostomie plus fréquente dans ce groupe, comparé au groupe NMP prédominant. Une faible proportion d'atteinte bulbaire chez les patients AMP avait déjà été rapportée (115). Cependant, la comparaison de l'évolution du poids (avant pose de gastrostomie) entre les groupes ne mettait pas en évidence de différence entre les 3 groupes.

### v. Atteinte respiratoire

Le groupe avec atteinte prédominante du NMP présentait une CVF plus stable au cours du temps. De Carvalho et al. avaient déjà rapporté une CVF se dégradant moins à un an pour les patients AMP en les comparant à des SLA classiques (11,2% versus 18,2% de déclin) (115). Aucune hypothèse physiopathologique n'a été émise pour expliquer ce résultat.

La question peut se poser de la fiabilité des EFR dans le groupe SLA centrale en raison de la présence d'atteinte bulbaire qui peut sous-estimer les résultats. Néanmoins lorsque cet examen était difficilement réalisable, le technicien le notifiait, et les résultats n'ont alors pas été pris en compte dans notre étude.

## B. Limites de l'étude

Notre étude possède plusieurs limites.

Tout d'abord son caractère rétrospectif est à l'origine d'un nombre non négligeable de données manquantes. Ainsi il aurait été par exemple intéressant de pouvoir étudier plus finement l'évolution des signes cliniques au cours du temps, notamment la chronologie d'apparition de signes d'atteinte du NMC ou de NMP.

Par ailleurs, le faible effectif de notre population rend difficile l'obtention de résultats statistiquement significatifs. Cependant notre cohorte est plus importante que celles rapportées dans les 3 précédentes études dédiées aux SLA lentes.

Une comparaison à un groupe SLA contrôle avec évolution classique nous aurait peut-être permis de donner plus de poids à nos résultats. Ce point a été abordé avec l'USMR (Unité de Soutien en Méthodologie et à la Recherche). La comparaison avec un groupe contrôle aurait nécessité la réalisation d'une étude prospective, afin de limiter le risque de biais, et de faciliter l'appariement.

L'analyse en sous-groupes a été faite à partir de faibles échantillons, avec par conséquent des écarts-types importants. Ces comparaisons seraient donc le reflet d'une tendance plus qu'une réalité absolue.

Enfin, il aurait été intéressant pour cette cohorte de SLA avec évolution atypique d'avoir des résultats autopsiques, notamment pour les patients chez qui une atteinte extra-motrice avait été mise en évidence.

## C. Perspectives et conclusion

L'insuffisance des critères diagnostiques actuels et la mise en évidence d'une atteinte multisystémique dans la SLA invitent à poursuivre un nécessaire travail de description et de catégorisation des pathologies dégénératives du motoneurone.

C'est dans ce contexte que nous avons choisi de caractériser les patients suivis pour une forme lente de SLA, évoluant depuis plus de 5 ans au sein du centre SLA de Bordeaux.

Notre travail a permis de confirmer certains résultats déjà publiés.

Ainsi, les patients évoluant lentement sont jeunes (âge médian au début des symptômes 51,5 ans) et plus volontiers de sexe masculin. Le diagnostic est souvent posé de manière plus tardive (médiane à 17 mois). Le lien entre sexe féminin et atteinte bulbaire est retrouvé.

L'atteinte clinique initiale est dans plus de la moitié des cas asymétrique et intéresse la distalité du membre supérieur. L'extension du déficit ne peut être expliquée par une propagation locale seule, en

témoignent les 14% de notre population pour qui l'évolution du déficit est en faveur d'un « skipping pattern ».

En outre, 22% des patients présentent une atteinte sensitive. La SLA doit donc être considérée comme une pathologie ne se limitant pas au système moteur.

Notre étude apporte également des éléments nouveaux.

Le gain de sensibilité des critères Awaji par rapport aux critères EER décrit pour les SLA à évolution classique n'est pas retrouvé en appliquant ces critères aux SLA lentes. Ceci n'a jamais été décrit, et devra être confirmé par une étude prospective.

Le suivi clinique des SLA lentes permet de dégager 3 phénotypes : un phénotype « SLA classique » majoritaire représentant 57% des patients, un phénotype SLA centrale (20%) et un phénotype avec atteinte prédominante du NMP (23%). Les différences significatives déjà décrites, en termes d'âge et de latence diagnostique, entre les SLA classiques et présentant une atteinte prédominante du NMP sont ici confirmées.

L'étude LENSLA soulève certaines questions.

Etonnamment il n'est pas retrouvé dans les SLA lentes moins de formes bulbaires que dans les SLA évoluant plus rapidement. Même si ceci avait déjà été rapporté par les études dédiées aux SLA lentes, cette question reste toujours en suspens.

De même la moindre importance de l'atteinte respiratoire chez les patients présentant une atteinte prédominante du NMP n'est pas expliquée.

Ce travail permet de confirmer l'importance de mener, d'une part, des études prospectives de suivi de cohorte à large échelle pour mieux caractériser les différents phénotypes, et d'autre part, des études à la recherche de biomarqueurs. C'est le sens des études PULSE à l'échelon national et MIRSLA sur Bordeaux.

