



HAL
open science

Délai diagnostique et chronologie d'apparition des symptômes dans le parcours de soin des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique en Aquitaine

Martin Matharan

► To cite this version:

Martin Matharan. Délai diagnostique et chronologie d'apparition des symptômes dans le parcours de soin des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique en Aquitaine. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01636644

HAL Id: dumas-01636644

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01636644>

Submitted on 16 Nov 2017

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.

Année 2017

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

N° 173

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

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 Novembre 2017

Par Mr Martin MATHARAN

Né le 28 mars 1987 à Dax

**DELAI DIAGNOSTIQUE ET CHRONOLOGIE D'APPARITION DES
SYMPTOMES DANS LE PARCOURS DE SOIN DES PATIENTS
ATTEINTS DE SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE EN
AQUITAINE**

Directeur de thèse

Docteur Stéphane MATHIS

Jury

Professeur Gwendal LE-MASSON

Docteur Stéphane MATHIS

Professeur Jean-Philippe JOSEPH

Professeur Wassilios MEISSNER

Docteur Daniel FALCINELLI

Président

Directeur

Rapporteur

Année 2017

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

N° 173

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

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 Novembre 2017

Par Mr Martin MATHARAN

Né le 28 mars 1987 à Dax

**DELAI DIAGNOSTIQUE ET CHRONOLOGIE D'APPARITION DES
SYMPTOMES DANS LE PARCOURS DE SOIN DES PATIENTS
ATTEINTS DE SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE EN
AQUITAINE**

Directeur de thèse

Docteur Stéphane MATHIS

Jury

Professeur Gwendal LE-MASSON

Docteur Stéphane MATHIS

Professeur Jean-Philippe JOSEPH

Professeur Wassilios MEISSNER

Docteur Daniel FALCINELLI

Président

Directeur

Rapporteur

Remerciements

A mon directeur, Docteur Mathis : pour m'avoir largement accompagné tout au long de ce travail, notre travail. Tu as su me guider vers une production scientifique et rigoureuse. Ton implication et réactivité ont été déterminantes et surtout très appréciables dans l'élaboration de notre projet. C'est par tes précieux et nombreux conseils que cette thèse est en mesure d'être soutenue.

A mon président, Professeur Le Masson, pour avoir supervisé ce travail à plusieurs reprises. Vous êtes le premier à m'avoir reçu puis de suite montré intéressé, vous m'avez aiguillé quant à la précision et l'intérêt du sujet, vous avez accepté de m'accueillir dans votre centre SLA et apporté votre expertise.

A mon rapporteur, Professeur Joseph, pour votre aide extérieure. Juste après les choix de l'internat, vous avez été mon premier enseignant de médecine générale théorique. Par toutes vos valeurs humaines et scientifiques, vous avez alors conforté l'image que j'avais de mon futur métier.

Au Professeur Meissner, pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Vous avez été le premier à me faire comprendre et apprécier la séméiologie neurologique lors d'un stage d'externat dans lequel vous étiez très impliqué. C'est lors de ce stage que j'ai été sensibilisé aux pathologies neurodégénératives.

Au Docteur Falcinelli, pour avoir également accepté d'être dans le jury. Tu m'as remarquablement accueilli dans ton cabinet en tant qu'interne, tu m'as ouvert à la médecine de Campagne qui me plaît tant. Mes premières pratiques de futur médecin généraliste resteront associées à ta déontologie, ton humanisme et ton esprit de compagnonnage ; tout en s'appliquant à exercer une médecine basée sur les preuves.

A tout le centre SLA de Bordeaux qui m'a accueilli, à Sarah et Bernadette qui ont optimisé mon recueil de données.

A tous mes autres professeurs qui m'ont suivi pendant ces années, à mes maîtres de stage.

Enfin et surtout, aux patients, à leur famille et leur entourage, qui nous font aimer ce métier.

A mes parents, pour tout. Vous m'avez laissé dessiner mon chemin selon mes souhaits. Vous êtes mes modèles et mes repères. Vous m'avez permis ces longues études mais surtout tout le reste, me laissant ce si beau bagage auquel je tiens énormément. Je vous aime.

A ma Fanny, ma bibi. Tu as su me comprendre, m'aider, me rassurer, (m'emmener en Ouzbékistan !)...mais surtout m'aimer. Merci d'avoir été là, merci d'avoir été toi. Tu as su prendre ta place et tu vas la garder, elle est pour toi.

A Fanny, grande sœur indispensable, tu t'es même permis de m'apprendre à lire, sans oublier tout le reste si précieux ! Tu continues de savoir jouer ton rôle à la perfection. Et à Clément, pour ses bons conseils et sa clairvoyance.

A mes grands-parents, tous partis trop tôt, tous durant cette période étudiante. Du tracteur à la pantomime, des prières aux merveilles, vous me manquez. A mon parrain et ma marraine. A ma grande famille, toujours là aux bons moments, toujours juste, toujours belle.

A mes copains FOU : Alex pour ton omniprésence, Benoît pour tes ananas, Brice pour ta répartie, Casa pour tes flas, Duprato pour ta bonne humeur, Fabio pour ta bienveillance, Fabregas pour ton Australie, Jix pour ta paternité, K pour ta maternité, Mikel pour ton Argentine, Popiette pour ta bonhomie, Semel pour ton T-shirt DDP, Toto pour ta Txinta. Vous avez, chacun à votre façon, réussi à m'ouvrir aux belles choses si importantes tout en me sortant de ces longues études, réussi à gagner et pérenniser mon amitié, tout simplement. (Bon, en vrai, merci pour plein d'autres trucs mais on peut pas trop les mettre sur une thèse).

A Noëlle et Clément pour votre présence et votre soutien. Après avoir appris à vous connaître, les meilleures années sont devant nous.

Aux BU potes, Laure et Fanny (Alex ! T'as déjà été cité !) pour ces années au cinquième étage, là où tout a commencé. Les études s'éloignent mais l'amitié reste.

A Anne B, Anthony B, Antoine E, Aude VDB, Brice T, Charles H, Charlotte M, Clément M, Damien J, Diane B, Eric F, Fabien C, Hugo L, Jean-Benoît H, Jeanne L, Jennifer F, Julie H, Laura C, Laura T, Louis B, Lucile A, Marie P, Marion F, Pauline JB, Pierre-Adrien G, Prune G, Talal J, Taryn E, Thibault M, Thomas B, Victoire L : Collocs, co-internes, Splitards, médecins australiens & co, vous avez su me prouver que l'amitié et la confraternité étaient compatibles, de grands moments de partage resteront.

Sommaire

PARTIE A : LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE (SLA)

I) HISTORIQUE	10
I.1) DECOUVERTE DE LA SLA	10
I.2) LA SLA DANS LE MONDE	11
II) EPIDEMIOLOGIE.....	12
II.1) INCIDENCE ET PREVALENCE	12
II.2) AGE ET SEXE	13
II.3) DELAI DIAGNOSTIQUE ET DE SURVIE.....	13
III) ETIOLOGIES.....	14
III.1) SLA SPORADIQUE	14
III.1.a) Facteurs environnementaux.....	14
III.1.b) Facteurs liés au mode de vie.....	15
III.1.c) Facteurs infectieux.....	16
III.2) SLA GENETIQUE.....	16
IV) PHYSIOPATHOLOGIE.....	17
IV.1) NEUROANATOMIE.....	17
IV.2) MALADIE NEURODEGENERATIVE	19
V) PRESENTATION CLINIQUE.....	20
V.1) FORME A DEBUT BULBAIRE	21
V.2) FORME A DEBUT SPINAL.....	21
V.3) FORME MIXTE	22
V.4) FORMES ASSOCIEES.....	22
V.5) VARIANTES DE LA SLA.....	23
VI) DIAGNOSTIC	24
VI.1) DIAGNOSTIC POSITIF.....	24
VI.2) EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	26
VI.2.a) Examens couramment pratiqués	26
VI.2.b) Principe de l'ENMG (électroneuromyogramme)	27
VI.2.c) Stimulation magnétique transcrânienne	28
VI.3) DIAGNOSTICS DIFFERENCIELS	28
VI.3.a) Pathologies mimant la forme bulbaire	28
VI.3.b) Pathologies mimant la forme spinale.....	29
VI.3.c) Autres pathologies générales pouvant mimer une SLA	33
VI.4) ANNONCE DIAGNOSTIQUE	34
VII) PRISE EN CHARGE	35
VII.1) PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE.....	36
VII.1.a) Etiologique.....	36

VII.1.b) Symptomatique	38
VII.2) PRISE EN CHARGE INTERVENTIONELLE.....	38
VII.2.a) Mise en place d'une gastrostomie	39
VII.2.b) Mise en place d'une ventilation non invasive	39
VII.2.c) Intérêt de la trachéotomie et autres suppléments respiratoires.....	41
VII.3) PRISE EN CHARGE PARAMEDICALE	41
VII.4) PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE	43
VII.5) PRISE EN CHARGE PAR LES CENTRES SLA	44
VIII) DEVENIR	46
VIII.1) PRONOSTIC	46
VIII.2) SUIVI	47
VIII.3) PRISE EN CHARGE PALLIATIVE ET FIN DE VIE.....	48
IX) PERSPECTIVES.....	50

PARTIE B : DELAI DIAGNOSTIQUE ET CHRONOLOGIE D'APPARITION DES SYMPTOMES
DANS LE PARCOURS DE SOIN DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE LATERALE
AMYOTROPHIQUE EN AQUITAINE

I) INTRODUCTION ET JUSTIFICATION.....	52
II) MATERIEL ET METHODES.....	55
II.1) MATERIEL	55
II.2) OUTIL	56
II.3) SOURCES DE DONNEES.....	57
II.4) METHODES.....	58
II.4.a) Population cible / Population source	58
II.4.b) Mode de calcul du délai	59
II.4.c) Recensement des symptômes.....	62
II.4.d) Détermination d'un cluster de plusieurs symptômes.....	63
II.4.e) Examens complémentaires	63
II.4.f) Durée de vie	63
II.5) ANALYSE STATISTIQUE.....	64
II.6) ASPECTS REGLEMENTAIRES ET ETHIQUES	64
III) RESULTATS	66
III.1) CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	66
III.1.a) Diagramme de flux	66
III.1.b) Description de la population finale.....	68
III.1.c) Estimation de l'incidence	70
III.2) DELAI DIAGNOSTIQUE EN FONCTION DES ETAPES DU PARCOURS DE SOIN	70
III.2.a) Délai diagnostique moyen : objectif principal	70
III.2.b) Délai de plainte.....	72

III.2.c) Délai de consultation spécialisée	73
III.2.d) Délai d'examen adapté.....	74
III.2.e) Délai de confirmation diagnostique	75
III.2.f) Délai du centre SLA	75
III.3) FREQUENCE ET DELAI D'APPARITION DES SYMPTOMES	77
III.4) CLUSTER DE SYMPTOMES	78
III.5) EXAMENS COMPLEMENTAIRES	80
III.6) DEVENIR, INFLUENCE DU DELAI SUR L'ESPERANCE DE VIE	80
IV) DISCUSSION	82
IV.1) CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	82
IV.1.a) Diagramme de flux	82
IV.1.b) Description de la population finale.....	83
IV.1.c) Estimation de l'incidence.....	86
IV.2) DELAI DIAGNOSTIQUE EN FONCTION DES ETAPES DU PARCOURS DE SOIN	87
IV.2.a) Délai diagnostique moyen : Objectif principal	87
IV.2.b) Délai de plainte	93
IV.2.c) Délai de consultation spécialisée	95
IV.2.d) Délai d'examen adapté	99
IV.2.e) Délai de confirmation diagnostique	99
IV.2.f) Délai du centre SLA.....	102
IV.3) FREQUENCE ET DELAI D'APPARITION DES SYMPTOMES	103
IV.4) CLUSTER DE SYMPTOMES	107
IV.5) EXAMENS COMPLEMENTAIRES	109
IV.6) DEVENIR, INFLUENCE DU DELAI SUR L'ESPERANCE DE VIE	110
V) LIMITES.....	112
V.1) CHOIX DU MATERIEL.....	112
V.2) CHOIX DE L'OUTIL	112
V.3) UTILISATION DES SOURCES DE DONNEES.....	113
V.4) LIMITES DES METHODES.....	113
V.5) LIMITES STATISTIQUES	114
V.6) RESPECT DES REGLES ETHIQUES	114
VI) CONFLITS D'INTERET	115
VII) CONCLUSION	116
Annexe 1 : Echelle ALSFRS-R	120
Annexe 2 : Grille de recueil des données	121
Annexe 3 : Délais globaux et intermédiaires en fonction des sous-groupes	122
Annexe 4 : Grille d'imputation des données	123
Bibliographie.....	124
Résumé.....	131
Serment d'Hippocrate	133

Liste des abréviations

<i>ADN : Acide Deoxyribonucléique</i>	<i>HTLV1 : Human T cell Leukemia/lymphoma Virus type 1</i>
<i>AIT : Accident Ischémique Transitoire</i>	<i>IMC : Indice de Masse Corporelle</i>
<i>ALSFRS : Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale</i>	<i>INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé</i>
<i>ALSFRS-R : Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised</i>	<i>INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques</i>
<i>AMAN : Acute Motor Axonal Neuropathy</i>	<i>IRM : Imagerie par Résonance Magnétique</i>
<i>AMM : Autorisation de Mise sur le Marché</i>	<i>ISIS : International Study In Survey</i>
<i>AMP : Atrophie Musculaire Progressive</i>	<i>LDL : Low Density Lipoprotein</i>
<i>ANG : Angiogénine</i>	<i>MG : Médecin Généraliste</i>
<i>ARN : Acide Ribonucléique</i>	<i>MI : Membre Inférieur</i>
<i>ARSLA : Association pour la Recherche sur la SLA</i>	<i>mmHg : millimètres de mercure</i>
<i>AVC : Accident Vasculaire Cérébral</i>	<i>MMRC : Modified Medical Research Council</i>
<i>BMAA : Bêta-Methylaminoalanine</i>	<i>MMS : Mini Mental State</i>
<i>BREF : Batterie Rapide d'Efficiency Frontale</i>	<i>MRC : Medical Research Council</i>
<i>C4 : 4^e vertèbre Cervicale</i>	<i>MS : Membre Supérieur</i>
<i>C9ORF72 : Chromosome 9 Open Reading Frame 72 (cadre de lecture ouvert 72 sur le chromosome 9), gène codant pour la protéine homonyme C9ORF72.</i>	<i>MuSK (anti) : anticorps anti « Muscle Specific Kinase »</i>
<i>CAG : triplet Cytosine Adénine Guanine</i>	<i>NMC : Neurone Moteur Central</i>
<i>CHU : Centre Hospitalo-Universitaire</i>	<i>NMP : Neurone Moteur Périphérique</i>
<i>CIL : Correspondant Informatique et Libertés</i>	<i>OPTN : Optineurine</i>
<i>CMT : Charcot-Marie-Tooth (Maladie de...)</i>	<i>ORL : Oto-Rhino-Laryngologiste</i>
<i>CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés</i>	<i>PaCO2 : Pression partielle de dioxyde de carbone</i>
<i>CPK : Créatine Phosphokinase</i>	<i>PEM : Potentiels Evoqués Moteurs</i>
<i>CPP : Comité de Protection des Personnes</i>	<i>PIDC : Polyradiculoneuropathie Inflammatoire Démyélinisante Chronique</i>
<i>CVF : Capacité Vitale Forcée</i>	<i>SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente</i>
<i>DCR : Douleurs, Crampes, Raideurs</i>	<i>SEP : Sclérose En Plaques</i>
<i>DEP : Débit Expiratoire de Pointe</i>	<i>SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique</i>
<i>DFT : Démence Fronto-Temporale</i>	<i>SLP : Sclérose Latérale Primitive</i>
<i>DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins</i>	<i>SOD1 : Superoxyde Dismutase 1 (cuivre-zinc)</i>
<i>EFR : Epreuve Fonctionnelle Respiratoire</i>	<i>SMT : Stimulation Magnétique Transcrânienne</i>
<i>ENMG : Electroneuromyogramme</i>	<i>SNIP : Sniff Nasal Inspiratory Pressure</i>
<i>FUS : Fused In Sarcoma</i>	<i>T2 FLAIR : Temps de relaxation transversale, Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
<i>GPE : Gastrostomie Percutanée Endoscopique</i>	<i>TARDBP : TAR DNA-binding protein 43, gène codant pour TDP-43</i>
<i>GPR : Gastrostomie Percutanée Radiologique</i>	<i>TDM : Tomodensitométrie</i>
<i>HAD : Hospitalisation A Domicile</i>	<i>VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor</i>
<i>HAD (Echelle) : Hospital Anxiety and Depression</i>	<i>VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine</i>
<i>HAS : Haute Autorité de Santé</i>	<i>VNI : Ventilation Non Invasive</i>

« Continuons malgré tout d'observer, continuons de chercher. C'est bel et bien la meilleure méthode pour trouver. Peut-être que, grâce à nos efforts, les solutions que nous donnerons demain aux patients ne seront pas les mêmes que celles d'aujourd'hui. »

Jean-Martin CHARCOT (1889)

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une pathologie caractérisée par la dégénérescence de certains neurones appelés « motoneurones » : il s'agit donc d'une maladie neurodégénérative. Elle est souvent qualifiée de « maladie de Charcot » (notamment en France) ou de « maladie de Lou Gehrig » (notamment aux Etats-Unis).

Il existe plusieurs types de neurones : les motoneurones (ou « neurones moteurs ») sont ceux qui commandent la contraction musculaire. La SLA touche essentiellement ces motoneurones qui, par cette dégénérescence irréversible, perdent peu à peu leurs fonctions (assurer la motricité des muscles striés squelettiques).

L'atteinte musculaire qui en découle altère alors les mouvements qui deviennent de plus en plus difficiles à exécuter, puis inexistant ; mais, cette atteinte va aussi concerner d'autres muscles striés comme ceux de la phonation, de la déglutition, ou de la respiration. Ceci conduit progressivement à une paralysie motrice extensive et à des troubles irréversibles de la respiration et des fonctions bulbares. Il n'y a pas d'atteinte sensitive dans cette pathologie.

Cette affection neurodégénérative est d'évolution progressive et d'origine probablement plurifactorielle. Malgré des avancées évidentes dans la connaissance de la pathologie, il n'existe toujours pas de traitement curatif, cette maladie restant encore mal connue. Ainsi, le délai diagnostique est long et, la majorité du temps, la maladie conduit au décès du patient (par arrêt respiratoire ou par « fausses routes »), après quelques années d'évolution (habituellement moins de 5 ans).

La première partie de ce travail regroupera toutes les généralités concernant la sclérose latérale amyotrophique, concernant son historique, son épidémiologie, ses étiologies, sa physiopathologie, sa présentation clinique, son diagnostic, sa prise en charge, son devenir et ses perspectives.

La seconde partie considèrera la présentation d'une étude rétrospective menée sur 90 patients au Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux, visant à déterminer le délai diagnostique entre les premiers symptômes et le diagnostic positif de la maladie. La chronologie des symptômes et le parcours de soin du patient seront également analysés.

PARTIE A : LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

D) HISTORIQUE

I.1) DECOUVERTE DE LA SLA

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est donc également appelée « maladie de Charcot », les premiers cas ayant été rapportés en détails en 1874 par le neurologue français Jean-Martin CHARCOT (1825-1893) (1,2). Hormis la description de la SLA, Charcot fut un neurologue et un neuropathologiste qui travailla énormément sur les maladies neurologiques et neurodégénératives en général, ainsi que sur l'hystérie et l'hypnose. Il fut contemporain d'autres célèbres neurologues comme Guillaume DUCHENNE de Boulogne (1806-1875) ou Alfred VULPIAN (1826-1887). Il eut de nombreux élèves célèbres comme Joseph Jules François Félix BABINSKI (1857-1932), Pierre MARIE (1853-1940) ou encore Sigmund FREUD (1856-1939). Par ailleurs, Jean-Martin CHARCOT était le père du navigateur, explorateur et médecin français, Jean Baptiste CHARCOT (1867-1936).

En fait, dès 1824, Charles BELL (1774-1842) établit pour la première fois une distinction de fonction entre les racines antérieures de la moelle épinière (ayant une fonction motrice) et les racines postérieures de la moelle épinière (ayant une fonction sensitive). Il évoqua ensuite l'idée que certaines pathologies neurologiques pouvaient être distinguées en fonction du type de racine atteinte, introduisant notamment la notion de maladies « purement motrices » (3).

Autour des années 1850, les travaux indépendants de François-Amilcar ARAN (1817-1861) (4), Guillaume DUCHENNE de Boulogne (1806-1875) (5) et Jean CRUVEILHIER (1791-1874) (6) aboutirent à l'émergence du concept « d'atrophie musculaire progressive » (AMP) et d'atteinte du motoneurone inférieur.

En 1865, suite à une autopsie, Jean-Martin CHARCOT évoqua (pour la première fois) la sclérose d'un cordon entier de neurones, le faisceau latéral de la moelle épinière. Il avait observé des « contractures » permanentes chez cette patiente alors considérée comme hystérique. Il associa ainsi les symptômes cliniques et l'observation anatomo-pathologique dans un travail publié en 1869 (7). En 1870, il observa une atteinte bulbaire associée à la pathologie. En 1874, il publia finalement une description clinico-anatomo-pathologique très précise de la pathologie qu'il désigna sous le terme de « sclérose latérale amyotrophique » (8). Son principal successeur

à la Chaire de Neurologie de Paris, Fulgence RAYMOND (1844-1910), ajouta une vision plus claire de la pathologie. Il décrit alors une maladie associant une atteinte des motoneurones supérieurs et inférieurs : cette description reste encore d'actualité (9).

Contrairement à une erreur souvent commise, en particulier par les patients, il ne faut pas confondre la SLA (« maladie de Charcot ») avec la « maladie de Charcot-Marie-Tooth » (CMT), décrite également par Jean-Martin CHARCOT et Pierre MARIE (1853-1940) en 1886 ; le Britannique Howard TOOTH (1856-1925) la décrivit aussi, quelques mois plus tard, la même année (10). Il s'agit d'une autre pathologie neurodégénérative (mais uniquement génétique) sensitivo-motrice, affectant le système nerveux périphérique. Bien que parfois très handicapante, son évolution s'avère beaucoup plus lente ; l'espérance de vie n'est habituellement pas modifiée. Selon l'atteinte génétique et la partie anatomique touchée, il existe plusieurs types de « maladie de Charcot-Marie-Tooth » (11).

I.2) LA SLA DANS LE MONDE

Parfois, le terme de « maladie de Lou Gehrig » est utilisé pour qualifier la SLA, notamment aux Etats-Unis et au Canada. Ce terme provient du nom d'un célèbre joueur de baseball, Henry Louis GEHRIG (1903-1941), dit « Lou Gehrig », décédé de cette maladie (12). Encore à l'heure actuelle, il est présenté comme un des plus grands joueurs de baseball de tous les temps : il est ainsi à la tête de multiples records dans la discipline, dont certains sont encore conservés. La maladie qu'il contracta à un âge jeune (et qui l'emporta très rapidement) marqua considérablement l'opinion publique américaine.

Certaines autres personnalités sont (ou ont été) atteintes de SLA, de façon plus ou moins controversée. Il s'agit notamment du physicien Stephen HAWKING (1942-), atteint d'une forme lente de pathologie du motoneurone (les premiers symptômes remonteraient à 1962) dont la validité du diagnostic de SLA est réfutée par certains neurologues. Plus récemment, on peut citer le cas du rugbyman sud-africain Joost VAN DER WESTHUIZEN (1971-2017), vainqueur de la coupe du monde de rugby en 1995, accusé d'avoir pris des « vitamines » (ayant également entraîné d'autres pathologies neurodégénératives chez plusieurs de ses coéquipiers). Le cas du tennisman français Jérôme GOLMARD (1973-2017) suscite aussi des interrogations. Parmi les autres célèbres victimes de la maladie, on retient les acteurs David NIVEN (1910-1983) et Lane SMITH (1936-2005), ainsi que le chanteur français Franck ALAMO (Jean-François

GRANDIN, 1941-2012). Enfin, le nom du dirigeant chinois Mao ZEDONG (1893-1976) est souvent cité parmi ces célébrités, mais la réalité de sa maladie demeure incertaine.

II) EPIDEMIOLOGIE

II.1) INCIDENCE ET PREVALENCE

Il s'agit de la plus fréquente des maladies du motoneurone de l'adulte. Elle est toutefois considérée comme une maladie rare, puisque que son incidence annuelle en France est estimée entre 1.5 et 2.5 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Cette incidence varie selon les études, surtout quand il s'agit d'analyses rétrospectives (13,14). L'incidence globale a tendance à augmenter modérément (mais significativement) depuis quelques années, en partie du fait du vieillissement de la population (même si d'autres facteurs ne sont pas exclus) ; une poursuite de cette augmentation est d'ailleurs attendue dans les prochaines années, comme semble le montrer une récente étude allemande où l'incidence annuelle attendue en 2050 pourrait être située entre 3.3 et 4.5/100 000 (15).

Une méta-analyse française datant de février 2017 (regroupant plus de 10 000 patients) retrouvait une incidence moyenne mondiale de 1.68/100 000 (1.96 pour les hommes et 1.39 pour les femmes). Dans cette étude, une hétérogénéité de localisation géographique était observée. On retrouvait ainsi des variations d'incidence allant de 0.62 au Japon à 2.88 aux Iles Féroé. Les incidences avaient tendance à être plus élevées dans les pays occidentaux et plus basses dans les pays d'Asie (16). Dans les années 1950, des foyers de surreprésentation de la maladie ont été retrouvés, notamment dans certaines zones de l'Océan Pacifique (Île de Guam, Îles Mariannes, Péninsule Kii au Japon, et Nouvelle-Guinée occidentale). L'incidence annuelle pouvait alors atteindre jusqu'à 50 ou 100 pour 100 000 habitants. Puis, ceci s'est peu à peu normalisée : le rôle d'une toxine environnementale a été soulevé (ceci sera développé plus loin dans notre discussion) (13,17).

Si on calcule le nombre de cas de SLA à un instant donné, on retrouve une prévalence moyenne entre 4 et 8 cas pour 100 000 habitants. Mais, du fait de l'évolution rapide de la pathologie et de la faible espérance de vie, le renouvellement de la population de patients malades est important. C'est ainsi que le risque individuel de développer la maladie au cours de sa vie est estimé à 1/350 pour les hommes et 1/400 pour les femmes (9).

II.2) AGE ET SEXE

La SLA se déclare dans la majorité des cas entre 40 et 75 ans, avec un âge moyen de début des symptômes situé à 60 ans pour la forme sporadique (pic d'incidence entre 65 et 75 ans) et 50 ans pour la forme familiale ou génétique (beaucoup plus rare) (13).

La maladie touche plutôt les hommes (sex ratio homme/femme : 1,5/1), mais le rapport tend à s'égaliser au fil du temps. Ceci pourrait être expliqué par une meilleure accessibilité des femmes aux soins dans le monde contemporain, mais aussi par un équilibre des agents d'exposition à certains facteurs environnementaux (les femmes et les hommes ayant des activités de plus en plus proches et similaires). Parmi les différences hommes/femmes notables, les femmes présentent plus souvent une forme à début bulbaire (13).

II.3) DELAI DIAGNOSTIQUE ET DE SURVIE

Le délai diagnostique correspond à la période s'écoulant entre le début des symptômes et le diagnostic positif : il est estimé entre 7 et 22 mois selon les études (18,19). Ce délai diagnostique apparaît encore variable et imprécis, ce qui fait l'objet de notre étude : ceci sera donc développé dans la deuxième partie de cette thèse.

Le décès des patients atteints de SLA survient, la majorité du temps, dans les 3 à 5 ans suivant l'apparition des symptômes. Toutefois, l'évolution de la maladie reste hétérogène d'un individu à l'autre. C'est ainsi qu'environ 50% des patients décèdent dans les 30 mois suivant l'apparition des symptômes, alors que 20% d'entre eux sont toujours en vie 5 à 10 ans après la survenue des premiers symptômes. Une étude italienne datant de 2017 confirme une médiane de 44 mois entre les premiers symptômes et le décès ou la mise en place d'une trachéotomie (20).

La SLA est une pathologie rare, disposant d'une grande variété de présentations cliniques. On parle même d'un syndrome regroupant plusieurs pathologies distinctes (11). Ainsi, toutes les données épidémiologiques citées précédemment sont données avec une marge plus ou moins large, les résultats étant plus ou moins reproductibles en fonction du temps (21).

III) ETIOLOGIES :

Il existe deux catégories de SLA : la forme sporadique (acquise) et la forme familiale (génétique).

III.1) SLA SPORADIQUE

Malgré les diverses études étiologiques, aucun facteur de risque direct n'a pu être clairement identifié pour la forme sporadique, tant au niveau environnemental que dans le mode de vie (22). Plusieurs pistes ont été avancées, comme certaines neurotoxines ou autres agents environnementaux (pesticides, herbicides, métaux lourds ou solvants), la fréquence, le type ou la durée des activités physiques ou professionnelles, voire même le tabagisme chronique ou les habitudes alimentaires (13). Mais, les études n'ont jamais été unanimes au sujet de ces différents facteurs de risque. Parmi eux, tous ceux qui seront présentés ci-dessous ont fait l'objet d'études de faible niveau de preuve, non reproductibles, parfois même avec des résultats contradictoires (23).

Enfin, certains gènes et mutations pourraient entraîner une prédisposition dans les formes sporadiques : si ces gènes ne sont pas directement impliqués, ils pourraient alors favoriser l'apparition de la pathologie en cas de présence d'un ou plusieurs facteurs de risque (9).

III.1.a) Facteurs environnementaux

On a tenté d'imputer certaines toxines au développement de la maladie, ceci notamment au travers de l'observation de certaines ethnies du Pacifique Ouest (comme les indiens Chamorro) : dans les années 1950, on s'est ainsi rendu compte que l'incidence pouvait être 10 fois plus élevée dans ces zones. Un agent environnemental, le bêta-méthylaminoalanine (BMAA), était présent dans des graines de palmiers locaux, consommées directement (car utilisées pour la fabrication de farine) ou indirectement (ils se nourrissaient de chauves-souris, elles-mêmes consommatrices de ces graines). Ces graines contenaient un analogue du glutamate. Or, c'est précisément au moment de l'éradication des chauves-souris dans la région que l'incidence de la SLA s'est normalisée, pour devenir identique à l'incidence retrouvée dans les autres populations du reste du monde (24).

Parmi les autres facteurs environnementaux, plusieurs ont également été accusés. Les pesticides et herbicides ont fait l'objet d'un certain nombre d'études (25). Les métaux lourds, en particulier le plomb, sont également régulièrement suspectés comme facteurs de risques de SLA, sans preuve certaine ; les résultats sont encore plus discordants pour d'autres métaux (mercure, sélénium, aluminium, cuivre, cadmium) (26). Il en est de même pour certains solvants (agents de nettoyage et agents dégraissants). Pour illustrer cette hypothèse « d'exposition environnementale », on peut citer le cas de deux communes françaises des Alpes (Saint-Ismier en Isère et Montchavin en Savoie) où l'incidence de la SLA est bien plus élevée que celle de la moyenne nationale (27) ; il en va de même du cas d'un immeuble de Chicago où 11 personnes ont été atteintes de SLA (28). Néanmoins, aucune explication claire n'a été fournie (à ce jour) concernant ces « foyers » de la maladie.

III.1.b) Facteurs liés au mode de vie

Concernant le mode de vie, c'est paradoxalement l'activité physique excessive qui pourrait être imputée (29). On a ainsi pensé qu'une activité intense, fréquente et longue pouvait être en lien avec un risque plus important de SLA, mais les études se sont révélées finalement peu contributives. Certaines retrouvent cependant une surexpression de la maladie chez les marathoniens, les footballeurs ou les triathlètes (30). La description d'un nombre de cas bien supérieur à la moyenne chez des footballeurs italiens (ayant exercé dans la deuxième moitié du XXème siècle) est la plus souvent citée : les traumatismes crâniens répétés, l'accès à des substances illicites ou dopantes, les pesticides utilisés pour les pelouses, voire leurs postes de jeu (milieux de terrain) ont été incriminés (31,32).

L'activité physique peut parfois être mise en perspective avec l'activité professionnelle : il a ainsi été observé que certains militaires (notamment au sein des « forces spéciales ») étaient plus enclins à développer une SLA. Ces derniers, en plus d'une hyperactivité physique évidente, présenteraient aussi une exposition à des organophosphorés, des agents chimiques et des vaccinations multiples. Une étude retrouve ainsi une augmentation du risque chez les soldats américains déployés sur le terrain lors de la guerre du golfe (1991) et durant les 10 ans qui ont suivi (33).

Les facteurs physiques ne sont pas en reste. Les traumatismes physiques important (notamment les antécédents de chirurgie) ont été décrits comme facteur favorisant. De même, il a été prouvé que certains patients ayant eu une exposition à un fort courant électrique (ou présentant des

antécédents d'électrocution) avaient plus de risque de développer une SLA (34). Cependant, une étude récente ne retrouve pas de lien entre champs magnétique ou choc électrique et SLA (35).

L'effet de l'hypoxie sur la dégénérescence neuronale sera évoqué un peu plus tard (dans la partie « Physiopathologie »), mais on peut estimer qu'une importante activité physique pourrait majorer cette hypoxie (36).

Le rôle du tabagisme a été étudié, avec plus ou moins de résultats en faveur d'un facteur de risque, ce serait plutôt un facteur aggravant (altérant la fonction respiratoire) (37).

Enfin, si les habitudes alimentaires ont fait l'objet d'études, peu d'entre elles se sont révélées significatives. Il semblerait qu'il puisse exister un effet protecteur des fibres alimentaires et des vitamines, au contraire d'un effet nocif d'un régime riche en graisses ou en glutamate (13).

III.1.c) Facteurs infectieux

Concernant la « piste infectieuse », une réactivation tardive d'un entérovirus pourrait être à l'origine d'une forme régressive de pathologie du motoneurone. Le virus de la poliomyélite antérieure aiguë (poliovirus) est lui-même un entérovirus ; on connaît l'affinité de ce type de virus pour les motoneurones. Un antécédent de contamination par le poliovirus entraînerait 7 fois plus de risques de développer une SLA. Mais la surexpression d'entérovirus chez les patients atteints de SLA n'a jamais clairement été établie (38).

III.2) SLA GENETIQUE

Les formes familiales représentent 5 à 10% des SLA. Par rapport aux formes sporadiques, il a été montré qu'elles survenaient à un âge plus précoce (âge moyen de début des symptômes de 50 ans). Les différentes mutations génétiques conduiraient à une modification des protéines qui interviennent dans plusieurs mécanismes cellulaires. L'atteinte de ces mécanismes pourrait alors entraîner une neurodégénérescence en cascade (39).

Découverte assez récemment, la mutation du gène *C9ORF72* serait responsable de 46% de ces formes familiales. Il s'agit de l'expansion d'un hexanucléotide au niveau d'un locus précis du

gène. Cette expansion entraînerait une modification de l'ARN ou une accumulation de protéines délétères. L'atteinte de ce gène a été jugée responsable de pathologies pouvant aller de la SLA à une démence fronto-temporale (DFT), avec la possibilité de formes mixtes (SLA-DFT). La recherche de mutations de ce gène se fait maintenant fréquemment au moment du diagnostic de SLA, notamment en cas de la présence de certains « drapeaux rouges » : antécédent familial de SLA ou de démence, troubles cognitifs frontaux prononcés, ou jeune âge de début (11).

De même, 20% des formes familiales sont une conséquence d'un mauvais codage de l'enzyme SOD1 (superoxyde dismutase cuivre-zinc) au niveau du chromosome 21. L'anomalie génétique portée par *SOD1* est à transmission autosomique dominante. Plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent être impliqués par la mauvaise expression de cette enzyme (ils seront vus plus loin). Cette anomalie génétique entraînerait surtout une accumulation de radicaux libre et un stress oxydatif (40). Il a également été retrouvé une part d'implication de SOD1 dans les formes sporadiques.

Cependant, bien d'autres gènes et mutations sont impliqués. Après *C9ORF72* et *SOD1*, les plus fréquents sont *TARDBP*, *FUS*, *ANG* et *OPTN* (une vingtaine de gènes sont actuellement connus comme étant à l'origine d'une SLA familiale). Ils peuvent être responsables du développement de la maladie, que ce soit en lien avec une transmission dominante, récessive, ou même liée à l'X. Ce sont des mutations codant notamment pour la structure cellulaire (transports, vascularisation), la multiplication cellulaire (mitoses), mais aussi pour l'expression ou la régulation des autres gènes (ARN, ADN) (9).

IV) PHYSIOPATHOLOGIE

IV.1) NEUROANATOMIE

Le système nerveux est responsable de la communication rapide entre les différentes parties du corps. Il a un rôle sensitif, moteur, et autonome. Alors que les informations sensibles et sensorielles remontent au cerveau (voies afférentes), le système nerveux transmet une réponse volontaire adaptée au travers des voies efférentes motrices. Le système nerveux autonome assure quant à lui la gestion des fonctions automatiques de régulation de l'organisme.

La SLA touche essentiellement la composante motrice volontaire du système nerveux, engendrant la dégénérescence progressive des deux types de motoneurone (central et périphérique) qui composent la voie motrice. Dans la SLA, il n'y a toutefois jamais d'atteinte oculomotrice ou sphinctérienne (fonctions impliquant pourtant aussi des muscles striés squelettiques). De même, le système nerveux sensitif est également censé être conservé, même si des neuropathies des petites fibres sensibles ont été rapportées (41).