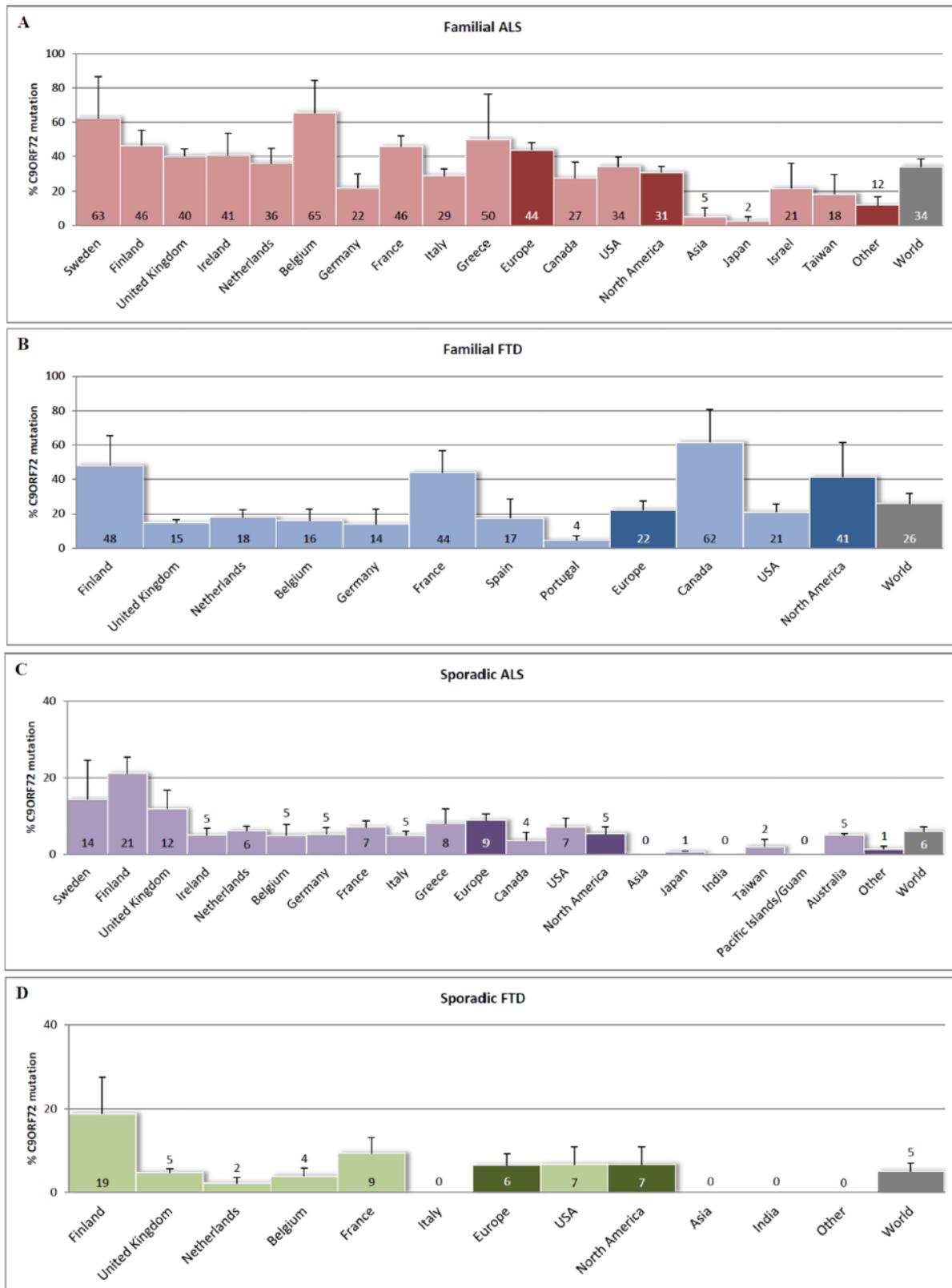
# ANNEXES

TABLE 1. Survival in ALS in Population-Based Studies

Study	No. of Cases	Diagnosis	Follow-up Started At	Median or *Mean Survival, mo	% Survival at 12 Months	% Survival at 5 Years	% Survival at 10 Years
Kristensen & Melgaard 1977 <sup>5</sup>	118	ALS, PMA, PBP	Onset	34	[90]	18.7	7.6
Forsgren 1983 <sup>6</sup>	128	ALS, PMA, PBP	Onset	34	[93]	28	15
Murros & Fogelholm 1983 <sup>7</sup>	36	Upper & lower MN signs	Onset	27.5	[80]	8	—
Gunnarsson & Palm 1984 <sup>8</sup>	89	ICD-8 348	Onset	25	[92]	[19]	—
Gabbay 1985 <sup>9</sup>	318	Lower ± upper MN signs	Onset	36	[93]	29	—
Yoshida 1986 <sup>10</sup>	44	ALS, PMA, PBP	Onset	23.8	[96]	14	0
Granieri 1988 <sup>11</sup>	72	ALS, PMA, PBP	Onset	48	[92]	39.8	—
Scarpa 1988 <sup>12</sup>	51	ALS, PBP, "pseudopolyneuritic"	Onset	24.5	[95]	24.4	—
Salemi 1989 <sup>13</sup>	57	ALS, PBP	Onset	36	[88]	31.4	24.1
Christensen 1990 <sup>14</sup>	186	ALS, PMA, PBP	Onset/diagnosis	23/11.5	86 (onset)	7/4	—
Chancellor 1993 <sup>1</sup>	229	ALS, PMA, PBP, PLS	Onset	22.8	[85]	28	—
Tyanes 1994 <sup>15</sup>	148	Upper & lower MN signs	Onset/diagnosis	28/16.5	[65] (diagnosis)	[10] (diagnosis)	[7] (diagnosis)
Sorenson 2002 <sup>16</sup>	77	Same as Yoshida 1986	Diagnosis	23*	—	[8]	0
Del Aguila 2003 <sup>17</sup>	180	ALS, PMA	Onset/diagnosis	32/19	66 (diagnosis)	7 (diagnosis)	—
Forbes 2004 <sup>18</sup>	1,226	ALS, PMA, PBP, PLS	Onset	25	—	11	—
Mandrioli 2006 <sup>19</sup>	123	El Escorial (definite, probable)	Onset	29	[90]	[25]	—
O'Toole 2008 <sup>20</sup>	465	El Escorial 1994	Diagnosis	16.4	[70]	[16]	[12]
Zoccolella 2008 <sup>21</sup>	130	El Escorial 1994	Onset	27.6	—	—	—
Chiò 2011 <sup>22</sup>	1,332	El Escorial 1994	Onset	30	90	22.1	11.4
Jennum 2013 <sup>23</sup>	2,394	ICD-10 G12.2	Onset	34	[80]	28	20
Lee 2013 <sup>24</sup>	1,149	ICD-9 335.20	Diagnosis	66.6	84	[52]	[37]
Present study	483	El Escorial 1994	Onset/diagnosis	36/26	92.1/76.2	28.6/23.4	13.3/11.8

Data in brackets have been extracted from graphs of survival curves.  
 ALS = amyotrophic lateral sclerosis; ICD = International Classification of Disease; MN = motor neuron; PBP = progressive bulbar palsy; PLS = primary lateral sclerosis; PMA = progressive muscle atrophy.

**Annexe 2 : Fréquence de la mutation C9ORF72 dans les (A) SLA familiales, (B) DFT familiales, (C) SLA sporadiques, (D) DFT sporadiques.** Les études de moins de 10 patients n'ont pas été prises en compte. D'après Van Blitterswijk et al. (47).



**Annexe 3 : Représentation schématique de la place de la SLA, de la SLP et de l'AMP au sein du spectre des maladies du motoneurone, des neuropathies et des démences fronto-temporales. D'après Andersen et al. (114)**

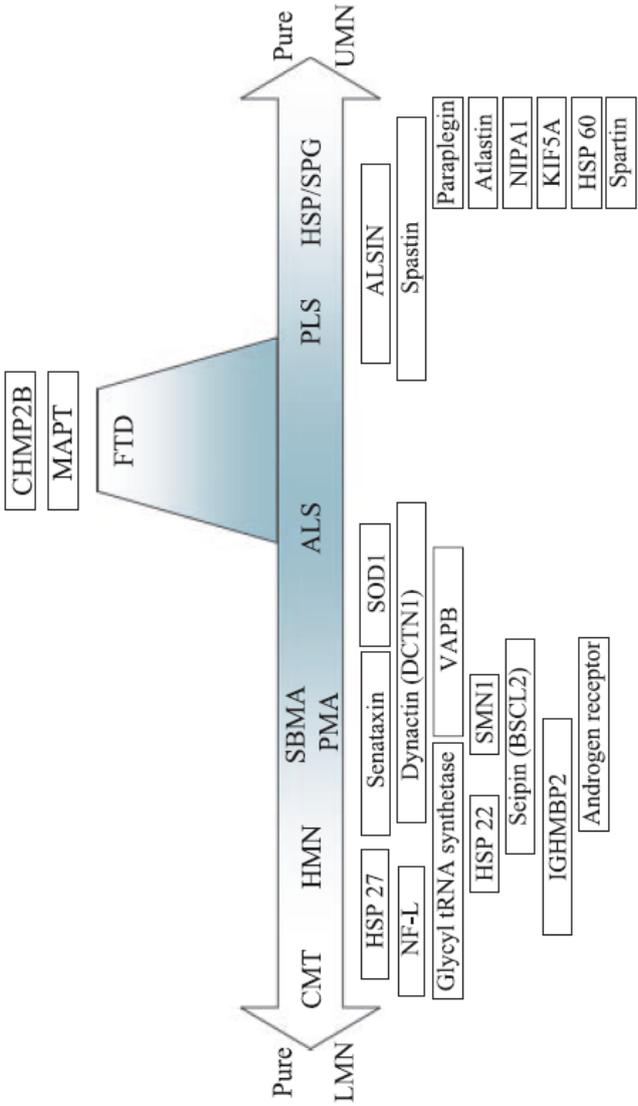


Figure 1. Schematic illustration of the relationship between ALS and some other motor neuron syndromes, motor neuropathies and frontotemporal dementias. On the left are syndromes affecting lower motor neurons (LMN) and/or the peripheral motor axons, on the right syndromes affecting the upper motor neurons and/or the corticospinal and corticobulbar tract systems. The approximate clinical spectrum associated with mutations in some genes is shown below the bar. At present, 46 genes have been associated with motor neuron disease or neuropathy. CMT, Charcot-Marie-Tooth's; HMN, distal hereditary motor neuropathies; SBMA, spino-bulbar muscular atrophy; PMA, progressive spinal muscular atrophies; PLS, primary lateral sclerosis syndrome; HSP, hereditary spastic paraplegias.

#### Annexe 4 : Critères ENMG El Escorial 1994 (104)

<p>Eléments requis pour identifier une atteinte du NMP certaine</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution du recrutement (diminution du pattern interférentiel avec une fréquence de plus de 10 Hz)</li> <li>- Et PUM larges, de grande amplitude et de durée allongée</li> <li>- Et potentiels de fibrillation</li> </ul>
<p>Eléments requis pour étayer une atteinte du NMP probable</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recrutement réduit de potentiels d'unités motrices larges et potentiels de fibrillation</li> <li>- Ou diminution de l'estimation du nombre d'unités motrices et potentiels d'unité motrice augmentés en macro-EMG</li> </ul>
<p>Eléments requis pour étayer une atteinte du NMP possible</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Soit diminution du recrutement, PUM élargis, potentiels de fibrillation, ou uniquement PUM instables</li> <li>- PUM polyphasiques ou uniquement augmentation de la densité à la fibre unique</li> <li>- PUM de faible amplitude si durée de la maladie supérieure à 5 ans ou si atrophie associée</li> <li>- PGAM de faible amplitude</li> <li>- Changement du PGAM entre des sites de stimulation proximal et distal, uniforme le long du nerf étudié</li> <li>- Jusqu'à 30% de diminution des VCM si amplitude du PGAM diminuée mais &gt;10% de la normale</li> <li>- Jusqu'à 50% de diminution des VCM si amplitude du PGAM &lt;10% de la normale</li> <li>- Jusqu'à 10% de diminution des VCS et des amplitudes sensibles</li> <li>- Décharges répétitives complexes</li> <li>- Absence de fasciculations</li> </ul>
<p>Eléments électrophysiologiques compatibles avec une atteinte du NMC et n'excluant pas la SLA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jusqu'à 30% d'augmentation des vitesses de conduction centrale</li> <li>- Jusqu'à 10% de diminution de l'amplitude des PES et jusqu'à 10% d'augmentation de la latence des PES</li> <li>- Légères anomalies des fonctions autonomiques</li> <li>- Légères anomalies en polysomnographie</li> <li>- Légères anomalies en électroystagmographie</li> </ul>
<p>Eléments incompatibles avec le diagnostic de SLA ou suggérant la présence d'une autre pathologie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction focale de l'amplitude du PGAM de plus de 10% sur un segment de 4cm</li> <li>- VCM, latence des ondes F ou amplitude du réflexe H supérieures à 30% de la normale</li> <li>- Décrément de plus de 20% à la stimulation répétitive à 2 Hz</li> <li>- Latence des potentiels sensitifs augmentée de plus de 20% ou amplitudes sensibles diminuées de plus de 20%</li> <li>- Potentiels d'unités motrices instables sans autre anomalie EMG</li> <li>- Potentiels d'unités motrices diminués sans autre anomalie EMG</li> <li>- Plus de 30% d'augmentation des vitesses de conduction centrales</li> <li>- Plus de 10% d'augmentation de la latence des PES ou plus de 10% de diminution de l'amplitude des PES</li> <li>- Anomalies modérées ou plus des fonctions autonomiques ou en électroystagmographie</li> </ul>

## Annexe 5 : Echelle ALSFRS-R (274)

Table 1  
The ALS Functional Rating Scale — Revised (ALSFRS-R)

<i>1. Speech</i>	
4	Normal speech processes
3	Detectable speech disturbance
2	Intelligible with repeating
1	Speech combined with nonvocal communication
0	Loss of useful speech
<i>2. Salivation</i>	
4	Normal
3	Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling
2	Moderately excessive saliva; may have minimal drooling
1	Marked excess of saliva with some drooling
0	Marked drooling; requires constant tissue or handkerchief
<i>3. Swallowing</i>	
4	Normal eating habits
3	Early eating problems — occasional choking
2	Dietary consistency changes
1	Needs supplemental tube feeding
0	NPO (exclusively parenteral or enteral feeding)
<i>4. Handwriting</i>	
4	Normal
3	Slow or sloppy; all words are legible
2	Not all words are legible
1	Able to grip pen but unable to write
0	Unable to grip pen
<i>5a. Cutting food and handling utensils (patients without gastrostomy)?</i>	
4	Normal
3	Somewhat slow and clumsy, but no help needed
2	Can cut most foods, although clumsy and slow; some help needed
1	Food must be cut by someone, but can still feed slowly
0	Needs to be fed
<i>5b. Cutting food and handling utensils (alternate scale for patients with gastrostomy)?</i>	
4	Normal
3	Clumsy but able to perform all manipulations independently
2	Some help needed with closures and fasteners
1	Provides minimal assistance to caregiver
0	Unable to perform any aspect of task
<i>6. Dressing and hygiene</i>	
4	Normal function
3	Independent and complete self-care with effort or decreased efficiency
2	Intermittent assistance or substitute methods
1	Needs attendant for self-care
0	Total dependence
<i>7. Turning in bed and adjusting bed clothes</i>	
4	Normal
3	Somewhat slow and clumsy, but no help needed
2	Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty
1	Can initiate, but not turn or adjust sheets alone
0	Helpless
<i>8. Walking</i>	
4	Normal
3	Early ambulation difficulties
2	Walks with assistance
1	Nonambulatory functional movement
0	No purposeful leg movement
<i>9. Climbing stairs</i>	
4	Normal
3	Slow
2	Mild unsteadiness or fatigue
1	Needs assistance
0	Cannot do

Table 1. (Continued)

<i>10. Dyspnea (new)</i>	
4	None
3	Occurs when walking
2	Occurs with one or more of the following: eating, bathing, dressing (ADL)
1	Occurs at rest, difficulty breathing when either sitting or lying
0	Significant difficulty, considering using mechanical respiratory support
<i>11. Orthopnea (new)</i>	
4	None
3	Some difficulty sleeping at night due to shortness of breath, does not routinely use more than two pillows
2	Needs extra pillows in order to sleep (more than two)
1	Can only sleep sitting up
0	Unable to sleep
<i>12. Respiratory insufficiency (new)</i>	
4	None
3	Intermittent use of BiPAP
2	Continuous use of BiPAP during the night
1	Continuous use of BiPAP during the night and day
0	Invasive mechanical ventilation by intubation or tracheostomy

# BIBLIOGRAPHIE

1. Gordon PH, Corcia P, Lacomblez L, Pochigaeva K, Abitbol J-L, Cudkowicz M, et al. Defining survival as an outcome measure in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. juin 2009;66(6):758-61.
2. Gil J, Funalot B, Verschueren A, Danel-Brunaud V, Camu W, Vandenberghe N, et al. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. nov 2008;15(11):1245-51.
3. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD001447.
4. Goyal NA, Mozaffar T. Experimental trials in amyotrophic lateral sclerosis: a review of recently completed, ongoing and planned trials using existing and novel drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 26 juin 2014;1-11.
5. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):118-30.
6. McCombe PA, Henderson RD. Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis. *Gend Med*. déc 2010;7(6):557-70.
7. Chiò A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G, PARALS study group. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2011;82(7):740-6.
8. Turner MR, Brockington A, Scaber J, Hollinger H, Marsden R, Shaw PJ, et al. Pattern of spread and prognosis in lower limb-onset ALS. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. août 2010;11(4):369-73.
9. Louwse ES, Visser CE, Bossuyt PM, Weverling GJ. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. *The Netherlands ALS Consortium. J Neurol Sci*. oct 1997;152 Suppl 1:S10-7.
10. Georgouloupoulou E, Fini N, Vinceti M, Monelli M, Vacondio P, Bianconi G, et al. The impact of clinical factors, riluzole and therapeutic interventions on ALS survival: a population based study in Modena, Italy. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. sept 2013;14(5-6):338-45.
11. Pupillo E, Messina P, Logroscino G, Beghi E, SLALOM Group. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Ann Neurol*. févr 2014;75(2):287-97.
12. Wang H, O'Reilly ÉJ, Weisskopf MG, Logroscino G, McCullough ML, Thun MJ, et al. Smoking and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of 5 prospective cohorts. *Arch Neurol*. févr 2011;68(2):207-13.
13. Nelson LM, McGuire V, Longstreth WT, Matkin C. Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption. *Am J Epidemiol*. 15 janv 2000;151(2):156-63.
14. Alonso A, Logroscino G, Jick SS, Hernán MA. Incidence and lifetime risk of motor neuron disease in the United Kingdom: a population-based study. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. juin 2009;16(6):745-51.

15. Chiò A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain J Neurol.* mars 2005;128(Pt 3):472-6.
16. Seelen M, van Doormaal PTC, Visser AE, Huisman MHB, Roozkrans MHJ, de Jong SW, et al. Prior medical conditions and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 25 juill 2014;
17. Armon C. Sports and trauma in amyotrophic lateral sclerosis revisited. *J Neurol Sci.* 15 nov 2007;262(1-2):45-53.
18. Hamidou B, Couratier P, Besançon C, Nicol M, Preux PM, Marin B. Epidemiological evidence that physical activity is not a risk factor for ALS. *Eur J Epidemiol.* 2 juill 2014;
19. Pupillo E, Messina P, Giussani G, Logroscino G, Zoccolella S, Chiò A, et al. Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: A European population-based case-control study. *Ann Neurol.* mai 2014;75(5):708-16.
20. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 31 mai 2001;344(22):1688-700.
21. Camu W, Tremblier B, Plassot C, Alphantery S, Salsac C, Pageot N, et al. Vitamin D confers protection to motoneurons and is a prognostic factor of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging.* mai 2014;35(5):1198-205.
22. Ascherio A, Weisskopf MG, O'reilly EJ, Jacobs EJ, McCullough ML, Calle EE, et al. Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* janv 2005;57(1):104-10.
23. Yu Y, Su F-C, Callaghan BC, Goutman SA, Batterman SA, Feldman EL. Environmental Risk Factors and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A Case-Control Study of ALS in Michigan. *PloS One.* 2014;9(6):e101186.
24. Ravits JM, La Spada AR. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration. *Neurology.* 8 sept 2009;73(10):805-11.
25. Ravits J, Paul P, Jorg C. Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. *Neurology.* 8 mai 2007;68(19):1571-5.
26. Attarian S, Vedel J-P, Pouget J, Schmied A. Progression of cortical and spinal dysfunctions over time in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* mars 2008;37(3):364-75.
27. Turner MR, Bowser R, Bruijn L, Dupuis L, Ludolph A, McGrath M, et al. Mechanisms, models and biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* mai 2013;14 Suppl 1:19-32.
28. Shaw PJ, Eggett CJ. Molecular factors underlying selective vulnerability of motor neurons to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* mars 2000;247 Suppl 1:17-27.
29. Kwak S, Hideyama T, Yamashita T, Aizawa H. AMPA receptor-mediated neuronal death in sporadic ALS. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol.* avr 2010;30(2):182-8.
30. Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI, Martin LJ, Kuncl RW. Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* juill 1995;38(1):73-84.
31. Le Masson G, Przedborski S, Abbott LF. A computational model of motor neuron degeneration. *Neuron.* 20 août 2014;83(4):975-88.

32. Chung MJ, Suh Y-L. Ultrastructural changes of mitochondria in the skeletal muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ultrastruct Pathol.* févr 2002;26(1):3-7.
33. Bannwarth S, Ait-El-Mkadem S, Chausseot A, Genin EC, Lacas-Gervais S, Fragaki K, et al. A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through CHCHD10 involvement. *Brain J Neurol.* août 2014;137(Pt 8):2329-45.
34. Chausseot A, Le Ber I, Ait-El-Mkadem S, Camuzat A, de Septenville A, Bannwarth S, et al. Screening of CHCHD10 in a French cohort confirms the involvement of this gene in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurobiol Aging.* 24 juill 2014;
35. Turner MR, Hardiman O, Benatar M, Brooks BR, Chio A, de Carvalho M, et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* mars 2013;12(3):310-22.
36. Ravits J, Appel S, Baloh RH, Barohn R, Brooks BR, Elman L, et al. Deciphering amyotrophic lateral sclerosis: what phenotype, neuropathology and genetics are telling us about pathogenesis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* mai 2013;14 Suppl 1:5-18.
37. Leigh PN, Anderton BH, Dodson A, Gallo JM, Swash M, Power DM. Ubiquitin deposits in anterior horn cells in motor neurone disease. *Neurosci Lett.* 11 nov 1988;93(2-3):197-203.
38. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 4 mars 1993;362(6415):59-62.
39. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 6 oct 2006;314(5796):130-3.
40. Braak H, Brettschneider J, Ludolph AC, Lee VM, Trojanowski JQ, Del Tredici K. Amyotrophic lateral sclerosis--a model of corticofugal axonal spread. *Nat Rev Neurol.* déc 2013;9(12):708-14.
41. Geser F, Brandmeir NJ, Kwong LK, Martinez-Lage M, Elman L, McCluskey L, et al. Evidence of multisystem disorder in whole-brain map of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* mai 2008;65(5):636-41.
42. Blokhuis AM, Groen EJM, Koppers M, van den Berg LH, Pasterkamp RJ. Protein aggregation in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol (Berl).* juin 2013;125(6):777-94.
43. Gordon PH. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. *Aging Dis.* 2013;4(5):295-310.
44. Eisen A, Kiernan M, Mitsumoto H, Swash M. Amyotrophic lateral sclerosis: a long preclinical period? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 19 mars 2014;
45. Chiò A, Battistini S, Calvo A, Caponnetto C, Conforti FL, Corbo M, et al. Genetic counselling in ALS: facts, uncertainties and clinical suggestions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2014;85(5):478-85.
46. Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci.* janv 2014;17(1):17-23.
47. Van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Rademakers R. How do C9ORF72 repeat expansions cause amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: can we learn from other noncoding repeat expansion disorders? *Curr Opin Neurol.* déc 2012;25(6):689-700.

48. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 20 oct 2011;72(2):257-68.
49. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 20 oct 2011;72(2):245-56.
50. Cooper-Knock J, Shaw PJ, Kirby J. The widening spectrum of C9ORF72-related disease; genotype/phenotype correlations and potential modifiers of clinical phenotype. *Acta Neuropathol (Berl)*. mars 2014;127(3):333-45.
51. Beck J, Poulter M, Hensman D, Rohrer JD, Mahoney CJ, Adamson G, et al. Large C9orf72 hexanucleotide repeat expansions are seen in multiple neurodegenerative syndromes and are more frequent than expected in the UK population. *Am J Hum Genet*. 7 mars 2013;92(3):345-53.
52. Majounie E, Abramzon Y, Renton AE, Perry R, Bassett SS, Pletnikova O, et al. Repeat expansion in C9ORF72 in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 19 janv 2012;366(3):283-4.
53. Harms M, Benitez BA, Cairns N, Cooper B, Cooper P, Mayo K, et al. C9orf72 hexanucleotide repeat expansions in clinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. juin 2013;70(6):736-41.
54. Goldman JS, Quinzii C, Dunning-Broadbent J, Waters C, Mitsumoto H, Brannagan TH, et al. Multiple system atrophy and amyotrophic lateral sclerosis in a family with hexanucleotide repeat expansions in C9orf72. *JAMA Neurol*. juin 2014;71(6):771-4.
55. Majounie E, Abramzon Y, Renton AE, Keller MF, Traynor BJ, Singleton AB. Large C9orf72 repeat expansions are not a common cause of Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. oct 2012;33(10):2527.e1-2.
56. Cooper-Knock J, Frolov A, Highley JR, Charlesworth G, Kirby J, Milano A, et al. C9ORF72 expansions, parkinsonism, and Parkinson disease: a clinicopathologic study. *Neurology*. 27 août 2013;81(9):808-11.
57. Van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Niemantsverdriet E, Murray ME, Heckman MG, Diehl NN, et al. Association between repeat sizes and clinical and pathological characteristics in carriers of C9ORF72 repeat expansions (Xpansize-72): a cross-sectional cohort study. *Lancet Neurol*. oct 2013;12(10):978-88.
58. Tan RH, Devenney E, Dobson-Stone C, Kwok JB, Hodges JR, Kiernan MC, et al. Cerebellar integrity in the amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal dementia continuum. *PLoS One*. 2014;9(8):e105632.
59. Andersen PM, Nilsson P, Keränen ML, Forsgren L, Hägglund J, Karlsborg M, et al. Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia. *Brain J Neurol*. oct 1997;120 ( Pt 10):1723-37.
60. Bennion Callister J, Pickering-Brown SM. Pathogenesis/genetics of frontotemporal dementia and how it relates to ALS. *Exp Neurol*. 8 juin 2014;
61. Valdmanis PN, Rouleau GA. Genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 8 janv 2008;70(2):144-52.
62. Armon C. The underestimation of familial ALS and counseling patients with sporadic ALS. *Neurology*. 7 janv 2014;82(1):13-4.

63. Wang M-D, Gomes J, Cashman NR, Little J, Krewski D. Intermediate CAG Repeat Expansion in the ATXN2 Gene Is a Unique Genetic Risk Factor for ALS-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PloS One*. 2014;9(8):e105534.
64. Corcia P, Mayeux-Portas V, Khoris J, de Toffol B, Autret A, Müh J-P, et al. Abnormal SMN1 gene copy number is a susceptibility factor for amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. févr 2002;51(2):243-6.
65. Eisen A, Kim S, Pant B. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a phylogenetic disease of the corticomotoneuron? *Muscle Nerve*. févr 1992;15(2):219-24.
66. Prout AJ, Eisen AA. The cortical silent period and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. févr 1994;17(2):217-23.
67. Mills KR, Nithi KA. Corticomotor threshold is reduced in early sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. sept 1997;20(9):1137-41.
68. Eisen A, Weber M. Neurophysiological evaluation of cortical function in the early diagnosis of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. mars 2000;1 Suppl 1:S47-51.
69. Eisen A, Pant B, Stewart H. Cortical excitability in amyotrophic lateral sclerosis: a clue to pathogenesis. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. févr 1993;20(1):11-6.
70. Vucic S, Nicholson GA, Kiernan MC. Cortical hyperexcitability may precede the onset of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol*. juin 2008;131(Pt 6):1540-50.
71. Hirota N, Eisen A, Weber M. Complex fasciculations and their origin in amyotrophic lateral sclerosis and Kennedy's disease. *Muscle Nerve*. déc 2000;23(12):1872-5.
72. De Carvalho M, Swash M. Fasciculation potentials: a study of amyotrophic lateral sclerosis and other neurogenic disorders. *Muscle Nerve*. mars 1998;21(3):336-44.
73. De Carvalho M, Miranda PC, Lourdes Sales Luís M, Ducla-Soares E. Neurophysiological features of fasciculation potentials evoked by transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. mars 2000;247(3):189-94.
74. Desiato MT, Caramia MD. Towards a neurophysiological marker of amyotrophic lateral sclerosis as revealed by changes in cortical excitability. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. févr 1997;105(1):1-7.
75. Eisen A, Swash M. Clinical neurophysiology of ALS. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. déc 2001;112(12):2190-201.
76. Verstraete E, van den Heuvel MP, Veldink JH, Blanken N, Mandl RC, Hulshoff Pol HE, et al. Motor network degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: a structural and functional connectivity study. *PloS One*. 2010;5(10):e13664.
77. Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Classen J. Effects of riluzole on cortical excitability in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. avr 2001;49(4):536-9.
78. Vucic S, Kiernan MC. Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease. *Brain J Neurol*. sept 2006;129(Pt 9):2436-46.

79. Chou SM, Norris FH. Amyotrophic lateral sclerosis: lower motor neuron disease spreading to upper motor neurons. *Muscle Nerve*. août 1993;16(8):864-9.
80. Brooks BR. The role of axonal transport in neurodegenerative disease spread: a meta-analysis of experimental and clinical poliomyelitis compares with amyotrophic lateral sclerosis. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. août 1991;18(3 Suppl):435-8.
81. Fischer LR, Culver DG, Tennant P, Davis AA, Wang M, Castellano-Sanchez A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis is a distal axonopathy: evidence in mice and man. *Exp Neurol*. févr 2004;185(2):232-40.
82. Kennel PF, Finiels F, Revah F, Mallet J. Neuromuscular function impairment is not caused by motor neurone loss in FALS mice: an electromyographic study. *Neuroreport*. 31 mai 1996;7(8):1427-31.
83. Narai H, Manabe Y, Nagai M, Nagano I, Ohta Y, Murakami T, et al. Early detachment of neuromuscular junction proteins in ALS mice with SODG93A mutation. *Neurol Int*. 2009;1(1):e16.
84. Nair G, Carew JD, Usher S, Lu D, Hu XP, Benatar M. Diffusion tensor imaging reveals regional differences in the cervical spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroImage*. 1 nov 2010;53(2):576-83.
85. Cohen-Adad J, El Mendili M-M, Morizot-Koutlidis R, Lehericy S, Meininger V, Blanche S, et al. Involvement of spinal sensory pathway in ALS and specificity of cord atrophy to lower motor neuron degeneration. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. janv 2013;14(1):30-8.
86. Ravits J, Laurie P, Fan Y, Moore DH. Implications of ALS focality: rostral-caudal distribution of lower motor neuron loss postmortem. *Neurology*. 8 mai 2007;68(19):1576-82.
87. Kiernan JA, Hudson AJ. Changes in sizes of cortical and lower motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol*. avr 1991;114 ( Pt 2):843-53.
88. Pamphlett R, Kril J, Hng TM. Motor neuron disease: a primary disorder of corticomotoneurons? *Muscle Nerve*. mars 1995;18(3):314-8.
89. Kanouchi T, Ohkubo T, Yokota T. Can regional spreading of amyotrophic lateral sclerosis motor symptoms be explained by prion-like propagation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2012;83(7):739-45.
90. Sekiguchi T, Kanouchi T, Shibuya K, Noto Y, Yagi Y, Inaba A, et al. Spreading of amyotrophic lateral sclerosis lesions--multifocal hits and local propagation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2014;85(1):85-91.
91. Wohlfart G. Collateral regeneration in partially denervated muscles. *Neurology*. mars 1958;8(3):175-80.
92. Körner S, Kollwe K, Fahlbusch M, Zapf A, Dengler R, Krampfl K, et al. Onset and spreading patterns of upper and lower motor neuron symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. mai 2011;43(5):636-42.
93. Swash M. How does ALS spread between neurones in the CNS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2013;84(1):116-7.
94. Mulligan VK, Chakrabartty A. Protein misfolding in the late-onset neurodegenerative diseases: common themes and the unique case of amyotrophic lateral sclerosis. *Proteins*. août 2013;81(8):1285-303.