Le premier motoneurone (dit « motoneurone supérieur », ou « NMC » pour « neurone moteur central ») part du cortex cérébral ; sa terminaison est étagée entre le tronc cérébral et la corne antérieure (ou ventrale) de la moelle épinière : il reçoit l'information du mouvement à effectuer et la transmet au second motoneurone. Lorsque ce premier motoneurone s'arrête au niveau du tronc cérébral, il crée un relai avec les motoneurones des nerfs crâniens, comme ceux de la sphère bulbaire (déglutition, phonation). Lorsqu'il s'arrête au niveau médullaire, il crée un relai avec le second motoneurone destiné aux membres supérieurs et inférieurs (correspondant à la fonction « spinale »), ainsi qu'aux muscles respiratoires (bien que d'origine bulbaire, les racines à destinée respiratoire émergent au niveau médullaire cervical, à hauteur de la vertèbre C4).

Le second motoneurone (dit « motoneurone inférieur », ou « NMP » pour « neurone moteur périphérique ») relie quant à lui la corne antérieure de la moelle épinière à la jonction neuromusculaire (« plaque motrice ») : il transmet l'information du mouvement à effectuer jusqu'à la jonction neuromusculaire, donc au muscle lui-même, permettant ainsi de finaliser l'exécution du mouvement.

Selon qu'il s'agit d'une atteinte affectant primitivement le premier ou le second motoneurone, il y aura une répercussion clinique à prédominance « centrale » ou « périphérique ». Alors qu'une atteinte centrale comportera des réflexes vifs, une spasticité et une faiblesse musculaire, l'atteinte périphérique sera plutôt caractérisée par des fasciculations et une amyotrophie (9). Avec l'évolution de la pathologie, les deux motoneurones seront forcément atteints au bout d'un certain temps, cela dans plusieurs territoires différents. C'est ainsi que la maladie peut prendre différentes formes (en fonction du type de motoneurone concerné et de son territoire). Les profils cliniques seront détaillés dans la partie « Présentation clinique », mais nous pouvons d'ores et déjà signaler que la chronologie des expressions cliniques peut grandement varier : en fonction du territoire musculaire affecté, on distingue une forme à début bulbaire, une forme à début spinal ou une forme à début mixte.

IV.2) MALADIE NEURODEGENERATIVE

Concernant les mécanismes de dégénérescence, plusieurs théories ont été avancées (9,11) :

- un épuisement cellulaire (ou « excito-toxicité ») : ceci est marqué par une hyperactivité due à une accumulation de glutamate dans la synapse ; soit par anomalie de son récepteur ou de son transporteur (hyperproduction ou défaut d'élimination), soit par une mauvaise régulation des interneurons. Une fois accumulé, le glutamate étant un neurotransmetteur excitateur, il va provoquer l'activation des récepteurs post-synaptiques et engendrer une neurotoxicité directe. Une neurotoxicité indirecte est aussi médiée par les interneurons. Par ailleurs, le glutamate attire les ions calcium en secteur intra-cellulaire, eux-mêmes à l'origine d'une dégradation cellulaire, notamment au niveau des mitochondries (42).

- un stress oxydatif : il est dû à la toxicité des radicaux libres, entraînant l'oxydation puis l'atteinte de toute la machinerie cellulaire (cytosquelette, mitochondries, lipides, enzymes, ADN, ...), et donc finalement la mort cellulaire. Afin d'y pallier, l'utilisation d'antioxydants paraît logique. La superoxyde dismutase 1 (*SOD1*) est une enzyme indispensable à ce processus antioxydant, car elle permet de limiter la présence des radicaux libres par « dismutation » (en fonctionnant avec les ions Cuivre et Zinc). Cependant, si cette dernière est surexprimée (comme c'est le cas dans les SLA familiales où il existe une mutation « gain de fonction »), elle va acquérir une activité « réductase » inverse et ainsi favoriser l'accumulation de radicaux libres, avec les conséquences connues (40,43).

- un dysfonctionnement de l'apoptose. Contrairement aux pathologies tumorales où l'apoptose a tendance à être inhibée (allant jusqu'à une immortalité relative des cellules), elle pourrait être favorisée ou anticipée dans les pathologies neurodégénératives, entraînant ainsi la mort prématurée de certaines cellules. Une activation de certaines caspases pourrait avoir un effet sur l'apoptose ou sur une atteinte inflammatoire (11).

- une hypoxie neuronale : il s'agit d'une vascularisation non optimale, marquée par une dérégulation d'expression du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Les motoneurons seraient alors moins oxygénés et plus fragiles, entraînant leur dégénérescence par défaut de perfusion. Le VEGF aurait également un effet trophique direct sur les motoneurons, à l'origine d'un défaut de stimulation en cas de dérégulation. Dans les deux cas, la dégénérescence des motoneurons paraît sélective par rapport aux autres cellules (36).

- un processus inflammatoire (avec activation des cellules gliales) : ceci viendrait en réponse à une agression du système nerveux (par un ou des éléments qui resteraient à déterminer), qui pourrait notamment provoquer une réponse auto-immune inadaptée. Une altération de la barrière cérébro-meningée pourrait alors favoriser le développement de ce type de processus inflammatoire (44).

- une diminution de la sécrétion de certains facteurs de croissance : ceci entraîne un mauvais développement neuronal, avec, là-aussi, une implication des astrocytes et des cellules de la microglie. Les œstrogènes pourraient favoriser cette production et assurer une relative protection vis-à-vis de la maladie chez les femmes (d'où peut-être le sex ratio observé, plutôt en défaveur des hommes, en tous cas jusqu'à un certain âge) (11).

- une agrégation anormale de protéines mutées : ces protéines agrégées (comme TDP-43, ou « TAR DNA-binding protein 43 ») s'accumulent dans le cytoplasme. Etant insolubles, elles acquièrent une certaine toxicité (notamment par des phosphorylations) et peuvent bloquer les fonctions vitales des neurones (communication, autoréparation ou transport axonal, entre autres). Les mutations du gène *SOD1* seraient là-aussi en partie responsables de ce type d'agrégation (11).

- une atteinte directe des ARN messagers ou des mitochondries : ceci perturbe bien évidemment le bon fonctionnement de la cellule. Cette atteinte peut être organique (altération de structure, stress oxydatif), mais peut tout autant être fonctionnelle (au sens strict du terme) (11).

V) PRESENTATION CLINIQUE

Nous avons indiqué que la présentation clinique était différente en fonction du type de motoneurone affecté et de son territoire d'influence. Ceci reste néanmoins surtout valable au début de la maladie (14).

La forme spinale est la plus fréquente : elle représente environ 70% des débuts de SLA, contre 25% pour celles à début bulbaire et 5% pour celles à début diaphragmatique (9).

V.1) FORME A DEBUT BULBAIRE

Les formes à début bulbaire sont donc représentées par des atteintes des motoneurones centraux (« 1^{er} motoneurone » ou « motoneurone supérieur ») et périphériques (« 2^e motoneurone » ou « motoneurone inférieur ») à destinée bulbaire. Néanmoins, l'ensemble des symptômes bulbaires ne sont pas forcément retrouvés dès le début de la maladie : on parle alors de « forme bulbaire partielle ».

Les symptômes de la sphère bulbaire sont les suivants :

- dysarthrie et dysphonie : elle est spastique (voix lente, « nasonnée » et déformée) en cas d'atteinte centrale ; flasque (et aréactive) en cas d'atteinte périphérique. Elle peut évidemment comporter ces deux composantes simultanément, compliquant ainsi l'évaluation clinique.
- dysphagie et troubles de déglutition : ils prédominent initialement sur les liquides (atteinte des 1^{er} et 2^e motoneurones)
- troubles respiratoires (atteinte des 1^{er} et 2^e motoneurones)
- fasciculations linguales (atteinte du 2^e motoneurone)
- amyotrophie linguale (atteinte du 2^e motoneurone)
- troubles salivaires : hypersalivation (atteinte du 1^{er} motoneurone) ou stase salivaire (atteinte du 2^e motoneurone)
- labilité émotionnelle : rire/pleurer spasmodique (atteinte 1^{er} motoneurone) en lien avec une difficulté du contrôle des émotions.
- réflexes archaïques exagérés : réflexe massétérin, réflexe naso-palpébral et réflexe nauséux (atteinte du 1^{er} motoneurone)
- clonus du menton (atteinte du 1^{er} motoneurone)
- bâillements fréquents (atteinte du 1^{er} motoneurone)
- atteinte du palais : dissociation automatico-volontaire vélo-palatine (atteinte du 1^{er} motoneurone) ou « palais flasque » (atteinte du 2^e motoneurone).

V.2) FORME A DEBUT SPINAL

Les formes à début spinal possèdent les mêmes caractéristiques, mais concernent les muscles du tronc (muscles axiaux) et des membres. Parmi ces formes à début spinal, on distingue souvent soit un début brachial, soit un début crural. L'atteinte est souvent d'abord distale et

unilatérale (perte de la pince pollici-digitale en cas de début brachial ; steppage en cas d'atteinte initiale au niveau des membres inférieurs).

Les symptômes que l'on peut alors retrouver sont les suivants :

- faiblesse musculaire : le déficit moteur est le principal élément clinique retrouvé (pouvant provenir tant d'une dégénérescence du 1^{er} motoneurone que du 2^e motoneurone).
- fasciculations (atteinte du 2^e motoneurone)
- amyotrophie (atteinte du 2^e motoneurone)
- crampes, douleurs (atteinte du 2^e motoneurone)
- hypotonie (atteinte du 2^e motoneurone)
- hypertonie spastique (atteinte du 1^{er} motoneurone)
- réflexes ostéo-tendineux vifs (atteinte du 1^{er} motoneurone)
- réflexe palmo-mentonnier positif et signe de Hoffmann (atteinte du 1^{er} motoneurone). Le réflexe de Babinski est rarement observé dans la SLA (du fait de l'atteinte simultanée des 1^{er} et 2^e motoneurones).

V.3) FORME MIXTE

Les formes à début mixte peuvent être représentées par toute ou partie des symptômes sus-mentionnés. Ces formes mixtes sont néanmoins souvent marquées par une prédominance bulbaire ou spinale : elles peuvent ainsi être classées comme étant « à début bulbaire » ou « à début spinal » dans les différentes études. On décrit également une forme à début diaphragmatique où le trouble respiratoire (voire le paragraphe « détresse respiratoire ») est inaugural ou très précoce dans l'évolution de la maladie : il est alors souvent associé à une atteinte motrice des muscles axiaux.

V.4) FORMES ASSOCIEES

Il peut exister des symptomatologies associées (polyneuropathie, radiculopathie, ...) à l'origine de tableaux cliniques inhabituels pouvant aisément retarder le diagnostic de la maladie. Il est vrai que, dans la SLA classique, il n'y a ni trouble sensitif, ni trouble sensoriel, ni atteinte cérébelleuse, ni paralysie oculomotrice, ni même de trouble sphinctérien. Mais il est possible que certains patients développent des troubles cognitifs, des éléments extra-pyramidaux (hypertonie plastique, voire tremblement parkinsonien), voire quelques anomalies des saccades

oculaires (se rapprochant de celles observées dans une paralysie supra-nucléaire progressive) ou encore une neuropathie des petites fibres sensibles. Aussi, la SLA est maintenant plus considérée comme une « dégénérescence multisystémique à prédominance motrice » que comme une simple dégénérescence des voies motrices (11).

De plus en plus d'études confirment effectivement la fréquence accrue de troubles cognitifs (fronto-sous-corticaux voire même de véritable démences fronto-temporales ou DFT) dans cette maladie. Alors que l'association SLA-DFT serait confirmée dans 5 à 10% des cas de SLA, plus de 50 % des patients présenteraient un degré variable de troubles cognitifs (souvent d'intensité minime ou très modérée). Par ailleurs, une mutation du gène *C9ORF72* est retrouvée chez une grande partie des patients atteints de l'association SLA-DFT (45). C'est ainsi que l'on va retrouver des patients atteints de SLA présentant des troubles des fonctions exécutives, du comportement, de la personnalité et une majoration des troubles du langage (mais habituellement sans aphasie). En plus du handicap physique, les tâches quotidiennes deviennent alors bien évidemment plus compliquées pour le patient et son entourage (9).

Parmi les formes moins classiques, on retient (11) :

- la forme à début pseudo-polynévritique (dit de « maladie de Marie-Patrikios »), correspondant à une forme où l'atteinte prédomine initialement sur le second motoneurone ; le déficit moteur initial est bilatéral (asymétrique) au niveau des membres inférieurs, mimant une polyneuropathie motrice ou une radiculopathie.
- la forme dite « Flail arm syndrome » (ou « maladie de Vulpian-Bernhardt »), correspondant à un déficit débutant par une diplégie brachiale prédominant en proximal (donnant classiquement un « syndrome de l'homme dans le tonneau »).
- la forme débutant par des troubles cognitifs
- la forme du sujet âgé (qui amène rapidement à un état grabataire de par l'altération de l'état général)
- diverses formes dites « SLA plus » qui peuvent (en plus des symptômes classiques) comporter d'autres signes non purement pyramidaux (syndrome parkinsonien, ...).

V.5) VARIANTES DE LA SLA

Nous pouvons ici citer une forme très particulière, appelée « sclérose latérale primitive » (SLP). Cette atteinte neurodégénérative des voies motrices ne cible que le motoneurone central. Elle

est donc considérée comme une variante de SLA (sans atteinte du motoneurone périphérique). Il est important de souligner l'existence de cette variante dont l'évolution est habituellement plus lente que la forme classique de SLA.

Une autre variante de SLA est « l'atrophie musculaire progressive » (AMP) où seul le second motoneurone dégénère (le début est aux membres supérieurs, en distalité). Il s'agit donc de la forme exactement contraire de la SLP.

VI) DIAGNOSTIC

VI.1) DIAGNOSTIC POSITIF

L'examen clé, voire « l'examen de référence », dans le diagnostic de la SLA est l'électroneuromyogramme (ENMG). Effectivement, s'il ne fait pas à lui seul le diagnostic, celui-ci s'attache essentiellement à confirmer la présence d'une atteinte diffuse du second motoneurone ; il permet aussi d'éliminer la présence d'une atteinte sensitive électrophysiologique, voire d'éliminer certains autres diagnostics différentiels (neuropathie à bloc de conduction moteur, syndrome myasthéniforme, myosite à inclusion, ...) (46).

L'ENMG ne s'occupant que de la partie périphérique du système nerveux (second motoneurone), on peut parfois compléter le bilan par une étude des potentiels évoqués moteurs (PEM) par stimulation magnétique transcrânienne (SMT) du cortex moteur afin d'apprécier le degré d'altération éventuelle des voies motrices centrales (et évaluer ainsi l'atteinte du premier motoneurone) (14).

Plusieurs critères diagnostiques de SLA ont été élaborés durant ces 30 dernières années, les trois principaux (par ordre chronologique) étant les critères d'El Escorial (1990), ceux d'Airle House (ou « critères d'El Escorial révisés », 1998), et enfin les critères d'Awaji (2006) (41). Dans un premier temps, il s'agissait d'établir une probabilité de certitude diagnostique en fonction des données cliniques exprimées. Les critères initiaux ont été réévalués pour simplifier le diagnostic : les fasciculations ont été ajoutées dans les critères cliniques et paracliniques ; l'ENMG (notamment la détection à l'aiguille) a aussi été progressivement intégré dans la détermination du diagnostic (47,48).

Ces critères diagnostiques sont tous basés sur la détermination d'une atteinte motrice affectant plusieurs territoires différents (étages bulbaire, cervical, dorsal, et lombo-sacré) et sur les 2 types de motoneurone (central et périphérique). Le caractère évolutif de la pathologie et l'absence de confirmation d'autres pathologies neurologiques rentrent également en compte dans le diagnostic positif (41). L'ENMG peut également permettre de révéler électrophysiologiquement une atteinte motrice « neurogène » infra-clinique (c'est-à-dire dans un territoire musculaire non encore cliniquement affecté).

Les critères d'El Escorial (conférence de consensus de 1990, en Espagne) (49) :

Ils ne reposaient que sur la clinique et sur le nombre de régions affectées. La probabilité était hiérarchisée en 4 stades de SLA : « suspectée », « possible », « probable », ou « certaine ». La SLA était « possible » en présence d'une atteinte combinée des motoneurons périphériques et centraux dans 1 région, « probable » si ceci affectait 2 régions, et « certaine » si 3 régions étaient affectées ; si seuls les territoires périphériques étaient touchés (dans au moins 2 régions), elle était « suspectée » ; si seuls les territoires centraux étaient touchés, on parlait de SLA « possible ». L'ENMG n'avait alors que le seul rôle de confirmation de l'atteinte périphérique, sans participer positivement au diagnostic.

Les critères d'Airlie House (conférence de consensus de 1998, aux Etats-Unis ; ou critères d'EL Escorial révisés) (50) :

Avec ces nouveaux critères, le stade « SLA suspectée » disparaissait. Néanmoins, une nouvelle entité apparaissait, la forme « probable, étayée par les examens complémentaires ». Elle se retrouvait hiérarchisée entre la forme « possible » et la forme « probable ».

Les critères d'Awaji (conférence de consensus de 2006, au Japon) (51) :

Ce sont les derniers critères, actuellement toujours en vigueur. Ils ne considèrent désormais plus que 3 stades de certitude : formes « possible », « probable » et « certaine ». Pour plus de simplicité, les données cliniques et électrophysiologiques sont devenues équivalentes ; de même, les fasciculations (retrouvées à l'ENMG ou cliniquement) suffisent pour considérer un territoire comme atteint.

Alors qu'avec les critères d'El Escorial, l'ENMG n'avait qu'un rôle de confirmation, il acquiert désormais un réel rôle diagnostique (en tout cas pour la partie « motoneurone périphérique »). Pour une atteinte centrale, on se base uniquement sur l'atteinte clinique ; les lésions nerveuses

centrales retrouvées au moyen de la SMT ne rentrent pas, à ce jour, dans les critères diagnostiques (même si la SMT peut se révéler utile en pratique quotidienne) (52,53).

Nous venons ainsi de fournir un aperçu de la complexité d'obtenir un diagnostic « certain » de SLA. Souvent, le diagnostic ne reste qu'au stade « probable » ; ce n'est alors qu'au travers de l'évolution défavorable, de la répétition des examens et de la négativité des diagnostics différentiels que le diagnostic de SLA finit par être confirmé, puis annoncé au patient. On comprend alors aisément que le délai diagnostique puisse être particulièrement allongé chez certains patients présentant des formes peu habituelles ou ne remplissant qu'incomplètement les critères d'Awaji.

VI.2) EXAMENS COMPLEMENTAIRES

VI.2.a) Examens couramment pratiqués

A ce jour, il n'existe pas de marqueurs biologiques (biomarqueurs) spécifiques de la SLA (mais ce thème représente un axe de recherche particulièrement crucial dans la maladie). La ponction lombaire et l'imagerie (cérébrale ou pan-médullaire) sont normales dans la plupart des cas de SLA. Mis à part l'ENMG et la SMT, les autres examens sont donc essentiellement réalisés dans l'optique d'éliminer les diagnostics différentiels.

L'IRM encéphalique peut parfois mettre en évidence (de façon non spécifique) une atteinte du faisceau pyramidal sur plusieurs niveaux (hypersignal T2), ainsi qu'une atteinte de la substance blanche au niveau du gyrus précentral (hypersignal T2-FLAIR). En revanche, l'IRM médullaire s'avère normale dans la SLA avec les techniques actuellement utilisées (14). La biopsie neuromusculaire n'a pas d'intérêt diagnostique direct dans la SLA. Elle peut cependant permettre d'observer une atrophie « neurogène » sévère (non spécifique, bien qu'évocatrice du diagnostic d'affection du motoneurone périphérique dans certaines situations cliniques).

Les CPK (voire les enzymes hépatiques) peuvent être augmentées, témoignant de l'hyperexcitabilité du second motoneurone.

Le diagnostic de SLA est donc basé sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et évolutifs. Ces arguments (positifs ou négatifs) permettent alors d'étayer le diagnostic.

VI.2.b) Principe de l'ENMG (électroneuromyogramme)

Selon la Haute Autorité de Santé (54), l'étude électroneuromyographique (ENMG) doit contenir un électromyogramme (EMG : détection à l'aiguille au repos et d'effort), une étude des vitesses de conduction motrice et sensitive périphérique, une mesure des ondes F, une recherche de blocs de conduction moteurs, et une recherche de bloc neuro-musculaire.

Détection à l'aiguille (ceci correspond à l'électromyogramme proprement dit, ou EMG):

Au repos, en situation « normale », l'EMG ne révèle aucune anomalie. Dans le cas d'une atteinte du second motoneurone, il peut permettre d'identifier des signes de dénervation active (potentiels de fibrillation et de fasciculations, ondes lentes positives). Il faut cependant se méfier des potentiels de fasciculations isolées (sans autre atteinte à l'EMG), puisque ceci peut se retrouver dans d'autres pathologies comme le syndrome crampes-fasciculations. Lors de la contraction volontaire du muscle d'un patient présentant une atteinte du second motoneurone, on observe une perte motoneuronale (diminution du nombre de potentiels d'unités motrices recrutées), mais aussi des phénomènes de dénervation-réinnervation : amplitude et durée augmentée des potentiels d'unité motrice (« potentiels géants ») et instabilité de ces potentiels moteurs (55).

Stimulo-détection (électroneurographie):

Concernant la conduction motrice globale, les amplitudes sont normales en début d'affection, puis vont en diminuant au fil de la progression de la perte motoneuronale. La vitesse de conduction motrice et la latence distale sont également normales au début de la maladie (même si on note parfois une diminution très modérée de la vitesse de conduction motrice). Il n'existe jamais de réel bloc de conduction moteur. On retrouve une augmentation de la latence des ondes F, leur amplitude augmentant en cas d'atteinte centrale et diminuant en cas d'atteinte périphérique. Les vitesses de conduction et les amplitudes des potentiels sensitifs sont habituellement normales dans la SLA (54). Il peut cependant y avoir quelques atteintes sensibles à l'électroneuromyogramme, mais celles-ci restent stables au cours du temps, contrairement aux atteintes motrices dont la dénervation progresse (elles ne sont pas suffisantes pour remettre en cause le diagnostic de SLA) (55).

Stimulation répétitive :

Par cette technique, on peut retrouver un décrétement (sans critère habituel de myasthénie) (55). La stimulation n'est toutefois pas d'une grande aide diagnostique dans la SLA.

VI.2.c) Stimulation magnétique transcrânienne

L'ENMG ne s'intéresse donc qu'à l'étude du second motoneurone. La SMT (stimulation magnétique transcrânienne) permet alors de compléter l'étude de la voie motrice. C'est ainsi par l'étude des PEM que pourront être mis en évidence des signes infra-cliniques d'atteinte du premier motoneurone. On étudie alors notamment le seuil d'excitabilité du cortex moteur et la période de silence cortical (14).

VI.3) DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Comme précisé dans le paragraphe précédent, les diagnostics différentiels sont assez nombreux, ce qui peut amener à un retard diagnostique. De par cette diversité de présentations cliniques, d'autres pathologies peuvent aisément mimer une SLA (14).

VI.3.a) Pathologies mimant la forme bulbaire

La myasthénie est le diagnostic différentiel principal des formes bulbaires. C'est une pathologie auto-immune faisant suite à la présence d'anticorps altérant la transmission neuromusculaire post-synaptique (ses variantes pré-synaptiques sont le syndrome de Lambert-Eaton et le botulisme). La faiblesse musculaire, mais surtout la fatigabilité musculaire sont alors au premier plan. Contrairement à la SLA, l'atteinte bulbaire est ici fluctuante (même si cette fluctuation peut faire défaut chez les sujets très âgés) et les muscles oculomoteurs sont très souvent affectés (alors qu'ils sont toujours épargnés dans la SLA). Les femmes jeunes sont les plus affectées. Parmi les éléments bulbaires, on retrouve bien la dysarthrie, les troubles respiratoires, et les troubles de la déglutition. En cas de forme généralisée de myasthénie, la faiblesse musculaire des membres prédomine en proximal (alors qu'elle est le plus souvent initialement distale dans la SLA). Une amélioration des symptômes lors d'un test aux anti-cholinestérasiques (Prostigmine), la présence d'un décrétement significatif à l'ENMG et un dosage positif des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (voire des anticorps anti-MuSK) pourra permettre d'établir ce diagnostic différentiel dans la majorité des cas (56).

Beaucoup d'atteintes ORL peuvent mimer un syndrome bulbaire isolé : elles seront à rechercher par une consultation spécialisée. Il faudra alors éliminer les causes organiques de dysarthrie ou de dysphagie (notamment les malformations, tumeurs, lésions, traumatismes, infections, compressions, radiothérapie, iatrogénie) et les causes fonctionnelles ou psychologiques (conversion hystérique, somatisation).

On peut également retrouver des signes bulbaires en cas d'AVC ischémiques multiples (syndrome multi-lacunaire) ou suite à diverses affections du tronc cérébral (tumeur, infiltration, ou processus inflammatoire). L'imagerie encéphalique permet alors habituellement d'apporter des arguments pour poser ce type de diagnostic.

VI.3.b) Pathologies mimant la forme spinale

Concernant les atteintes spinales, ce sont surtout les pathologies compressives radiculo-médullaires cervicales et du système nerveux périphérique qui peuvent faire évoquer le diagnostic de SLA (avant la réalisation des examens complémentaires) (9). La moelle épinière ou les racines nerveuses peuvent ainsi être comprimés à différents endroits et par divers mécanismes : processus dégénératif (arthrose, capsulite ou discopathies) et processus prolifératifs (lymphomateux ou carcinomateux). La différence la plus fréquente avec la SLA repose sur une atteinte sensitive associée (souvent une ataxie par atteinte médullaire cordonale postérieure) du fait d'une compression non sélective des faisceaux lemniscaux. La myélopathie cervicarthrosique peut rentrer dans les syndromes compressifs : il s'agit d'une arthrose cervicale qui rétrécit le canal médullaire et entraîne une « irritation » de la moelle épinière : une paraparésie spasmodique s'installe progressivement. Le diagnostic est fait par l'imagerie ; le traitement est chirurgical. Il peut également exister une compression médullaire ou une atteinte du cône médullaire terminal. Là encore, il existe classiquement une atteinte sensitive le plus souvent associée. Parmi les affections médullaires, la myélopathie post-radique est aussi classiquement décrite comme diagnostic différentiel (d'autant qu'elle s'accompagne de fréquentes fasciculations). En fonction de la localisation de la compression, l'imagerie permet le plus souvent de déterminer l'étiologie, éliminant ainsi le diagnostic de SLA. Le traitement chirurgical de décompression peut être ici efficace en cas de processus compressif.

Le reste du système nerveux périphérique (plexus et troncs nerveux) peut être aussi le siège de compressions (dans certaines zones de compression physiologique) pouvant engendrer des

déficits moteurs alors systématisés (parfois très amyotrophiant) (57). Les principaux sites de compressions nerveuses périphériques sont :

- le nerf médian au passage du canal carpien
- le nerf ulnaire au coude (plus rarement au canal de Guyon)
- le nerf radial au bras
- le nerf fibulaire au col du péroné
- l'atteinte radiculaire ou la plexopathie positionnelle.

Ce sont des compressions mécaniques (la plupart du temps) qui ne concernent que les territoires en aval de la compression. En l'absence d'une autre pathologie, seuls ces territoires seront pathologiques à l'ENMG.

Certaines formes infectieuses miment l'expression spinale de la SLA. Il s'agit principalement du syndrome post-polio (complication tardive d'une poliomyélite antérieure aiguë contractée durant l'enfance). Il s'agit d'une récurrence des troubles trophiques et musculaires survenant des années après la contamination par le poliovirus. Il est accompagné de douleurs articulaires, d'une asthénie généralisée et d'une intolérance au froid. Son évolution est très lente par rapport à celle d'une SLA (58).

La syphilis est également concernée quand il s'agit d'une neurosyphilis (ou syphilis tertiaire). Il peut alors exister une atteinte médullaire subaiguë-chronique (plutôt caractérisée par une atteinte cordonale postérieure au premier plan : tabès), parfois une myélite aiguë transverse (paraplégie brutale flasque, secondairement spastique), ou une myélite d'Erb (paraparésie progressive sans troubles sensitifs). La pseudo-SLA-syphilitique est décrite mais controversée. En cas d'atteinte méningée, des signes bulbares peuvent aussi être présents, comme une dysarthrie associée à un faciès amimique (59).

L'infection à HTLV1 peut se présenter sous forme d'un tableau de myélopathie avec paraparésie spastique (14).

La paraplégie spastique familiale peut mimer une SLA à début spinal, voire surtout une SLP débutante (en l'absence d'atteinte bulbaire) (9).

L'amyotrophie spinale correspond à une hérédo-dégénérescence du motoneurone périphérique. Elle survient habituellement assez tôt dans l'enfance (voire dès la naissance) ; toutefois, il existe des formes de révélation tardive de l'adulte pouvant mimer une AMP (54).

Le syndrome crampes-fasciculations qui, comme son nom l'indique, associe des crampes et des fasciculations, est complètement bénin puisqu'il n'y a ni déficit moteur ni amyotrophie associé. L'anxiété a une grande part dans ce syndrome, mais une origine dysimmunitaire ou paranéoplasique doit systématiquement être éliminée. Il nécessite aussi une surveillance puisque l'évolution ultérieure vers une SLA n'est pas exclue. L'ENMG est normal la plupart du temps, hormis des potentiels de fasciculations isolés (60).

Un syndrome paranéoplasique (lymphomes, cancer, thymome, affection pulmonaire) peut parfois mimer une SLA (54).

Les polyneuropathies sont dues à une dénervation périphérique, par une atteinte de la myéline et/ou de l'axone. L'atteinte est souvent bilatérale, symétrique, distale et synchrone. Plusieurs étiologies sont retrouvées, notamment la polynévrite alcoolique, carencielle (vitamines), métabolique (diabétique, insuffisance rénale), paranéoplasique, toxique (cisplatine, metronidazole, plomb,...), infectieuses (VIH, diphtérie, syphilis, botulisme), héréditaires (Maladie de Charcot-Marie-Tooth) ou associée à des hémopathies. Les polyneuropathies sont habituellement sensitivo-motrices et non motrices pures (57).

Les mononeuropathies multiples sont, quant à elles, asymétriques et asynchrones. Elles sont également retrouvées dans le diabète, certaines maladies systémiques (periartérite noueuse, syndrome de Churg-Strauss, Maladie de Wegener, lupus, polyarthrite rhumatoïde, cryoglobulinémie), des infections (maladie de Lyme, lèpre) (57). On peut placer dans cette catégorie la neuropathie motrice multifocale à bloc de conduction moteur (14), affection dysimmunitaire démyélinisante qui représente un diagnostic différentiel classique de la SLA à début pseudo-polynévritique. De même, nous pouvons enfin citer la neuropathie motrice pure post radique (61) et l'amyotrophie monomélisque (atteinte unilatérale motrice pure).

Le syndrome de Guillain-Barré et la PIDC (polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique) sont des polyradiculoneuropathies sensitivo-motrices. Le mode de survenue est aigu (< 4 semaines) pour le syndrome de Guillain-Barré. Les symptômes sont plus ou moins régressifs, mais peuvent se compliquer de graves affections respiratoires (62). Dans la PIDC, les symptômes s'installent sur plusieurs mois ; cette maladie est soumise à des rechutes et se chronicise ; le pronostic est ici plutôt bon. Le diagnostic est argumenté par une hyperprotéïnorachie à la ponction lombaire (parfois avec la présence d'anticorps anti-gangliosides, notamment dans les formes aiguës), l'ENMG montre des signes de

démyélinisation. La plasmaphérese et l'injection d'immunoglobulines intraveineuses sont des traitements efficaces (62). Enfin, il peut exister des formes motrices pures, notamment pour le syndrome de Guillain-Barré (AMAN : acute motor axonal neuropathy) mais qui présente un mode de survenu aigu, et une récupération souvent rapide.

L'ischémie médullaire est un accident vasculaire de la moelle épinière (l'atteinte étant localisée aux cornes antérieures de la moelle épinière). En fonction du territoire touché, les signes seront différents. Une atteinte de niveau cervical peut donner un tableau de déficit moteur des membres supérieurs (pouvant mimer un « flail arm syndrome ») ; toutefois, le caractère très soudain (et souvent douloureux) de cette symptomatologie ne correspond pas au mode de survenue classique d'une SLA (évolution parfois rapide, mais progressive) (63).

Les myosites (polymyosites/dermatomyosites, myosites de chevauchement, et surtout myosites inclusion) font également partie des diagnostics différentiels classiques de par l'atteinte motrice pure observée. Concernant les myosites à inclusion, leurs origines dégénératives et/ou auto-immunes sont souvent difficiles à déterminer. Certains signes (atteinte proximale, atteinte oculomotrice), l'ENMG (syndrome « myogène ») et la biopsie musculaire (infiltrats inflammatoires, vacuolisations, ...) permettent habituellement de porter ce diagnostic. On peut toutefois trouver des potentiels de fasciculation à l'ENMG. On retrouve des troubles de la déglutition dans la moitié des cas. Aucun traitement n'a montré de résultats significatifs ; le pronostic est plutôt bon mais la pathologie peut être très handicapante, fonction de l'expression clinique (64).

La syringomyélie correspond à une compression intrinsèque du bulbe rachidien et/ou de la moelle épinière par expansion de liquide céphalo-rachidien au sein du canal de l'épendyme. La syringomyélie peut être primaire (malformation) ou secondaire (post-traumatique, infectieuse, tumorale). Des troubles sensitifs, notamment de la perception de la douleur ou de la température, sont présents (souvent suspendus), avec parfois une atteinte pyramidale et/ou sensitive sous-lésionnelle. On peut également observer des troubles des fonctions urinaires et sexuelles. Le diagnostic est confirmé par l'IRM. Parfois associée à une malformation d'Arnold-Chiari, un traitement chirurgical peut être proposé (dans certaines formes sévères) (65).

VI.3.d) Autres pathologies générales pouvant mimer une SLA

La sclérose en plaque (SEP) est une autre maladie neurologique affectant exclusivement le système nerveux central (particulièrement la substance blanche). C'est une pathologie inflammatoire auto-immune. Elle touche plutôt l'adulte jeune, avec une prédominance féminine. On retrouve ainsi certains symptômes communs entre SEP et SLA : faiblesse musculaire, spasticité, troubles de l'élocution. En revanche, d'autres symptômes centraux de la SEP font défaut dans la SLA, comme des troubles sensitifs, une ophtalmoplégie, une baisse d'acuité visuelle, des troubles vésico-sphinctériens, ... De même, on ne retrouve aucune atteinte du système nerveux périphérique dans la SEP. L'IRM et la ponction lombaire montrent des aspects spécifiques à la SEP. Les traitements immunomodulateurs/immunosuppresseurs et/ou corticoïdes permettent de diminuer l'apparition des poussées et la progression de cette maladie (habituellement beaucoup plus lente que celle de la SLA) (66).

La maladie de Kennedy (dite « amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X ») est une forme héréditaire de pathologie du motoneurone périphérique ; proche de la SLA, elle en partage quelques signes (atteinte du second motoneurone), mais souvent avec un déficit moteur assez proximal ; toutefois, elle est aussi associée à d'autres symptômes comme des troubles endocriniens (gynécomastie et hypogonadisme) et des troubles sensitifs (avec parfois une polyneuropathie sensitive). L'identification de l'anomalie génétique (expansion du triplet CAG > 38 répétitions) est alors nécessaire pour la différencier formellement d'une SLA à début périphérique. L'évolution est assez lente et le pronostic est bien meilleur que pour la SLA (l'espérance de vie n'est guère diminuée) (67).

Enfin, on pourrait également citer le syndrome de Goujerot-Sjögren (association rare), les intoxications aux métaux lourds, les troubles endocriniens (hyperparathyroïdie, thyrotoxicose), les maladies métaboliques (gangliosidose GM2, adrénoleucodystrophie, sclérose combinée de la moelle), ou encore la maladie cœliaque (54).

VI.4) ANNONCE DIAGNOSTIQUE

L'annonce diagnostique est toujours une étape clé dans la relation médecin-patient. Ceci représente un moment souvent délicat dans les maladies au pronostic extrêmement péjoratif. Il apparaît bien évident que l'annonce diagnostique prend une place toute particulière chez le patient présentant une SLA (cette affection étant d'évolution rapide et fatale, sans traitement curatif disponible). On évoque et développe souvent l'annonce diagnostique des cancers (très étudiée dans la littérature médicale). En revanche, l'annonce diagnostique de SLA est tout aussi difficile (voire parfois plus dure encore), tant pour les patients que pour l'entourage et les soignants. Suite à une telle annonce, le patient (et son entourage) peut-être déstabilisé, démuni, sans espoir, avec comme seule horizon une issue fatale dans un délai incertain (mais bien souvent trop court).

Il est admis que le médecin généraliste présente une place certaine dans ce processus d'annonce, puisque les recommandations proposent la présence de ce dernier au moment-même de l'annonce diagnostique (aux côtés du neurologue), dans la mesure du possible et selon les souhaits du patient. Néanmoins, en pratique, ce sont souvent les neurologues seuls (parfois entourés d'autres soignants) qui assurent et assument l'annonce diagnostique de SLA. Dans les Centres de référence SLA (comme celui du CHU de Bordeaux), cette étape se fait en milieu hospitalier, avec un encadrement soignant adapté. Cependant, de par sa proximité avec le patient, le médecin généraliste (qui a souvent vu le patient en consultation, parfois plusieurs fois, avant que le diagnostic n'ait été formellement posé) est partie prenante soit dans l'annonce diagnostique, soit surtout dans les premiers jours post-annonce. Ceci implique donc une certaine logistique, et montre l'intérêt de l'implication du médecin généraliste dans cette maladie.

Tous les codes classiques de l'annonce diagnostique d'une maladie grave et incurable sont à respecter, à savoir une consultation dédiée, ainsi qu'une information objective, libre, et éclairée. Le patient reste libre de son information ; il peut accepter ou refuser de la recevoir, en présence ou non de proches. Le praticien doit s'appliquer à définir la symptomatologie en la nommant clairement et sans ambiguïté, en précisant son évolution, sa gravité, son irréversibilité, l'absence de traitement curatif ; il se doit également d'évoquer le pronostic sombre de manière adaptée (en fonction de la réaction, des représentations et des croyances du patient). Il faut

s'assurer de la bonne compréhension du patient et lui laisser le temps de poser des questions, tout en privilégiant des moments de silence (constructifs pour le patient) (54).

La proposition de moyens thérapeutiques, bien que non curatifs dans ce cas précis, permet d'apporter un repère au patient, de lui signifier qu'il n'est pas seul dans le combat contre sa maladie et qu'il sera pris en charge. La mise en place du traitement de la maladie doit se faire au moment de l'annonce diagnostique, jamais avant. Mais, le patient n'étant pas dupe, il va rapidement comprendre le pronostic réel de la maladie et son issue fatale. Toute l'importance repose donc dans la présentation des réseaux de soins, des offres médicales (et surtout paramédicales) pour appréhender au mieux l'annonce de cette pathologie qui sonne souvent comme un « coup de massue » (voire une « épée de Damoclès ») pour tous les acteurs de ce drame (patient, famille et soignants). Un nouveau projet de vie peut alors être suggéré pour conserver un certain dynamisme.

Une consultation post-annonce est vivement souhaitable afin de réévaluer l'acquisition des informations et de réadapter le discours médical en fonction des différentes réactions du patient ou de ses proches.

VII) PRISE EN CHARGE

Selon les recommandations de l'HAS (54), la prise en charge de la SLA doit être pluridisciplinaire, standardisée et graduée. La création des Centres de référence SLA a aussi permis cette progression : ces structures dédiées sont maintenant au cœur de la prise en charge.

Il n'y a certes pas de traitement curatif, mais il apparaît bon d'insister sur le fait que nombre de recherches sont en cours et sont autant de sources d'espoir pour certains patients. Les avancées scientifiques sont très lentes et, à ce jour, le seul traitement ayant prouvé une efficacité pour ralentir la progression de la maladie est le Riluzole. Cette molécule (utilisée maintenant depuis plus d'une vingtaine d'années) est plutôt bien tolérée, mais ne permet qu'un ralentissement modeste de l'évolution de la pathologie (n'offrant au mieux que 3 mois de survie supplémentaire) ; en aucun cas, elle ne permet une guérison, ni même une amélioration (11).

De ce fait, l'importance des traitements symptomatiques (médicaux ou paramédicaux) est cruciale : ils permettent évidemment d'améliorer la qualité de vie et de soulager les patients.

Mais ils pourraient également influencer la survie dans le cadre d'une meilleure prise en charge globale. La considération de la dimension psychologique est aussi capitale dans cette maladie. Du fait des conséquences respiratoires de la SLA, l'amélioration des techniques ventilatoires (notamment la proposition de « ventilation non invasive », VNI), a nettement démontré son intérêt. De même, la composante nutritionnelle s'avère également importante dans l'accroissement de la qualité de vie de ces patients (voire dans l'augmentation même de leur espérance de vie) (68). Bien qu'aucune ne soit curative, ces mesures symptomatiques se révèlent toutes utiles au quotidien. Dans ce contexte, l'intérêt de concertations pluridisciplinaires prend tout son sens. Enfin, la SLA est évidemment une affection longue durée, nécessitant une prise en charge à 100%.

VII.1) PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE

VII.1.a) Etiologique

Il a été prouvé que le Riluzole (RILUTEK®, ou maintenant son générique) augmentait la survie au maximum de 3 mois, avec une balance bénéfices/risques positive ; les effets secondaires cliniques principaux (asthénie et nausées) sont en majeure partie réversibles à l'arrêt du médicament (69). Selon les études, le Riluzole retarde également l'instauration d'une ventilation (qu'elle soit invasive ou non) et présente un léger effet bénéfique sur le ressenti de l'atteinte des membres et les symptômes bulbaires (même s'il n'a pas d'action sur la force musculaire) (69). Ce médicament a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 1996 et est uniquement prescrit en cas de diagnostic de SLA : c'est donc un médicament spécifiquement dédié à cette maladie.

Au niveau pharmacodynamique, le Riluzole traverse la barrière cérébro-méningée et bloque la neurotransmission en diminuant la concentration de glutamate. Néanmoins, son mécanisme exact n'a pas été complètement élucidé : s'il semble participer à l'inhibition de la libération du glutamate, il interviendrait également sur les autres canaux, notamment en inactivant les canaux sodiques voltages dépendants. Son efficacité appuie l'hypothèse physiopathologique de « l'excito-toxicité ». Son efficacité reste relative par une action contradictoire sur les facteurs de croissance (il stimule leur production, tout en régulant leur expression) (70).

Chez les enfants, les adolescents et les insuffisants rénaux, il n'a pas été étudié : il n'est donc pas recommandé dans cette catégorie de population. En revanche, il n'existe pas de contre-indication chez les personnes âgées. En fait, il est essentiellement contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la molécule, de maladie hépatique connue, en cas de taux sérique de transaminases supérieur à trois fois la normale (avant la mise sous traitement), ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes. Le Riluzole peut effectivement faire augmenter le taux d'enzymes hépatiques et faire baisser celui des polynucléaires neutrophiles. Ces deux variables biologiques sont donc à contrôler (avant la mise en route du traitement, puis régulièrement par la suite). En cas de taux de transaminases supérieur à cinq fois la normale, il est conseillé d'arrêter le traitement, quitte à le reprendre en cas de normalisation sanguine ultérieure (souvent alors à demi-dose).

Les posologies efficaces ont été déterminées à 100 mg par jour (soit 50 mg le matin et 50 mg le soir). Depuis environ 1 an, le Riluzole est disponible en solution buvable (TEGLUTIK®), plus facile à déglutir chez les patients présentant une atteinte bulbaire avec dysphagie. Le traitement par RILUTEK® coûte 176.42 euros par mois (1 boîte), contre 147.11 euros par mois (1 boîte) avec son générique (Riluzole). Deux boîtes de TEGLUTIK® sont nécessaires par mois, soit 178.64 euros/mois au total. Le médicament est officiellement remboursé à hauteur de 65% par la sécurité sociale, mais ce remboursement passe à 100% si la déclaration d'affection longue durée a été faite. L'intérêt du Riluzole a donc été remis en cause devant sa faible efficacité, son absence de vocation curative et son coût ; mais, il s'agit toujours, à ce jour, du seul médicament ayant prouvé une relative efficacité (prolongation modeste de l'espérance de vie) dans la SLA. Devant l'agressivité de la maladie (et en l'absence d'autre traitement plus efficace), il paraît utile de maintenir son utilisation chez ces patients (afin qu'ils bénéficient au moins d'une proposition thérapeutique dans cette pathologie très lourde et empreinte de tant de souffrances et d'un énorme sentiment d'injustice).

En France, l'alpha-tocophérol (TOCO®, 2 comprimés de 500 mg par jour) est souvent recommandé en association au Riluzole. Par son effet anti-oxydant, il contribuerait à ralentir la progression de la maladie, mais n'a aucun effet prouvé sur la survie (71). Il ne dispose pas de l'AMM dans cette indication précise.

VII.1.b) Symptomatique

En l'absence de traitement curatif, la prise en charge symptomatique prend tout son sens. Plusieurs axes sont à considérer et à réévaluer constamment, avec l'objectif d'assurer le meilleur confort de vie possible au patient (9).

Dans la SLA, l'un des symptômes venant le plus rapidement à l'esprit est la douleur (sous diverses modalités). Elle peut être traitée par différents antalgiques, les trois classiques paliers pouvant être utilisés (la morphine, bien dosée, peut notamment être maintenue malgré le risque d'atteinte respiratoire). Les douleurs neuropathiques doivent également être prises en compte, avec des traitements adaptés (antiépileptiques ou antidépresseurs). La spasticité (et les douleurs pouvant en découler) peut être prise en charge par du Baclofène ou par l'injection intramusculaire ciblée de toxine botulinique. Les crampes peuvent être traitées par des dérivés de la quinine (HEXAQUINE®), mais aussi par la Gabapentine ou la Phénytoïne (11).

L'angoisse, la dépression, la labilité émotionnelle et les troubles du sommeil sont souvent présents dans la maladie. Des antidépresseurs (tricycliques en première intention) ou des hypnotiques peuvent être prescrits (11).

Les compléments alimentaires hyperprotéinés (en une, deux, voire trois prises par jour) permettent d'assurer des apports nutritionnels adaptés et ainsi de limiter la perte de poids (et le risque d'escarres).

En cas d'hypersialorrhée invalidante, on peut utiliser l'Atropine (gouttes sublinguales), les antidépresseurs tricycliques, voire la Scopolamine ; dans les formes les plus évoluées (avec atteinte bulbaire sévère), l'injection de toxine botulinique dans les glandes salivaires (voire l'irradiation des glandes salivaires) est envisageable (11). De même, la salive artificielle peut être utilisée en cas de xérostomie.

VII.2) PRISE EN CHARGE INTERVENTIONNELLE

Les deux principales avancées dans la prise en charge interventionnelle de la SLA sont la mise en place d'une sonde de gastrostomie et la ventilation (non invasive le plus souvent).

VII.2.a) Mise en place d'une gastrostomie

La sonde nasogastrique (transitoire, sur quelques jours), puis la gastrostomie, sont indiquées en cas de troubles de la déglutition, de perte de poids supérieure à 10%, d'insuffisance d'apports alimentaires, de durée des repas trop longue, ou d'anxiété excessive (« peur de faire une fausse route », souvent à l'origine d'angoisses familiales) au moment des repas. La gastrostomie correspond à une nutrition entérale, la nutrition parentérale (par voie intraveineuse) n'étant pas indiquée à ce jour dans la SLA (de par son caractère trop invasif) (68).

Il existe deux types de pose de sondes de gastrostomie: la gastrostomie percutanée endoscopique (ou GPE) ou la gastrostomie percutanée radiologique (ou GPR, avec une assistance par radiologie interventionnelle). Cette technique radiologique est privilégiée en cas de troubles respiratoires trop importants. Les complications sont assez présentes et le risque de décès dans le mois suivant est non négligeable (sur des troubles respiratoires, infectieux, ou cardio-vasculaires). Mais, la pose purement chirurgicale n'est pas pour autant utilisée, devant des risques post-opératoires plus importants (11).

La mise en place d'une sonde de gastrostomie permet d'éviter les troubles de déglutition (en « shuntant » les voies aéro-digestives), mais aussi de maintenir un niveau nutritionnel satisfaisant (limitant ainsi la perte de poids et contribuant probablement à une meilleure tolérance de la maladie). L'amélioration de cet état nutritionnel a été prouvé, à condition que la gastrostomie soit proposée assez en amont dans l'évolution de la maladie : il a effectivement été constaté qu'elle n'apportait aucun bénéfice en phase terminale, si ce n'est un nouveau traumatisme psychologique et des risques infectieux (ou d'autres complications) chez un patient dans un état déjà alors très précaire. L'impact sur la qualité de vie et la survie est source de résultats contradictoires selon les études, mais ces deux éléments pourraient ainsi être légèrement améliorés par l'utilisation de la gastrostomie (72).

VII.2.b) Mise en place d'une ventilation non invasive

Le principe de la ventilation non invasive (VNI) est fondé sur une potentialisation du travail respiratoire du patient. Elle regroupe toutes les techniques permettant d'éviter l'intubation et la trachéotomie. Le patient bénéficie d'un masque étanche, relié à une machine. Sa respiration est aidée par un principe de pressions inspiratoires et expiratoires. Dans le cadre de la SLA, elle

permet de maintenir une fonction respiratoire satisfaisante le plus longtemps possible, tout en n'empêchant malheureusement pas la maladie de progresser.

Elle est indiquée en cas d'association de signes cliniques et paracliniques d'atteinte respiratoire : si le patient présente clairement une dyspnée (et surtout une orthopnée), associée à une capacité vitale forcée (CVF) inférieure à 50% (voire maintenant plutôt 60% ou 70%) sur la spirométrie, des épisodes de désaturation nocturne trop importants (>5% du temps à moins de 90% de saturation en oxygène), ou d'autres signes objectifs (tels qu'une PaCO₂ > 45 mmHg ou une pression inspiratoire maximale < 60% par rapport à la normale) (73). Une fois instaurée (initialement uniquement la nuit), elle devient définitive la plupart du temps (avec l'apparition progressive d'un certain degré de dépendance vis-à-vis de la machine) ; les réglages (durée sur 24 heures, pressions, concentrations) sont adaptés en fonction de l'atteinte respiratoire du patient. Son indication peut cependant être réévaluée en cas de mauvaise tolérance. Le caractère non invasif est alors apprécié par les patients.

La VNI améliore la survie chez les patients n'ayant pas trop de signes bulbaires. Une étude a ainsi montré une amélioration médiane de la survie de 205 jours chez ces patients, ainsi qu'une meilleure qualité de vie. Chez les patients ayant d'importants signes bulbaires, la VNI n'engendre qu'un effet bénéfique sur les troubles du sommeil (74). Elle améliorerait également la qualité de vie et les performances cognitives ; elle serait peut-être même à l'origine d'une diminution des troubles de l'élocution, des troubles de la déglutition et du nombre de séjours hospitaliers (75). Elle peut également permettre de passer un cap en cas de décompensation respiratoire aiguë, ou si le pronostic vital devient altéré à court terme (elle assure ainsi un certain confort respiratoire du patient lors d'un processus de sédation en phase terminale de la maladie).

Néanmoins, la VNI dispose de certaines limites, parmi lesquels la tolérance en cas de troubles salivaires associés. De plus, le masque englobe le visage, ce qui est souvent mal perçu par le patient et sa famille (communication plus difficile), engendrant parfois un risque d'escarre de l'arrête nasale ou du visage. Plusieurs modèles de masque sont toutefois disponibles pour tenter de résoudre ce type de complication.

VII.2.c) Intérêt de la trachéotomie et autres supplémentations respiratoires

En France, la VNI reste privilégiée par rapport à toute autre méthode invasive (54), ce qui n'est pas forcément le cas dans tous les pays du monde. Par exemple, au Japon, le taux de mise en place de trachéotomie est bien plus élevé qu'en France (et que dans le reste des pays du monde), ceci étant dû à l'existence de structures spécialisées pour l'accueil et la prise en charge des patients trachéotomisés dans ce pays (ce qui est malheureusement loin d'être le cas en France) (76). En cas de mauvaise tolérance ou de moindre efficacité de la VNI (voire de choix délibéré du patient), une trachéotomie peut être proposée (plus ou moins en urgence). En générant une ventilation directement dans la trachée (permettant ainsi le shunt des voies aériennes supérieures qui représentent de multiples causes de frein au passage de l'air), elle assure une ventilation efficace et prolonge artificiellement (quelque peu) la survie de ces patients (11). Néanmoins, elle nécessite la mobilisation de nombreuses personnes (souvent la famille et l'entourage) et de multiples soins réguliers (notamment des aspirations fréquentes afin d'éviter toute obstruction trachéale par les nombreuses sécrétions muqueuses). La trachéotomie peut également entraîner des traumatismes psychologiques chez un patient déjà affaibli. Pas plus que la VNI, la trachéotomie n'a aucun impact sur la progression globale de la maladie.

En cas d'encombrement bronchique et de difficultés à la toux, il est recommandé de proposer des séances de kinésithérapie (souvent bénéfiques), parfois associées à l'utilisation de machines facilitant l'expectoration, comme le « Cough Assist© ». Il est également possible de fournir des aspirateurs à salive ou à mucosités, en fonction des besoins. Enfin, dans l'objectif d'améliorer le sommeil, le recours à l'utilisation d'une pression positive continue peut être parfois proposé.

VII.3) PRISE EN CHARGE PARAMEDICALE

Du fait d'une prise en charge le plus souvent organisée au domicile (faute de structure adaptées et prêtes à accueillir ces patients), les divers intervenants se doivent souvent d'être mobiles, le plus souvent en coordination avec le Centre de référence SLA local et le médecin traitant (54).

Les orthophonistes ont bien sûr une part particulièrement importante dans le suivi et la prise en charge des troubles bulbaires. Parfois, ils sont même mis à contribution en amont, avant-même toute confirmation diagnostique. La perte de parole est anxiogène, le patient atteint de SLA se replie souvent sur lui-même : le maintien des moyens de communication est donc capital chez

ces patients afin de ne pas trop renforcer leur isolement. Les exercices orthophoniques sont adaptés en fonction du stade évolutif de la pathologie. Les troubles de l'élocution ne régressent certes jamais, mais leur aggravation peut être atténuée par une prise en charge orthophonique régulière ; à terme, une communication alternative peut être proposée (écrans ou grilles de mots, synthèse vocale, système de suivi de la poursuite oculaire, voire « interface cerveau-machine »). Les troubles de la déglutition, pouvant entraîner des conséquences directement fatales, sont également pris en charge.

Les kinésithérapeutes interviennent sur la part motrice et la part respiratoire. Alors qu'il n'est ni conseillé de renforcer musculairement les territoires déficitaires ni d'utiliser l'électrothérapie (au risque d'aggraver la progression de la maladie) ; les massages/assouplissements/mobilisations passives et la lutte contre la rétraction musculotendineuse et la spasticité se révèlent quant à eux bénéfiques au quotidien. Ils contribuent aussi à favoriser l'antalgie et la relaxation des patients atteints de SLA et préviennent le risque d'algoneurodystrophie. Les kinésithérapeutes (en association avec les ergothérapeutes) assurent également l'éducation des patients concernant les possibilités de mobilisation, la prévention du risque de chutes et les transferts (entre autre). Le drainage bronchique est conseillé dès lors que le DEP (débit expiratoire de pointe) à la toux est inférieur à 270 litres/minute. L'éducation et l'aide à l'effort de toux sont également indispensables.

Les ergothérapeutes travaillent sur la mise en place d'orthèses (mains, pieds, poignets, pouces notamment), mais aussi sur l'aménagement du milieu de vie, avec l'objectif de faciliter et d'optimiser les gestes du quotidien (habillage, repas, communication, déplacements) et la mobilité du patient (fauteuil roulant, ...), de contrôler et d'optimiser l'environnement du patient (aménagements du domicile, ...), et de faciliter la communication des patients (au travers du développement d'outils numériques, informatiques et électroniques adaptés).

Le personnel infirmier peut être amené à effectuer des prélèvements sanguins (suivi biologique sous Riluzole), ainsi qu'à dispenser des soins de confort ou certaines thérapeutiques. Ils ont un rôle capital dans la prévention d'escarres. Mais surtout, par leurs connaissances techniques et scientifiques, ces professionnels de santé représentent un relai indispensable entre les médecins et tous les autres intervenants.

Les aides-soignants et les auxiliaires de vie se soucient du bien-être et du confort du patient au quotidien, élément évidemment essentiel. En fonction de l'évolution de la pathologie, ils assurent aussi l'aide à l'habillage, à la toilette, à l'alimentation, ou à l'élimination.

Les professionnels diététiciens doivent pallier aux multiples causes de dénutrition (hypercatabolisme lié à la maladie, troubles de la déglutition, perte d'appétit d'origine dépressive, manque d'autonomie). Ils interviennent également tout au long de la pathologie, de la prévention à la prise en charge et au suivi sous gastrostomie (le cas échéant). Des mesures hygiéno-diététiques adaptées permettent aussi d'éviter une constipation chronique (souvent présente et source d'inconfort pour le patient).

La fourniture de matériels médicaux spécialisés (lève-malade, déambulateur, fauteuil roulant, fauteuil garde-robe, lit médicalisé) est indispensable pour le bon travail de ces professionnels de santé. Les prestataires de services peuvent améliorer la prise en charge et assurer l'entretien de certains matériels comme la VNI. Souvent, une hospitalisation à domicile (HAD) est assurée (en fonction des besoins et des possibilités), mais les personnels libéraux peuvent tout autant assurer une partie voire toute la gestion des patients atteints de SLA.

L'apport des aidants familiaux et des proches est souvent sous-estimé, mais s'avère pourtant crucial. C'est une présence et une implication non quantifiable, mais bien souvent indispensable.

Les médecines douces font le lien entre cette prise en charge paramédicale et la composante psychologique (à ne pas négliger) : elles peuvent être source de soutien et de confort pour les patients. Ainsi, de plus en plus de patients atteints de SLA sont tentés par des activités telles que le yoga, la mésothérapie, l'hypnose, la méditation, la phytothérapie ou l'acupuncture, avec des résultats assez intéressants sur leur « bien-être ».

VII.4) PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE

Nous avons souligné le fait que l'annonce diagnostique représentait bien souvent un véritable choc pour le patient et son entourage. Le patient est alors confronté à sa propre mort, avec même une notion d'échéance fatale à moyen terme. En ce sens, la présence de psychologues s'avère indispensable dès les premiers temps de la maladie. Le but est de soutenir les patients et de

prévenir (dans la mesure du possible) une éventuelle décompensation anxio-dépressive du patient, mais aussi des aidants et du personnel soignant (parfois désespéré devant la gravité et l'évolutivité de cette maladie). Malgré les troubles de l'élocution (voire les difficultés cognitives), une communication efficace (quelle qu'elle soit) doit être préservée dès le début de la prise en charge et le plus longtemps possible (le manque de communication étant bien souvent source de stress et de souffrance pour le patient).

En fonction des différents stades de la maladie, plusieurs réactions peuvent s'observer chez ces patients, correspondant aux étapes définies par Elisabeth Kübler-Ross, comprenant le déni, la colère, le marchandage, la dépression et l'acceptation (auxquels on peut ajouter, entre autres, la stupeur, la peur et la tristesse) (77). Face à ses propres réactions, le patient va tenter des adaptations plus ou moins conscientes. Certaines sont à prévenir, comme l'idéalisation de la médecine (avec alors une confiance exacerbée et subjective accordée au personnel médical) et les attentes/illusions du patient (souvent trop fortes et risquant d'altérer la relation médecin/malade). On peut également craindre un « deuil anticipé » (à l'origine d'une perte totale de l'élan vital et d'un « syndrome de glissement »). En revanche, la sublimation peut se révéler bénéfique (avec la compensation par une autre activité constructive) et permet de préserver l'état mental du patient.

Toute personne (familiale, médicale ou paramédicale) intervenant autour du patient doit alors se protéger d'éventuelles réactions potentiellement délétères : il faudra veiller à ne pas être trop intrusif, éviter de s'identifier au patient (par contre-transfert), et accepter le travail en équipe (en sachant déléguer certaines actions, le moment venu). Nous verrons, par la suite, que la prise en charge psychologique doit bien évidemment être renforcée au moment de la prise en charge palliative et de la fin de vie.

VII.5) PRISE EN CHARGE PAR LES CENTRES SLA

La spécificité de la prise en charge de la SLA apparaît à divers niveaux : élaboration et annonce diagnostique, accès aux soins, accès aux aides techniques et humaines, et gestion de la « fin de vie ». Une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire s'avère indispensable (78). Fort de ce constat, les premiers Centres de référence SLA se sont donc organisés au début des années 1990. Ces premières structures spécialisées n'ont toutefois officiellement été reconnues comme « Centre de référence SLA » qu'en 2002. En 2003, 15 centres (+2 potentiels) ont alors

été identifiés par la DHOS (Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins). En 2004, les « maladies rares » ont été retenues comme priorité à la politique de santé en France. En 2005, les premières recommandations de prise en charge furent publiées par l'HAS (Haute Autorité de Santé) (54), prenant en compte l'importance des Centres de références SLA dans la prise en charge de ces patients. Il fut recommandé une activité centrée autour du patient, visant à améliorer la qualité des soins et faciliter la prise en charge sur les différents lieux de vie ; des réévaluations régulières ont été demandées, avec des missions de coordination, de disponibilité, d'information, d'échanges, et de formation (avec la mise en place d'un réseau national regroupant les différents intervenants).

Plus de 10 ans après leur mise en place, il s'avère que les Centres de référence SLA ont également été chargés d'autres missions, notamment de la gestion des différentes étapes de la maladie. Ils sont efficaces dans la gestion de la perte d'autonomie (marche et préhension), des troubles de la communication ou des troubles de l'alimentation. Ils organisent la mise en place des divers appareillages et recours techniques (sonde de gastrostomie, ventilation non invasive, ...) en lien avec le secteur hospitalier. Enfin, ils interviennent dans les gestions des urgences et de la « fin de vie » (en collaboration avec des collègues de Soins palliatifs). Un respect du maintien à domicile et la réduction du nombre et de la durée des éventuels séjours hospitaliers a été possible grâce à cette gestion permanente. Effectivement, les Centres de référence SLA sont des structures de consultation, les hospitalisations étant organisées en lien avec le Service de Neurologie de l'établissement hospitalier (voire le service de Réanimation médicale ou de Soins palliatifs). Des « hospitalisations de répit » peuvent être aussi occasionnellement organisées (dans la mesure du possible), tant pour soulager le patient que son entourage. Des réseaux de soins spécifiques visant à assumer une meilleure coordination ville-hôpital sont souvent mis en place (54). Ainsi, la survie et la qualité de vie ont été améliorées depuis la prise en charge des patients par les Centres de référence SLA : une augmentation de la durée de vie de l'ordre de 7 à 10 mois a été relatée dans certaines études (79), encourageant la pérennisation de ces structures spécialisées.

VIII) DEVENIR

VIII.1) PRONOSTIC

Le pronostic d'un patient atteint de SLA reste sombre, l'espérance de survie étant en moyenne de 3 à 5 ans à compter du début des symptômes (11). Cependant, l'évolution peut parfois être fulgurante (en quelques mois), alors que certains patients (environ 10-15%) présentent une évolution lente (voire très lente) pouvant aller jusqu'à 15-20 ans (80).

Les facteurs de gravité ou de mauvais pronostic sont les suivants (81,82) :

- âge avancé au moment du diagnostic
- diminution de la CVF (Capacité Vitale Forcée)
- forme à début bulbaire
- court délai de diagnostic (formes cliniquement plus évidentes et souvent plus agressives)
- mauvais état nutritionnel
- labilité thymique
- mauvaise évolution des scores de suivi clinique
- présence d'une mutation du gène *C9ORF72*
- stade de diagnostic (selon les critères d'Awaji ou d'El Escorial revisités), et surtout le stade « SLA définie »
- nombre de région où le second motoneurone est atteint (déterminé cliniquement ou à l'ENMG).

A l'inverse, les facteurs de « meilleur pronostic » sont :

- âge jeune
- forme à début spinal,
- long délai diagnostique,
- prise en charge rapide des troubles respiratoires, nutritionnels et psychologiques.

Une étude française a montré qu'une dyslipidémie et une surexpression du LDL-cholestérol représentait un facteur de meilleure survie. Dans le cadre de l'hypercatabolisme créé par la pathologie, la consommation de lipides semble ainsi favorable. Il semblerait donc intéressant d'envisager de limiter la prescription d'hypocholestérolémiant chez ces patients (ce d'autant que les statines sont aussi potentiellement myotoxiques) (83).

VIII.2) SUIVI

Afin d'évaluer et d'appréhender l'évolution de la maladie, plusieurs critères peuvent être utilisés (tant sur le plan clinique que paraclinique ou psychologique). Des consultations régulières avec le médecin traitant, le personnel paramédical, le ou les neurologue(s) et le personnel du Centre de référence SLA local sont nécessaires.

Sur le plan clinique, on utilise particulièrement l'échelle ALS-FRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised), consultable en *Annexe 1*. Ce test cote chaque item suivant (correspondant aux différentes capacités du patient) de 0 à 4. Un score maximal de 48 correspond à l'état « normal » (84).

- la parole
- la salivation
- la déglutition
- l'écriture
- l'hygiène
- la préparation des aliments (ou l'utilisation de la gastrostomie)
- la mobilisation au lit
- la marche et la montée d'escaliers
- la respiration (dyspnée, orthopnée, et insuffisance respiratoire)

Il a été prouvé qu'une valeur basse de ce score au moment du diagnostic (ou une perte rapide de points) signifiait une espérance de vie diminuée (85,86).

La force musculaire s'évalue par le testing moteur traditionnel qui cote chaque groupe musculaire de 0 (absence de contraction visible) à 5 (contraction normale), avec l'évaluation des mouvements contre pesanteur et contre résistance comme étapes intermédiaires. Il s'agit de l'échelle MRC (Medical Research Council). Elle peut être précisée par la MMRC (Modified Medical Research Council) qui ajoute des subdivisions aux étapes intermédiaires (notées + ou -) (87). La spasticité peut être évaluée au travers du score d'Ashworth (88).

Au niveau paraclinique, la spirométrie (notamment la CVF) représente aussi un critère important de suivi, une baisse de CVF étant un facteur évolutif péjoratif (sa chute rapide révèle effectivement une atteinte sévère de la maladie). L'évolution de la gazométrie artérielle, la

saturométrie nocturne, le SNIP (test de pression inspiratoire mesurée au niveau du nez) ou la capnographie sont également des critères utiles au suivi respiratoire.

Le dosage des CPK (créatine phosphokinase) peut être un élément intéressant. Cette enzyme musculaire est libérée en cas de destruction musculaire physiologique (effort intense) ou pathologique (rhabdomyolyse). En cas de pathologie du motoneurone, il est possible d'observer une élévation modeste des CPK (normalement < 1000 UI). Néanmoins, l'élévation des CPK semble représenter un facteur de moins mauvais pronostic, puisque reflétant une atteinte du motoneurone périphérique (44). Par ailleurs, comme précisé précédemment, les enzymes hépatiques sont à surveiller au moment de la mise en route du traitement, puis régulièrement par la suite.

Enfin, sur le plan psychologique, des échelles de dépression, comme l'échelle « HAD » (89) sont utiles au suivi psychologique et à la régulière réévaluation d'éventuels traitements psychotropes (antidépresseurs, voire anxiolytique).

VIII.3) PRISE EN CHARGE PALLIATIVE ET FIN DE VIE

Par définition, la prise en charge de la SLA, dont l'issue fatale est inéluctable (faute de traitement curatif), reste palliative. Les causes de décès sont variées, mais l'arrêt respiratoire (par défaillance des muscles respiratoires ou obstruction des voies aériennes supérieures) est le plus fréquent. Les infections respiratoires (parfois favorisées par les troubles de la déglutition : pneumopathie d'inhalation) sont souvent présentes et peuvent précipiter la décompensation respiratoire. L'immobilisation représente un facteur de risque thromboembolique, même si ce type de complication (notamment l'embolie pulmonaire) n'est finalement pas très fréquent dans la SLA ; de même, les complications classiques de décubitus (comme les escarres, sources d'infection bactérienne) doivent être prévenues puis traitées. On retrouve également des décès d'origine cardiaque (voire même d'origine indéterminée). Enfin, certains patients choisissent le suicide, parfois même un « suicide assisté » en se rendant dans certains pays européens où ceci est légal, comme la Suisse ou la Belgique) (13).

La phase terminale de la « fin de vie » peut s'envisager à domicile ou en milieu hospitalier. Même si beaucoup de patients souhaitent décéder à domicile, les décès à l'hôpital sont les plus fréquents : ils représentent 63% des décès des patients atteints de SLA (90). Afin d'éviter des

hospitalisations non souhaitées par le patient (pour celui qui souhaite décéder à son domicile), on peut proposer maintenant une prise en charge palliative au domicile, organisée sous la coordination d'équipes mobiles de Soins palliatifs, avec la rédaction (en plus des directives anticipées) de prescriptions médicales anticipées dont l'objectif est d'organiser un « soulagement physique et moral » du patient au domicile en cas de détresse respiratoire aiguë.

Malgré l'anticipation, l'implication de la famille, et les volontés émises par le patient, les derniers instants de vie restent souvent très compliqués à gérer : un transfert à l'hôpital est finalement réalisé dans la majorité des cas. Ce transfert peut être aussi dû à une méconnaissance des directives anticipées par le personnel d'urgence. C'est ainsi que des équipes d'urgence (ne connaissant pas le patient) peuvent organiser un transfert malgré le refus du patient ou de la famille, sous couvert de l'obligation de moyen.

L'insuffisance respiratoire aiguë (et surtout sa prise en charge) est le passage le plus redouté par tous les acteurs de la maladie. Il est intéressant, voire indispensable, de l'évoquer en amont par une discussion dédiée (avec le patient, mais aussi sa famille). Après avoir informé le patient du risque indéniable et des conséquences de détresse respiratoire aiguë, plusieurs options et directives peuvent se dégager de cette discussion : d'abord, le patient est en droit de refuser d'aborder ce sujet ou de demander un report de la discussion ; il peut également décider l'établissement de directives anticipées (évoquées ci-dessus) et demander un traitement adapté le moment venu (prescriptions anticipées) ; il peut souhaiter ou non une réanimation (plus ou moins invasive) ; enfin, il peut évidemment se laisser le pouvoir de décision au moment où la détresse respiratoire aiguë survient (malheureusement, dans cette situation où le patient n'est bien souvent plus en capacité de s'exprimer, le pouvoir de décision revient alors le plus souvent à la famille, charge toujours difficile à assumer pour l'entourage). Une fois ces discussions passées, les différents acteurs susceptibles d'accueillir le patient en cas d'aggravation (SAMU, service d'Urgences ou encore services de Réanimation) doivent être informés clairement des souhaits du patient en cas d'insuffisance respiratoire aiguë (les directives anticipées doivent être transmises à ces différents intervenants).

En cas de détresse respiratoire aiguë, il est possible de mettre en place un protocole visant à soulager toute souffrance morale ou physique en associant, par exemple, de la Morphine (5 mg en injection par voie sous-cutanée) et du Clorzépatate (TRANXENE® : 10 mg par voie intraveineuse semi-rapide). En cas d'amélioration, une titration morphinique peut être envisagée

pour passer le cap ; en cas de persistance (ou d'aggravation) des symptômes, une association entre Midazolam (HYPNOVEL® : 5 mg), Morphine (10 mg) et sérum physiologique (10 mL) peut être proposée en injection intra-veineuse lente (à passer mL par mL), en fonction du niveau d'apaisement du patient. Ceci peut être organisé au domicile comme en milieu hospitalier. En cas de dégradation irréversible et inconfortable pour le patient, une sédation dite « terminale » peut être mise en place, tout en respectant les règles de « la loi Léonetti ». Cette sédation repose souvent sur l'association de morphiniques et hypnotiques, à des concentrations adaptées aux réactions du patient.

Les soins de confort sont les mêmes que ceux habituellement proposés pour toutes les autres prises en charges palliatives. Les traitements symptomatiques cités plus haut tiennent ici toute leur importance. Bien entendu, la part psychologique est à prendre en compte, le patient restant souvent conscient de ses troubles.

IX) PERSPECTIVES

Après des années de recherche, l'une des principales perspectives concerne la détermination d'un ou de plusieurs biomarqueur(s) qui permettrai(en)t un diagnostic plus précoce de la maladie (ou un suivi évolutif de la maladie), ce qui assurerait une meilleure prise en charge, notamment le jour ou l'autre objectif majeur (à savoir la découverte d'un traitement curatif) deviendra une réalité. Ces deux perspectives sont reliées entre elles au travers de divers essais cliniques, indispensables pour l'avancée scientifique (11). Les biomarqueurs permettraient ainsi de cibler des patients le plus tôt possible dans le processus pathologique, de les inclure dans des essais cliniques, et ainsi de tester plus efficacement de nouvelles molécules. Malheureusement, aucun de ces biomarqueurs n'a encore validé toutes les étapes nécessaires à leur certification. Ce processus est long et nécessite des recherches impliquant des échantillons conséquents de patients (44,91).

Diverses molécules sont actuellement à l'étude (Masitinib, Edaravone, ...). Le Masitinib se base sur l'hypothèse inflammatoire de la physiopathologie de la SLA : cette inflammation serait ainsi limitée grâce à l'inhibition d'un récepteur tyrosine-kinase (44) : une demande d'AMM vient d'être déposée auprès des autorités américaines et européennes. L'action de l'Edaravone (RADICAVA®) se base, quant à elle, sur l'hypothèse oxydante et hypoxique. Cette molécule dispose d'un pouvoir antioxydant en captant les radicaux libres : le Japon, et plus récemment les Etats-Unis (mai 2017), ont autorisé son utilisation du fait d'un ralentissement observé de la

progression du score ALSFRS-R (aucune décision n'a été prise en Europe). D'autres molécules sont à l'étude, comme c'est d'ailleurs le cas depuis une trentaine d'années ; par exemple, par techniques de screening, on a aussi pu remarquer que la Ceftriaxone augmenterait la recapture du glutamate (mais ceci relève du domaine expérimental et théorique). Néanmoins, il s'agit là de traitements visant essentiellement à ralentir l'évolution de la maladie : une association de plusieurs thérapeutiques médicamenteuses (polythérapie) pourrait être une solution transitoire, en attendant de véritables traitements curatifs. D'autres voies thérapeutiques (comme la greffe médullaire de cellules souches ou la thérapie génique) ont récemment montré des résultats intéressants, mais ceci nécessitera encore de nombreuses années de recherche afin d'aboutir à des résultats satisfaisants pour une application médicale concrète. Le fait de savoir que la recherche avance dans ce domaine (même si les solutions ne sont pas encore là) représente aussi parfois une source d'espoir pour les patients atteints par cette terrible maladie.

Concernant la prise en charge des patients, les différents Centres de référence SLA de France ont indéniablement démontré tout leur intérêt. Néanmoins, la tendance actuelle (notamment au centre de référence SLA du CHU de Bordeaux) est à une certaine décentralisation permettant de déléguer une part de la coordination au médecin généraliste et au neurologue (libéral ou hospitalier) ayant suivi initialement (et continuant à suivre) le patient. Ainsi, là où les bilans complets étaient réalisés par l'intermédiaire exclusif du Centre de référence SLA lui-même, on demande maintenant de plus en plus d'examens en externe (notamment concernant le bilan et le suivi respiratoire).