95. Tsukagoshi H, Yanagisawa N, Oguchi K. Morphometric quantification of the cervical limb motor cells in various neuromuscular diseases. *J Neurol Sci.* sept 1980;47(3):463-72.
96. Frey D, Schneider C, Xu L, Borg J, Spooren W, Caroni P. Early and selective loss of neuromuscular synapse subtypes with low sprouting competence in motoneuron diseases. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1 avr 2000;20(7):2534-42.
97. Pun S, Santos AF, Saxena S, Xu L, Caroni P. Selective vulnerability and pruning of phasic motoneuron axons in motoneuron disease alleviated by CNTF. *Nat Neurosci.* mars 2006;9(3):408-19.
98. Hegedus J, Putman CT, Gordon T. Time course of preferential motor unit loss in the SOD1 G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis.* nov 2007;28(2):154-64.
99. Hegedus J, Putman CT, Tyreman N, Gordon T. Preferential motor unit loss in the SOD1 G93A transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Physiol.* 15 juill 2008;586(14):3337-51.
100. Kong J, Xu Z. Peripheral axotomy slows motoneuron degeneration in a transgenic mouse line expressing mutant SOD1 G93A. *J Comp Neurol.* 20 sept 1999;412(2):373-80.
101. De Carvalho MA, Pinto S, Swash M. Paraspinal and limb motor neuron involvement within homologous spinal segments in ALS. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* juill 2008;119(7):1607-13.
102. Bae JS, Sawai S, Misawa S, Kanai K, Iose S, Kuwabara S. Differences in excitability properties of FDI and ADM motor axons. *Muscle Nerve.* mars 2009;39(3):350-4.
103. Alexianu ME, Ho BK, Mohamed AH, La Bella V, Smith RG, Appel SH. The role of calcium-binding proteins in selective motoneuron vulnerability in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* déc 1994;36(6):846-58.
104. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial « Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis » workshop contributors. *J Neurol Sci.* juill 1994;124 Suppl:96-107.
105. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* déc 2000;1(5):293-9.
106. EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis; Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* mars 2012;19(3):360-75.
107. Vial C. [What are the clinical criteria of amyotrophic lateral sclerosis by clinical form?]. *Rev Neurol (Paris).* juin 2006;162 Spec No 2:4S25-24S28.
108. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Samarelli V, Lamberti P, et al. Predictors of delay in the diagnosis and clinical trial entry of amyotrophic lateral sclerosis patients: a population-based study. *J Neurol Sci.* 1 déc 2006;250(1-2):45-9.

109. Fujimura-Kiyono C, Kimura F, Ishida S, Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, et al. Onset and spreading patterns of lower motor neuron involvements predict survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2011;82(11):1244-9.
110. Simon NG, Lomen-Hoerth C, Kiernan MC. Patterns of clinical and electrodiagnostic abnormalities in early amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 20 mars 2014;
111. Turner MR, Wicks P, Brownstein CA, Massagli MP, Toronjo M, Talbot K, et al. Concordance between site of onset and limb dominance in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2011;82(8):853-4.
112. Hammond G. Correlates of human handedness in primary motor cortex: a review and hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. mai 2002;26(3):285-92.
113. Visser J, van den Berg-Vos RM, Franssen H, van den Berg LH, Vogels OJ, Wokke JHJ, et al. Mimic syndromes in sporadic cases of progressive spinal muscular atrophy. *Neurology*. 11 juin 2002;58(11):1593-6.
114. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollewe K, Leigh PN, et al. 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 Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. août 2007;8(4):195-213.
115. De Carvalho M, Scotto M, Swash M. Clinical patterns in progressive muscular atrophy (PMA): a prospective study. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. oct 2007;8(5):296-9.
116. Kim W-K, Liu X, Sandner J, Pasmantier M, Andrews J, Rowland LP, et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology*. 17 nov 2009;73(20):1686-92.
117. Van Den Berg-Vos RM, Van Den Berg LH, Visser J, de Visser M, Franssen H, Wokke JHJ. The spectrum of lower motor neuron syndromes. *J Neurol*. nov 2003;250(11):1279-92.
118. Raaphorst J, de Visser M, van Tol M-J, Linssen WHJP, van der Kooij AJ, de Haan RJ, et al. Cognitive dysfunction in lower motor neuron disease: executive and memory deficits in progressive muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2011;82(2):170-5.
119. Ince PG, Evans J, Knopp M, Forster G, Hamdalla HHM, Wharton SB, et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology*. 22 avr 2003;60(8):1252-8.
120. Riku Y, Atsuta N, Yoshida M, Tatsumi S, Iwasaki Y, Mimuro M, et al. Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: a comparative study with amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open*. 2014;4(5):e005213.
121. Cudkovicz ME, McKenna-Yasek D, Chen C, Hedley-Whyte ET, Brown RH. Limited corticospinal tract involvement in amyotrophic lateral sclerosis subjects with the A4V mutation in the copper/zinc superoxide dismutase gene. *Ann Neurol*. juin 1998;43(6):703-10.
122. Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology*. 24 mars 2009;72(12):1087-94.

123. Katz JS, Wolfe GI, Andersson PB, Saperstein DS, Elliott JL, Nations SP, et al. Brachial amyotrophic diplegia: a slowly progressive motor neuron disorder. *Neurology*. 22 sept 1999;53(5):1071-6.
124. Vucic S, Kiernan MC. Abnormalities in cortical and peripheral excitability in flail arm variant amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2007;78(8):849-52.
125. Tartaglia MC, Rowe A, Findlater K, Orange JB, Grace G, Strong MJ. Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: examination of symptoms and signs at disease onset and during follow-up. *Arch Neurol*. févr 2007;64(2):232-6.
126. Bruyn RP, Koelman JH, Troost D, de Jong JM. Motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis) arising from longstanding primary lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 1995;58(6):742-4.
127. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Pinto M, Hays AP, Mitsumoto H, et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology*. 14 mars 2006;66(5):647-53.
128. Le Forestier N, Meininger V. [Primary lateral sclerosis: the era of international diagnosis criteria]. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2009;165(5):415-29.
129. Zhai P, Pagan F, Statland J, Butman JA, Floeter MK. Primary lateral sclerosis: A heterogeneous disorder composed of different subtypes? *Neurology*. 22 avr 2003;60(8):1258-65.
130. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Mitsumoto H, Rowland LP. Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS. *Neurology*. 2 juin 2009;72(22):1948-52.
131. Grace GM, Orange JB, Rowe A, Findlater K, Freedman M, Strong MJ. Neuropsychological functioning in PLS: a comparison with ALS. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. janv 2011;38(1):88-97.
132. Le Forestier N, Maisonobe T, Piquard A, Rivaud S, Crevier-Buchman L, Salachas F, et al. Does primary lateral sclerosis exist? A study of 20 patients and a review of the literature. *Brain J Neurol*. oct 2001;124(Pt 10):1989-99.
133. Rowland LP. Primary lateral sclerosis: disease, syndrome, both or neither? *J Neurol Sci*. 15 nov 1999;170(1):1-4.
134. Panzeri C, De Palma C, Martinuzzi A, Daga A, De Polo G, Bresolin N, et al. The first ALS2 missense mutation associated with JPLS reveals new aspects of alsin biological function. *Brain J Neurol*. juill 2006;129(Pt 7):1710-9.
135. Sabatelli M, Zollino M, Luigetti M, Grande AD, Lattante S, Marangi G, et al. Uncovering amyotrophic lateral sclerosis phenotypes: clinical features and long-term follow-up of upper motor neuron-dominant ALS. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. juill 2011;12(4):278-82.
136. Sabatelli M, Madia F, Conte A, Luigetti M, Zollino M, Mancuso I, et al. Natural history of young-adult amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 16 sept 2008;71(12):876-81.
137. Wilbourn AJ. The « split hand syndrome ». *Muscle Nerve*. janv 2000;23(1):138.
138. Eisen A, Kuwabara S. The split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2012;83(4):399-403.

139. Menon P, Kiernan MC, Vucic S. Cortical dysfunction underlies the development of the split-hand in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2014;9(1):e87124.
140. Kuwabara S, Sonoo M, Komori T, Shimizu T, Hirashima F, Inaba A, et al. Dissociated small hand muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis: frequency, extent, and specificity. *Muscle Nerve*. avr 2008;37(4):426-30.
141. Eisen A, Weber M. The motor cortex and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. avr 2001;24(4):564-73.
142. Menon P, Vucic S. Utility of dissociated intrinsic hand muscle atrophy in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Vis Exp JoVE*. 2014;(85).
143. Shibuya K, Misawa S, Nasu S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Beppu M, et al. Split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis: different excitability changes in the thenar and hypothenar motor axons. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 2013;84(9):969-72.
144. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. avr 2013;25(2):130-7.
145. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. déc 2009;10(5-6):310-23.
146. Montuschi A, Iazzolino B, Calvo A, Moglia C, Lopiano L, Restagno G, et al. Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 25 avr 2014;
147. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology*. 8 avr 2003;60(7):1094-7.
148. Byrne S, Elamin M, Bede P, Shatunov A, Walsh C, Corr B, et al. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. *Lancet Neurol*. mars 2012;11(3):232-40.
149. Oh S, Park A, Kim H-J, Oh K-W, Choi H, Kwon M-J, et al. Spectrum of cognitive impairment in Korean ALS patients without known genetic mutations. *PLoS One*. 2014;9(2):e87163.
150. Strong MJ, Grace GM, Freedman M, Lomen-Hoerth C, Woolley S, Goldstein LH, et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. juin 2009;10(3):131-46.
151. Flaherty-Craig C, Eslinger P, Stephens B, Simmons Z. A rapid screening battery to identify frontal dysfunction in patients with ALS. *Neurology*. 12 déc 2006;67(11):2070-2.
152. Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J, Bak TH. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. mars 2014;15(1-2):9-14.
153. Elamin M, Bede P, Byrne S, Jordan N, Gallagher L, Wynne B, et al. Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study. *Neurology*. 23 avr 2013;80(17):1590-7.
154. Gordon PH, Delgado D, Piquard A, Bruneteau G, Pradat P-F, Salachas F, et al. The range and clinical impact of cognitive impairment in French patients with ALS: a cross-sectional study of