Enfin, certaines associations récoltent des fonds pour aider la recherche dans la prise en charge de la SLA. L'évènement intitulé « Ice Bucket Challenge » (dont la campagne a explosé de par le monde en 2014) avait permis de récolter plus de 100 millions de dollars (dont les 2/3 dédiés pour la recherche sur la SLA, le reste étant pour les associations et l'aide aux patients). Ce « challenge » consistait à soi-même se verser un seau rempli d'eau glacée sur la tête (ou de faire une donation à l'association en cas de refus de cette pratique). Le tout a été relayé par les médias, certaines célébrités (comme Bill Gates), et surtout les réseaux sociaux. On peut également citer l'association française ARSLA (Association pour la Recherche sur la SLA) qui contribue à la recherche et à l'aide de ces patients au quotidien.

PARTIE B : DELAI DIAGNOSTIQUE ET CHRONOLOGIE D'APPARITION DES SYMPTOMES DANS LE PARCOURS DE SOIN DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE EN AQUITAINE

I) INTRODUCTION ET JUSTIFICATION

La sclérose latérale amyotrophique est donc une pathologie rare et grave, d'évolution rapide. Une fois le diagnostic posé, l'espérance de vie est assez courte, dans la majorité des cas. Alors que la maladie évolue sur environ 3 à 5 ans (entre l'apparition des premiers symptômes et le décès du patient), le délai diagnostique peut être estimé entre 7 et 22 mois selon les études (18,19). Ce délai pourrait donc, dans certains cas, représenter quasiment 2/3 du temps de l'histoire naturelle de la maladie. Une médiane autour de 12 mois est retrouvée dans la majorité des études. Certaines études ont montré une légère augmentation de ce délai avec le temps (92), alors que d'autres retrouvent une légère diminution (93). Mais, il évolue globalement assez peu au cours du temps (94).

Dès lors, on comprend mieux l'importance de la validation diagnostique (quantitativement et qualitativement) par rapport à l'évolution totale de la maladie. Ce questionnement représente d'ailleurs la base de notre étude. L'étude de ce délai diagnostique permettrait ainsi de mieux comprendre les symptômes et le parcours de soin amenant au diagnostic. Un raccourcissement semblerait donc bénéfique à plus d'un titre : pour les patients et leurs familles, pour les professionnels de santé intervenant dans la prise en charge, et pour la recherche.

Le premier enjeu d'un raccourcissement du délai diagnostique concerne évidemment le patient et son entourage, favorisant ainsi une meilleure appréhension (et plus rapide) des perspectives et des échéances de cette pathologie. Un sentiment d'errance diagnostique est bien souvent synonyme de « perte de temps » (voire de « perte de chance ») pour les patients. Il est donc logique de penser que les patients souhaiteraient bénéficier de toutes les informations le plus rapidement possible (d'autant plus s'il s'agit d'une pathologie incurable et rapidement évolutive). Un diagnostic précoce pourrait ainsi aider le patient à accepter psychologiquement la maladie, la comprendre, et donc probablement mieux l'appréhender et la gérer. Ceci offrirait alors, pour le patient, l'opportunité de prendre certaines dispositions précoces, tant sur le plan personnel et familial (possibilité de se retrouver en famille et entre proches ; possibilité de

privilégier certains instants, que ce soit en communication verbale ou non verbale) qu'au niveau logistique et administratif (comme la possibilité que certaines « affaires » puissent être réglées avant que la pathologie n'entraîne les dépendances et le handicap tant redoutés). Un diagnostic trop tardif représenterait donc autant de temps perdu pour le patient. De même, « l'après » est parfois évoqué assez tôt par certains patients souhaitant alors organiser leurs obsèques de leur vivant pour ne pas « peser » un peu plus sur les épaules de leur famille.

D'un autre côté, on pourrait penser qu'un délai diagnostique court ne représenterait pas forcément une grande avancée pour le patient, en sachant qu'il reste toujours important de préserver au maximum la part psychologique dans ce type de maladie. Ainsi, les patients auraient-ils forcément un intérêt à être informés d'une pathologie neurodégénérative d'évolution rapide ? Cela influencerait-il sur leur qualité de vie et leurs angoisses ? Ne vaudrait-il pas mieux profiter de ces dernières années (alors même qu'au déficit majeur n'est encore présent) en évitant de vivre avec cette épée de Damoclès au-dessus de la tête ? Par exemple, c'est l'argumentaire que l'on pourrait développer au sujet d'une patiente figurant dans ce recueil de données. Avant l'annonce diagnostique, elle refusait les rendez-vous chez le neurologue, prétextant diverses excuses malgré des symptômes grandissants et menaçants. On pourrait penser que, se doutant probablement des conséquences, elle préférait (plus ou moins inconsciemment) repousser au maximum le moment de l'annonce diagnostique (assurant une sorte de déni de la maladie). De ce fait, cette patiente a ainsi pu faire trois longs voyages touristiques à l'étranger avant de décompenser et de décliner rapidement (notamment dès lors que le diagnostic lui a été annoncé). Ceci ne reste toutefois qu'une interprétation personnelle, puisque, en interrogeant la propre fille de cette patiente, on constate que cette dernière restait persuadée que sa mère avait un « fort caractère » (à vouloir « être au courant des choses dès que possible »), et serait donc (d'une certaine façon) « probablement capable de maîtriser la maladie » (autant que possible). On voit ainsi toute la complexité des rouages psychologiques en action dans l'annonce diagnostique de telles maladies.

Le second niveau d'enjeu correspond à la prise en charge de la pathologie elle-même, tant par les médecins généralistes que par les médecins spécialistes (neurologues ou non), ceci afin de proposer une gestion la plus précoce et la plus adaptée possible. Même s'il n'existe pas de traitement curatif de la SLA, on se demande systématiquement ce qu'il se serait passé si le diagnostic avait été plus rapide. Il est toujours tentant de croire que la prise en charge pourrait être meilleure, une meilleure qualité de vie du patient en découlant. On pourrait aussi imaginer une évolution « plus sereine » de la pathologie en cas de diagnostic annoncé tôt dans le

processus évolutif de la pathologie. De même, une prise en charge symptomatique anticipée pourrait (dans l'absolu) permettre de ralentir la progression de la pathologie.

Enfin, concernant la recherche, un délai diagnostic raccourci représente un objectif à atteindre. D'après les études sur des modèles murins, on sait que le Riluzole dispose d'autant plus d'effet thérapeutique qu'il est introduit tôt dans l'évolution de la maladie (introduit trop tardivement, son effet est plus que modeste, voire nul) ; malgré tout, on peine actuellement à observer l'effet bénéfique d'une introduction précoce du Riluzole chez l'homme (probablement en partie du fait d'un début de traitement pas assez précoce, mais pas seulement). De plus (et surtout), de nouvelles molécules sont régulièrement testées dans la SLA. Il n'est donc pas impossible que, à plus ou moins moyen terme, on utilise une polythérapie (incluant le Riluzole) visant à limiter encore un peu plus l'évolution de la maladie. Enfin, il reste l'espoir de développement de thérapeutiques permettant une « régénération nerveuse », mais ceci reste encore une folle utopie. Néanmoins, dans tous les cas, on peut s'accorder sur le fait que plus un traitement sera administré précocement, plus son effet sera vraisemblablement profitable au patient.

L'objectif principal de notre étude vise donc à calculer de façon précise le délai diagnostique actuel dans la SLA (c'est-à-dire entre les premiers symptômes pouvant être en rapport avec la pathologie et le diagnostic positif de SLA). Ce délai s'avère très variable selon les diverses études entreprises à ce jour sur ce sujet (études essentiellement étrangères, parfois internationales : elles seront détaillées ci-dessous). Ce délai n'a jamais été étudié en Aquitaine, et n'a que très rarement été étudié en France (18).

Notre hypothèse de départ était de confirmer que le délai moyen (actuel) de diagnostic était supérieur à 12 mois.

Les objectifs secondaires étaient :

- de déterminer les caractéristiques épidémiologiques de la population suivie par le Centre de référence SLA pour l'Aquitaine (Bordeaux).
- de déterminer les étapes et délais intermédiaires menant au diagnostic (consultation de médecine générale, consultation des médecins spécialistes, examens complémentaires).
- de recenser les symptômes les plus souvent retrouvés, et leur chronologie d'apparition dans l'évolution de la maladie.
- d'entreprendre une étude de survie simplifiée des patients du centre.

Enfin, un objectif plus personnel était de proposer (sur la base de ce travail) la réalisation ultérieure d'une « plaquette » destinée aux médecins généralistes (rappelant les symptômes clés de cette maladie rare et pas toujours bien connue), en espérant ainsi optimiser un peu plus le diagnostic et la prise en charge de ces patients.

II) MATERIEL ET METHODES

II.1) MATERIEL

Le registre 2013 du Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux a été utilisé pour établir l'échantillon de population souhaité. Dans ce registre étaient listés tous les « nouveaux patients » inscrits dans la file active durant l'année civile 2013. Concernant ces « nouveaux patients », il s'agissait majoritairement :

- Soit de patients ayant une suspicion de SLA plus ou moins forte, adressés au Centre de référence à titre de consultation diagnostique spécialisée (dans le but de confirmer ou d'infirmer la suspicion de SLA). Ils étaient alors adressés en pré-diagnostic. Malheureusement pour les patients, la suspicion était le plus souvent fondée, les différents acteurs préférant laisser la charge de l'annonce de la maladie au Centre spécialisé. La majorité des patients inclus auront donc été officiellement diagnostiqués au moment de cette première consultation ou rapidement après (c'était alors du « per-diagnostic »). Si la suspicion apparaissait relativement faible, le diagnostic pouvait demeurer incertain malgré la consultation au Centre de référence SLA. L'évolution et la réévaluation étaient alors les facteurs clés, permettant de déterminer (ou non) le diagnostic. Dans ce cas-là, certains patients pouvaient être diagnostiqués des mois (voire des années) plus tard.
- Soit de patients qui venaient d'être diagnostiqués (avec un traitement déjà mis en place). Les neurologues ou les médecins généralistes adressaient alors assez rapidement le patient au Centre de référence SLA pour assurer une prise en charge optimale : les patients étaient donc aussi considérés comme arrivant au Centre de référence SLA en « per-diagnostic ».

De temps à autres, les patients pouvaient avoir été déjà diagnostiqués ailleurs qu'au Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux (en 2013 ou auparavant), la prise en charge ayant débuté en externe : ils étaient adressés *a posteriori* (« post-diagnostic ») vers le Centre de référence

SLA du CHU de Bordeaux. Dans ce cas-là, il était possible de trouver une explication à cette absence « d'aiguillage » anticipé : diagnostic réalisé dans un autre Centre de référence SLA, éloignement trop important par rapport au Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux, souhait du patient de ne pas venir au Centre de référence SLA, décision du médecin traitant ou du neurologue de ne pas envoyer le patient au Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux, prise en charge assurée dans un centre hospitalier régional, méconnaissance (par les différents intervenants ayant posé le diagnostic) des possibilités proposées par le Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux. Un élément déclenchant était alors souvent responsable de la première consultation au Centre de référence SLA: déménagement, rapprochement familial, changement d'avis du patient (voire du médecin traitant ou du neurologue) quant à l'intérêt des Centres de références SLA, nécessité d'une expertise ou d'une prise en charge spécialisée en fonction de l'évolution de la pathologie (devenant alors trop complexe pour être prise en charge sans aucune coordination).

II.2) OUTIL

Une grille de recueil de données a été mise en place avec le logiciel Excel© (*Annexe 2*). D'une manière générale, concernant le patient, les caractéristiques personnelles et démographiques furent les premières recueillies : date de naissance, sexe, poids, taille, et code postal de la ville de naissance et de celle de résidence au moment du diagnostic. Les antécédents personnels et familiaux (connus au moment au diagnostic) étaient également répertoriés. Les atteintes neurologiques étaient regroupées en « périphériques » (atteinte uniquement du système nerveux périphérique), « centrales » (atteinte uniquement du système nerveux central) ou « mixtes » ; l'atteinte cognitive était relevée au travers des scores MMS (mini mental state) et BREF (Batterie Rapide d'Efficienc Frontale) ; était aussi noté une éventuelle atteinte psychiatrique. Il en était de même pour les antécédents neurologiques familiaux ; en cas de diagnostic de SLA ou de démence dans la famille, ceci était précisé.

Concernant la maladie, la grille de recueil comportait :

- les dates d'apparition des différents symptômes
- les différentes consultations et les intervenants (médecins généralistes et médecins spécialistes)

- la première orientation du médecin généraliste (retour à domicile, examens complémentaires, décision de solliciter l'avis d'un neurologue ou l'avis d'un autre médecin spécialiste)
- les examens complémentaires entrepris
- la date du diagnostic positif (et l'âge du patient à ce moment précis)
- le profil électro-clinique de la forme de SLA présentée par le patient
- le devenir et le retentissement au moment du diagnostic, puis 1 et 2 ans plus tard : échelles ALSFRS et ALSFRS-R, CVF (capacité vitale fonctionnelle), présence (ou non) de VNI (ventilation non invasive), trachéotomie, sonde nasogastrique, sonde de gastrostomie, voire date et cause du décès (s'il avait lieu avant la date de clôture du recueil de données)
- les évènements intercurrents à partir de l'annonce diagnostique : hospitalisation(s), autre(s) maladie(s) associée(s), complications diverses, prise en charge sociale ou placement en structure spécialisée.

La forme de début des symptômes a été évaluée. Il pouvait s'agir : soit d'un début bulbaire, soit d'un début spinal, soit d'un début mixte (si des symptômes spinaux et bulbaires étaient observés dès le début de la maladie).

II.3) SOURCES DE DONNEES

La première source de données a été possible au moyen de DxCare©, logiciel hospitalier (en vigueur au CHU de Bordeaux) centralisant tous les comptes rendus de consultation et/ou d'hospitalisation, les bilans biologiques, les divers examens paracliniques, les transmissions des soins infirmiers et les principales données administratives utiles.

La seconde source de données correspondait à l'ensemble des « dossiers papiers » conservés par le Centre de référence SLA pour chaque patient. Il s'agissait de documents issus de classeurs contenant tous le suivi des patients encore inscrits dans la file active du Centre de référence SLA au moment du recueil de données, et toutes les archives des autres dossiers. Ces dossiers contenaient la majorité des données retrouvées dans DxCare© avec, en plus, toutes les observations écrites et surtout toutes les correspondances écrites en lien avec le Centre de référence SLA (de provenance « hors CHU de Bordeaux »). Il s'agissait notamment des courriers des différents médecins (neurologues, médecins généralistes, ou autres) et divers autres intervenants ayant adressé le patient au Centre de référence SLA pour la première fois,

permettant ainsi d'obtenir des données déterminantes pour mieux comprendre le parcours de soin au début de l'évolution de la pathologie.

Une fois ces diverses données collectées, tous les médecins généralistes des différents patients furent contactés pour vérifier les informations recueillies et éventuellement compléter ce recueil par de nouvelles informations. Il était ainsi demandé aux médecins traitant des informations objectives sur la base de leurs documents informatisés ou parfois écrits. Les informations purement issues de leurs souvenirs (donc non vérifiables) n'ont pas été prises en compte. Tous les neurologues (ou autres médecins spécialistes) susceptibles d'apporter des informations nouvelles ont également été contactés. De même, certains personnels paramédicaux (orthophonistes et infirmières notamment) ont également été contactés. Par souci de respect (et pour éviter les biais de mémorisation subjectifs), les patients (ou leur famille) n'ont été contacté que s'il manquait le nom d'un des intervenants. Ces données ont été recueillies majoritairement par téléphone, mais également par voie électronique (e-mail), par télécopie ou par courrier postal. Enfin, deux patients ont été contactés (sur la demande de leur Centres de référence SLA respectifs) afin qu'ils autorisent le transfert de certaines données de leur dossier vers le Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux.

Le recueil de données a été mené du 22 novembre 2016 au 22 janvier 2017 au sein du Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux. L'enquête sur les intervenants extérieurs au Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux s'est déroulée du 22 novembre 2016 au 10 mars 2017.

II.4) METHODES

II.4.a) Population cible / Population source

La population cible concernait tous les patients atteints de SLA en Aquitaine, pouvant être en contact avec un médecin généraliste (notamment au début des symptômes). La population source était caractérisée par un critère d'inclusion exhaustif : elle concerne tous les patients, nouveaux inscrits en 2013 dans la banque de donnée du centre SLA Aquitaine en 2013 (ils ont tous été inclus).

Le seul critère d'exclusion a été l'absence de confirmation du diagnostic de SLA, soit parce que les patients n'ont jamais obtenu de diagnostic certain (absence d'arguments suffisants, refus, rendez-vous non honoré, voire décès prématuré du patient sans cause déterminée), soit parce

qu'ils ont bénéficié d'un diagnostic différentiel (éliminant une SLA), soit parce la pathologie a été annoncée avant d'être finalement réfutée (au profit d'un autre diagnostic).

II.4.b) Mode de calcul du délai

Le critère de jugement principal était le « délai diagnostique » (défini par le temps écoulé entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic positif), évalué en mois. Plusieurs « dates intermédiaires » ont aussi été retenues. Les résultats seront présentés avec une décimale après la virgule, correspondant à une précision de 0.1 mois, soit 3 jours. Ainsi, pour obtenir quantitativement le reflet du parcours de soins, des étapes et des dates clés ont été déterminées. C'est à partir de ces dates que les différents délais ont été calculés. Les dates choisies étaient les suivantes :

- Date A : date du 1er symptôme, correspondant à la présence la plus précoce d'un ou plusieurs symptômes en rapport avec la pathologie (pour limiter les biais de souvenirs, il fallait que cette date soit confirmée au travers d'informations écrites par des professionnels de santé : courriers, observations).
- Date B : date de la 1ère plainte en consultation de médecine générale (à ce stade, il se pouvait que le patient présente déjà certains symptômes et n'en ait alors pas référé à son médecin généraliste : la date B n'était donc retenue qu'à partir du moment où la plainte avait été signalée par écrit par le médecin généraliste).
- Date C : date de la 1ère consultation chez un neurologue (pour un symptôme pouvant être en lien avec la SLA). Il s'agissait, le plus souvent, de consultations libérales (non hospitalières) ; il se pouvait que les patients aient été suivis préalablement pour d'autres troubles neurologiques : ces consultations n'étaient alors pas prises en compte.
- Date D : date du moment du 1er ENMG, qu'il soit en faveur d'une SLA ou non (dès lors qu'il était réalisé après la survenue du 1^{er} symptôme de la maladie). Cette date décrivait précisément le moment où la pathologie avait l'occasion d'être documentée pour la première fois. Même si l'examen n'était pas en faveur, le patient rentrait dans le « circuit diagnostique » à partir de ce moment précis.

- Date E : date du moment du diagnostic positif de SLA, correspondant à la date la plus précoce de l'annonce diagnostique ou de la mise en place du traitement (confirmée clairement par écrit dans un courrier médical).

Ainsi, en calculant les différences entre ces dates successives, on obtenait plusieurs « délais intermédiaires » (les médianes et les moyennes de ces délais seront présentées ultérieurement), à savoir :

- Délai AE : il s'agissait du « délai diagnostique global », correspondant à l'objectif principal de notre étude.
- Délai AB : il s'agissait du « délai de plainte », autrement dit le temps mis par le patient à se rendre compte de ses symptômes puis à décider d'en témoigner à un médecin généraliste (c'était donc un délai « patient-dépendant »).
- Délai BC : il s'agissait du « délai de consultation spécialisée », correspondant le plus souvent au temps mis par le médecin généraliste à évoquer un problème neurologique et à solliciter un avis spécialisé (c'était un délai « médecin généraliste-dépendant »).
- Délai CD : il s'agissait du « délai d'examen adapté », correspondant au temps mis par le neurologue à demander des examens complémentaires clés pour aboutir à un diagnostic de SLA (c'était un délai « neurologue-dépendant »).
- Délai AD : il s'agissait du « délai de mise dans le circuit » puisque, à partir de la date D, la SLA avait toutes les chances d'être diagnostiquée.
- Délai DE : il s'agissait du « délai de confirmation diagnostique » ; une fois l'ENMG réalisé, seule l'évolution de la pathologie était responsable du temps restant avant le diagnostic (c'était donc un délai « maladie-dépendant »).

De plus, afin de préciser un peu plus le parcours spécialisé, d'autres dates ont été déterminées :

- Date D' : date au moment de la première suspicion de la maladie, c'est-à-dire la première fois où le terme « SLA » (ou « pathologie de la corne antérieure » ou « maladie du motoneurone ») a été évoqué dans un courrier médical par un professionnel de santé (sans diagnostic annoncé au patient).
- Date D'' : date lors de la réalisation du premier ENMG en faveur du diagnostic de SLA.

Bien évidemment, il en découlait d'autres « délais intermédiaires » :

- Délai DD' : il s'agissait du « délai de suspicion diagnostique » (le neurologue n'était pas forcément obligé de suspecter la pathologie pour demander un ENMG ; parfois, la maladie était suspectée avant même la réalisation de l'ENMG, entraînant alors un « délai négatif »).
- Délai D'D'' : il s'agissait du « délai de développement de la maladie » (il fallait parfois plusieurs ENMG avant d'obtenir des arguments pour le diagnostic de SLA).
- Délai D'E : il s'agissait du « délai de maturation de la maladie » (une fois la pathologie suspectée puis argumentée par un ENMG ou d'autres investigations, il fallait la certifier en éliminant les diagnostics différentiels et en jugeant de son évolutivité).

Prévisions de fluctuation des résultats entre la moyenne et la médiane :

Dans les diverses études disponibles dans la littérature médicale, « délai moyen » ou « délai médian » (mais peu souvent les deux) sont habituellement déterminés. Néanmoins, la méthodologie n'apparaît pas toujours très claire, et ces deux termes peuvent être employés pour présenter le même résultat. Pour cette étude, il a fallu déterminer l'intérêt d'un calcul « délai moyen versus délai médian ». Les différents délais étant assez courts dans la SLA, un délai exceptionnellement long chez un patient isolé (prise en charge difficile, examen aléatoire, retard de consultation initiale de la part du patient, évolution atypique de la maladie,...) retentira significativement sur la moyenne générale de tous les délais. Par exemple, si, sur un échantillon de 50 personnes, les délais moyen et médian sont estimés à 15 mois, deux patients supplémentaires qui auraient présenté un délai diagnostique de 60 mois chacun (soit 5 ans) feraient passer ce délai moyen à 16.3 mois (soit une augmentation significative causée par seulement 2 patients). Un délai diagnostique de 5 ans paraît ici exceptionnel dans le sens où l'espérance de vie de la pathologie toute entière est estimée à 5 ans. Le délai médian ne serait, quant à lui, que très légèrement modifié dans ce cas-là : il resterait très proche de 15 mois et semblerait donc alors plus approprié que le délai moyen (pour limiter l'effet de ces « délais exceptionnels »). De plus, les délais exceptionnellement courts influent moins sur la moyenne car ils ont un écart-type plus proche de cette moyenne. En faisant la somme des moyennes intermédiaires, on obtient la moyenne du « délai global ». On déduit alors les proportions de temps passé entre chaque étape. Ces proportions sont impossibles à déterminer avec les médianes, car les patients ayant passé peu de temps dans une étape ne seront pas forcément

ceux qui passeront peu de temps dans une autre étape. Ainsi, pour le calcul des délais (« principaux » comme « intermédiaires »), les médianes et les moyennes ont été déterminées. En revanche, concernant le temps d'apparition des symptômes, seules les médianes ont été déterminées.

II.4.c) Recensement des symptômes

Les symptômes suivants ont été retenus dans la mesure où nous avons considéré qu'ils pouvaient faire évoquer le diagnostic de SLA.

Parmi les troubles bulbaires, on retenait : troubles de l'élocution, troubles de la déglutition, troubles de la respiration, troubles de la salivation, fasciculations linguales, amyotrophie linguale, et rire/pleurer spasmodique.

Parmi les troubles spinaux, on retenait : fasciculations des membres supérieurs, fasciculations des membres inférieurs, fasciculations du tronc, douleurs/crampes/raideurs des membres supérieurs, douleurs/crampes/raideurs des membres inférieurs, douleurs/crampes/raideurs du tronc, déficit moteur des membres supérieurs, déficit moteur des membres inférieurs, déficit moteur facial, amyotrophie des membres supérieurs, amyotrophie des membres inférieurs ; pour caractériser le syndrome pyramidal, la présence éventuelle d'un signe de Hoffmann a également été recueillie.

Pour chacun de ces symptômes, la date la plus précoce de leur présence était notée. Pour éviter les biais de confusion et de mémorisation, il fallait qu'ils soient écrits sur un courrier ou une observation médicale pour être pris en compte. Pour les troubles de la respiration, ils n'étaient pas toujours évoqués dans les courriers, mais des EFRs (Epreuves Fonctionnelles Respiratoires) pouvaient attester du fonctionnement respiratoire ; ainsi, un patient ayant une CVF (Capacité Vitale Fonctionnelle) inférieure à 80% était considéré comme ayant des troubles respiratoires (la date retenue était alors celle des EFRs).

Le délai médian de l'apparition de chaque symptôme par rapport au diagnostic a ensuite été calculé (mais aussi par rapport au début de la pathologie, à la première consultation chez le généraliste et chez le neurologue). Ce délai pouvait donc être positif, négatif ou nul. La fréquence de chacun de ces symptômes a pu aussi être calculée au moment de chaque étape du parcours diagnostic, ainsi que la fréquence générale du symptôme (qu'il apparaisse en tout début ou en toute fin d'évolution, même après le diagnostic).

II.4.d) Détermination d'un cluster de plusieurs symptômes

Pour qu'un symptôme soit « représentatif », il fallait que ce dernier soit le plus présent possible dans les différentes étapes menant au diagnostic, que son délai d'apparition soit le plus ancien possible par rapport au diagnostic et qu'il soit facilement déterminable par le médecin généraliste. En fonction des symptômes les plus représentatifs, un « cluster de symptômes » a été déterminé (dans la mesure du possible). Idéalement, ce cluster devait allier des signes bulbaires et spinaux.

II.4.e) Examens complémentaires

Tous les examens complémentaires pouvant être en lien avec les symptômes de SLA ont été recensés. La date la plus précoce de chacun d'entre eux était retenue.

Pour l'ENMG, le premier examen réalisé et le premier examen en faveur d'une SLA étaient identifiés. Les ENMG intermédiaires n'étaient pas pris en compte, notamment ceux évoquant une SLA (dans les indications de l'examen, ou dans les conclusions), sans pour autant être en faveur (absence de diagnostic de certitude). Les dates étaient alors comparées par rapport à celle de la consultation chez le neurologue. Le premier taux de CPK retrouvé dans l'historique du patient et le taux dont la date se rapprochait le plus du diagnostic ont été relevés.

II.4.f) Durée de vie

Ayant choisi d'étudier des patients diagnostiqués autour de 2013 (et compte tenu de l'évolutivité de la maladie), un certain nombre de patients risquaient d'être décédés au moment du recueil de données (réalisé en 2016-17). La date, et la cause (si possible) du décès ont ainsi été recueillies. Ceci permettait d'étudier la durée de vie moyenne de ces patients à partir du moment où les premiers symptômes sont apparus, puis à partir de l'annonce diagnostique. On pouvait ainsi déceler un éventuel retentissement du délai diagnostic sur la durée de vie.

La possibilité qu'un certain nombre de patients soient encore vivants durant la période de recueil a été considérée. L'espérance de vie de ces patients ne pouvait dès lors pas être calculée : l'élaboration d'une courbe de survie adaptée a été à prévue afin d'estimer et de représenter la durée de vie moyenne de ce groupe de patients.

II.5) ANALYSE STATISTIQUE

Les moyennes et médianes ont été calculées par les formules statistiques classiques. La variance et l'écart type ont été déterminés avec la formule standard « (n-1) », car il s'agissait d'un échantillon issu d'une population dont les variables pouvaient fluctuer.

L'intervalle de confiance a été proposé en supposant qu'une loi de Student était respectée. Un test de Student est d'ailleurs réalisé pour comparer les moyennes, avec des distributions unilatérales sur deux échantillons de variances différentes (test hétéroscédastique).

Pour les effectifs inférieurs à 25 patients, il a été supposé qu'ils répondaient à une loi normale. Le « *p* value » correspondait à la validité de l'hypothèse avec un risque alpha (5%) de se tromper (si *p* est inférieur à 0.05, cela signifie que l'hypothèse est rejetée, et qu'il y a une différence significative entre les deux groupes testés ; si *p* est supérieur à 0.05, on ne peut rien conclure malgré les tendances observés, la différence n'étant pas significative).

Tous ces calculs ont été réalisés avec l'aide des formules développées par le logiciel Excel 2013©.

II.6) ASPECTS REGLEMENTAIRES ET ETHIQUES

Le fichier informatique a été déposé auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). L'organisme déclarant était le CHU de Bordeaux. Devant les principes d'une étude monocentrique, sans rupture du secret médical : une déclaration normale a été réalisée et confirmée par la CNIL (par l'intermédiaire du CIL : Correspondant Informatique et Libertés désigné par le CHU de Bordeaux). Les droits informatiques et libertés (notamment les droits d'accès aux données, droits de rectification des informations inexacts, droits d'opposition à figurer dans le fichier, droits au déréférencement) ont ici été respectés. Afin de ne pas recueillir de données inutiles, les principes de non excessivité des données et de pertinence ont été respectés. Devant le caractère rétrospectif et purement descriptif de l'étude, ainsi que le caractère non interventionnel de la recherche entreprise, le comité de protection des personnes (CPP) n'a pas été saisi.

Les données, pseudonymisées, seront supprimées un an après la soutenance de la thèse, un seul exemplaire sera conservé au Centre SLA du CHU de Bordeaux afin de pouvoir les réutiliser et/ou étudier celles qui n'ont pas été prises en compte lors de ce travail.

Enfin, et en accord avec la CNIL, devant la difficulté d'informer tous les patients (dont la majorité sont décédés), ce rapport de Thèse de Médecine fait office d'information, toute demande d'information supplémentaire étant évidemment recevable sur simple requête.

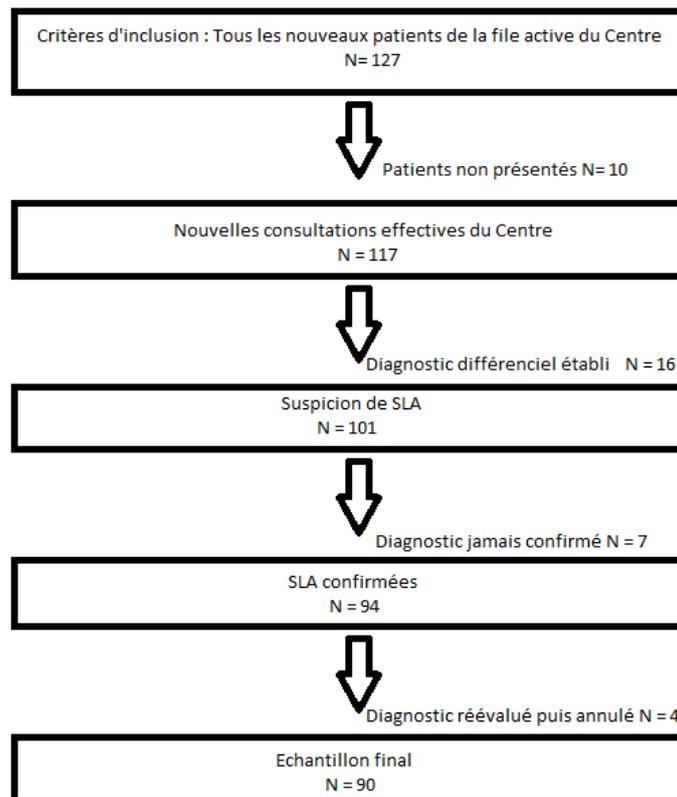


Figure 1 : Diagramme de flux

III) RESULTATS

III.1) CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

III.1.a) Diagramme de flux

La *Figure 1* résume l'inclusion et l'exclusion des patients. En 2013, 127 patients ont finalement été inscrits comme « nouveaux patients » au Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux. Ils ont donc tous été inclus dans l'étude ; le recueil de données a alors été réalisé pour chacun d'entre eux. Une fois ce recueil terminé, 35 patients ont été exclus pour trois raisons : 10 ne sont jamais venus, 16 ont bénéficié d'un diagnostic différentiel et 7 n'ont jamais pu recevoir de diagnostic précis.

Sur ces 10 patients qui ne sont jamais venus, on pouvait noter :

- 1 refus de consultation
- 4 décès prématurés avant la prise en charge au Centre de référence SLA (sans que le diagnostic de SLA n'ait pu être clairement établi, bien que suspecté)
- 1 patient qui a choisi d'être suivi par un autre Centre de référence SLA (pour raisons personnelles)
- 1 patiente qui a simplement demandé des renseignements (par courrier électronique) par rapport au syndrome post-polio
- 1 patient dont le médecin généraliste a pu être contacté, mais ne connaissait ni la SLA, ni l'existence des Centres de référence SLA (et trouvait finalement son patient « très en forme »).
- 2 autres patients pour lesquels il n'a été retrouvé aucune information fiable (si ce n'est un rendez-vous de consultation non honoré).

Pour les 16 patients pour lesquels un diagnostic différentiel a été établi, le diagnostic de SLA a finalement été abandonné et n'a jamais plus été évoqué. Ces patients se répartissaient ainsi :

- 1 syndrome post-polio
- 1 atteinte radiculaire
- 3 neuropathies axonales (1 iatrogène, 1 auto-immune, 1 indéterminée)
- 2 neuropathies multifocales à blocs de conduction
- 1 atteinte « fonctionnelle » des 4 membres
- 1 hernie cervicale opérée

- 1 cancer ORL (et ses complications post-radiques)
- 2 syndromes parkinsoniens atypiques
- 1 syndrome crampes/fasciculations
- 1 syndrome cérébelleux chronique d'origine dégénérative
- 1 maladie de Kennedy
- 1 AVC ancien (associé à une imprégnation œnologique chronique)

Les 7 patients pour qui aucun diagnostic n'a pu être clairement établi se répartissaient ainsi :

- 1 patient perdu de vue alors que son évolution était surveillée
- 3 patients pour lesquels un diagnostic différentiel a été suspecté, mais non établi (mécanismes héréditaires, inflammatoires et psychogènes, respectivement).
- 3 autres patients dont le diagnostic n'a jamais pu être posé (par absence d'arguments suffisants), sans pour autant qu'il y ait eu de diagnostic différentiel précisément avancé.

Ainsi, les données ont été initialement calculées et analysées pour un total de 94 patients. Après le début de l'analyse, 4 nouveaux patients ont finalement été exclus du fait de nouvelles informations obtenues tardivement grâce aux différents intervenants sollicités lors du recueil de données. Pour le premier cas, après discussion avec deux neurologues l'ayant suivi (chacun étant responsables d'un Centre de référence SLA différent), il a finalement été acté qu'il se n'agissait pas vraiment d'une SLA (du fait de la longue et bénigne évolution), ceci malgré le diagnostic de SLA posé des années auparavant. Les 3 autres patients ont été exclus du fait d'une nette amélioration (impossible dans la SLA) notée par des médecins généralistes ou neurologues libéraux, alors que le Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux ne les suivait plus depuis un certain temps (là-encore, le diagnostic avait été posé par défaut). Les calculs ont donc été refaits : ce sont finalement les 90 patients restants qui font l'objet des résultats présentés dans cette étude.

Sexe	
*Femmes (F)	40 (44,4%)
*Hommes (H)	50 (55,6%)
Total	N = 90
Variabes au diagnostic	
*Age	67,0 (F) - 66,5 (H)
*Poids	59,9 (F) - 72,1 (H)
*Taille	157,2 (F) - 170,4 (H)
*IMC	24,2 (F) - 24,7 (H)
Antécédants	
*Personnels	47,8%
*Familiaux	36,7%
Niveau cognitif	
*MMS	26,3/30 (N = 40)
*BREF	14,5/18 (N = 38)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

III.1.b) Description de la population finale

Le *Tableau 1* montre la description de la population finale. Sur ces 90 patients étudiés, on retrouvait un sex-ratio de 1.25/1 en faveur des hommes. L'âge moyen de diagnostic était de 66.8 ans. Les poids des 90 patients ont pu être relevés ; seules deux tailles manquaient, donc 2 IMC (Indice de Masse Corporelle).

Cinquante patients de l'échantillon (55.6%) étaient nés dans l'ancienne région Aquitaine ou en Charente-Maritime, les autres étant surtout nés en Ile-de-France (6 patients), dans les autres départements de la Nouvelle Aquitaine (5 patients), en Occitanie (4 patients), ou en Auvergne-Rhône-Alpes (4 patients). Sept patients étaient nés à l'étranger (2 patients nés en Algérie, 2 patients nés au Portugal ; 1 patient né en Italie, 1 patient né en Tunisie et 1 patient né au Maroc).

Concernant les antécédents connus au moment du diagnostic :

- 40.0% des patients avaient déjà eu au moins un autre diagnostic d'atteinte neuromusculaire (et/ou ostéo-tendineuse). De manière exhaustive, ont été retrouvés : lésion de la coiffe des rotateurs, syndrome du canal carpien, atteinte du nerf cubital au coude, atteinte rachidienne (fracture, arthrodèse, laminectomie, discectomie, antélisthésis, hernie, canal lombaire ou cervical étroit), polyneuropathie (diabétique ou autre), fracture de pied avec déficit neurologique séquellaire, névralgie de Morton, et paralysie faciale périphérique (séquellaire d'une mastoïdite). Le syndrome du canal carpien concernait 15 patients sur 90 (16.7%). Au moins 6 d'entre eux (6.7%) avait alors nécessité une intervention chirurgicale avant que le diagnostic de SLA ne soit porté.
- 13.3% d'entre eux avaient eu au moins un diagnostic d'atteinte psychiatrique ou cognitive. Quarante tests MMS de patients différents ont été retrouvés, ainsi que trente-huit tests BREFS ; ils correspondaient le plus souvent aux mêmes patients.
- d'autres patients présentaient des antécédents neurologiques plus généraux, avec, de manière exhaustive : AIT (accident ischémique transitoire), AVC (accident vasculaire cérébral), migraines, hématomes cérébraux, maladie de Parkinson, épilepsie, paralysie faciale *a frigore*, méningiome, et cholestéatome.
- Au total, 47.8% des patients étudiés avaient déjà eu au moins un antécédent de ce type (neurologique, cognitif ou psychiatrique) au moment du diagnostic de SLA.