- neuropsychological test performance. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* sept 2011;12(5):372-8.
155. Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2012;83(1):102-8.
156. Pinto S, de Carvalho M. Dropped head presentation in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* avr 2013;14(3):235.
157. Uemura M, Kosaka T, Shimohata T, Ishikawa M, Nishihira Y, Toyoshima Y, et al. Dropped head syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* avr 2013;14(3):232-3.
158. Nakamura R, Atsuta N, Watanabe H, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, et al. Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 2013;84(12):1365-71.
159. De Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* mars 2008;119(3):497-503.
160. De Carvalho M, Swash M. Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* mars 2000;23(3):344-52.
161. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Talelli P, Chroni E. F wave study in amyotrophic lateral sclerosis: assessment of balance between upper and lower motor neuron involvement. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* juin 2006;117(6):1260-5.
162. Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, de Carvalho M, Johnsen B, Fawcett PRW, Labarre-Vila A, et al. Generalised sensory system abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis: a European multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 2007;78(7):746-9.
163. Theys PA, Peeters E, Robberecht W. Evolution of motor and sensory deficits in amyotrophic lateral sclerosis estimated by neurophysiological techniques. *J Neurol.* juin 1999;246(6):438-42.
164. Hammad M, Silva A, Glass J, Sladky JT, Benatar M. Clinical, electrophysiologic, and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS. *Neurology.* 11 déc 2007;69(24):2236-42.
165. Sábado J, Casanovas A, Tarabal O, Hereu M, Piedrafita L, Calderó J, et al. Accumulation of Misfolded SOD1 in Dorsal Root Ganglion Degenerating Proprioceptive Sensory Neurons of Transgenic Mice with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *BioMed Res Int.* 2014;2014:852163.
166. Wang FC, De Pasqua V, Gérard P, Delwaide PJ. Prognostic value of decremental responses to repetitive nerve stimulation in ALS patients. *Neurology.* 11 sept 2001;57(5):897-9.
167. Denys EH, Norris FH. Amyotrophic lateral sclerosis. Impairment of neuromuscular transmission. *Arch Neurol.* avr 1979;36(4):202-5.
168. Mulder DW, Lambert EH, Eaton LM. Myasthenic syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* oct 1959;9:627-31.
169. Mehanna R, Patton EL, Phan CL, Harati Y. Amyotrophic lateral sclerosis with positive anti-acetylcholine receptor antibodies. Case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis.* déc 2012;14(2):82-5.

170. Cintas P. [What electroneuromyographic criteria are required for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis?]. *Rev Neurol (Paris)*. juin 2006;162 Spec No 2:4S43-4S49.
171. Krarup C. Lower motor neuron involvement examined by quantitative electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. févr 2011;122(2):414-22.
172. De Carvalho M, Pinto S, Swash M. Does the motor cortex influence denervation in ALS? EMG studies of muscles with both contralateral and bilateral corticospinal innervation. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. mars 2011;122(3):629-35.
173. Stewart H, Eisen A, Road J, Mezei M, Weber M. Electromyography of respiratory muscles in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 15 oct 2001;191(1-2):67-73.
174. De Carvalho M, Bentes C, Evangelista T, Luís ML. Fibrillation and sharp-waves: do we need them to diagnose ALS? *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. déc 1999;1(1):29-32.
175. Rosenfeld J. Fasciculations without fibrillations: the dilemma of early diagnosis. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. mars 2000;1 Suppl 1:S53-6.
176. Kuwabara S, Shibuya K, Misawa S. Fasciculations, axonal hyperexcitability, and motoneuronal death in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. mai 2014;125(5):872-3.
177. De Carvalho M, Swash M. Fasciculation potentials and earliest changes in motor unit physiology in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 2013;84(9):963-8.
178. Guennoc A-M, Camu W, Corcia P. [Awaji criteria: new diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. juill 2013;169(6-7):470-5.
179. Okita T, Nodera H, Shibuta Y, Nodera A, Asanuma K, Shimatani Y, et al. Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? *J Neurol Sci*. 15 mars 2011;302(1-2):29-32.
180. Boekestein WA, Kleine BU, Hageman G, Schelhaas HJ, Zwarts MJ. Sensitivity and specificity of the « Awaji » electrodiagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis: retrospective comparison of the Awaji and revised El Escorial criteria for ALS. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. déc 2010;11(6):497-501.
181. Shiga Y, Onodera H, Shimizu H, Kimura I, Ohnuma A, Itoyama Y. Two consecutive fasciculation potentials having different motor unit origins are an electromyographically pathognomonic finding of ALS. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. juin 2000;40(4):237-41.
182. Noto Y, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Iose S, Nasu S, et al. Awaji ALS criteria increase the diagnostic sensitivity in patients with bulbar onset. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. févr 2012;123(2):382-5.
183. Higashihara M, Sonoo M, Imafuku I, Fukutake T, Kamakura K, Inoue K, et al. Fasciculation potentials in amyotrophic lateral sclerosis and the diagnostic yield of the Awaji algorithm. *Muscle Nerve*. févr 2012;45(2):175-82.

184. Gawel M, Kuzma-Kozakiewicz M, Szmidt-Salkowska E, Kamińska A. Are we really closer to improving the diagnostic sensitivity in ALS patients with Awaji criteria? *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* juin 2014;15(3-4):257-61.
185. Misawa S, Noto Y, Shibuya K, Iose S, Sekiguchi Y, Nasu S, et al. Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of ALS. *Neurology.* 18 oct 2011;77(16):1532-7.
186. Camdessanché J-P, Lenglet T. [Neurophysiological investigations in amyotrophic lateral sclerosis]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. mai 2014;43(5):563-8.
187. Mills KR. The natural history of central motor abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol.* nov 2003;126(Pt 11):2558-66.
188. Vucic S, Ziemann U, Eisen A, Hallett M, Kiernan MC. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2013;84(10):1161-70.
189. Magistris MR, Rösler KM, Truffert A, Landis T, Hess CW. A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique. *Brain J Neurol.* févr 1999;122 ( Pt 2):265-79.
190. Magistris MR, Rösler KM, Truffert A, Myers JP. Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain J Neurol.* mars 1998;121 ( Pt 3):437-50.
191. Urban PP, Wicht S, Hopf HC. Sensitivity of transcranial magnetic stimulation of cortico-bulbar vs. cortico-spinal tract involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *J Neurol.* oct 2001;248(10):850-5.
192. Vucic S, Cheah BC, Yiannikas C, Kiernan MC. Cortical excitability distinguishes ALS from mimic disorders. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* sept 2011;122(9):1860-6.
193. Geevasinga N, Menon P, Yiannikas C, Kiernan MC, Vucic S. Diagnostic utility of cortical excitability studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* 2 avr 2014;
194. De Carvalho M, Evangelista T, Sales-Luís ML. The corticomotor threshold is not dependent on disease duration in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* mars 2002;3(1):39-42.
195. De Carvalho M, Turkman A, Swash M. Motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation and peripheral nerve stimulation in the ulnar innervation in amyotrophic lateral sclerosis: the effect of upper and lower motor neuron lesion. *J Neurol Sci.* 15 juin 2003;210(1-2):83-90.
196. Couratier P, Marin B, Lautrette G, Nicol M, Preux P-M. [Epidemiology, clinical spectrum of ALS and differential diagnoses]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. mai 2014;43(5):538-48.
197. Mitsumoto H, Ulug AM, Pullman SL, Gooch CL, Chan S, Tang M-X, et al. Quantitative objective markers for upper and lower motor neuron dysfunction in ALS. *Neurology.* 24 avr 2007;68(17):1402-10.
198. Woo JH, Wang S, Melhem ER, Gee JC, Cucchiara A, McCluskey L, et al. Linear Associations between Clinically Assessed Upper Motor Neuron Disease and Diffusion Tensor Imaging Metrics in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PloS One.* 2014;9(8):e105753.

199. Agosta F, Pagani E, Petrolini M, Caputo D, Perini M, Prella A, et al. Assessment of white matter tract damage in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor MR imaging tractography study. *AJNR Am J Neuroradiol.* sept 2010;31(8):1457-61.
200. Kim J-E, Oh JS, Sung J-J, Lee K-W, Song IC, Hong Y-H. Diffusion tensor tractography analysis of the corpus callosum fibers in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurol Seoul Korea.* juill 2014;10(3):249-56.
201. Wilbourn AJ. Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: the Lambert and the El Escorial criteria. *J Neurol Sci.* oct 1998;160 Suppl 1:S25-9.
202. Lambert EH, Mulder DW. Electromyographic studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 21 août 1957;32(17):441-6.
203. Brooks BR. Diagnostic dilemmas in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* juin 1999;165 Suppl 1:S1-9.
204. Chaudhuri KR, Crump S, al-Sarraj S, Anderson V, Cavanagh J, Leigh PN. The validation of El Escorial criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a clinicopathological study. *J Neurol Sci.* mai 1995;129 Suppl:11-2.
205. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch Neurol.* août 2000;57(8):1171-6.
206. Belsh JM. ALS diagnostic criteria of El Escorial Revisited: do they meet the needs of clinicians as well as researchers? *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* mars 2000;1 Suppl 1:S57-60.
207. Beghi E, Balzarini C, Bogliun G, Logroscino G, Manfredi L, Mazzini L, et al. Reliability of the El Escorial diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology.* déc 2002;21(6):265-70.
208. Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis:a systematic review. *Arch Neurol.* nov 2012;69(11):1410-6.
209. Douglass CP, Kandler RH, Shaw PJ, McDermott CJ. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 2010;81(6):646-9.
210. Schrooten M, Smetcoren C, Robberecht W, Van Damme P. Benefit of the Awaji diagnostic algorithm for amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Ann Neurol.* juill 2011;70(1):79-83.
211. De Carvalho M. Does Awaji decrease diagnostic yield in ALS? *Muscle Nerve.* juill 2012;46(1):142-3; author reply 143-4.
212. Pradat P-F, Bruneteau G. [Differential diagnosis and atypical subsets of amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris).* juin 2006;162 Spec No 2:4S81-4S90.
213. Davenport RJ, Swingler RJ, Chancellor AM, Warlow CP. Avoiding false positive diagnoses of motor neuron disease: lessons from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 1996;60(2):147-51.