	Forme spinale	Forme bulbaire	Forme mixte
Sexe			
*Femmes (F)	21 (52,5%)	16 (40%)	3 (7,5%)
*Hommes (H)	38 (76%)	6 (12%)	6 (12%)
Total	59 (65,6%)	22 (24,4%)	9 (10,0%)
Variables au diagnostic			
*Age	65,1	68,2	73,8
*Poids	59,4 (F) - 72,4 (H)	60,1 (F) - 70,7 (H)	61,7 (F) - 71,7 (H)
*Taille	156,0 (F) - 170,7 (H)	158,1 (F) - 170,3 (H)	161,0 (F) - 169,0 (H)
*IMC	24,4 (F) - 24,8 (H)	24,0 (F) - 24,4 (H)	23,8 (F) - 25,1 (H)
Antécédents			
* personnels	50,8%	31,8%	66,7%
* familiaux	40,7%	31,8%	22,2%
Niveau Cognitif			
*MMS	26,1/30 (N = 25)	27,3/30 (N = 9)	25,3/30 (N = 6)
*BREF	14,5/18 (N = 26)	14,9/18 (N=7)	13,8/18 (N=5)

Tableau 2 : Caractéristiques de la population en fonction de la forme de début

Concernant les antécédents familiaux :

- 5.6% avaient un antécédent familial de SLA au premier degré.
- Au total, 36.7% avaient un antécédent familial de maladie neurologique ou de démence. De manière exhaustive, ces affections neurologiques étaient : SLA, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson idiopathique, épilepsie, déficience mentale, AVC, troubles de la marche, syndrome du canal carpien, démence à corps de Lewy, valve de dérivation ventriculo-péritonéale, malformation vasculaire cérébrale, rupture d'anévrisme d'artères encéphaliques, crampes, tremblement essentiel, myopathie (alpha-dystroglycanopathie), polyradiculoneuropathie chronique, sclérose en plaque, et syndrome de Little.

La SLA pouvait débuter par divers symptômes d'allure bulbaires et/ou spinaux. Concernant la forme de début de la SLA (*Tableau 2*) :

- 59 patients ont présenté un début spinal : 36% étaient des femmes et 64% étaient des hommes. Au début, tous ces patients avaient (au minimum) soit un déficit, soit des fasciculations, soit des crampes. Toutefois, ils pouvaient présenter tous les autres symptômes spinaux. Il est à noter que tous les patients ayant eu un antécédent au premier degré de SLA ont vu leur pathologie se développer par un début spinal (5 patients sur 5)
- 22 ont présenté un début bulbaire : 73% étaient des femmes et 27% étaient des hommes. La dysarthrie était à chaque fois retrouvée dès le début, plus ou moins associée à d'autres symptômes bulbaires.
- 9 ont présenté un début mixte : 33% étaient des femmes et 67% étaient des hommes. La dysarthrie était également présente dès le début pour tous ces débuts mixtes, associée (au minimum) à un déficit moteur ou des fasciculations.

Le *Tableau 2* résume également les autres caractéristiques des patients en fonction de leur forme de début, avec des variations concernant notamment l'âge et les antécédents.

Département	Nb résidents (diag)	Population INSEE 2012	Incidence	Incidence (sur 100 000 hab)
Charente-Maritime	11 (12,2%)	628 733	57 158	1,75
Dordogne	5 (5,6%)	416 384	83 277	1,20
Gironde	43 (47,8%)	1 483 712	34 505	2,90
Landes	17 (18,9%)	392 884	23 111	4,33
Lot-et-Garonne	4 (4,4%)	332 119	83 030	1,20
Pyrénées-Atlantiques	5 (5,6%)	660 871	132 174	0,76
Sous-Total	85 (94,4%)	3 914 703	46 055	2,17
Autres départements	5 (5,6%)			

Tableau 3 : Mode de calcul de l'incidence

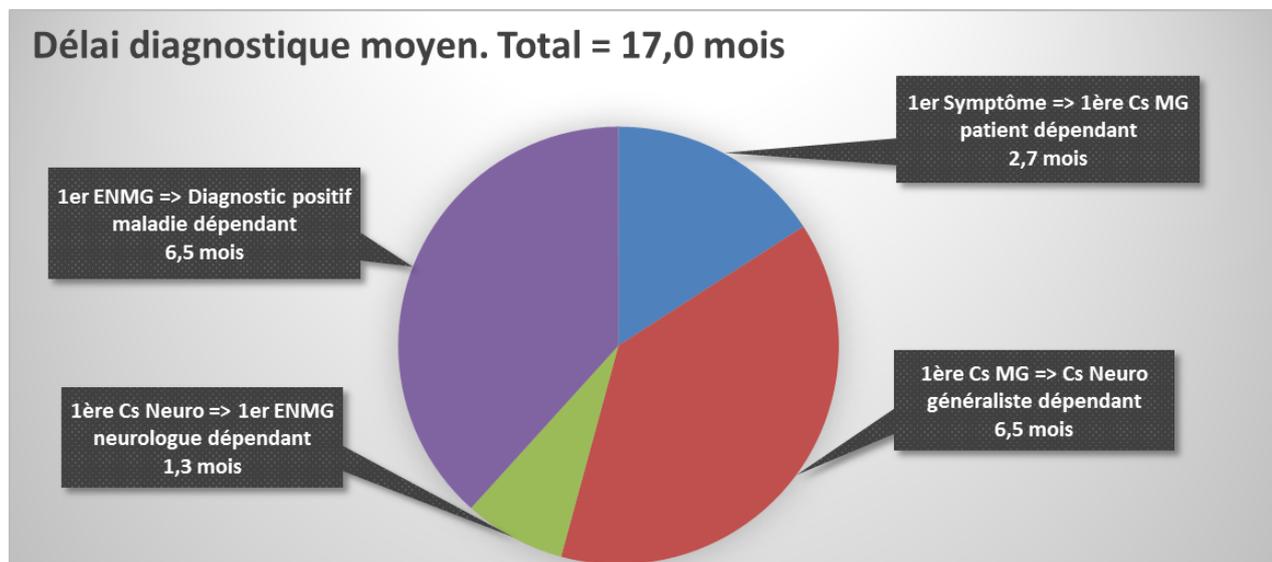


Figure 2 : Délai diagnostique moyen en fonction des étapes.

III.1.c) Estimation de l'incidence

Le *Tableau 3* a permis d'estimer les incidences de la SLA. Au moment du diagnostic, sur 90 patients, 85 patients (94.4%) vivaient dans l'ancienne région Aquitaine ou en Charente-Maritime. Les 5 autres vivaient dans d'autres départements de Nouvelle-Aquitaine (Charente et Deux-Sèvres) ou dans d'autres départements plus éloignés (Hautes-Pyrénées, Cantal, et Nord).

En considérant les moyennes de les données démographiques fournies par l'INSEE en 2012 (95), il a été possible d'estimer l'incidence annuelle de la maladie à 2.17/100 000 nouveaux cas pour la zone « Ancienne Aquitaine + Charente-Maritime ». Selon les départements, on retrouvait les estimations d'incidence comprises entre 0.76/100 000 dans les Pyrénées-Atlantiques et 4.33/100 000 dans les Landes.

III.2) DELAI DIAGNOSTIQUE EN FONCTION DES ETAPES DU PARCOURS DE SOIN

Pour mémoire, voici le rappel des différentes dates retenues :

Date A = 1er Symptôme

Date B = 1ere plainte au médecin généraliste

Date C = 1ere consultation neurologue

Date D = 1er ENMG

Date D' = Suspicion de la maladie

Date D'' = ENMG en faveur du diagnostic

Date E = Diagnostic positif établi

Les différents délais calculés en fonction de ces étapes et des caractéristiques des patients sont présentés dans le tableau en *Annexe 3*.

III.2.a) Délai diagnostique global : Objectif principal

La médiane du délai diagnostique était de 12.0 mois (minimum 3.1 mois, maximum 89.0 mois) pour toute la population de notre échantillon (N=90). Le délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic positif était de 17.0 mois [13.1 – 21.3] (*Figure 2*).

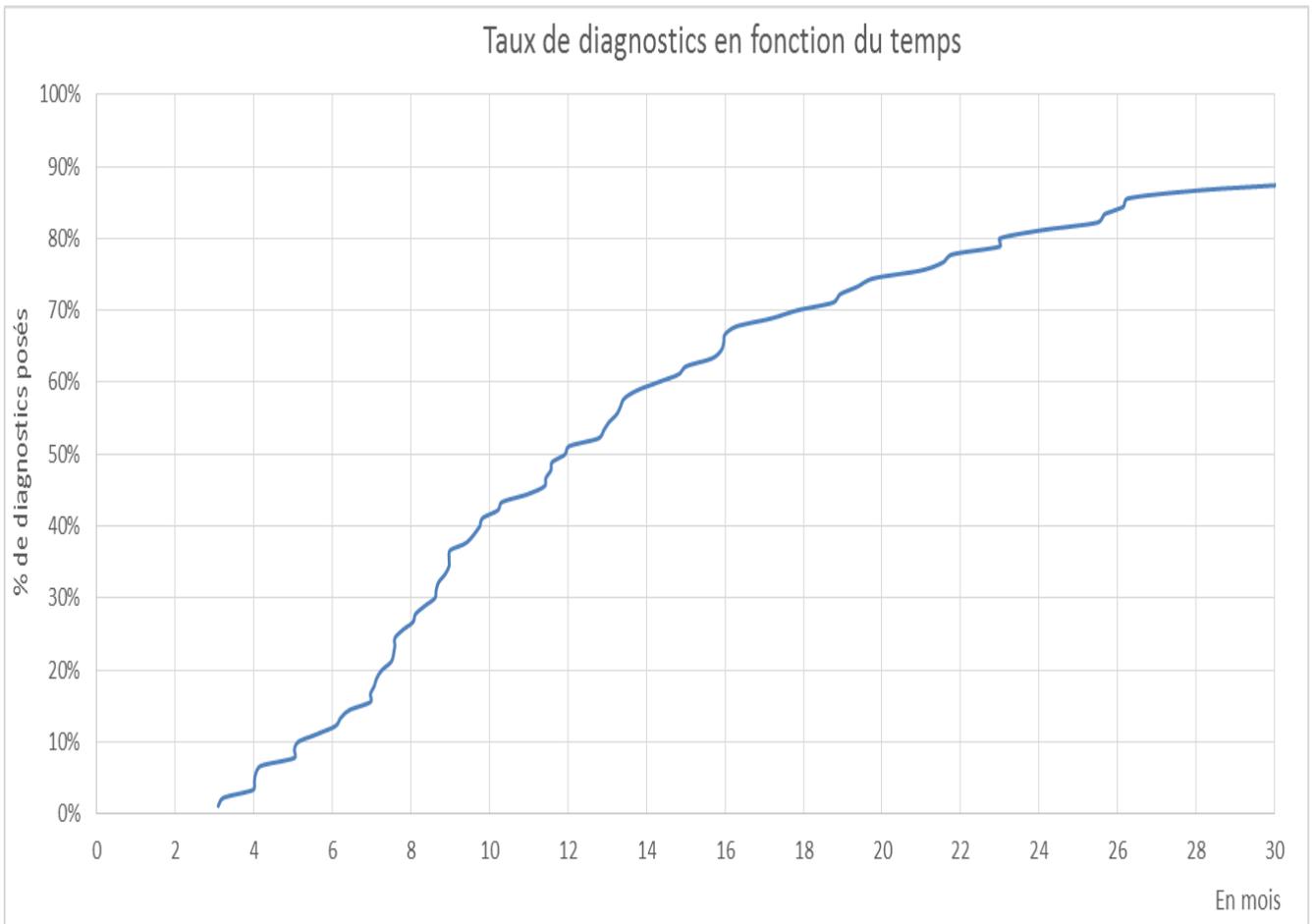


Figure 3 : Taux de diagnostics cumulés en fonction du temps

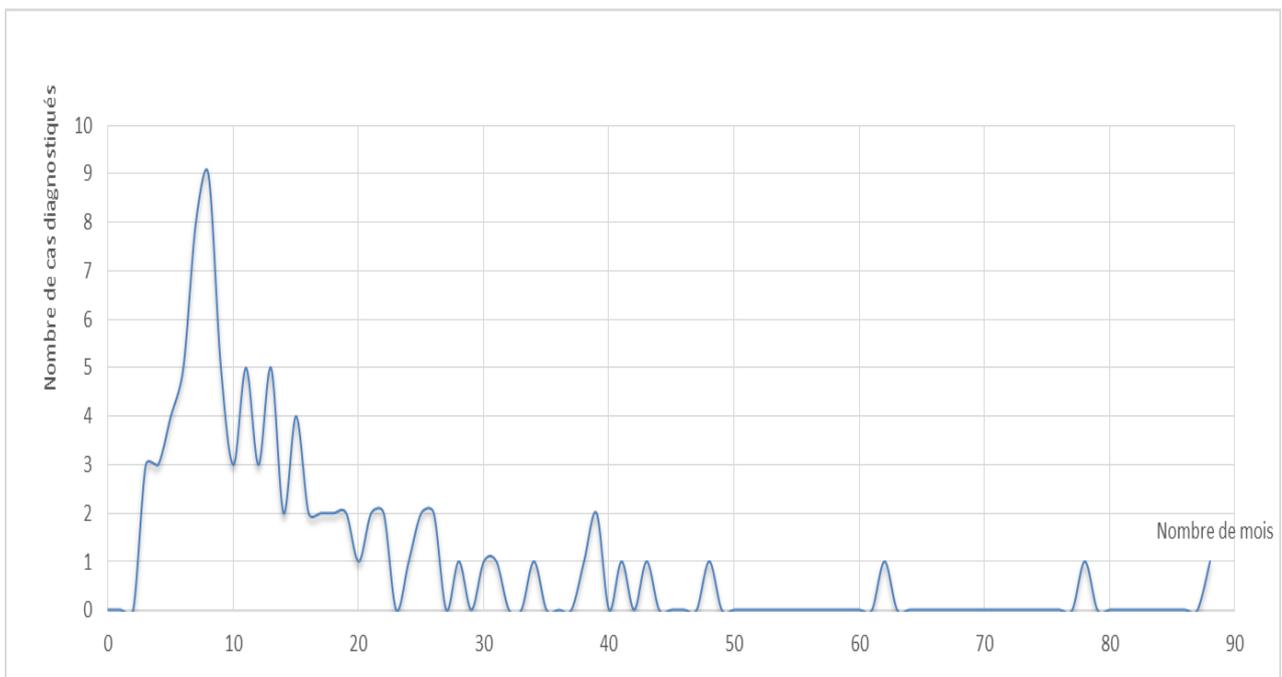


Figure 4 : Nombre de diagnostics réalisés par tranche de 1 mois

La *Figure 3* montre l'évolution des diagnostics, cumulés dans le temps : 11.1% des patients étaient diagnostiqués dans les 6 premiers mois, 50.0% des patients étaient diagnostiqués au cours de la première année, et 81.1% des patients étaient diagnostiqués durant les deux premières années. Après 30 mois, un peu plus de 10% des diagnostics restaient à poser.

La *Figure 4* montre la répartition de ces diagnostics. La majorité des diagnostics était concentrée entre le 6^e et le 18^e mois. Dix patients (soit 11%) ont été diagnostiqués dans les 6 premiers mois, et 35 patients (soit 39%) ont été diagnostiqués dans les 6 mois suivants. Moins de patients ont été diagnostiqués dans la deuxième année : 18 patients (soit 20%) entre le 13^e et le 18^e mois et 9 patients (soit 10%) entre le 19^e et le 24^e mois. Au-delà de la troisième année, on trouvait 18 autres patients (soit 20%) de façon plus dispersée. Seuls 3 patients ont eu des délais diagnostiques supérieurs à 5 ans (maximum : 7 ans) : en ne considérant pas ces 3 personnes dans les calculs, la médiane de délai diagnostique passe alors à 11.6 mois et la moyenne à 15.0 mois.

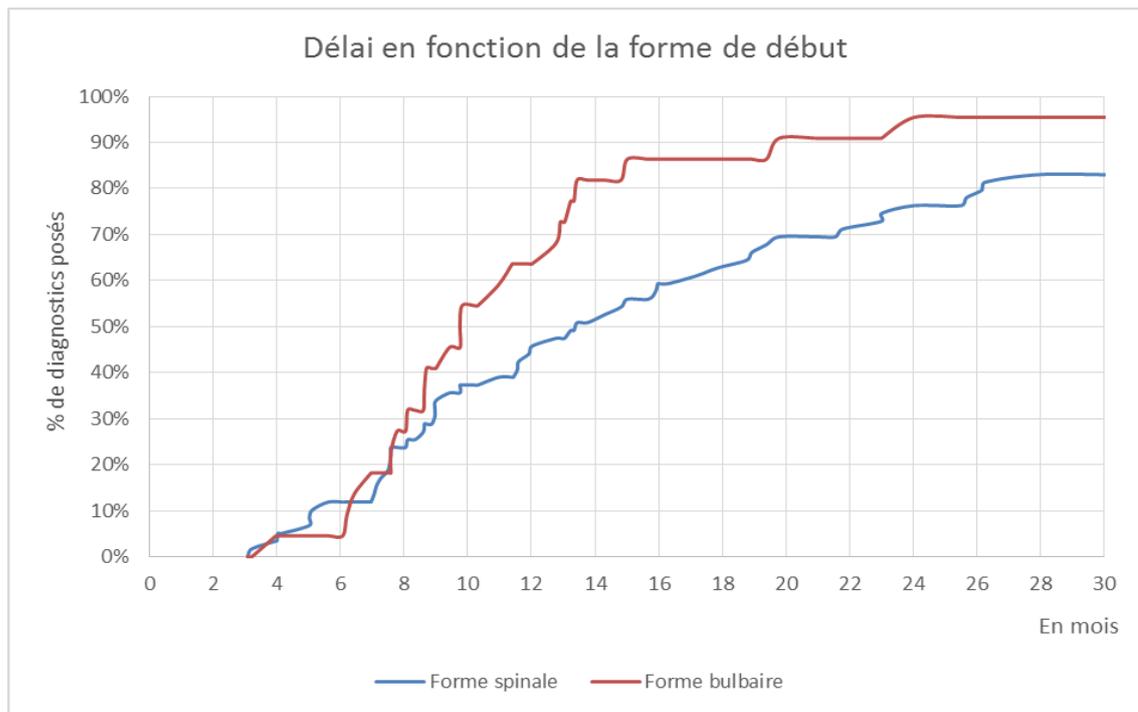


Figure 5 : Taux de diagnostics cumulés en fonction du temps et de la forme de début

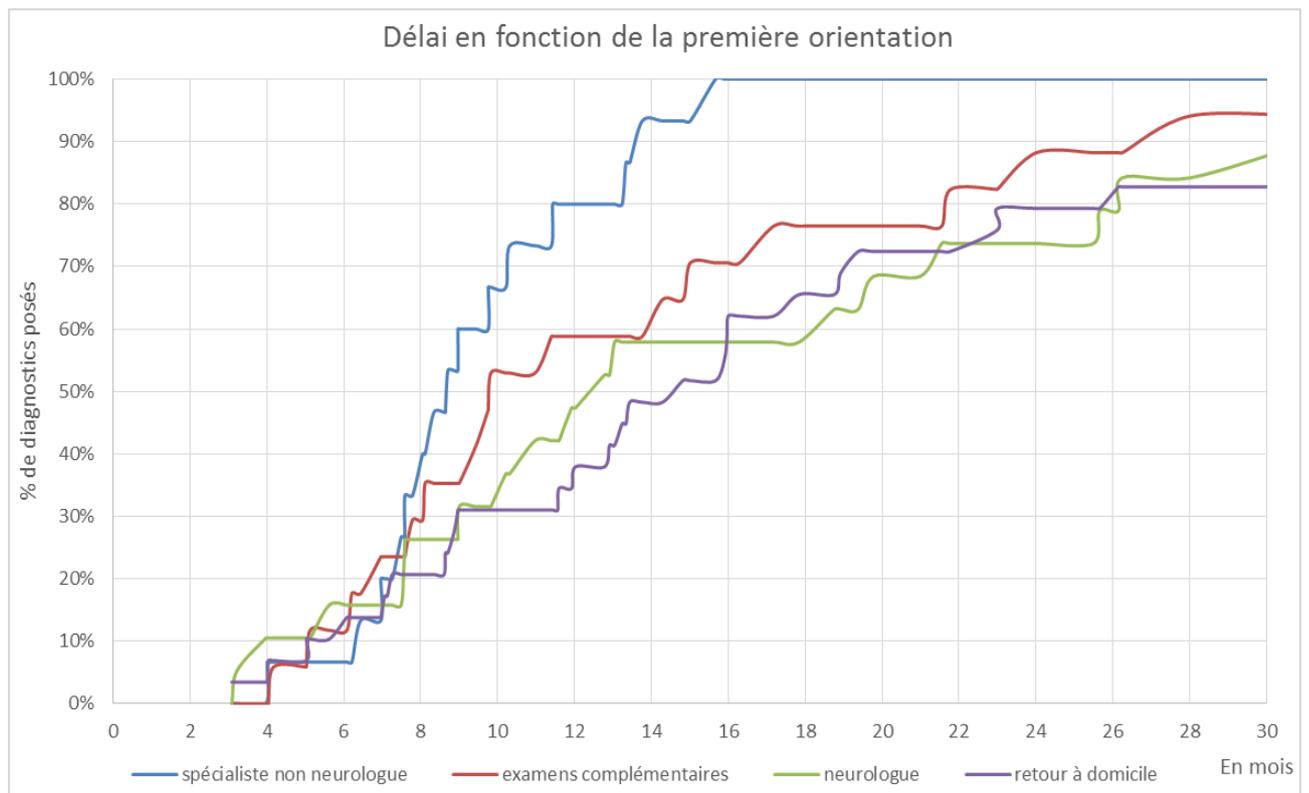


Figure 6 : Taux de diagnostics cumulés en fonction du temps et de la première orientation

Délai en fonction de la forme de début (Figure 5)

Le délai médian des formes à début bulbaire (N=22) était de 10.0 mois (minimum 4.0 mois, maximum 43.8 mois) ; le délai moyen était de 12.6 mois [8.3 ; 17.8]. En revanche, le délai médian des formes à début spinal (N=59) était de 13.4 mois, (minimum de 3.2 mois, maximum 89.0 mois) ; le délai moyen était de 19.3 mois [14.1 ; 25.0]. Enfin, le délai médian des formes mixtes (N=9) était de 10.3 mois (minimum 3.1 mois, maximum 30.9 mois) pour une moyenne de 12.7 mois.

Délai en fonction de la forme de la première orientation (Figure 6)

Si, lors de sa première consultation, le médecin généraliste renvoyait le patient à domicile (N=29), le délai diagnostique final avait une médiane de 14.8 mois et une moyenne de 17.6 mois. Si le médecin généraliste adressait directement le patient vers un neurologue (N=19), le délai médian de diagnostic était alors de 12.8 mois, la moyenne étant de 19.3 mois. S'il réalisait d'emblée des examens complémentaires (N=17), le délai diagnostique final avait alors une médiane à 9.8 mois, pour une moyenne de 16.3 mois. Enfin, s'il adressait le patient vers un spécialiste non neurologue (N=15), le délai diagnostique médian 8.7 mois, moyenne de 9.4 mois.

Délai en fonction du département

Concernant les départements de domiciliation des patients, les délais diagnostiques moyens étaient de 9.5 mois en Charente-Maritime (N=11), 13.6 mois en Dordogne (N=5), 15.4 mois en Gironde (N=43), 16.5 mois dans les Landes (N=17), 35.2 mois dans les Pyrénées-Atlantiques (N=5), et 36.6 mois en Lot-et-Garonne (N=4). Les médianes de diagnostic étaient 9.8 mois en Charente-Maritime, 10.2 mois en Dordogne, 12.0 mois en Gironde, 12.9 mois dans les Landes, 21.2 mois dans les Pyrénées Atlantiques, et 31.4 mois en Lot-et-Garonne.

III.2.b) Délai de plainte

Entre le premier symptôme et la première plainte au médecin généraliste, il s'écoulait un temps moyen de 2.7 mois [0.9 ; 5.8] (minimum 0 mois, maximum 26.0 mois), avec une médiane de 1.1 mois. Cela représentait 15.9% du délai diagnostique global (Figure 2).

Pour un patient ayant un début spinal, le « délai de plainte » moyen était de 3.0 mois avant de consulter le médecin généraliste, pour une médiane de 1.0 mois. En cas de début bulbaire, la moyenne était de 2.2 mois et la médiane de 1.2 mois.

III.2.c) Délai de consultation spécialisée

Une fois le médecin généraliste consulté, il s'écoulait 6.5 mois [3.8 ; 9.7] supplémentaires (en moyenne) avant que le patient soit vu par un neurologue (minimum 0 mois, maximum 41.0 mois) ; médiane à 4.0 mois. Cela représentait 38.4% du délai diagnostique global (*Figure 2*).

Pour un patient ayant un début spinal, le « délai de consultation spécialisée » médian était de 3.8 mois, alors que ce même délai était de 5.6 mois en cas de début bulbaire. Les moyennes étant alors respectivement de 6.8 mois et 7.1 mois.

En première intention, 29 patients (32.2%) ont été renvoyés à domicile sans le moindre examen complémentaire. En revanche, ils ont pu recevoir un (ou plusieurs) traitement(s) symptomatique(s), un arrêt de traitement (statines), ou une nouvelle convocation pour réévaluation chez le médecin généraliste. Dans certains cas, aucune proposition n'a été faite. Ces patients renvoyés directement à leurs domiciles présentaient des symptômes depuis en moyenne 1.2 mois (médiane à 0 mois) et attendaient 10.4 mois (médiane à 6.4 mois) avant de voir un neurologue. Un de ces patients a refusé les examens complémentaires proposés ainsi qu'un rendez-vous chez le médecin spécialiste.

Dix-sept patients (18.9%) sont ressortis de leur première consultation (médecin généraliste) avec une prévision d'examens complémentaires en externe. De manière exhaustive, il s'agissait de bilan biologique (+/- CPK) ou de divers examens complémentaires : tomodensitométrie (cérébrale et/ou médullaire), IRM (cérébrale et/ou médullaire), échographie-Doppler des troncs supra-aortiques, échographie-Doppler veineuse des membres inférieurs, radiographies (et/ou échographie) de l'épaule, ou radiographies du pied. Au final, pour un patient ayant eu des examens complémentaires d'emblée (demandés par le médecin généraliste), les symptômes étaient en moyenne présents depuis 3.7 mois (médiane 2.0 mois) ; puis, les patients attendaient alors 5.4 mois (médiane 3.0 mois) avant de voir un neurologue.

Suite à la consultation chez le médecin généraliste, 19 patients (21.1%) ont été orientés d'emblée vers un neurologue (+/- avec une demande d'ENMG). Au final, pour un patient directement orienté vers un neurologue, les symptômes étaient en moyenne présents depuis 4.7 mois (médiane 4.0 mois) ; puis, les patients attendaient 0.7 mois (médiane 0.8 mois) avant de voir le neurologue.

Suite à la première consultation chez le médecin généraliste, 15 patients (16.7%) ont été envoyés vers un spécialiste non neurologue, en fonction des divers symptômes présentés. Ils présentaient majoritairement une forme à début bulbaire (pour 11 d'entre eux) : 9 ont été adressés vers un ORL et 2 vers un cardiologue (bilan de dyspnée et bilan cardiovasculaire demandés devant une dysarthrie). Seuls 3 patients avaient un début spinal et furent adressés vers un psychiatre, un médecin rééducateur ou directement en hospitalisation. Un patient ayant eu un début « mixte » a été adressé vers un ORL. Au final, pour un patient adressé à un spécialiste non neurologue par le médecin généraliste, les symptômes étaient présents depuis en moyenne 1.4 mois (médiane à 1.0 mois) ; puis, les patients attendaient en moyenne 5.2 mois (médiane à 5.5 mois) avant de voir un neurologue.

Concernant la première orientation du médecin généraliste, aucune information n'a été retrouvée pour 10 patients (11.1%), mais on sait que 5 d'entre eux ne sont pas allés voir le neurologue directement.

III.2.d) Délai d'examen adapté

Suite à une première consultation, le neurologue mettait en moyenne 1.3 mois [0.4 ; 2.6] avant de demander (ou de réaliser) un ENMG (minimum 0 mois, maximum 24.5 mois) ; médiane à 0 mois. Cela représente 7.5% du délai diagnostique global (*Figure 2*).

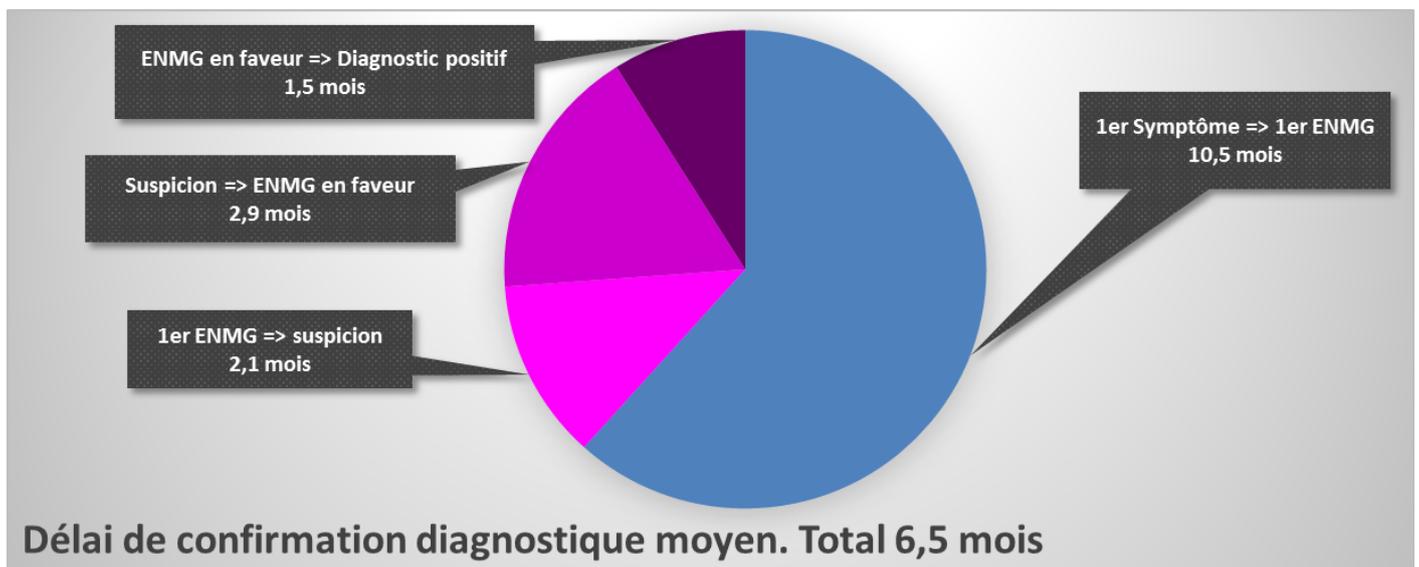


Figure 7 : Détail du délai de confirmation diagnostique

III.2.e) Délai de confirmation diagnostique

Après le premier ENMG, il fallait 6.5 mois [3.9 ; 9.4] supplémentaires (*Figure 7*) avant de confirmer définitivement un diagnostic de SLA (minimum 0 mois, maximum 77.0 mois) ; médiane à 2.1 mois. Cela représentait 38.3% du délai diagnostique global (*Figure 2*). En cas de forme à début spinal, le délai médian de confirmation diagnostique était de 3.2 mois, avec une moyenne à 8.2 mois. En cas de forme bulbaire, la médiane était de 2.1 mois, avec une moyenne à 1.9 mois.

En moyenne, 2.1 mois [0.0 ; 4.7] s'écoulaient entre le 1^{er} ENMG et la suspicion de la maladie (minimum -10.0 mois, maximum 76.5 mois) ; médiane à 0 mois. Dans la majorité des cas (64%), la maladie était suspectée après ou lors du 1^{er} ENMG. Dans 36% des cas, la SLA était suspectée préalablement à la réalisation de l'ENMG. A partir du moment où la pathologie était suspectée, 2.9 mois [1.2 ; 4.9] s'écoulaient avant d'obtenir un ENMG en faveur du diagnostic de SLA (minimum 0 mois, maximum 50.0 mois) ; médiane à 0.2 mois. Dans 55.6% des cas (50 patients), un seul ENMG suffisait pour retrouver des signes en faveur d'une SLA. Une fois l'ENMG en faveur du diagnostic, 1.5 mois [0.9 ; 2.2] supplémentaires s'écoulaient avant que soit confirmé définitivement le diagnostic (minimum 0 mois, maximum 13.0 mois) ; médiane à 0.9 mois.

De manière surprenante, 11 patients (12.2%) sur 90 ont bénéficié de prescription de Riluzole avant même l'annonce ou l'officialisation du diagnostic de SLA. La date de diagnostic retenue a alors été celle du début de la prescription.

III.2.f) Délai du centre SLA

Quatre-vingts neuf patients (sur 90) ont consulté au Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux à un moment donné ; le patient manquant avait été inscrit sur la file active du Centre de référence SLA et avait eu une confirmation du diagnostic de SLA, mais il ne s'est finalement jamais présenté en consultation par la suite (il a tout de même été inclus dans l'étude, car il entrait dans les critères d'inclusion de celle-ci). Sur ces 89 patients, la première consultation au centre est intervenue (en moyenne) 17.5 mois après la survenue des premiers symptômes (pour une médiane de 12.2 mois).

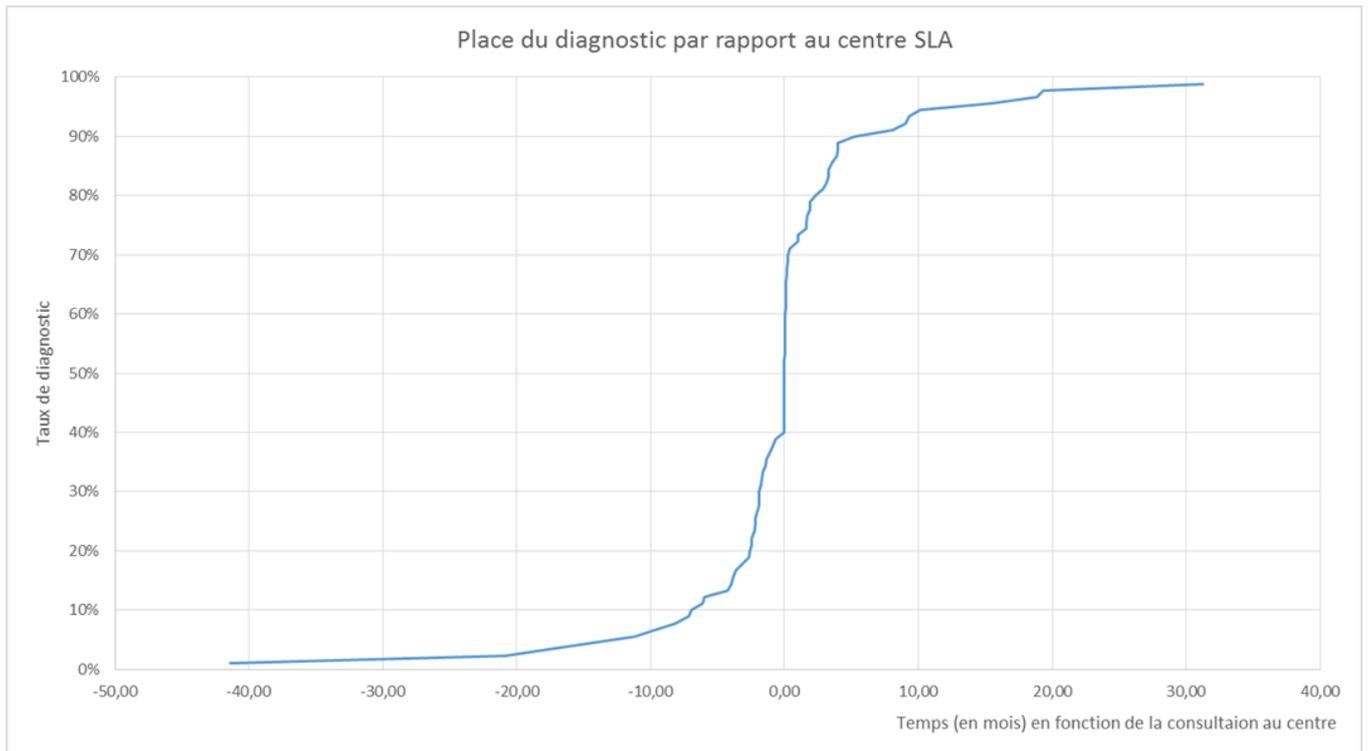


Figure 8 : Place du diagnostic par rapport au centre SLA

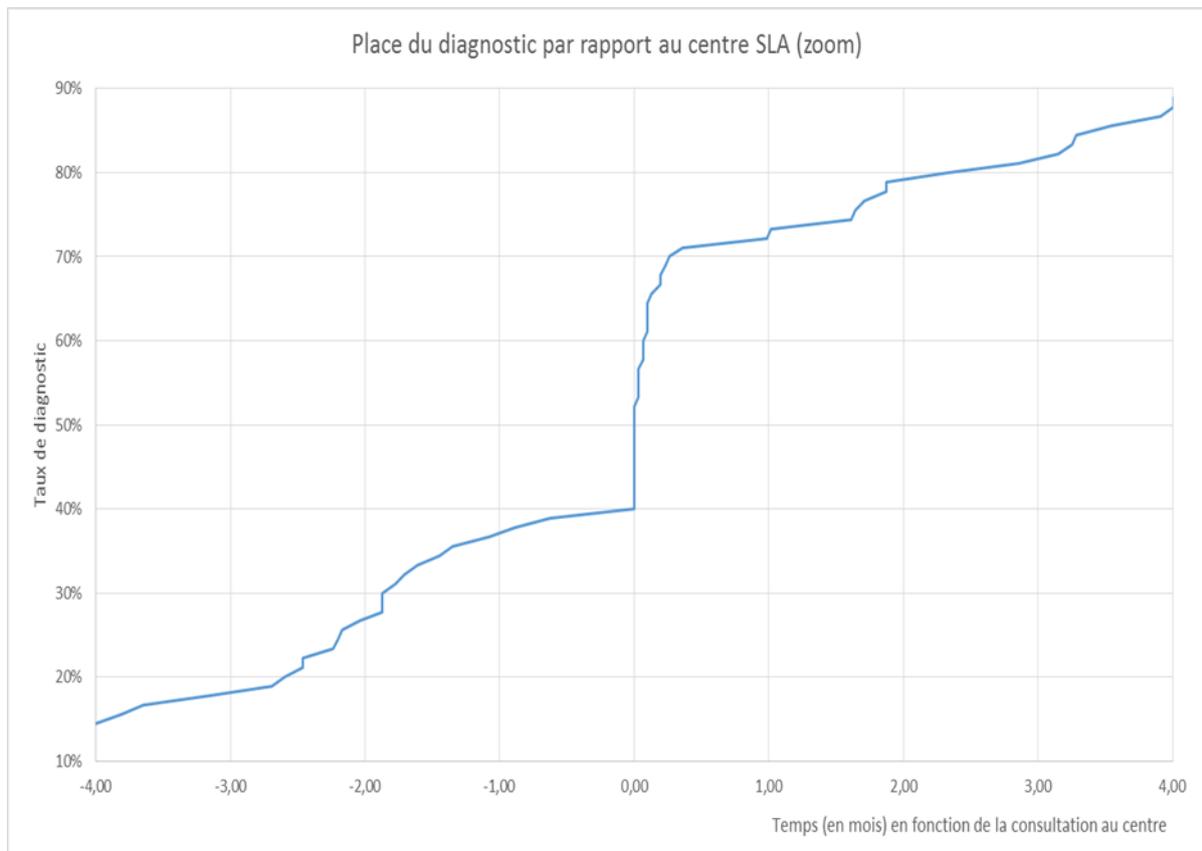


Figure 8bis : Place du diagnostic par rapport au centre SLA, focus

On peut voir sur la *Figure 8* que 54 patients (60%) ont été diagnostiqués au Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux. L'annonce diagnostique (et la mise en place du traitement) est intervenue dans les 8 premiers jours suivant la première consultation pour 52% d'entre eux (43% dans les 3 premiers jours). L'annonce diagnostique est intervenue entre le 8^e jour et la fin du 4^e mois suivant pour 28% d'entre eux, entre le 5^e et le 12^e mois pour 13% de ces patients, et au-delà du 12^e mois pour 7% d'entre eux (4 patients). S'il était posé au Centre de référence du CHU de Bordeaux, le diagnostic de SLA intervenait en moyenne 3.1 mois après la première consultation sur place, la médiane étant de 0.3 mois.

Les 36 autres patients (40%) ont donc été diagnostiqués (ou ont reçu le traitement spécifique de la maladie) avant la première consultation au Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux. Parmi les 35 patients ayant consulté au Centre de référence par la suite, on observait un délai moyen de consultation (au Centre de référence) de 5.8 mois post-diagnostic, la médiane étant de 2.6 mois. Soixante-trois pourcents (63%) de ces patients ont eu le diagnostic dans les 4 mois précédant la consultation, 26% entre le 5^e et le 12^e mois ; 11% avaient un diagnostic posé depuis plus de 1 an lorsqu'ils ont consulté au Centre de référence du CHU de Bordeaux pour la première fois.

La *Figure 8bis* se focalise sur les 4 mois précédant et suivant la consultation au centre. Ainsi, 65 des 89 patients (73%) ayant consulté le centre pour la première fois l'ont fait dans les 4 mois précédents ou les 4 mois suivant le diagnostic.

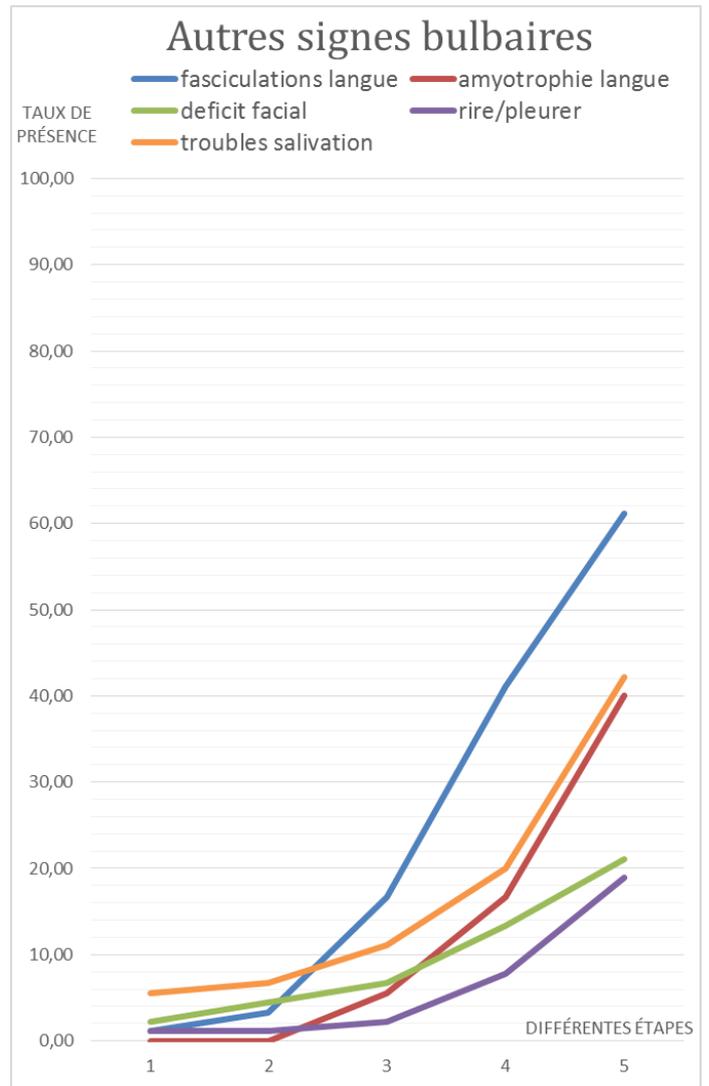
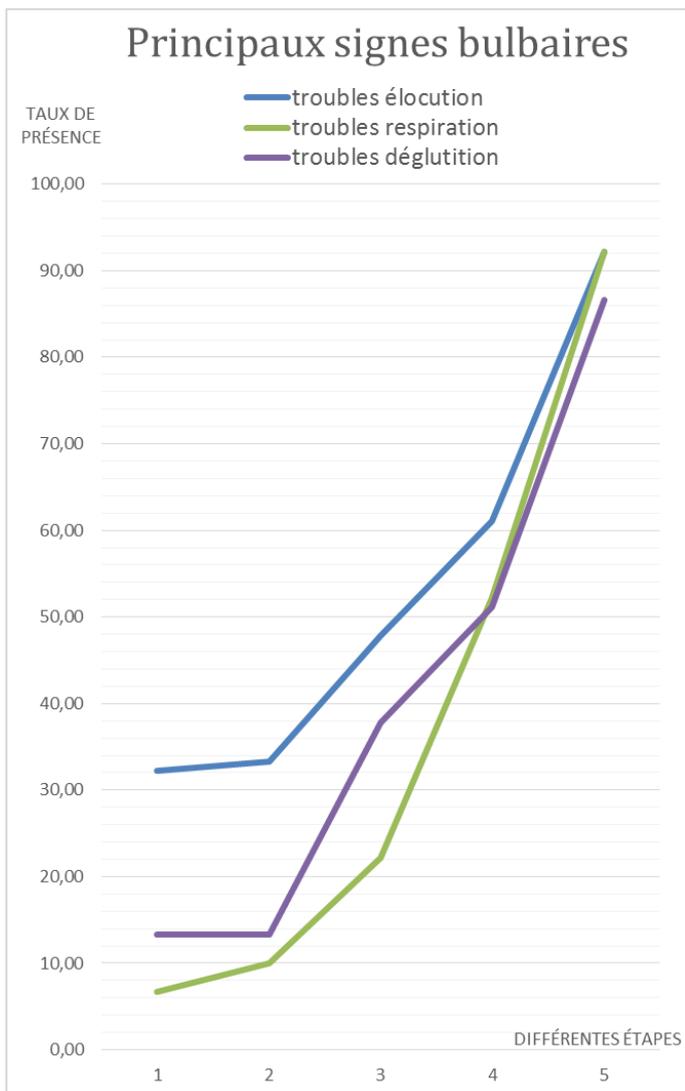


Figure 9 : Apparition des principaux symptômes bulbaires en fonction du temps

Pour les différentes étapes : « 1 » correspond à la fréquence des symptômes au tout début de la pathologie, « 2 » à celle au moment de la consultation chez le généraliste, « 3 » à celle chez le neurologue, et « 4 » au moment du diagnostic ; enfin, « 5 » représente la fréquence globale (présence du symptôme à un moment donné, que ce soit avant ou après le diagnostic).

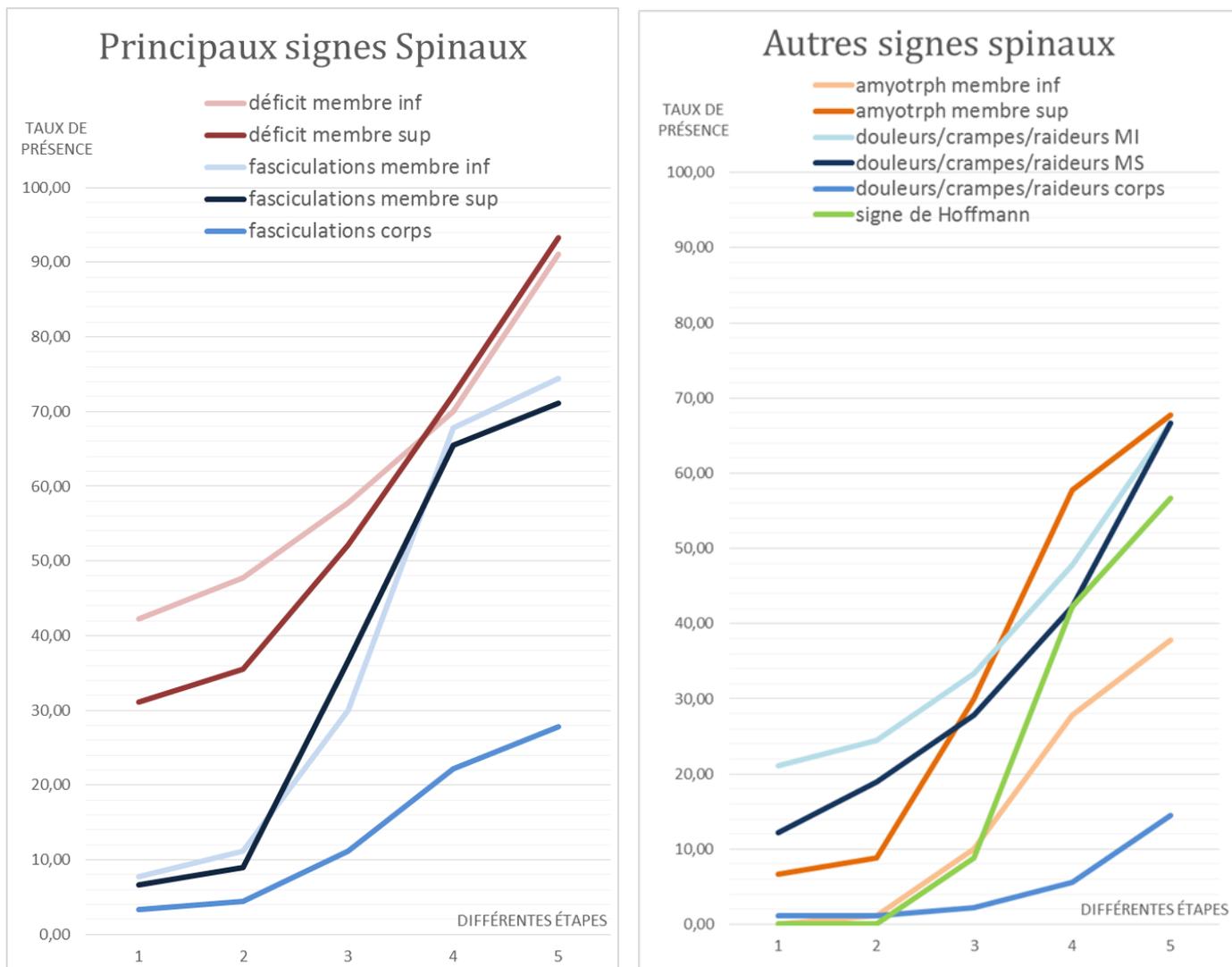


Figure 10 : Apparition des principaux symptômes spinaux en fonction du temps (cf Figure 9 pour les différentes étapes)

Étapes	1	2	3	4	5
Signes Bulbaires					
<i>*troubles élocution</i>	32,2%	33,3%	47,8%	61,1%	92,2%
<i>*troubles respiration</i>	6,7%	10,0%	22,2%	52,2%	92,2%
<i>*troubles déglutition</i>	13,3%	13,3%	37,8%	51,1%	86,7%
<i>*fasciculations langue</i>	1,1%	3,3%	16,7%	41,1%	61,1%
<i>*amyotrophie langue</i>	0,0%	0,0%	5,6%	16,7%	40,0%
<i>*deficit facial</i>	2,2%	4,4%	6,7%	13,3%	21,1%
<i>*rire/pleurer spasmodique</i>	1,1%	1,1%	2,2%	7,8%	18,9%
<i>*trouble salivation</i>	5,6%	6,7%	11,1%	20,0%	42,2%
Signes Spinaux					
<i>*deficit membre inférieur</i>	42,2%	47,8%	57,8%	70,0%	91,1%
<i>*deficit membre supérieur</i>	31,1%	35,6%	52,2%	72,2%	93,3%
<i>*fasciculations membre inférieur</i>	7,8%	11,1%	30,0%	67,8%	74,4%
<i>*fasciculations membre supérieur</i>	6,7%	8,9%	36,7%	65,6%	71,1%
<i>*fasciculations corps</i>	3,3%	4,4%	11,1%	22,2%	27,8%
<i>*amyotrophie membre inférieur</i>	0,0%	1,1%	10,0%	27,8%	37,8%
<i>*amyotrophie membre supérieur</i>	6,7%	8,9%	30,0%	57,8%	67,8%
<i>*douleurs/crampes/raideurs MI</i>	21,1%	24,4%	33,3%	47,8%	66,7%
<i>*douleurs/crampes/raideurs MS</i>	12,2%	18,9%	27,8%	42,2%	66,7%
<i>*douleurs/crampes/raideurs corps</i>	1,1%	1,1%	2,2%	5,6%	14,4%
<i>*signe de Hoffmann</i>	0,0%	0,0%	8,9%	42,2%	56,7%

Tableau 4 : Fréquence d'apparition des différents symptômes, en fonction des différentes étapes (cf Figure 9 pour la légende des étapes)

III.3) FREQUENCE ET DELAI D'APPARITION DES SYMPTOMES

Au tout début de l'apparition des symptômes, les troubles de l'élocution et le déficit moteur des membres avaient une fréquence supérieure à 30%. Le *Tableau 4*, ainsi que les *Figures 9 et 10*, nous montrent l'évolution détaillée des différents symptômes en fonctions des étapes du parcours de soin. A la fin de l'évolution, on retrouve les trois principaux signes d'atteinte bulbaire (troubles de la déglutition, troubles respiratoires, et troubles de l'élocution), ainsi qu'un déficit moteur affectant les membres supérieurs et/ou inférieurs chez plus de 85% des patients. Dans plus de 2 tiers des cas, il fut aussi observé des fasciculations (des 2 membres), une amyotrophie (membre supérieur) et des douleurs (soit des crampes ou des raideurs des 2 membres). Le signe de Hoffmann et les fasciculations linguales étaient tout de même présents dans plus de la moitié des cas. Les autres symptômes (troubles salivaires, amyotrophie linguale, déficit facial, rire/pleurer spasmodique, fasciculations du tronc, amyotrophie du membre inférieur, et douleurs/crampes/raideur du tronc) avaient une fréquence générale inférieure à 50%.

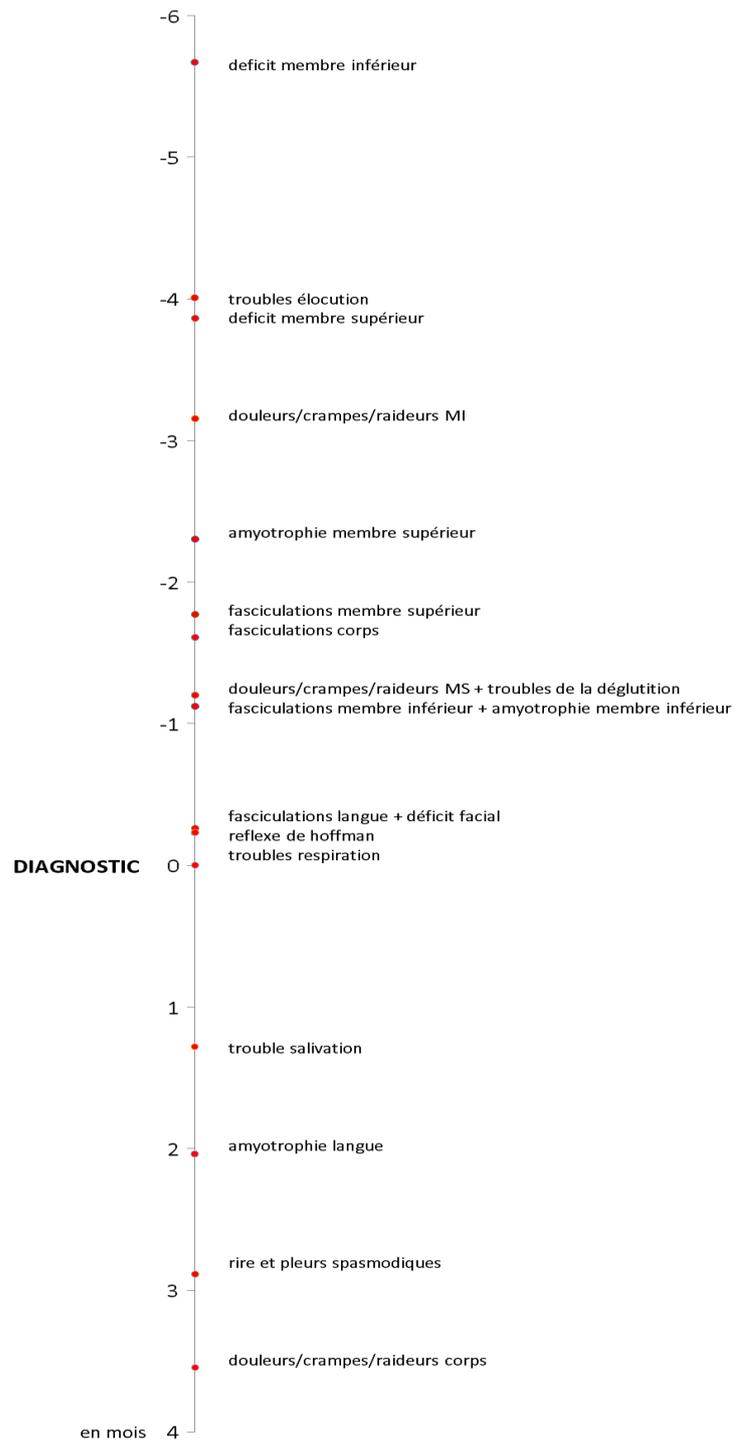


Figure 11 : Chronologie d'apparition des symptômes par rapport au diagnostic (médianes)

Dans notre étude, les symptômes apparaissent ainsi par ordre chronologique, avec les médianes suivantes (*Figure 11*) :

- Déficit du membre inférieur : 5.7 mois avant le diagnostic
- Troubles de l'élocution : 4.0 mois avant
- Déficit membre supérieur : 3.9 mois avant
- Douleurs, crampes ou raideur du membre inférieur : 3.2 mois avant
- Amyotrophie du membre supérieur : 2.3 mois avant
- Fasciculations du membre supérieur : 1.8 mois avant
- Fasciculations du tronc : 1.6 mois avant
- Troubles de la déglutition : 1.2 mois avant
- Douleurs, crampes ou raideur du membre supérieur : 1.2 mois avant
- Amyotrophie du membre inférieur : 1.1 mois avant
- Fasciculations du membre inférieur : 1.1 mois avant
- Fasciculations linguales : 0.3 mois avant
- Déficit moteur facial : 0.2 mois avant
- Signe de Hoffmann : 0.2 mois avant
- Les troubles de la respiration (ou les anomalies de CVF à l'EFR) ont une médiane d'apparition située au moment du diagnostic : c'est donc probablement le diagnostic de SLA qui les fait rechercher.
- Seuls les troubles salivaires, l'amyotrophie linguale, le rire/pleurer spasmodique et les douleurs, crampes ou raideur du tronc apparaissent une fois le diagnostic de SLA posé.

En plus d'apparaître avant le diagnostic, certains symptômes avaient même une médiane d'apparition située avant ou au moment de la consultation chez le neurologue :

- le déficit des membres inférieurs apparaissent 2.4 mois avant cette consultation.
- les troubles de l'élocution, le déficit et les fasciculations des membres supérieurs apparaissent en même temps que cette consultation.

III.4) CLUSTER DE SYMPTOMES

Que ce soit au tout début des symptômes, au moment de la première consultation chez le généraliste ou lors de la première consultation chez le neurologue, les trois symptômes les plus représentés étaient : le déficit moteur des membres inférieurs, puis le déficit moteur des membres supérieurs, et les troubles de l'élocution.

Au moment du diagnostic, si le déficit moteur des membres restait le plus représenté (avec une prédominance pour les membres supérieurs, cette fois ci), les fasciculations (membres inférieurs et supérieurs) étaient un peu plus présentes que les troubles de l'élocution (restant toutefois toujours très fréquents). Les troubles de la respiration, les troubles de déglutition et l'amyotrophie des membres supérieurs étaient également présentes dans plus de la moitié des cas. La fréquence générale du déficit moteur des membres, des troubles de l'élocution, des troubles de la respiration et des troubles de déglutition était supérieure à 85%.

Concernant le délai d'apparition, les 3 premiers symptômes apparaissant avant le diagnostic étaient (par ordre chronologique d'apparition) : le déficit moteur des membres inférieurs, les troubles de l'élocution, puis le déficit moteur des membres supérieurs. Ces trois symptômes apparaissaient plus de 3 mois avant le diagnostic (médiane de survenue).

Quel que soit le stade de la maladie, le déficit moteur des membres et les troubles de l'élocution paraissaient les plus présents. Ils avaient une très bonne fréquence générale et des délais d'apparition intéressants par rapport au diagnostic. Une « triade clinique » pouvait ainsi être établie, associant de manière exhaustive un déficit moteur des membres supérieurs, un déficit moteur des membres inférieurs, ainsi que des troubles de l'élocution. La présence de cette « triade clinique » se vérifiait dans 2.2% des cas dès le début des symptômes, dans 3.3% des cas au moment de la première consultation chez le généraliste, dans 17.8% des cas lors de la consultation chez le neurologue, et dans 36.7% des cas au moment de l'annonce diagnostique. Enfin, 81.1% des patients atteints de SLA présentaient cette triade à la fin de l'évolution de leur pathologie.

Un duo « troubles de l'élocution + déficit moteur des membres (qu'ils soient supérieurs ou inférieurs) » pouvait aussi se dégager : 6.7% des patients l'exprimaient dès le début des symptômes, 8.9% au moment de la première consultation chez le généraliste, 27.8% lors de la consultation chez le neurologue ; 48.9% des patients étaient finalement touchés par ce duo au moment du diagnostic : sa fréquence générale était de 88.9% et sa médiane de survenue précédait de 0.1 mois l'annonce diagnostique.

III.5) EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Puisqu'ils ont tous été diagnostiqués comme étant atteints de SLA, 100% des patients de l'échantillon ont eu un ENMG.

Au moins un dosage de CPK a été retrouvé chez 85.6% des patients. Le taux moyen de CPK au diagnostic était à 263.8 UI/L (pour une médiane de 180 UI/L).

Dans les limites des données recueillies, 65.6% des patients ont eu une IRM cérébrale et 48.9% ont bénéficié d'une IRM médullaire. Concernant la tomodensitométrie (TDM ou scanner), 27.8% ont eu un scanner cérébral et 11.1% un scanner rachidien. La médiane de survenue de la réalisation du scanner cérébral précédait de 0.3 mois la consultation chez le neurologue. L'ENMG était réalisé au même moment (médiane de survenue = 0 mois). La médiane de survenue du scanner rachidien, de l'IRM médullaire et de l'IRM cérébrale se situait peu après la consultation chez le neurologue, respectivement 0.2 mois, 0.7 mois, et 0.9 mois. Les moyennes de survenue étaient également globalement situées dans une période de 2 mois entourant la consultation chez le neurologue : 1.8 mois avant pour le scanner cérébral, 0.1 mois avant pour le scanner rachidien, 0.9 mois après pour l'IRM médullaire, et 1.3 mois après pour l'IRM cérébrale et l'ENMG.

III.6) DEVENIR, INFLUENCE DU DELAI SUR L'ESPERANCE DE VIE

Sur les 90 patients étudiés, 69 (76.7%) étaient décédés lors de la clôture du recueil des données (le 10 mars 2017). Considérant ces 90 patients, la médiane de survie était alors de 3.1 ans à partir du début des symptômes. Nous rappelons que la médiane entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 1 an.

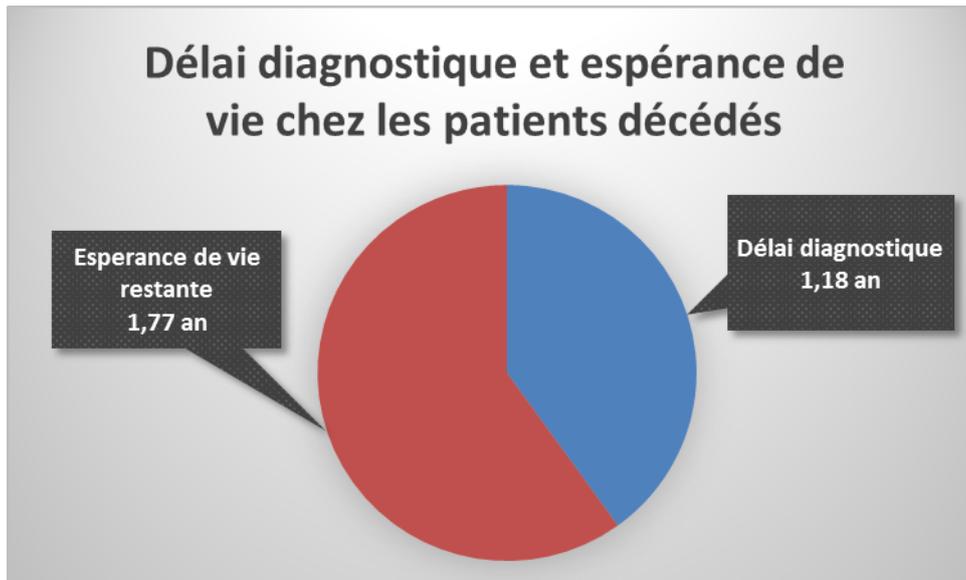


Figure 12 : Rapport moyen entre le délai et l'espérance de vie

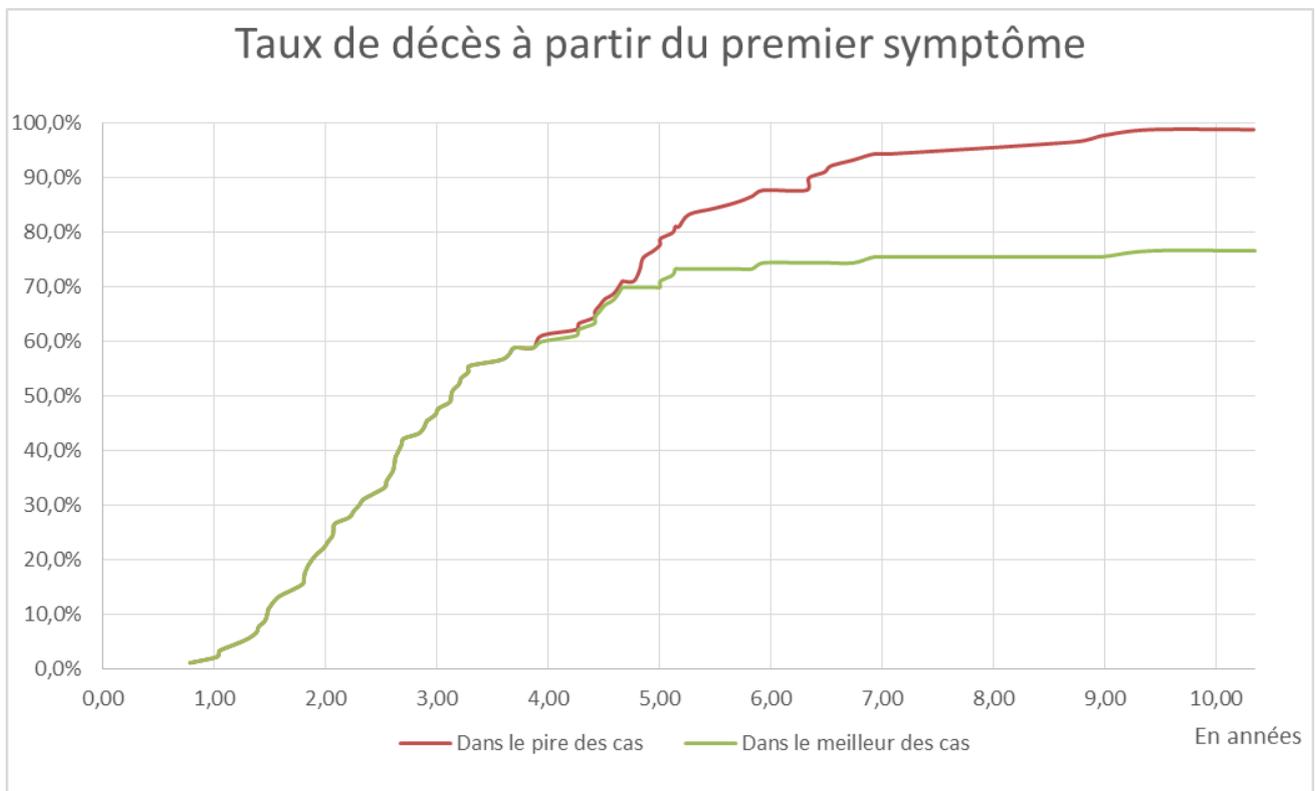


Figure 13 : Taux de personnes décédées en fonction du temps

Considérant uniquement les patients décédés (*Figure 12*), la moyenne de survie (entre le début des symptômes et le décès) était de 2.95 ans (minimum de 9.4 mois et maximum de 9.4 ans). Cette survie pouvait être séparée en deux parties : la première concernait le délai diagnostic moyen de 1.18 ans (minimum de 3.1 mois et maximum de 7.41 ans) ; la seconde concernait l'espérance de vie moyenne restante à partir du diagnostic, de 1.77 ans (minimum de 1.8 mois, et maximum de 4.93 ans). La part de temps consacrée au délai diagnostic par rapport à la survie totale était donc de 40.0%.

Parmi les patients vivants à la clôture du recueil, les symptômes cliniques avaient débutés entre 3.87 et 10.34 ans auparavant.

La *Figure 13* représente le pourcentage de personnes décédées en fonction du temps. Jusqu'à 3.87 ans, la courbe représente tous les patients de l'échantillon (avec 58.9% de patients décédés à ce moment-là, soit 53 patients sur 90). Au-delà de ce délai, il n'a pas été possible de déterminer le devenir de certains patients encore vivants après la clôture du recueil de données. Deux possibilités extrêmes étaient alors envisageables : a) dans le pire des cas, le patient est décédé le jour de la clôture ; b) dans le meilleur des cas, le patient est resté vivant (au minimum) jusqu'au plus grand délai observé (soit 10.34 ans). En fait, seul 1 patient (1.1%) est décédé 1 an après le début des symptômes. Après 2 ans, 20 patients (22.2%) étaient décédés. Trois ans après le début des symptômes, 42 patients (46.7%) étaient décédés. Seuls 19 patients sur 83 (22.9%) étaient encore vivants après 5 ans d'évolution.

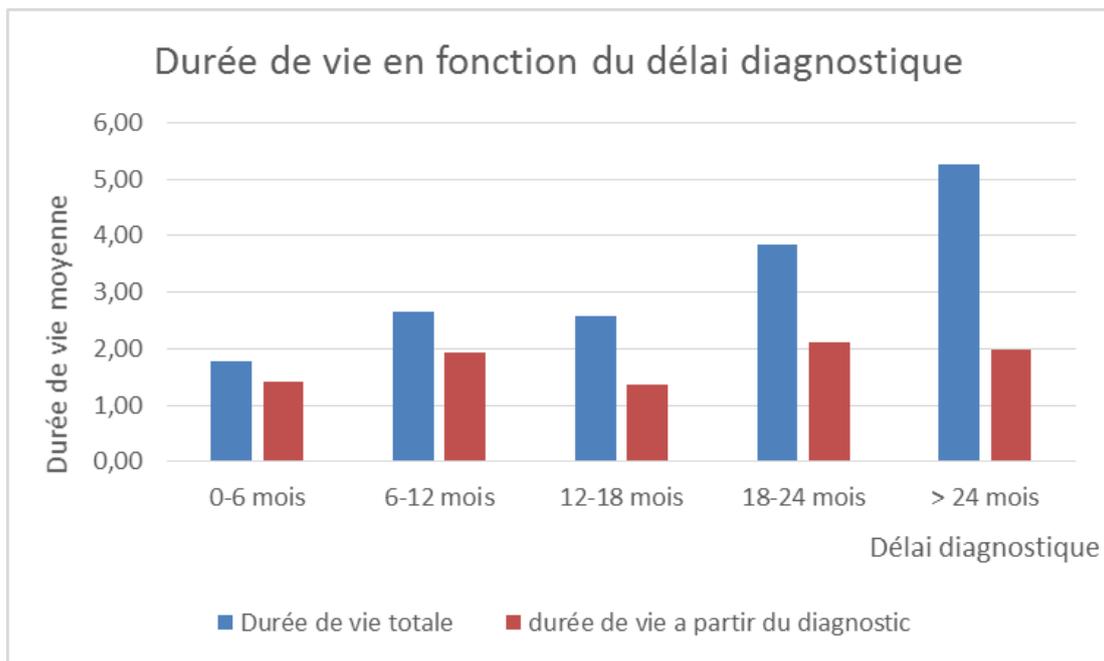


Figure 14 : Durées de vie des patients décédés en fonction de leur délai diagnostique.

La *Figure 14* évalue les durées de vie en fonction du délai diagnostique. Chez les 10 patients ayant un délai diagnostique inférieur à 6 mois, 1 seul patient (10%) a vécu plus de 3 ans ; les patients décédés avaient une espérance de vie (moyenne) de 1.78 ans à partir du début des symptômes. Une fois le diagnostic posé, la moyenne de survie chez les patients décédés était de 1.42 ans.

Chez les 35 patients ayant eu un délai diagnostique compris entre 6 mois et 1 an, 14 patients (40%) ont vécu plus de 3 ans ; les patients décédés avaient une espérance de vie (moyenne) de 2.65 ans à partir du début des symptômes. Une fois le diagnostic posé, la moyenne de survie des patients décédés était alors de 1.92 ans.

Chez les 18 patients ayant eu un délai diagnostique compris entre 1 an et 1 an et demi, 8 patients (44.4%) ont vécu plus de 3 ans ; les patients décédés avaient une espérance de vie (moyenne) de 2.58 ans à partir des premiers symptômes. Une fois le diagnostic posé, la moyenne de survie des patients décédés était alors de 1.37 ans.

Chez les 9 patients ayant eu un délai diagnostique compris entre 1 an et demi et 2 ans, 7 patients (77.8%) ont vécu plus de 3 ans ; les patients décédés avaient une espérance de vie moyenne de 3.84 ans à partir des premiers symptômes. Une fois le diagnostic posé, la moyenne de survie était alors de 2.11 ans.

Enfin, tous les patients (100%) parmi les 18 ayant eu un délai diagnostique supérieur à 2 ans ont vécu plus de 3 ans ; les patients décédés avaient une espérance de vie (moyenne) de 5.26 ans à partir des premiers symptômes. Une fois le diagnostic posé, la moyenne de survie des patients décédés était de 1.99 ans.

IV) DISCUSSION

IV.1) CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

IV.1.a) Diagramme de flux

Tous les patients ont été inclus dans l'étude (*Figure 1*), les critères d'exclusion n'ayant été appliqués qu'en fin de recueil. L'intérêt d'attendre avant d'exclure les patients, était de bénéficier de toutes les données nécessaires. Cela a ainsi permis d'éviter l'élimination hâtive de certains patients qui auraient finalement eu un diagnostic de SLA tardif, voire la proposition d'un diagnostic différentiel dans un premier temps (avant de revenir sur un diagnostic de SLA).