214. Chiò A. ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* nov 1999;246 Suppl 3:III1-5.
215. Belsh JM, Schiffman PL. The amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patient perspective on misdiagnosis and its repercussions. *J Neurol Sci.* août 1996;139 Suppl:110-6.
216. Cellura E, Spataro R, Taiello AC, La Bella V. Factors affecting the diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* juill 2012;114(6):550-4.
217. Camdessanché J-P. Et si ce n'est pas une sclérose latérale amyotrophique ? *Prat Neurol - FMC.* avr 2011;2(2):116-22.
218. Rowland LP. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* oct 1998;160 Suppl 1:S6-24.
219. Pinto S, Swash M, de Carvalho M. Does surgery accelerate progression of amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 2014;85(6):643-6.
220. Erichsen AK, Koht J, Stray-Pedersen A, Abdelnoor M, Tallaksen CME. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain J Neurol.* juin 2009;132(Pt 6):1577-88.
221. Coutinho P, Barros J, Zemmouri R, Guimarães J, Alves C, Chorão R, et al. Clinical heterogeneity of autosomal recessive spastic paraplegias: analysis of 106 patients in 46 families. *Arch Neurol.* août 1999;56(8):943-9.
222. Hedera P, Eldevik OP, Maly P, Rainier S, Fink JK. Spinal cord magnetic resonance imaging in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neuroradiology.* oct 2005;47(10):730-4.
223. Ueda M, Katayama Y, Kamiya T, Mishina M, Igarashi H, Okubo S, et al. Hereditary spastic paraplegia with a thin corpus callosum and thalamic involvement in Japan. *Neurology.* déc 1998;51(6):1751-4.
224. Veldink JH, van den Berg LH, Cobben JM, Stulp RP, De Jong JM, Vogels OJ, et al. Homozygous deletion of the survival motor neuron 2 gene is a prognostic factor in sporadic ALS. *Neurology.* 27 mars 2001;56(6):749-52.
225. Ferrante MA, Wilbourn AJ. The characteristic electrodiagnostic features of Kennedy's disease. *Muscle Nerve.* mars 1997;20(3):323-9.
226. Vandenberghe N, Bouhour F, Petiot P, Gonnaud P-M, Latour P, Broussolle E, et al. [Multiple phenotypic manifestations of X-linked spinobulbar muscular atrophy]. *Rev Neurol (Paris).* janv 2009;165(1):31-7.
227. Parboosingh JS, Figlewicz DA, Krizus A, Meininger V, Azad NA, Newman DS, et al. Spinobulbar muscular atrophy can mimic ALS: the importance of genetic testing in male patients with atypical ALS. *Neurology.* août 1997;49(2):568-72.
228. Taylor BV, Wright RA, Harper CM, Dyck PJ. Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. *Muscle Nerve.* juin 2000;23(6):900-8.
229. European Federation of Neurological Societies, Peripheral Nerve Society, van Schaik IN, Bouche P, Illa I, Léger J-M, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* août 2006;13(8):802-8.

230. Pakiam AS, Parry GJ. Multifocal motor neuropathy without overt conduction block. *Muscle Nerve*. févr 1998;21(2):243-5.
231. Adams D, Kuntzer T, Steck AJ, Lobrinus A, Janzer RC, Regli F. Motor conduction block and high titres of anti-GM1 ganglioside antibodies: pathological evidence of a motor neuropathy in a patient with lower motor neuron syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 1993;56(9):982-7.
232. Oh SJ, Claussen GC, Odabasi Z, Palmer CP. Multifocal demyelinating motor neuropathy: pathologic evidence of « inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy ». *Neurology*. oct 1995;45(10):1828-32.
233. Veugelers B, Theys P, Lammens M, Van Hees J, Robberecht W. Pathological findings in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy with conduction block. *J Neurol Sci*. mars 1996;136(1-2):64-70.
234. Halstead LS. Assessment and differential diagnosis for post-polio syndrome. *Orthopedics*. nov 1991;14(11):1209-17.
235. Borg K. Post-polio muscle dysfunction 29th ENMC workshop 14-16 October 1994, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord NMD*. janv 1996;6(1):75-80.
236. Hirayama K. Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease). *Intern Med Tokyo Jpn*. avr 2000;39(4):283-90.
237. Huang Y-L, Chen C-J. Hirayama disease. *Neuroimaging Clin N Am*. nov 2011;21(4):939-50, ix - x.
238. Blehrud MD, Windebank AJ, Daube JR. Long-term follow-up of 121 patients with benign fasciculations. *Ann Neurol*. oct 1993;34(4):622-5.
239. Okuda B, Kodama N, Tachibana H, Sugita M. Motor neuron disease following generalized fasciculations and cramps. *J Neurol Sci*. 10 sept 1997;150(2):129-31.
240. Fleet WS, Watson RT. From benign fasciculations and cramps to motor neuron disease. *Neurology*. juill 1986;36(7):997-8.
241. De Carvalho M, Swash M. Fasciculation-cramp syndrome preceding anterior horn cell disease: an intermediate syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2011;82(4):459-61.
242. Eisen A, Stewart H. Not-so-benign fasciculation. *Ann Neurol*. mars 1994;35(3):375-6.
243. Koffman BM, Rugiero M, Dalakas MC. Immune-mediated conditions and antibodies associated with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. janv 1998;21(1):115-7.
244. Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, Wolfe GI, Katz JS, Bryan WW, et al. Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol*. oct 1996;40(4):581-6.
245. Amato AA, Barohn RJ. Inclusion body myositis: old and new concepts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2009;80(11):1186-93.
246. Magistris MR. [Amyotrophic lateral sclerosis: differential diagnosis and frontier forms]. *Rev Neurol (Paris)*. juin 2006;162 Spec No 2:4S67-64S80.

247. Chiaia MA, Oliveira ASB, Silva HCA, Gabbai AA. Amyotrophic lateral sclerosis: considerations on diagnostic criteria. *Arq Neuropsiquiatr.* déc 2010;68(6):837-42.
248. Kraemer M, Buerger M, Berlit P. Diagnostic problems and delay of diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* févr 2010;112(2):103-5.
249. Srinivasan J, Scala S, Jones HR, Saleh F, Russell JA. Inappropriate surgeries resulting from misdiagnosis of early amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* sept 2006;34(3):359-60.
250. Gargiulo-Monachelli GM, Janota F, Bettini M, Shoesmith CL, Strong MJ, Sica REP. Regional spread pattern predicts survival in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* juin 2012;19(6):834-41.
251. Munsat TL, Andres PL, Finison L, Conlon T, Thibodeau L. The natural history of motoneuron loss in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* mars 1988;38(3):409-13.
252. Gordon PH, Cheng B, Salachas F, Pradat P-F, Bruneteau G, Corcia P, et al. Progression in ALS is not linear but is curvilinear. *J Neurol.* oct 2010;257(10):1713-7.
253. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol.* mars 2012;135(Pt 3):847-52.
254. Körner S, Kollwe K, Ilsemann J, Müller-Heine A, Dengler R, Krampfl K, et al. Prevalence and prognostic impact of comorbidities in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* avr 2013;20(4):647-54.
255. Nalini A, Thennarasu K, Gourie-Devi M, Shenoy S, Kulshreshtha D. Clinical characteristics and survival pattern of 1,153 patients with amyotrophic lateral sclerosis: experience over 30 years from India. *J Neurol Sci.* 15 sept 2008;272(1-2):60-70.
256. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. *J Neurol.* nov 2006;253(11):1428-36.
257. Magnus T, Beck M, Giess R, Puls I, Naumann M, Toyka KV. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle Nerve.* mai 2002;25(5):709-14.
258. Lee CT-C, Chiu Y-W, Wang K-C, Hwang C-S, Lin K-H, Lee I-T, et al. Riluzole and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis long-term and short-term survival: a population-based study of 1149 cases in Taiwan. *J Epidemiol Jpn Epidemiol Assoc.* 2013;23(1):35-40.
259. Zoccollella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, et al. Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Sci.* 15 mai 2008;268(1-2):28-32.
260. Preux PM, Couratier P, Boutros-Toni F, Salle JY, Tabaraud F, Bernet-Bernady P, et al. Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Age and clinical form at onset are independent risk factors. *Neuroepidemiology.* 1996;15(3):153-60.
261. Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, Swingler RJ, Holloway SM, Warlow CP. The prognosis of adult-onset motor neuron disease: a prospective study based on the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol.* juin 1993;240(6):339-46.
262. Forbes RB, Colville S, Cran GW, Swingler RJ, Scottish Motor Neurone Disease Register. Unexpected decline in survival from amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 2004;75(12):1753-5.

263. Del Aguila MA, Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD, van Belle G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology*. 11 mars 2003;60(5):813-9.
264. Lee JR, Annegers JF, Appel SH. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis and the effect of referral selection. *J Neurol Sci*. oct 1995;132(2):207-15.
265. Gordon PH, Salachas F, Lacomblez L, Le Forestier N, Pradat P-F, Bruneteau G, et al. Predicting survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis at presentation: a 15-year experience. *Neurodegener Dis*. 2013;12(2):81-90.
266. Chiò A, Mora G, Leone M, Mazzini L, Cocito D, Giordana MT, et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology*. 9 juill 2002;59(1):99-103.
267. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain J Neurol*. juin 1995;118 ( Pt 3):707-19.
268. Paganoni S, Macklin EA, Lee A, Murphy A, Chang J, Zipf A, et al. Diagnostic timelines and delays in diagnosing amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 1 juill 2014;1-4.
269. Househam E, Swash M. Diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis: what scope for improvement? *J Neurol Sci*. 1 nov 2000;180(1-2):76-81.
270. Nzwalo H, de Abreu D, Swash M, Pinto S, de Carvalho M. Delayed diagnosis in ALS: The problem continues. *J Neurol Sci*. 12 juin 2014;
271. Clavelou P, Blanquet M, Peyrol F, Ouchchane L, Gerbaud L. Rates of progression of weight and forced vital capacity as relevant measurement to adapt amyotrophic lateral sclerosis management for patient Result of a French multicentre cohort survey. *J Neurol Sci*. 15 août 2013;331(1-2):126-31.
272. Kimura F, Fujimura C, Ishida S, Nakajima H, Furutama D, Uehara H, et al. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. *Neurology*. 24 janv 2006;66(2):265-7.
273. Gordon PH, Miller RG, Moore DH. ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. sept 2004;5 Suppl 1:90-3.
274. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*. 31 oct 1999;169(1-2):13-21.
275. Turner MR, Scaber J, Goodfellow JA, Lord ME, Marsden R, Talbot K. The diagnostic pathway and prognosis in bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 15 juill 2010;294(1-2):81-5.
276. Tanaka Y, Yoshikura N, Harada N, Yamada M, Koumura A, Sakurai T, et al. Late-onset patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis in Japan have a higher progression rate of ALSFRS-R at the time of diagnosis. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2012;51(6):579-84.
277. Torny F, Lacoste M, Nguyen JM, Tymoczko-Nguyen ME, Couratier P. [Analysis of reasons for the late diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2006;162(5):617-22.

278. Iwasaki Y, Ikeda K, Ichikawa Y, Igarashi O, Kinoshita M. The diagnostic interval in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. mai 2002;104(2):87-9.
279. Brooks BR. Natural history of ALS: symptoms, strength, pulmonary function, and disability. *Neurology*. oct 1996;47(4 Suppl 2):S71-81; discussion S81-2.
280. Cudkovicz M, Qureshi M, Shefner J. Measures and markers in amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRx J Am Soc Exp Neurother*. avr 2004;1(2):273-83.
281. Stambler N, Charatan M, Cedarbaum JM. Prognostic indicators of survival in ALS. ALS CNTF Treatment Study Group. *Neurology*. janv 1998;50(1):66-72.
282. Morgan RK, McNally S, Alexander M, Conroy R, Hardiman O, Costello RW. Use of Sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2005;171(3):269-74.
283. Shoesmith CL, Findlater K, Rowe A, Strong MJ. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2007;78(6):629-31.
284. Turner MR, Parton MJ, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A. Prolonged survival in motor neuron disease: a descriptive study of the King's database 1990-2002. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2003;74(7):995-7.
285. Elamin M, Phukan J, Bede P, Jordan N, Byrne S, Pender N, et al. Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia. *Neurology*. 5 avr 2011;76(14):1263-9.
286. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis--a population-based study in Ireland, 1996-2000. *J Neurol*. avr 2003;250(4):473-9.
287. Chiò A, Bottacchi E, Buffa C, Mutani R, Mora G, PARALS. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2006;77(8):948-50.
288. Rodríguez de Rivera FJ, Oreja Guevara C, Sanz Gallego I, San José Valiente B, Santiago Recuerda A, Gómez Mendieta MA, et al. Outcome of patients with amyotrophic lateral sclerosis attending in a multidisciplinary care unit. *Neurol Barc Spain*. oct 2011;26(8):455-60.
289. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 2003;74(9):1258-61.
290. Spataro R, Ficano L, Piccoli F, La Bella V. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: effect on survival. *J Neurol Sci*. 15 mai 2011;304(1-2):44-8.
291. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Body mass index and dietary intervention: implications for prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 15 mai 2014;340(1-2):5-12.
292. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. févr 2006;5(2):140-7.

293. Carratù P, Spicuzza L, Cassano A, Maniscalco M, Gadaleta F, Lacedonia D, et al. Early treatment with noninvasive positive pressure ventilation prolongs survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients with nocturnal respiratory insufficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:10.
294. Newsom-Davis IC, Lyall RA, Leigh PN, Moxham J, Goldstein LH. The effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2001;71(4):482-7.
295. Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, Arnol N, Meininger V, Kraoua S, Salachas F, et al. Prognostic value of efficiently correcting nocturnal desaturations after one month of non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective monocentre observational cohort study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* sept 2013;14(5-6):373-9.
296. Chiò A, Calvo A, Ghiglione P, Mazzini L, Mutani R, Mora G, et al. Tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a 10-year population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2010;81(10):1141-3.
297. Heritier Barras A-C, Adler D, Iancu F, Foglia R, Ricou B, Gasche Y, Leuchter I, et al. Is tracheostomy still an option in amyotrophic lateral sclerosis? Reflections of a multidisciplinary work group. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13830.
298. Weikamp JG, Schelhaas HJ, Hendriks JCM, de Swart BJM, Geurts ACH. Prognostic value of decreased tongue strength on survival time in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* nov 2012;259(11):2360-5.
299. Shimizu T, Fujimaki Y, Nakatani-Enomoto S, Matsubara S, Watabe K, Rossini PM, et al. Complex fasciculation potentials and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* mai 2014;125(5):1059-64.
300. Kanai K, Shibuya K, Sato Y, Misawa S, Nasu S, Sekiguchi Y, et al. Motor axonal excitability properties are strong predictors for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 2012;83(7):734-8.
301. Dupuis L, Corcia P, Fergani A, Gonzalez De Aguilar J-L, Bonnefont-Rousselot D, Bittar R, et al. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 25 mars 2008;70(13):1004-9.
302. Bouteloup C, Desport J-C, Clavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier A, et al. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol.* août 2009;256(8):1236-42.
303. Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufrère B, et al. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr.* sept 2001;74(3):328-34.
304. Lindauer E, Dupuis L, Müller H-P, Neumann H, Ludolph AC, Kassubek J. Adipose Tissue Distribution Predicts Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PloS One.* 2013;8(6):e67783.
305. Nadjar Y, Gordon P, Corcia P, Bensimon G, Pieroni L, Meininger V, et al. Elevated serum ferritin is associated with reduced survival in amyotrophic lateral sclerosis. *PloS One.* 2012;7(9):e45034.
306. Majoor-Krakauer D, Ottman R, Johnson WG, Rowland LP. Familial aggregation of amyotrophic lateral sclerosis, dementia, and Parkinson's disease: evidence of shared genetic susceptibility. *Neurology.* oct 1994;44(10):1872-7.

307. McCluskey L, Vandriel S, Elman L, Van Deerlin VM, Powers J, Boller A, et al. ALS-Plus syndrome: Non-pyramidal features in a large ALS cohort. *J Neurol Sci.* 18 juill 2014;
308. Donaghy C, Thurtell MJ, Pioro EP, Gibson JM, Leigh RJ. Eye movements in amyotrophic lateral sclerosis and its mimics: a review with illustrative cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2011;82(1):110-6.
309. Bede P, Elamin M, Byrne S, McLaughlin RL, Kenna K, Vajda A, et al. Basal ganglia involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 10 déc 2013;81(24):2107-15.
310. McCluskey LF, Elman LB, Martinez-Lage M, Van Deerlin V, Yuan W, Clay D, et al. Amyotrophic lateral sclerosis-plus syndrome with TAR DNA-binding protein-43 pathology. *Arch Neurol.* janv 2009;66(1):121-4.
311. Mateen FJ, Carone M, Sorenson EJ. Patients who survive 5 years or more with ALS in Olmsted County, 1925-2004. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2010;81(10):1144-6.
312. Ravits J. Focality, stochasticity and neuroanatomic propagation in ALS pathogenesis. *Exp Neurol.* 6 août 2014;
313. Mitsumoto H. Diagnosis and progression of ALS. *Neurology.* 4 janv 1997;48(4 Suppl 4):2S - 8S.
314. Leonardis L, Dolenc Grošelj L, Vidmar G. Factors related to respiration influencing survival and respiratory function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective study. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* déc 2012;19(12):1518-24.
315. Apostolski S, Nikolić J, Bugarski-Prokopljević C, Miletić V, Pavlović S, Filipović S. Serum and CSF immunological findings in ALS. *Acta Neurol Scand.* févr 1991;83(2):96-8.
316. Garbuzova-Davis S, Sanberg PR. Blood-CNS Barrier Impairment in ALS patients versus an animal model. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:21.
317. Tarasiuk J, Kułakowska A, Drozdowski W, Kornhuber J, Lewczuk P. CSF markers in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. juill 2012;119(7):747-57.
318. Çoban A, Ulusoy C, Giriş M, Turan S, Türkoğlu R, Tüzün E, et al. Serum anti-neuronal antibodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Neurosci.* août 2013;123(8):557-62.
319. Pestronk A, Adams RN, Cornblath D, Kuncel RW, Drachman DB, Clawson L. Patterns of serum IgM antibodies to GM1 and GD1a gangliosides in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* janv 1989;25(1):98-102.
320. Turner MR, Goldacre R, Ramagopalan S, Talbot K, Goldacre MJ. Autoimmune disease preceding amyotrophic lateral sclerosis: an epidemiologic study. *Neurology.* 1 oct 2013;81(14):1222-5.
321. Ellis CM, Simmons A, Jones DK, Bland J, Dawson JM, Horsfield MA, et al. Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. *Neurology.* 22 sept 1999;53(5):1051-8.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.