L'échantillon final représente 90 patients ayant une SLA certaine, ce qui donne une bonne puissance statistique aux différents calculs.

Le regard critique des divers spécialistes contactés a permis de réévaluer la situation de 4 patients. Il faut souligner que les Centres de référence SLA sont également spécialisés dans toutes les autres pathologies du motoneurone (et les pathologies neuromusculaires). Ainsi, des patients aux symptômes très proches de ceux de la SLA ont pu se retrouver dans l'échantillon de départ. La médecine étant une science inexacte, toute la difficulté a été de déterminer la véracité du diagnostic de SLA pour chacun de ces patients.

IV.1.b) Description de la population finale

L'objectif était que notre population source soit la plus représentative possible de la population cible. Dans la prise en charge initiale de la pathologie, une consultation dans un Centre de référence SLA est habituellement vivement recommandée (76). Du fait de la complexité de la pathologie, à plusieurs niveaux (élaboration et annonce du diagnostic, traitement, prise en charge générale, gestion des complications, ou encore mise en place d'appareillages type VNI, gastrostomie, voire trachéotomie), il est tentant de penser que la quasi-totalité des patients atteints de SLA sont (à un moment donné de leur parcours) en contact avec un Centre de référence SLA, ne serait-ce que pour obtenir un avis spécialisé et organiser la nécessaire coordination des soins.

L'étude de la population, résumée dans le *Tableau 1*, confirme des informations épidémiologiques déjà connues, d'autres notions sont nouvelles :

- Notre échantillon comportait plus d'hommes que de femme. Une étude italienne (portant sur plus de 2500 patients) retrouvait un sex-ratio similaire (1.22) (20). Les rapports Hommes/Femmes sont inversés en fonction de la forme de début (une majorité d'hommes en cas de début spinal et une majorité de femmes en cas de début bulbaire). Ces rapports sont également retrouvés dans cette même étude italienne (20).

- Dans notre étude, l'âge moyen au diagnostic était de 66.8 ans, ce qui correspond aussi aux âges classiques de diagnostic (93,96). Avec un délai diagnostique moyen de 17 mois, on obtenait un début des symptômes aux alentours de 65 ans, L'âge au diagnostic semble plus élevé dans les formes bulbaires, mais la différence n'est pas significative ($p = 0.12$). Pour les

formes bulbaires, des pics d'incidences plus tardifs sont également retrouvés dans d'autres études (15).

- Curieusement, les mensurations des patients de l'échantillon ne sont pas totalement similaires aux mensurations moyennes de la population française ; les patients de l'échantillon apparaissent ainsi plus petits. En effet, en 2006, les tailles moyennes étaient de 1.75 mètres pour les hommes et 1.63 mètres pour les femmes en France (97). Les tailles de l'échantillon sont donc entre 5 et 6 centimètres inférieures à ce constat national. Aucune étude portant sur la taille des patients atteints de SLA n'a été retrouvée dans la littérature. Ceci pourrait donc représenter une éventuelle piste à étudier ; néanmoins, on voit mal en quoi la taille des patients influencerait sur le développement de la maladie ; par ailleurs, il y a possiblement un biais de sélection : les sexagénaires aquitains seraient-ils globalement plus petits que la population moyenne française ?

Le lieu de naissance des patients de l'échantillon apparaît difficilement analysable (groupe trop restreint). On remarque qu'un peu moins de la moitié d'entre eux se sont déplacés au cours de leur vie pour arriver en contact avec le Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux. Il se pourrait que le lieu de naissance et surtout le parcours géographique puissent être des éléments intéressants à étudier par rapport aux facteurs favorisant la SLA. Ainsi, des études ont comparé les différences d'incidence entre populations et origines ethniques, en retrouvant notamment plus de SLA en Europe qu'en Asie (16). Toutefois, le parcours complet d'un patient semble difficile à analyser. Il existerait probablement trop de biais de confusion avec certains facteurs environnementaux passés inaperçus. Cependant, une étude étiologique a proposé un modèle susceptible de détecter au mieux ces facteurs environnementaux (22).

L'étude des antécédents personnels montre qu'environ la moitié des patients avaient déjà une atteinte neurologique préalable, notamment du système nerveux périphérique (mais aussi au niveau cognitif ou d'autres atteintes plus générales). Si un antécédent neurologique peut représenter une pathologie complètement indépendante de la SLA, il peut parfois représenter une prémisse de cette même pathologie. Dès lors, ceci modifierait l'histoire naturelle de la SLA, avec des symptômes pouvant alors se déclarer des années auparavant. Par exemple, un symptôme faussement diagnostiqué comme « syndrome du canal carpien » pourrait, en fait, tout à fait correspondre au début d'une SLA. En extrapolant, on pourrait également imaginer que la SLA se développerait (ou non) par la suite en fonction de différents facteurs d'exposition, notamment environnementaux. Les études ne retrouvent pas de lien réel entre syndrome du

canal carpien (ou autres syndromes compressifs) et SLA, les mêmes incidences étant retrouvées dans la population générale (98). Cependant, dans notre étude, bon nombre d'antécédents de canaux carpiens ont été rapportés, dont certains opérés ; la proportion de faux positifs est alors difficile à évaluer. Ceci souligne la difficulté au moment d'établir un diagnostic de SLA : à partir du moment où une autre pathologie neurologique est définie chez un patient, il devient plus dur pour un médecin d'en imaginer une seconde. En cas de nouveau symptôme, le médecin peut alors être amené à penser qu'il s'agit de l'évolution de la pathologie déjà connue, ou simplement ne pas se rendre compte de cette évolution.

Dans notre échantillon, ces antécédents personnels neurologiques étaient le plus souvent retrouvés dans la forme spinale. Au niveau cognitif, les scores des deux principaux tests étaient légèrement abaissés, confortant l'hypothèse de tableaux associant SLA et démences (9).

Certains patients de notre étude ont eu un antécédent familial au premier degré de SLA (SLA familiale), les proportions représentées (5 à 10%) correspondant aux valeurs le plus fréquemment citées dans les différentes études (39). Toutes les formes familiales ont débuté par des symptômes spinaux dans notre étude. Cette observation a déjà fait le fruit d'études précédentes, relevant une atteinte prédominante sur les membres inférieurs ou supérieurs en fonction du gène incriminé, les symptômes bulbaires étant plutôt présents dans les formes familiales chez les patients d'origine asiatique (99). Ces concordances soulignent ainsi la représentativité de notre échantillon par rapport à une population classique de patients atteints de SLA

Pour poursuivre avec les caractéristiques cliniques des symptômes initiaux, d'après le *Tableau 2*, l'échantillon apparaît là-encore représentatif, avec une plus grande proportion de formes à début spinal (65.6%) par rapport aux formes à début bulbaire (44.4%), rapports régulièrement retrouvés dans d'autres études (9). Les formes « mixtes » n'étant pas toujours décrites dans la littérature, les patients atteints de SLA sont souvent classés comme ayant soit un début bulbaire, soit un début spinal (en fonction de la prédominance des premiers symptômes).

Nous avons ainsi étudié une population qui ressemble en bien des points à la population générale des patients atteints de SLA. D'autres hypothèses sont ici soulevées (comme l'étude morphologique des patients atteints de SLA ou celle des antécédents personnels associées) et pourraient faire l'objet de recherches ultérieures spécialisées. On peut estimer que l'échantillon est représentatif des patients atteints en Aquitaine, mais aussi des patients atteints de SLA en

général, ce qui renforce la pertinence de notre étude, mais qui nécessite évidemment de prendre certaines précautions. Tous les résultats présentés et discutés dans cette étude concernent uniquement l'échantillon choisi, ceci de façon purement descriptive. Les conclusions portant sur la population générale ne sont que simples extrapolations ; des études plus poussées permettraient une plus juste précision.

IV.1.c) Estimation de l'incidence

Le calcul de l'incidence était basé sur le postulat que tous les patients atteints de SLA vivant dans la région d'étude ont été en contact avec le Centre de référence du CHU de Bordeaux (à un moment donné). Si des patients ayant une SLA confirmée n'avaient jamais été vus par le Centre de référence, l'incidence risquait alors d'être sous-estimée. Cependant, l'incidence globale retrouvée en Aquitaine et en Charente-Maritime (résumée en *Tableau 3*) apparaît similaire aux incidences calculées en France (14) et dans la plupart des régions du monde (13). Ainsi, on comprend que la population suivie par le Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux est bien représentative de l'ensemble des patients potentiellement atteints d'une SLA dans cette région.

Concernant l'incidence par départements, celles retrouvée en Dordogne, Lot-et-Garonne, Pyrénées-Atlantiques (voire Charente-Maritime) est à modérer du fait du faible nombre de patients de l'échantillon issus de chacun de ces départements (entre 5 et 11 patients). On peut imaginer que les patients non recensés par le Centre de référence SLA vivaient dans ces départements. L'éloignement géographique pourrait alors expliquer l'absence de contact avec le Centre de référence. En revanche, si l'incidence en Gironde apparaît relativement similaire à l'incidence nationale, l'incidence dans les Landes se révèle bien plus élevée. Concernant ce dernier point, les biais de sélection ne peuvent pas en être la raison, car, s'il y avait eu des cas oubliés dans les Landes, la véritable incidence apparaîtrait encore plus élevée. On peut donc se poser la question d'éventuels facteurs favorisant (environnementaux ?) de SLA dans cette zone précise. Dans cette région agricole et forestière (pins), on pourrait notamment s'interroger sur l'utilisation de pesticides (ou d'autres substances) parfois incriminés dans diverses études internationales (22,25). Si cette incidence anormalement élevée se confirmait dans le temps, une étude plus poussée serait bien évidemment à entreprendre pour comprendre pourquoi la population landaise, pourtant réputée robuste, aurait un risque plus élevé de développer cette maladie.

IV.2) DELAI DIAGNOSTIQUE EN FONCTION DES ETAPES DU PARCOURS DE SOIN

IV.2.a) Délai diagnostique global : Objectif principal

Trois principales informations ressortent de ce calcul de délai :

1) Le délai diagnostique global est long

2) Le délai diagnostique global moyen (de notre étude) est supérieur aux délais habituellement retrouvés

3) Certains facteurs modifient le délai global

1) Le délai diagnostique global est long :

La moitié des patients atteints de SLA sont diagnostiqués durant la première année de survenue des symptômes. Donc, l'autre moitié des patients attend plus de 1 an avant que le diagnostic ne soit porté. La moyenne de délai diagnostique atteint ainsi quasiment 1 an et demi. Ces durées peuvent paraître courtes et anodines, mais, lorsque l'on connaît la faible espérance de vie de ces patients, on appréhende mieux l'importante part que représente le délai diagnostique dans le parcours général du patient. Par ailleurs, peu de maladies ont un délai diagnostique aussi long. La répartition des diagnostics en fonction du temps, résumée dans les *Figures 3 et 4*, confirme les données de la littérature, avec une majorité de diagnostics concentrés autour de la première année (94). Cependant quelques cas extrêmes existent ; certains patients de notre échantillon ont été diagnostiqués en quelques mois, alors que d'autres ont attendu plus de 5 ans (maximum 7 ans). Ceci peut en partie expliquer la variabilité des délais retrouvés dans les différentes études entreprises à ce jour (18,19), mais surtout la variabilité inter-individuelle. Les patients apparaissent inégaux quant à la répartition de leurs délais diagnostiques respectifs.

Deux explications pour expliquer un long délai diagnostique ont été avancées dans la littérature (100) :

- Du fait de très nombreux diagnostics différentiels, il est parfois difficile de poser un diagnostic certain de SLA, voire possible d'en poser un mauvais.

- Le résultat des examens complémentaires peut être trompeur (le résultat des examens paracliniques devant toujours être pondéré et interprété en fonction des données cliniques).
- Un certain temps d'évolution peut malheureusement être nécessaire pour apprécier la progression de la pathologie (ou sa régression si ce n'est pas une SLA).
- La maladie peut prendre une forme atypique.

Un retard diagnostique aura ainsi de nombreuses conséquences (100) :

- médicales, avec une possible perte de chance au niveau thérapeutique
- physiques, avec la réalisation d'examens complémentaires (parfois invasifs et/ou fort désagréables) pouvant s'avérer inutiles.
- psychologiques, avec l'effet que l'on peut imaginer d'un diagnostic erroné (pour une maladie aussi grave), dans un sens ou dans l'autre.
- financière, pour le patient et la société publique (en cas de prises en charge inappropriées) (101).

Par exemple, une chirurgie proposée à tort illustrerait toutes ces conséquences réunies.

Il existe également une méconnaissance de la pathologie par certains des différents intervenants. Une étude française a ainsi interrogé (sur la SLA) des médecins généralistes et spécialistes tirés au sort : seuls 41% avaient été en contact avec au moins un patient atteint de SLA ; moins de 70% savaient que cette maladie pouvait entraîner une dysarthrie, et seuls 35% savaient qu'un traitement avait l'AMM (autorisation de mise sur le marché) pour cette maladie (18). Cet exemple a été concrètement illustré au moment de notre recueil de données, un des médecins généralistes demandant ouvertement « ce qu'était la SLA ». Selon une étude japonaise, les médecins généralistes ne parviennent pas à clairement indiquer quand les symptômes sont véritablement d'origine neurologique, leur phrase type sur un courrier médical étant *"is this a neurological case ? Please make correct diagnosis"* (102).

Les résultats présentés dans notre étude permettent de confirmer ces considérations. Cependant, le délai calculé paraît un peu plus long que ce qui est habituellement retrouvé dans la littérature. Ceci fait donc l'objet du deuxième point de discussion.

Equipe	Nb patients	Pays	Journal	Médiane	Moyenne	Etapes intermédiaires (med/moy)
<i>Belsh 1996</i>	64	Etats-Unis, Autres	J. Neurol. Sci.		12,3	AB : 5,9 (moy)
<i>Brooks 1999</i>	34	Etats-Unis	J. Neurol. Sci.		21,9	CE : 8,7 (moy)
<i>Chio* 1999</i>	201	International	J. Neurol.	14	17 - 21	AB : 2/5,6 - BC : 6/6 - CE : 4/7
<i>Househam 2000</i>	57	Angleterre, Galles	J. Neurol. Sci.		16,2	AB : 3/5,2 - BC : 5/7,2 - CE 2/3,8
<i>Traynor 2000</i>	388	Irlande	Arch. Neurol.	8		
<i>Iwasaki 2002</i>	117	Japon	Clin Neurol Neurosurg.		11,7- 12,7	AB : 5,7 - AC : 9,7 (moy)
<i>Chio 2002</i>	221	Italie	Neurology.		11,1	
<i>Zoccolella 2006</i>	130	Italie	J. Neurol. Sci.	9,3		
<i>Czaplinski 2006</i>	1041	Etats-Unis	Arch. Neurol.	13,0 - 14,2		
<i>Torny 2006</i>	77	France	Revue Neurologique.	7	11,7	AB : 2/4,7 - BC : 3/6,9
<i>Donaghy 2008</i>	73	Irlande du Nord	Ulster Med J.	15,6		AB : 3,1 - BC : 5,2 - CE 1,9 (med)
<i>Chio 2009</i>	1260	Italie	Neurology.		10,4	
<i>Kraemer 2010</i>	100	Allemagne	Clin Neurol Neurosurg.		13,7	
<i>Mitchel 2010</i>	640	Angleterre	Amyotroph Lateral Scler.	11,4		
<i>Turner 2010</i>	49	Irlande	J. Neurol. Sci.	9 - 15	10 - 22	
<i>Logroscino 2010</i>	1028	Europe	J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.	8,7	12,2	
<i>Cellura 2012</i>	260	Italie	Clin Neurol Neurosurg.	11		AB : 3 - BC : 3 - CE : 5 (med)
<i>Williams 2013</i>	272	Etats-Unis	BMC Neurol.	27		
<i>Nzwalo 2014</i>	101	Portugal	J. Neurol. Sci.	9,5	10,1	AB : 2 - AC : 6 (med)
<i>Paganoni 2015</i>	304	Etats-Unis	ALS Frontotemporal Degener.	11,5		AB : 4 - BD' : 3 - D'E : 1 (med)
<i>Scialo 2016</i>	298	Italie	ALS Frontotemporal Degener.	10	14,3	
<i>Knibb 2016</i>	575	Angleterre	J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.	11,1		
<i>Stevic 2016</i>	325	Serbie	ALS Frontotemporal Degener.		19,2	
<i>Calvo 2016</i>	2648	Italie	J. Neurol.	14,2 - 15,0		
<i>Yates 2016</i>	512	Europe	Journal of Clinical Neuroscience.		9,5	
<i>Galvin 2017</i>	155	Irlande	PLoS ONE.	11	15,1	AB : 3/5,2 - BC : 6,1 (moy) - CE : 3,8 (moy)

Tableau 5 : Moyennes, médianes et étapes intermédiaires des études antérieures (103,19,100,104,105,102,106,107,92,18,108,93,109,94,110,96,111,112,113,114,115,116,117, 20,118,101).

**L'équipe Chio a publié l'ISIS survey, sur des données recoupées de plusieurs études multicentriques provenant des équipes Dengler 1999, Dubrovsky 1999 et Pongratz 1999 notamment. Pour certaines études, plusieurs résultats sont présentés, ils sont donnés en fonction de la première orientation du médecin généraliste (Chio), du sexe (Iwasaki, Calvo), en fonction de la période temporelle étudiée (Czaplinski), et en fonction de la forme de début (Turner).*

2) Le délai diagnostic global moyen est supérieur aux délais habituellement retrouvés :

La médiane retrouvée dans notre étude est donc située à 12.0 mois, ce qui est proche des résultats d'études antérieures (*Tableau 5*). La moyenne est de 17.0 mois, donc globalement plus haute que celle des études antérieures (en particulier les études récentes). Ceci peut s'expliquer en différents points :

- La date de début des symptômes : selon les études, le début des symptômes est considéré en fonction des souvenirs du patient, en fonction de la première description du médecin généraliste (plus ou moins écrite dans le dossier médical), voire en fonction de la confirmation par un neurologue.
- La date de diagnostic : toutes ces études considèrent la SLA comme « diagnostiquée » à partir du moment où elle est décrite comme « suspectée », « possible », « probable » ou « définie » ; selon les différents critères diagnostics connus (El Escorial, Awaji). Les études utilisent en général les critères « probable » ou « définie », mais certaines études comme celle de *Logroscino et al. 2010* (96) et *Scialo et al. 2016* (119) prennent en compte également les SLA possibles et suspectes (par exemple, l'étude de *Scialo et al.* ne contient que 34% de SLA définies). L'originalité de notre étude repose sur le fait que le délai diagnostique est évalué en fonction du réel retentissement sur le patient, au sens pratique du terme. Ainsi, dans notre étude, la SLA n'était considérée comme « diagnostiquée » qu'à partir du moment où l'annonce diagnostique était clairement faite ou si le traitement venait d'être mis en place. Ceci reflète mieux le temps d'attente du patient, et l'éventuel retard au traitement.
- Pour les études des équipes de *Belsh et al. 1996* (103), *Househam et al. 2000* (104), *Zocollella et al. 2006* (107), et *Cellura et al. 2012* (111), le recueil de données était simplement basé sur les dires du patient, ce qui pouvait engendrer des biais de mémorisation.
- L'étude de *Torny et al. 2006* (18) ne fournit pas d'informations sur le délai suivant la première consultation chez le neurologue, le diagnostic semblant alors concomitant de cette première consultation neurologique.
- *Donaghy et al. 2008* (108) considéraient toutes les « maladies du motoneurone » (MND), donc pas seulement les SLA.
- Il est souvent réalisé des « cut-off » arbitraires : *Zocollella et al. 2006* (107) excluaient les patients dont le diagnostic était supérieur à 18 mois ; il en était de même pour *Chio et al. 1999* (30 mois) (100) et *Scialo et al. 2016* (36 mois) (115). Enfin, *Househam et al.*

2000 (104) ne considéraient pas les patients dont les étapes intermédiaires étaient supérieures à 6 mois.

De plus, quelques-uns de nos patients ont eu un délai diagnostique anormalement long, probablement à l'origine d'une surestimation du délai diagnostique moyen. Sans ces quelques patients, les délais moyens et médians que nous avons observé se rapprochent plus des données de la littérature médicale sur le sujet (101,115). Par ailleurs, considérant ces formes particulièrement lentement évolutives (et l'espérance de vie plus longue qui en découle), un diagnostic plus rapidement établi aurait eu un intérêt moindre sur la prise en charge de tels patients. Cependant, dans ce cas précis, si le diagnostic a mis des années avant d'être posé (ceci malgré le temps incompressible dû à la lente évolution de la pathologie), il pourrait se révéler intéressant d'étudier les paramètres modifiables qui ont pu contribuer à l'allongement du délai diagnostique. C'est pourquoi ces patients sont restés inclus dans notre étude.

Ainsi, pour un même patient, le délai peut passer du simple au double en fonction de la méthodologie, notamment en fonction des bornes choisies pour les étapes clés. Le fait que le délai calculé dans notre étude semble plus long que les délais habituellement retrouvés permet également une certaine remise en question de l'ensemble des professionnels de santé Aquitains et Charentais sur une éventuelle « perte de temps ».

3) Certains facteurs modifient le délai global :

En fonction de la forme de début :

Dans notre échantillon, le délai diagnostique des formes à début spinal apparaît significativement plus long que le délai des formes à début bulbaire. ($p = 0.01$). On peut penser que les signes bulbaires sont plus inquiétants, évoluent plus vite et sont plus agressifs, ce qui représente un des éléments incitant les différents intervenants à une prise en charge adaptée la plus précoce possible. Cette notion « d'agressivité de la maladie » serait appuyée par une survie plus courte des patients atteints de forme à début bulbaire, comme certaines études l'ont montré (120). Dans notre étude, l'analyse des délais mixte est limitée en raison de la faible population de l'effectif (l'intervalle de confiance du délai moyen n'a d'ailleurs pas été calculé) ; néanmoins, ces valeurs semblent fortement se rapprocher de celles des formes à début bulbaire. La *Figure 5* montre des taux de diagnostics similaires jusqu'à environ 8 mois, puis une accélération

du diagnostic de formes à début bulbaires. Au final, on observe un différentiel d'environ 6 mois (en moyenne) entre les 2 délais. Ces écarts entre forme bulbaire et forme spinale sont aussi constatés dans de précédentes études (100).

En fonction de l'orientation du médecin généraliste :

Dans notre étude, que le médecin généraliste adresse directement un patient vers un neurologue ou qu'il le renvoie à domicile sans examen complémentaire, il n'y avait aucune influence sur le délai diagnostique final moyen ($p = 0.36$). En revanche, si le médecin généraliste adressait son patient directement vers un spécialiste non neurologue, le délai général moyen de diagnostic était alors significativement plus court qu'en cas de toute autre orientation médicale ($p < 10^5$). Toutefois, ce résultat apparaît biaisé car, si le patient était directement orienté vers un ORL c'est qu'il s'agissait probablement d'une SLA à début bulbaire (forme au diagnostic globalement plus rapidement établi). Ces résultats concernent des moyennes possiblement biaisées ; d'autres tendances sont reflétées par la *Figure 6*. Nous constatons notamment, qu'après 1 an d'évolution, les patients adressés directement vers les spécialistes (neurologue ou non), ou ceux ayant reçu directement une prescription d'examen complémentaires, sont plus nombreux à être diagnostiqués que ceux à qui il a été proposé un simple retour à domicile lors de la première consultation.

Les études précédentes ont évalué les variations du délai diagnostique en fonction du nombre de praticiens différents consultés avant de voir un neurologue. Les résultats étaient fluctuants : certaines études montraient un délai similaire si le neurologue était vu en premier, second, voire troisième (101) ; d'autres retrouvaient des délais de plus en plus augmentés en fonction du nombre de praticiens rencontrés avant de voir un neurologue (94,100). L'originalité de notre étude repose sur le fait qu'il s'agisse ici de la « véritable première intention du médecin généraliste », et non du « nombre de praticiens différents rencontrés ». Ceci souligne que ce n'est pas forcément la toute première intention qui est déterminante, mais bien la réévaluation régulière.

En fonction de l'âge, du sexe et du département de résidence :

- Les délais en fonction de l'âge et du sexe n'ont pas été calculés dans notre étude, car il existait d'importants biais de confusion avec la forme de début. Il a été vu (ci-dessus) que les formes bulbaires présentaient un délai diagnostique plus court. Or, il a également été observé que ces formes bulbaires étaient plus représentées chez les femmes et les personnes âgées. Ainsi, si on retrouve un délai plus court chez les femmes et les

personnes âgées, il devient difficile de déterminer quelle est l'influence de l'âge et du sexe (indépendamment de la forme de début). D'ailleurs, les études sont contradictoires à ce sujet : l'étude de *Panganoni et al. 2015* (114) évoque un délai plus long chez les personnes âgées de plus de 60 ans, tandis que celle de *Calvo et al. 2016* (20) pense que plus l'âge avance, plus le délai diagnostique est court.

- Il est difficile de comparer les délais selon les départements de résidence, considérant la limite des tests statistiques (du fait du faible nombre de patients résidant dans certains départements). Pour la Gironde et les Landes (qui sont les départements les plus représentés dans notre étude), il n'apparaît pas de différence statistiquement significative entre leurs délais respectifs et celui de l'ensemble de la population de l'étude (respectivement : $p = 0.25$ et $p = 0.43$). Les médianes de ces deux départements sont donc en harmonie avec le reste de l'étude.

Certaines études ont également précisé que le délai diagnostique global était influencé par d'autres facteurs. Il a notamment été constaté que ce délai était plus long si :

- Le diagnostic initial est erroné : on peut alors retrouver plus de 50% d'erreurs diagnostiques initiales (80), avec plus d'erreurs diagnostiques en ville qu'en campagne (103)
- Un médecin non neurologue est vu en premier (100)
- La survie du patient est plus longue (120)
- Il s'agit d'une forme sporadique (114)
- Une intervention chirurgicale est programmée en réponse aux premiers symptômes (109)
- La prise en charge est uniquement réalisée dans un réseau public, sans intervention du secteur privé (104)

Au total, comme le prévoyait notre hypothèse de départ, le délai diagnostique global est long et peut avoir des répercussions directes sur la prise en charge du patient (et de sa famille). Ce délai est même plus long que celui retrouvé dans les différentes études, car il prend en compte la durée totale entre le début des symptômes et la réelle prise en charge du patient, donc le moment où il bascule du « stade diagnostique » au « stade thérapeutique ». Plusieurs facteurs modifient ce délai : l'étude des délais intermédiaires nous permet de proposer des pistes quant à sa réduction.

IV.2.b) Délai de plainte

En France, le système de parcours de soins fait que le médecin généraliste doit être consulté en premier, avant tout spécialiste. Ce n'est pas le cas pour certains pays. Concernant la SLA, on peut ainsi retrouver une consultation initiale chez le médecin généraliste dans seulement 47% des cas en Amérique du Sud (121) ou 68% dans d'autres pays d'Europe (n'incluant pas la France) (122). L'étude française retrouve, quant à elle, une consultation initiale chez le médecin généraliste dans 83 % des cas (18) ; de même, une récente étude irlandaise se rapproche plus de notre échantillon, avec 91% de premiers contacts chez le généraliste (101).

Dans notre étude, en cas d'apparition d'un symptôme de la maladie, il se passe entre deux et trois mois avant que le patient n'en réfère à son médecin généraliste. Ce sont des symptômes qui n'inquiètent pas immédiatement, mais qui peuvent assez rapidement devenir préoccupants. Ils apparaissent souvent aspécifiques pour le patient. Par rapport aux données de la littérature (*Tableau 5*), les patients aquitains se retrouvent dans la « fourchette basse », certaines études retrouvant un délai de plainte plus long (pouvant aller jusqu'à 6 mois de moyenne au Japon) (102). Le délai de plainte de notre échantillon est plus bas que celui de l'étude effectuée en Limousin (18). Notre échantillon serait donc constitué de patients plutôt proches de leurs médecins traitants, ayant tendance à les consulter assez rapidement. Le délai de plainte est invariablement le même ($p = 0.15$), qu'il s'agisse d'un début bulbaire ou d'un début spinal (même si quelques patients ont eu plus tendance à attendre en cas de début spinal).

Facteurs pouvant modifier le délai de plainte (appuyés par des exemples de l'étude)

- La maladie est probablement encore assez mal connue de la population générale : certains patients tardent encore trop avant de consulter. On peut d'abord citer le cas d'un patient ayant présenté des troubles de déglutition, de l'élocution et de la respiration (associés à des crampes des membres supérieurs) durant 8 mois : il a attendu tout ce temps avant de finalement se plaindre... aux Urgences, ceci uniquement après avoir vu un spot télévisé traitant des symptômes de l'accident vasculaire cérébral (AVC) ! Un autre patient avait des troubles de la marche avec un authentique déficit moteur d'un membre inférieur ; il n'a pas consulté initialement et s'est finalement décidé à consulter le médecin traitant de sa fille (radiologue) sur conseils de cette dernière : la consultation a eu lieu 2 ans après que ce patient n'ait commencé à utiliser une canne pour marcher. Enfin, un troisième patient de notre échantillon est resté 7 mois avec un déficit du membre supérieur (apparu peu après un choc traumatique),

sans consulter personne : il pensait à une conséquence du traumatisme initial et ne s'est donc pas inquiété, ceci alors-même que son propre père était déjà décédé d'une SLA.

La sensibilisation de la population générale à diverses maladies (au travers de certaines campagnes médiatiques) incite les personnes à consulter d'elles-mêmes très rapidement en cas de survenue de certains symptômes (souvent « bruyants »), comme dans des affections aiguës tel l'accident vasculaire cérébral (AVC) et l'infarctus du myocarde, ou certaines affections chroniques (les pathologies cancéreuses notamment). La prévention est un des domaines clé de la médecine générale, la sensibilisation à certaines maladies restant capitale. A ce titre et dans une optique de globalisation, une nouvelle entité « Santé Publique France » vient d'être créée (123) : elle inclut notamment l'ancien INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé). Les symptômes de la SLA sont quant à eux plus insidieux et méconnus (malgré quelques tentatives de médiatisation sur le sujet). Une sensibilisation du grand public sur la SLA semblerait donc opportune ; toutefois, considérant la rareté de cette pathologie et son évolution fatale, on peut comprendre aussi l'absence de volonté des autorités d'envisager des campagnes de médiatisation pour cette maladie (qui rajouterait probablement des angoisses inutiles dans l'opinion publique). Pour autant, une campagne ciblant certains symptômes (spinaux ou bulbaires) dans le cadre du dépistage des « maladies neurologiques » (ce qui permet d'éviter de citer précisément le nom de la maladie), en stipulant que de tels symptômes doivent inciter « à en parler à son médecin traitant », pourrait s'avérer utile.

- Il est parfois arrivé que le médecin généraliste examine le patient dans cet intervalle, sans pour autant décrire le symptôme pourtant déjà présent, le médecin indiquant alors au moment du recueil de données : « il ne m'en a pas parlé ». Il peut effectivement s'avérer difficile pour un médecin généraliste d'évoquer tous les symptômes au cours d'un interrogatoire. Il lui est cependant possible de prendre le temps d'examiner son patient de façon systématique, avec un examen neurologique même assez simple : une amyotrophie ou une fasciculation se recherche et se trouve aisément, à condition que les patients soient entièrement déshabillés.

- Une autre explication a pu être apportée par une précédente étude où des personnels soignants (entourant le patient avant le diagnostic) ont été interrogés *a posteriori* : ils se rappelaient alors bien des symptômes qui pouvaient évoluer depuis longtemps, mais, souvent, ces symptômes étaient reliés (de manière erronée) à d'autres pathologies, (le personnel paramédical ne conseillant alors pas le patient à consulter un médecin rapidement) ; le patient restait alors bloqué dans une anxiété réactionnelle, sans recevoir de conseil de ses proches (124).

Ainsi, le délai de plainte représente 16% du temps total de délai diagnostique. Ce délai est dit « patient-dépendant ». Les patients de la région Aquitaine n'attendent pas plus de temps, voire consultent même un peu plus rapidement que la moyenne. Cependant, il semblerait que ce délai puisse être raccourci de plusieurs manières, notamment grâce à de meilleures campagnes de préventions et de sensibilisations auprès du grand public, ainsi probablement que d'une plus grande implication des médecins généralistes (dans l'interrogatoire et l'examen clinique), du personnel paramédical et de l'entourage du patient (dans l'encouragement à la consultation).

IV.2.c) Délai de consultation spécialisée

Plus de 6 mois s'écoulent en moyenne entre la survenue d'un symptôme décrit par un médecin et l'avis neurologique spécialisé. Ce délai reste dans la moyenne des autres études présentées dans le *Tableau 5*. Le neurologue n'est pas sollicité plus rapidement, qu'il s'agisse d'une forme à début spinal ou à début bulbaire ($p = 0.45$). Cette information s'est vérifiée dans une récente étude irlandaise (101).

Stratégies d'investigations du médecin généraliste :

Dans un tiers des cas, le patient rentre à domicile sans examen complémentaire. Des traitements symptomatiques sont proposés, certains sont arrêtés (comme l'arrêt des statines, à juste titre, devant des crampes). Ceci apparaît en accord avec la précédente étude française, dans laquelle était constatée une absence d'exams proposés lors de la première consultation dans 42% des cas (18). Globalement, lorsque le médecin généraliste renvoie le patient au domicile, c'est que les symptômes sont très récents (évoluant depuis approximativement 1 mois), alors même que les symptômes évoluent depuis plus longtemps (4 mois en moyenne ; $p = 0.001$) si le médecin adresse directement son patient à un neurologue. Le médecin généraliste est donc sensible à l'évolution de la pathologie et sollicite un avis spécialisé plus directement si le patient se plaint depuis plus longtemps.

Lorsque les patients sont renvoyés à domicile sans examen complémentaire, ils attendent ensuite plus de 10 mois (en moyenne) avant de consulter un neurologue. En revanche, lorsqu'ils sont renvoyés à domicile, mais avec une prévision d'exams complémentaires (soit 20% des cas) : le délai pour voir un neurologue devient significativement plus court, puisque divisé par deux ($p = 0.01$). Il y a donc un gain de temps généré par la demande d'exams complémentaires par le médecin généraliste. Dès lors, on peut penser que le médecin généraliste est dans une stratégie d'investigations et que, en cas d'exams paracliniques peu ou non

contributifs, le patient est rapidement orienté vers un médecin spécialiste. Dans l'étude menée à Limoges, *Torny et al.* parlent de la « loi du tout ou rien » qui correspondrait soit à une attitude attentiste, soit à une prescription large d'examens. Cette même étude suppose que les examens complémentaires arrivent plus rapidement si le début est bulbaire (18).

Relations médecin généraliste/neurologue

Le médecin généraliste adresse son patient directement au neurologue seulement 1 fois sur 5 (20%). C'est un taux plus faible que dans les autres études ; par exemple, un ENMG est demandé en première intention dans 29.8% des cas dans la région Limousin (18), et dans 28% des cas en Irlande (101). Les médecins généralistes de notre région auraient-ils tendance à « garder » un peu plus leurs patients avant de « passer la main » au spécialiste ? Le délai diagnostique n'en reste pas modifié pour autant. Ainsi, s'ils décident d'adresser directement leurs patients au spécialiste, le délai de consultation spécialisé passe alors à 0.7 mois. Cela signifie que, lorsque le médecin généraliste le décide, le patient peut être vu par un neurologue dans les 3 semaines suivantes (en moyenne). Il n'y a donc pas de retard dans la prise de rendez-vous chez le neurologue. Dans notre étude, un seul patient s'est retrouvé avec un rendez-vous tardif : dans ce cas, ni le médecin généraliste, ni le patient n'avaient cherché à avancer le rendez-vous chez le neurologue. L'argument d'un délai d'attente important avant d'obtenir une consultation chez le neurologue (qui retarderait d'autant le diagnostic) n'est donc pas recevable. D'ailleurs, certains « créneaux d'urgence » existent et un neurologue peut se rendre disponible si ceci est demandé avec insistance par un collègue médecin généraliste (à ce titre, un des patients a même bénéficié d'un rendez-vous chez un neurologue la journée-même!). Une autre étude retrouve un délai médian de rendez-vous à 1.3 mois (111).

Facteurs allongeant le délai de consultation spécialisée (appuyés par des exemples de l'étude)

Les allers-retours organisés entre divers médecins sont chronophages, le patient risquant d'être adressé vers un « spécialiste inapproprié ». Certaines études montrent une moyenne de 3 ou 4 médecins différents consultés avant que ne soit posé un diagnostic de SLA (101,114). Les patients sont reçus par des ORL, orthophonistes, gastro-entérologues, chirurgiens, médecins rééducateurs, algologues ou autres professionnels de santé, avant que l'un des spécialistes ne finisse par évoquer une étiologie neurologique et adresse alors le patient vers un neurologue (avec plus ou moins de retard). Dans notre échantillon, une patiente a été adressée à un médecin ORL devant des troubles de la déglutition ; celui-ci suspecta un reflux gastro-œsophagien et adressa la patiente à un collègue gastro-entérologue ; dans l'intervalle, elle consulta aux

Urgences pour une toux (elle en ressortit avec un traitement symptomatique) ; ce n'est que quelques mois plus tard qu'elle consulta un neurologue qui posa le diagnostic de SLA. Malgré tout, le médecin généraliste reste bien obligé d'éliminer les diagnostics différentiels, en passant au besoin par l'aide d'autres médecins spécialistes. Une origine neurologique des symptômes est néanmoins trop rarement évoquée d'emblée. Pourtant, le rôle d' « aiguilleur » et de « coordinateur » du médecin généraliste devrait permettre de limiter ces errances diagnostiques. Les autres professionnels de santé ont aussi leur part de responsabilité dans l'allongement du délai diagnostique (ne se concentrant trop souvent que sur leur centre d'intérêt et de compétence) : une amélioration est vraisemblablement possible en ce sens.

- De la même manière que pour les patients, il existe probablement une certaine part de méconnaissance des symptômes de la maladie (voire même de la maladie elle-même) chez les médecins généralistes (les études sur ce domaine ont été citées ci-dessus, dans le paragraphe concernant l'allongement du délai total). Concernant notre échantillon, après discussion avec une consœur médecin généraliste lors du recueil de données, celle-ci a reconnu ne pas avoir pris en considération les crampes de son patient pendant 1 an ; de même, à l'apparition de la dysphonie, elle évoqua d'abord une cause ORL ; ce n'est qu'à l'apparition des fasciculations qu'elle pensa à une origine neurologique. Dans ce cas précis, une considération globale des symptômes du patient (plutôt qu'une prise en charge purement symptomatique) aurait probablement pu être à l'origine d'un gain de temps. Un autre exemple est celui d'une patiente ayant présenté une tétraparésie (étiquetée « AVC ») apparue au décours d'une ovariectomie ; six mois plus tard, lors d'une hospitalisation pour bilan étiologique, une « médicalisation abusive » fut évoquée : une prise en charge psychiatrique a donc été suggérée ; c'est lors d'une pneumopathie d'inhalation que le médecin traitant s'est aperçu que l'AVC n'avait jamais été documenté et que la patiente n'avait finalement jamais vu de neurologue. Dans ce dernier cas, il s'est passé 1 an entre l'apparition de l'apparition des premiers symptômes et l'évaluation neurologique. A la décharge des médecins généralistes, il peut parfois arriver que les patients refusent aussi les prises en charge proposées. Par exemple, une patiente a refusé une consultation chez un neurologue durant 20 mois, malgré l'insistance de son médecin traitant. A ce titre, une proposition d'aide au diagnostic permettant une meilleure connaissance de la maladie sera détaillée par la suite.

- Le diagnostic de SLA peut également être suspecté sans véritable prise en compte par le corps médical. Tenons pour exemple celui d'une orthophoniste qui évoqua ce diagnostic pendant 5

mois avant d'être entendue. Ce patient consulta finalement un neurologue, mais 3 mois supplémentaires furent nécessaires pour que le diagnostic soit officiellement confirmé. Un autre patient à lui-même suggéré à son généraliste qu'il pouvait avoir une SLA après avoir lu un article consacré à ce sujet dans la salle d'attente de ce même médecin ; devant un déficit du membre supérieur, son médecin traitant (qui le suivait pour un diabète, en alternance avec un diabétologue hospitalier) lui conseilla de « voir cela avec l'hôpital », raison pour laquelle il consulta son diabétologue 5 mois plus tard : il présentait alors une tétraparésie, des troubles de la marche et une amyotrophie des membres supérieurs (apparus dans l'intervalle) ; le patient fut adressé à un médecin rééducateur qui, devant l'apparition d'une dysphonie, suspecta le diagnostic de SLA et l'adressa au Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux ; au total, 10 mois se sont écoulés entre la lecture de l'article médical par le patient et le premier ENMG, examen primordial au diagnostic de SLA ; le diagnostic formel fut dès lors posé rapidement. Afin de diminuer le délai diagnostique, l'écoute et la prise en considération des avis de chacun des intervenants semble ici nécessaire.

- Enfin, certaines orientations sont « forcées par le destin ». Certains intervenants (suivant le patient pour toute autre chose qu'un problème neurologique) peuvent néanmoins parfois être amenés à suggérer une consultation chez un neurologue. Ce fut le cas, par exemple, d'un des patients qui consulta un médecin du travail pour une visite de routine ; devant des troubles de la marche évoluant depuis 3 ans, un rendez-vous chez le neurologue fut demandé. D'autres patients ont pris rendez-vous eux-mêmes chez un neurologue ou ont été victimes de décompensation de la maladie (les amenant aux Urgences), aboutissant finalement (contre toute attente) à un diagnostic de SLA.

Au final, le « délai de consultation spécialisée » apparaît donc en partie « médecin généraliste-dépendant » : ce temps représente 38% du délai diagnostique total. Le médecin généraliste est sensible à la durée d'évolution des symptômes quand le patient se présente à lui ; le délai diagnostique sera raccourci s'il se place dans une stratégie investigatrice. Cependant, la fréquence d'envoi vers le neurologue dès la première consultation reste trop faible, d'autant plus que les consultations neurologiques sont rapidement accessibles (si nécessaire). Outre une bonne connaissance de la maladie, le médecin généraliste doit coordonner le parcours de soin menant le patient au neurologue. En parallèle, les médecins spécialistes se doivent également d'évoquer une cause neurologique aux symptômes qui leurs sont présentés.

Toutefois, ces conclusions sont évidemment à modérer dès lors où l'étude a été menée *a posteriori*, avec un diagnostic déjà posé. Par définition, la SLA est une pathologie neurodégénérative dans laquelle les symptômes apparaissent progressivement (souvent les uns après les autres). Ces 6 mois de délai avant l'obtention d'une « consultation spécialisée » sont également dépendants de l'évolution naturelle de la pathologie, indépendamment de tout intervenant. L'étude de l'apparition des différents symptômes (ci-dessous) permettra d'apporter des précisions.

IV.2.d) Délai d'examen adapté

Une fois un neurologue sollicité, l'accès à l'ENMG s'avère très rapide. Plus de la moitié des patients en bénéficient d'ailleurs le jour-même de la première consultation neurologique ; les trois quarts des patients l'ont dans le mois suivant cette consultation. La description de ce « délai d'examen adapté » n'a pas été précisément abordée dans la littérature médicale. Il peut arriver que le neurologue perde aussi du temps dans cette étape. Par exemple, un patient ayant eu une paraparésie spastique et des fasciculations des membres inférieurs a bénéficié d'un suivi neurologique (et même d'une corticothérapie) pendant 2 ans, sans jamais que ce neurologue n'ait proposé la réalisation d'un ENMG. Ce type de situation extrême reste fort heureusement exceptionnel. Un seul patient a bénéficié d'un ENMG réalisé par un rhumatologue, les autres ayant tous été réalisés par des neurologues. Au final, le « délai d'examen adapté » était significativement le même pour les formes à début bulbaire et celles à début spinal. ($p = 0.45$)

Ce temps « neurologue-dépendant » ne représente que 7% du temps total du diagnostic. Excepté quelques rares cas isolés de neurologues ne réalisant pas l'ENMG rapidement, il semble bien difficile de raccourcir ce délai.

IV.2.e) Délai de confirmation diagnostique

L'ENMG étant l'examen de référence dans le diagnostic de SLA (en tous cas pour confirmer l'atteinte du motoneurone périphérique), on peut penser que le patient est vraiment dans le circuit diagnostique une fois que cet ENMG est réalisé, qu'il soit ou non en faveur du diagnostic de SLA. A partir de cette étape, la confirmation du diagnostic de SLA paraît indépendante des divers intervenants ; certaines études utilisent même la notion d' « incompressibilité » du délai (112) due à l'évolution naturelle de la pathologie. Dans notre étude, cette étape dure environ 6

mois supplémentaires, ce qui se situe dans les mêmes ordres de grandeur que celles des études présentées dans le *Tableau 5*.

La dernière étape intermédiaire (avant le diagnostic) décrite dans les précédentes études correspond à la consultation neurologique. Les différentes « sous-étapes » comprenant les ENMG (plus ou moins en faveur) et la suspicion diagnostique ne sont pas décrites. Nous avons choisi de décomposer ce « délai de confirmation diagnostique » en trois étapes successives, (*Figure 7*) :

- La première étape correspond au « délai de suspicion ». Souvent, dans notre étude, l'ENMG était réalisé avant-même la suspicion diagnostique (devant des symptômes aspécifiques). L'ENMG est alors une aide au diagnostic, la pathologie étant secondairement évoquée (suite à une évolution ou l'apparition de symptômes). Le neurologue se doit alors d'être réactif afin de savoir évoquer la SLA devant le tableau clinique observé.

- Une fois le premier ENMG réalisé et la maladie suspectée, on peut être amené à attendre plusieurs mois avant que des arguments (cliniques et/ou électrophysiologiques) ne confirment la suspicion diagnostique. Cependant, dans plus de la moitié des cas, un seul ENMG suffit à évoquer le diagnostic de SLA. C'est la période de « développement de la maladie ». Cette étape est en partie prise en compte dans des études antérieures, mais incomplètement. A partir du moment où la pathologie est suspectée, elle peut être considérée comme « probable » ou « certaine » à condition qu'elle remplisse tous les critères cliniques (même en l'absence d'ENMG en faveur) : la maladie sera alors considérée comme « diagnostiquée » selon les critères des précédentes études. Dans notre étude, ce délai est d'une durée de moins de 3 mois. Alors qu'il s'agit du seul délai paraissant totalement incompressible (car complètement dépendant de l'évolution naturelle de la pathologie) dans le chemin diagnostique de la SLA, il convient de préciser que les neurologues doivent réaliser un suivi régulier, avec des ENMG successifs et appliqués (l'ENMG étant un examen particulièrement opérateur-dépendant).

- Enfin, parfois, même si l'ENMG et l'examen clinique sont en faveur, il reste primordial de s'assurer que tous les diagnostics différentiels curables ont bien été éliminés, l'annoncer au patient, puis enfin initier le traitement adapté. On peut aussi demander un avis spécialisé au Centre de référence SLA (ou ailleurs). Là-encore, ce

délai n'est pas inclus dans les études antérieures ; il ne représente toutefois que 1 mois supplémentaire dans notre étude.

Parfois, devant l'envie de « traiter au plus vite le patient », la prescription de Riluzole est anticipée avant-même l'annonce du diagnostic de SLA, ce qui ne paraît pas recommandé (le diagnostic étant clairement indiqué sur la notice du médicament !). On pourrait ainsi imaginer une instauration du traitement dès l'obtention d'un ENMG en faveur du diagnostic de SLA, raccourcissant ainsi le délai diagnostique, sous réserve que la maladie ait alors été clairement annoncée et expliquée au patient. Néanmoins, ceci risquerait d'entraîner des problèmes éthiques, avec la mise en place d'un traitement sans pouvoir apporter de réelle justification au patient. Une étude préconise ainsi une vision attentiste permettant de réaliser tous les examens complémentaires nécessaires avant la mise en place du traitement (125) ; une autre propose du Riluzole préventif dans les SLA familiales, avant même que les premières manifestations cliniques n'apparaissent (126). Ceci risquerait également d'engendrer un trop grand nombre de faux-positifs, avec les dommages que l'on peut imaginer (notamment psychologiques) pour le patient.

C'est grâce au calcul de ce délai entre le 1^{er} ENMG et le diagnostic final que l'on peut confirmer que la forme bulbaire de SLA est de diagnostic plus rapide que la forme spinale. Alors que le « délai de mise dans le circuit SLA » est n'est pas différent entre les deux formes ($p = 0.41$), la part attribuée au développement de la maladie est bien plus courte pour la forme bulbaire ($p = 0.0006$). Le « délai de suspicion diagnostique » est même négatif ($p = 0.01$) en cas de forme à début bulbaire, indiquant clairement que ce diagnostic est bien plus rapidement évoquée en cas de signes bulbaires. Ceci pourrait renforcer l'argument d'une méconnaissance des symptômes de la SLA. Si des signes bulbaires la font évoquer assez facilement, les signes spinaux font évoquer d'autres diagnostics en premier lieu. Cette notion est d'ailleurs appuyée par le résultat d'une étude antérieure (120). Une sensibilisation des professionnels de santé sur ce sujet semble donc impérative.

Au total, ce « délai de confirmation diagnostique » (« maladie-dépendant ») paraît globalement incompressible, sauf dans certains cas isolés (dès la suspicion de la maladie, les neurologues devraient avoir l'ENMG quasiment « automatique »). Ce délai représente également 38% du délai global, soit exactement la même proportion que celle passée par le médecin généraliste avant de solliciter un avis auprès d'un neurologue.

Afin de conclure la description de ces délais intermédiaires, et comme l'illustre la *Figure 2*, plus de la moitié du temps passé au diagnostic est consacrée à la mise dans le circuit spécialisé du patient (avant la consultation chez le neurologue). En moyenne, le patient voit ses symptômes évoluer pendant un trimestre avant de se plaindre ; puis, il patiente 6 mois supplémentaires avant de consulter un neurologue : il a alors rapidement un ENMG, mais doit attendre 6 mois supplémentaires avant de voir sa pathologie officiellement confirmée. Que ce soit par le patient, le médecin généraliste, le neurologue ou les divers autres spécialistes, le « délai avant la mise en place dans le circuit » semble pouvoir être raccourci à chaque étape (certains facteurs paraissant modifiables et améliorables) ; la période coordonnée par le médecin généraliste paraît celle pour laquelle le plus d'améliorations seraient envisageables. Alors que chaque étape semblait dépendre chacune d'une seule variable (patient, médecin généraliste, neurologue ou évolution naturelle de la maladie), on note que ces différents intervenants jouent finalement un rôle dans plusieurs étapes. La maladie est d'évolution rapidement progressive (sur 3-5 ans) mais nécessite certaines variables incompressibles avant de s'exprimer de manière certaine.

IV.2.f) Délai du Centre SLA

Une étude irlandaise retrouve exactement les mêmes résultats que les nôtres, à savoir une moyenne de 17.4 mois et une médiane de 12.5 mois avant le premier contact avec un centre de référence SLA (101). D'après cette étude irlandaise, outre tous les intérêts (sus-cités) à un raccourcissement de ce délai, une diminution des coûts seraient également non négligeable en cas d'accès accéléré aux Centres de référence SLA. Dans notre étude, les moyennes et médianes entre les premiers symptômes et le diagnostic sont similaires à celles entre les premiers symptômes et la première consultation au Centre de référence SLA. Le Centre de référence SLA est donc surtout sollicité en « per diagnostic » : soit juste avant (pour le confirmer), soit juste après (pour organiser la suite de la prise en charge). Plus de 70% des patients y sont vus (pour la première fois) entre les 4 mois précédant et les 4 mois suivant le diagnostic, ce qui renforce l'idée d'expertise du Centre de référence (sa sollicitation intervenant au moment du tournant de la pathologie) (*Figures 8 et 8bis*).

La majorité des patients de la région est donc diagnostiquée (diagnostic confirmé) au Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux. Lorsqu'ils sont faits sur place, la moitié des diagnostics se font dans la première semaine : ce sont des confirmations diagnostiques très rapides, la

plupart se faisant même dans les 3 jours suivants l'admission en hospitalisation, le temps de confirmer avec un ENMG (voire des PEM) et de refaire un point sur l'évolution clinique (et l'atteinte respiratoire ou de déglutition éventuelle). Une consultation dédiée est alors rapidement organisée et le traitement mis en place dans la foulée. La plupart des autres diagnostics se font dans les 4 premiers mois, le temps d'avoir un ou plusieurs ENMG de confirmation en cas de doute. Au final, à cette étape, seuls 4 patients ont attendu plus de 1 an pour voir le diagnostic de SLA se confirmer. Si le Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux semble organiser une prise en charge diagnostique très rapide pour la majorité de ses patients, il serait intéressant d'analyser les quelques patients ayant attendu plusieurs mois après leur premier contact avec le Centre de référence pour bénéficier d'un diagnostic. Ces délais diagnostiques allongés seraient-ils en relation avec une pathologie lentement évolutive nécessitant diverses vérifications (ce qui est probable) ? Le délai diagnostic général du centre pourrait-il être raccourci, et de quelle(s) manière(s) ?

Le Centre de référence SLA a également un rôle d'organisation de la prise en charge, bien évidemment aussi de coordination. Les patients y sont alors suivis une fois que le diagnostic est formellement posé. Un quart de tous les patients de l'échantillon ont ainsi consulté le Centre de référence SLA (pour la première fois) moins de 4 mois après leur annonce diagnostique.

IV.3) FREQUENCE ET DELAI D'APPARITION DES SYMPTOMES

L'évolution, représentée par le *Tableau 4* et les *Figures 9* et *10*, apparaît très différente selon les symptômes et les étapes :

Description des premiers symptômes, en tout début de pathologie

Les troubles de l'élocution et les déficits des membres sont bien plus présents que les autres symptômes. Les douleurs/crampes/raideurs des membres représentent le second groupe de symptômes les plus fréquents à ce moment-là : ces symptômes peuvent alors être considérés comme « alerteurs » pour le patient ; ce sont ceux dont ils se souviennent et qui les marquent. Dans ce cas, peut-être que les autres symptômes (décrits moins d'une fois sur 10) étaient également présents dès le début, mais que le patient ne s'en est alors pas rendu compte.

Concernant les troubles bulbaires, dans deux études antérieures, les troubles de l'élocution étaient retrouvés chez 26% à 27% des patients dès le début de la symptomatologie (18,105). Ces proportions se révèlent proches de celles retrouvées dans notre étude (32%). Les troubles

de la respiration et de la déglutition sont, par contre, plus fréquemment retrouvés dès le début dans notre étude, laissant supposer que nos patients y sont plus sensibles (respectivement 7% et 13%) ; ils ne sont retrouvés que entre 3 et 5% dans les études antérieures (18,105). Les troubles salivaires sont peu significatifs en début de pathologie.

Concernant les atteintes des membres, elles sont souvent généralisées, par « atteinte du membre supérieur » ou « atteinte du membre inférieurs », ou encore « fasciculations » dans les autres études (120). Nous avons choisi de détailler ces symptômes en précisant le niveau (supérieur ou inférieur) et le type d'atteinte (déficit, fasciculations, amyotrophie, douleurs, crampes). Ceci multiplie les résultats, mais permet de mieux différencier les diverses atteintes. Toutefois, les fréquences cumulées de notre étude approchent les résultats retrouvés dans les travaux passés (72% de déficit des membres, 19% de crampes, 18 % de fasciculations) (120).

Description et évolution des symptômes par rapport aux diverses consultations intermédiaires (médecin généraliste et neurologue)

Au moment de la consultation chez le médecin généraliste, la fréquence de ces symptômes n'est que relativement peu augmentée. Ceci signifie que le tableau clinique initial reste stable jusqu'à cette première consultation, sans nouveau symptôme dans l'intervalle. On pourrait aussi interpréter ceci comme le fait que le médecin généraliste ne trouve ou ne recherche pas de symptômes supplémentaires par rapport à ce que décrit le patient à ce moment précis. En fait, seuls le déficit moteur des membres inférieurs et les douleurs/crampes/raideur des membres supérieurs voient leur fréquence modérément augmenter (de plus de 5%). La description précise des symptômes retrouvés au moment de la première consultation chez le médecin généraliste n'a pas été retrouvée dans la littérature médicale, renforçant ainsi l'originalité de notre étude.

En revanche, lors de la consultation chez le neurologue, la fréquence des symptômes augmente bien plus, avec un différentiel de plus de 10% par rapport à la consultation chez le médecin généraliste pour les troubles de la déglutition, les troubles de la respiration, les troubles de l'élocution, le déficit moteur des membres, les fasciculations (linguales et des membres) et l'amyotrophie du membre supérieur ; le membre supérieur représente alors le site où les changements s'expriment nettement plus, avec une augmentation aux alentours de 20% (voire plus) concernant les fasciculations, l'amyotrophie et le déficit moteur. De même, à ce stade, les troubles de la déglutition ont alors eu une belle progression. L'évolution de la pathologie semble donc bien plus importante à ce stade précis. Il est donc probable qu'une surveillance plus rapprochée du patient pourrait permettre une description plus rapide des symptômes. On pourrait aussi être amené à penser que, le neurologue réalisant un examen clinique plus précis,

certains symptômes sont alors observés, notamment aux membres supérieurs (probablement pas assez pris en compte au départ de la maladie). Aucune étude portant sur la description de l'évolution des symptômes dans les étapes intermédiaires du parcours de soin des patients SLA n'a été retrouvé dans la littérature médicale. La notion d'une « hypersensibilisation des neurologues » à ces symptômes a par contre déjà été suggérée (112).

Description des symptômes au moment du diagnostic

Au moment du diagnostic, les données de la littérature médicale rapportent entre 56% (105), et 78% (120) d'atteinte bulbaire. Ce chiffre était un peu plus bas dans notre étude, mais nos résultats étaient discriminés en fonction du type d'atteinte bulbaire (élocution, déglutition, respiration, salivation).

Concernant les atteintes des membres supérieurs et inférieurs, une étude retrouve une atteinte entre 66 et 68% respectivement (120), contre 85 et 89% respectivement pour une seconde étude (105). Nos résultats (concernant uniquement le déficit moteur ; les autres atteintes cumulées, type crampes, majoreraient ce taux) sont compris dans cette tranche.

Enfin, seulement 15% des atteintes motrices axiales (tronc) sont habituellement rapportées au moment du diagnostic (120). Les auteurs justifient ce faible taux par l'utilisation limitée des ENMG dans ces régions. Dans notre étude, nous notons 22% d'atteinte motrice axiale du tronc (concernant uniquement les fasciculations) : ceci peut suggérer que la réalisation d'un ENMG de cette zone est plus fréquemment réalisée. L'implication du centre SLA du CHU de Bordeaux peut alors être pointée, de par les fréquents examens cliniques et électriques retrouvées.

Concernant leur caractère évolutif, tous les symptômes voient leur fréquence augmenter entre la consultation chez le neurologue et la confirmation du diagnostic (bien plus fortement que dans les précédentes étapes). C'est le reflet de l'évolution franche de la maladie durant cette période. L'augmentation des fasciculations (langue ou membres) devient ici caractéristique, autour des 25% (représentant même quasiment 40% pour les fasciculations des membres inférieurs). Les troubles de la respiration, le signe de Hoffmann et l'amyotrophie du membre supérieur voient également une importante recrudescence pendant cette période, autour des 30% environ. Ces symptômes (notamment les fasciculations) pourraient donc représenter le « déclic » accélérant le chemin vers le diagnostic de la maladie. Elles pourraient en fait être présentes dès le début des symptômes.

Description des symptômes finaux, à la fin de l'évolution de la pathologie

Les symptômes continuent d'apparaître après l'établissement du diagnostic, notamment les signes bulbaires. C'est ainsi qu'il est plus difficile de détecter les signes bulbaires dans la phase précoce de développement de la maladie, comme l'établit clairement une précédente étude. (120). Ils se manifestent logiquement souvent plus tard (dans la mesure où les formes à début spinal sont majoritaires pour devenir mixte par la suite). On obtient alors un tableau globalement représentatif des symptômes de la maladie. Certains de ces symptômes sont peu décrits et n'obtiennent pas une bonne fréquence générale ; mais, on peut considérer que cette fréquence est sous-estimée. En effet, une fois le diagnostic posé, étant plus intéressés par la prise en charge, il se peut que les médecins soient moins sensibles à l'apparition des nouveaux symptômes (et surtout à leur description dans les courriers médicaux). Ainsi, on retrouve, par exemple, seulement 14% des patients chez qui des douleurs/crampes/fasciculations du corps ont été décrites, ou encore 38% de patients pour qui une amyotrophie des membres inférieurs a été observée. On sait que ces symptômes sont tout de même bien plus présents chez les patients, notamment en fin de vie. De par l'importance de la masse musculaire de départ, il peut parfois être plus délicat de décrire une amyotrophie des membres inférieurs ; en revanche, l'atrophie des muscles interosseux des mains apparaît souvent bien plus flagrante. Ces symptômes peuvent aussi être également difficiles à décrire, surtout chez les personnes âgées (et notamment les atteintes motrices axiales). Enfin, comme décrit précédemment, l'ENMG est rarement utilisé pour rechercher des atteintes dans certaines régions, surtout en post-diagnostic (120).

Chronologie d'apparition des symptômes

La *Figure 11* représente un « portrait-robot évolutif » d'un patient atteint la SLA, représentant l'apparition de ses symptômes en fonction du temps. On peut noter que la majorité des symptômes ont leur médiane de survenue dans les 6 mois précédents le diagnostic. Comme il s'agit des dates les plus précoces décrites, il se pourrait que ces symptômes soient apparus encore plus tôt dans l'évolution de la maladie.

Une étude a ainsi déjà recensé les médianes de survenue des symptômes (112) : les troubles de la déglutition avaient une médiane d'apparition située dans le trimestre précédent le diagnostic, alors que les troubles de l'élocution apparaissaient entre 1 et 2 trimestres avant le diagnostic, ce qui est également le cas pour nos patients. Selon cette étude, les déficits des membres apparaissent également dans le trimestre précédent le diagnostic ; il semblerait qu'ils apparaissent plus tôt dans notre étude. Enfin, les troubles de la marche et de l'allure apparaissent

entre 2 et 3 trimestres avant ; ils ont été rapportés, mais non analysés dans notre étude, car jugés trop peu spécifiques.

En conclusion, cette répartition de l'apparition des symptômes en fonction du temps et du parcours de soin est caractéristique d'une pathologie neurodégénérative évolutive dans laquelle les symptômes apparaissent un par un, avant que l'ensemble ne forme le tableau final au grand complet (ou presque). Quelle que soit l'étape, la fréquence de ces symptômes s'avère donc globalement sous-estimée, puisqu'elle n'est basée que sur la description clinique. Les troubles de l'élocution et le déficit moteur des membres sont les plus précocement retrouvés, plus de 3 mois avant le diagnostic. Ils « alertent » donc le patient et le médecin généraliste, restant par la suite les plus fréquents jusqu'à la fin de l'évolution de la maladie. Les troubles de déglutition et de respiration apparaissent un peu plus tardivement, mais finissent par atteindre des fréquences très fortes. L'atteinte motrice du membre inférieur est plus décrite que celle du membre supérieur au début de la pathologie, mais le membre supérieur connaît une plus forte évolution ultérieure (pour devenir plus présent au diagnostic, puis par la suite). Enfin des symptômes « déclics » (tels que les fasciculations, troubles de la respiration, signe de Hoffmann ou amyotrophie) semblent être particulièrement importants durant la période juste avant l'annonce diagnostique.

IV.4) CLUSTER DE SYMPTOMES

En l'an 2000, une équipe proposa de mettre en évidence des « symptômes clés permettant une recherche rapide » de SLA. Cette proposition visait à aider les médecins généralistes, peu habitués à cette pathologie (ils voient en général moins de 5 patients SLA dans leurs carrières). Cette observation était basée sur la réussite des associations d'idées dans la détection rapide et clinique de certains cancers (par exemple : une hématurie indolore, un nævus évolutif, une dysphagie douloureuse). La présence de ces symptômes entraînait alors automatiquement des examens complémentaires ou une demande d'avis spécialisé (104). Mais ces symptômes clés n'ont pas été précisément identifiés.

Considérant la présence quasi constante de trois symptômes (troubles de l'élocution, déficit moteur des membres supérieurs et déficit moteur des membres inférieurs) au préalable de tout diagnostic de SLA (que cela soit dans le délai, la chronologie ou la fréquence d'apparition de ces symptômes : ils apparaissent tôt, en premier, et fréquemment), un cluster a été établi (*Figure*

15). Ainsi, le « duo » composé des troubles de l'élocution et d'un déficit moteur de membre (supérieur ou inférieur) apparaît très fréquent, puisque retrouvé dans la moitié des cas avant le diagnostic.

La différence entre le membre supérieur et inférieur a été évoquée plus haut : si le membre inférieur paraît atteint plus tôt, l'atteinte des membres supérieurs apparaît plus fréquente au moment du diagnostic. Deux hypothèses peuvent donc être évoquées : soit la SLA se développe effectivement en premier lieu sur le membre inférieur, soit l'atteinte du membre supérieur est plus insidieuse et ne se révèle que plus tardivement (ceci alors-même que cette atteinte serait présente dès le début de la maladie). En effet, un trouble de la marche peut se révéler plus « bruyamment » qu'un déficit musculaire au niveau d'un membre supérieur. Il apparaît donc que l'atteinte motrice du membre supérieur doit être plus prise en considération.

Il apparaît également que la dysarthrie est nosologiquement plus intéressante que la dysphagie. Elle est en effet plus fréquente dans notre étude, dès le début des symptômes. Une étude italienne retrouve même sept fois plus souvent de dysarthrie que de dysphagie en symptômes initiaux ; il est évoqué une vulnérabilité plus sélective des muscles linguaux par rapport à ceux utilisés pour la déglutition. De plus, selon cette même étude, les troubles de la déglutition seraient plus difficiles à détecter, surtout pour les personnes âgées (120).

Afin de juger de la spécificité de ces symptômes, il apparaît nécessaire d'étudier leur présence chez une population non atteinte de SLA. Ainsi, une étude rétrospective a comparé les symptômes des patients atteints de SLA (à condition qu'ils aient été décrits au cours des 8 trimestres précédant le futur diagnostic) et ces mêmes symptômes présentés par les patients non atteints (durant cette même période) : il y avait alors 15 fois plus de troubles de l'élocution chez les futurs développeurs de SLA que dans la population témoin. Le ratio était de 5.9 pour les faiblesses généralisées des membres, puis de 4 pour un trouble de la coordination et enfin de 3.9 pour une dysphagie. Parmi les autres symptômes retrouvés fréquemment chez ces malades, on retenait notamment des difficultés respiratoires (62%), des « malaises » et une fatigue (56%), des lombalgies (52%), des douleurs des membres (44%), des troubles de la marche (32%), des douleurs articulaires (31%) et un reflux gastro-œsophagien (31%). Mais, ces symptômes avaient une faible spécificité et un ratio inférieur à trois (112).

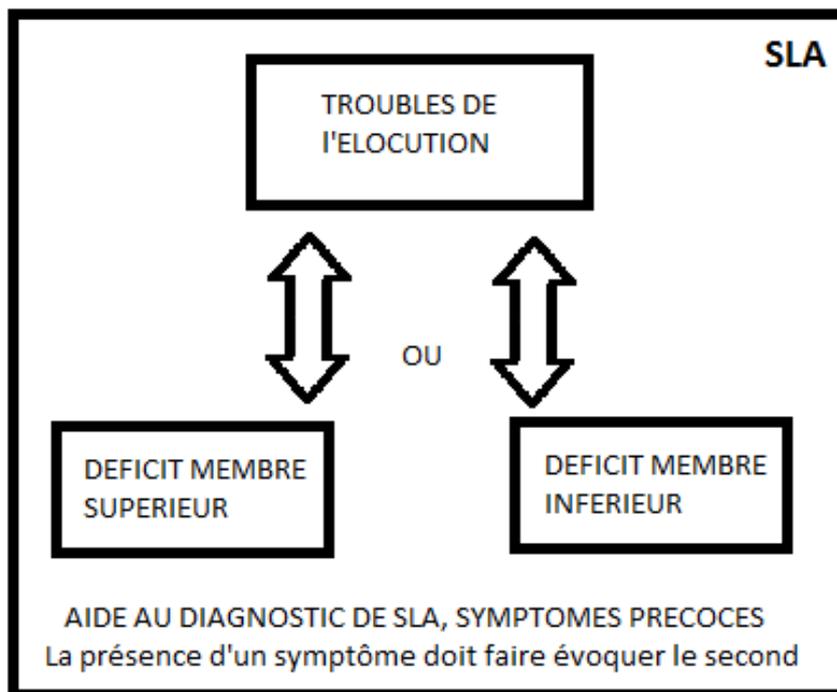


Figure 15 : Outil d'évocation diagnostique : schéma simplifié

Les signes cardinaux de la maladie étaient ainsi isolés. Ce cluster de symptômes (Figure 15) permettrait donc d'associer les signes bulbaires et les signes spinaux dans l'esprit des praticiens en face de tels patients. La présence d'un des symptômes du « duo » précédemment indiqué devrait donc entraîner systématiquement la recherche du second symptôme. Ainsi, chez un patient consultant pour un trouble de l'élocution, en plus de l'examen ORL classique, un testing moteur rapide au niveau des 4 membres ne prendrait pas beaucoup plus de temps (tout en pouvant s'avérer fort utile). A l'inverse un déficit moteur amyotrophiant devrait systématiquement faire rechercher une altération débutante de l'élocution (parfois subtile, comme une hypophonie ou une « voix rauque » au fil de la conversation) auprès du patient (et de son entourage).

En résumé, l'évocation de ce « duo », pourrait donc représenter un outil de base pour que les cliniciens (qu'ils soient généralistes ou spécialistes) puissent être amenés à évoquer le diagnostic de SLA à un stade précoce de la maladie. La SLA est une maladie rare, mal connue et finalement facilement « oubliée » de médecins (pas toujours « sensibilisés ») n'en rencontrant qu'occasionnellement. Afin de limiter un travail déjà fastidieux de formation continue (ou de mise à jour des connaissances), l'utilisation de ce simple « outil d'évocation diagnostique » (schéma simplifié) pourrait être diffusé à l'ensemble des médecins généralistes (voire d'autres professionnels de santé) à l'occasion d'une campagne de sensibilisation. En tous cas, l'impact pratique d'un tel outil mériterait certainement d'être étudié plus précisément.

IV.5) EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Même si les critères diagnostiques ne considèrent pas forcément l'ENMG comme indispensable, cet examen a quand même été réalisé systématiquement chez l'ensemble des patients de notre étude. L'ENMG est ainsi un prolongement de l'examen clinique : il permet de confirmer (par une preuve objective) la suspicion diagnostique basée sur la clinique. Les critères existants peuvent déterminer une SLA comme « certaine » sur des critères simplement cliniques. Mais, il serait difficilement audible de définir et d'annoncer une pathologie d'évolution fatale simplement en se référant à ces données cliniques. C'est une des raisons pour laquelle l'ENMG est systématiquement réalisé au CHU de Bordeaux. De plus, les résultats de l'ENMG ont été progressivement intégrés dans les critères diagnostics, permettant un raccourcissement du délai diagnostique (48). En revanche, bien que conseillés dans les recommandations internationales, les IRM et scanner (crâniens comme rachidiens) ne sont pas

systématiquement réalisés, alors même que ces examens radiologiques sont censés éliminer les diagnostics différentiels (54). Plus précise que le scanner (en particulier pour l'étude du système nerveux : encéphale et moelle épinière), l'IRM reste la plus souvent demandée dans notre étude.

L'ensemble des principaux examens paracliniques (ENMG, scanner médullaire, IRM cérébrale, et IRM médullaire) ont des médianes de survenue situées dans un délai de 1 mois après la consultation chez le neurologue ; seul le scanner cérébral est réalisé très légèrement avant cette consultation. Dans une précédente étude (112), ces examens intervenaient avec des valeurs médianes situées entre 2 et 3 mois avant le diagnostic, ce qui renvoie autour de la consultation chez le neurologue, voire un peu plus tard, comme dans notre travail. Ceci montre clairement que, hormis pour le scanner cérébral, le médecin généraliste ne perd pas de temps à demander des examens avant d'adresser le patient au neurologue (puisque ces examens sont le plus réalisés après cette consultation) : la perte de temps liée à la prise en charge par le médecin généraliste voit donc son origine ailleurs.

Les CPK sont fréquemment dosés, mais surtout au moment du diagnostic (dans le cadre du bilan systématique de SLA). Ils n'ont donc pas d'impact sur le cheminement du diagnostic dans cet échantillon. Le taux est un peu élevé par rapport au taux normal, ce qui est classiquement observé dans d'autres études (sans aucune spécificité diagnostique particulière démontrée) (44). En ce sens, une étude s'intéressant à l'influence du dosage des CPK (comme facteur diagnostique supplémentaire) sur le délai diagnostique de SLA pourrait être envisagée.

IV.6) DEVENIR, INFLUENCE DU DELAI SUR L'ESPERANCE DE VIE

Selon les études, l'espérance de vie des patients atteints de SLA est estimée entre 3 et 5 ans (20). Dans cette étude, elle était dans la moyenne basse, soit environ 3 ans à partir du début des symptômes. Toutefois, elle ne prenait pas en compte tous les patients restés vivants au moment de la clôture du recueil des données : la prise en compte de ces patients doit automatiquement faire monter cette moyenne (et ainsi s'approcher de la moyenne classiquement rapportée). La large dispersion d'espérance de vie autour de la moyenne (entre 9 mois et 9 ans chez les patients décédés) montre bien le caractère aléatoire de l'évolution de la pathologie, retrouvé également dans d'autres travaux (20).

Dans notre étude, chez les patients décédés de SLA, la part du délai diagnostique apparaît colossale, représentant 40% du temps total d'évolution de la maladie (Figure 12). Ce sont des chiffres retrouvés dans la majorité des autres études (127). Dans certaines formes, les patients restent en vie plus longtemps (Figure 13) : ainsi, au moment de la clôture du recueil de données, un patient de l'étude était vivant depuis plus de 10 ans (à compter du début des symptômes de la maladie). Chez les patients décédés, en comparant les délais diagnostiques et la durée de vie totale, on note que plus le délai augmente, plus la durée de la maladie augmente. Ainsi, un délai diagnostique court est en lien avec une SLA ayant un fort potentiel évolutif, donc péjorative à court terme ; en revanche, un délai plus long est en lien avec une maladie se développant plus lentement et de manière « moins agressive » (20,127).

Dans la mesure où un délai diagnostique plus court serait synonyme d'une durée de vie plus courte, on peut volontiers se demander quel pourrait être l'intérêt de raccourcir ce délai diagnostique. En se référant à la date du diagnostic (Figure 14) plutôt qu'à celle des premiers symptômes, on peut observer que la durée de survie est globalement stable (quel que soit le délai), soit environ 2 ans supplémentaires à partir de l'annonce diagnostique. Cependant, pour les patients ayant eu un délai diagnostique situé entre 12 et 18 mois après la survenue des premiers symptômes, on observe un léger décrochage : les durées de survie sont alors plus courtes (moins de 1 an et demi à partir du diagnostic).

Il est donc tentant d'évoquer une « perte de chance » pour les patients ayant eu un délai diagnostique situé entre 12 et 18 mois. Effectivement, alors que la survie totale augmente dans le même sens que le délai diagnostique, un patient ayant un délai diagnostique dans cette tranche 12-18 mois aurait une chance moindre de survie dès lors que le diagnostic est posé. C'est donc probablement sur ces patients qu'il faudrait majoritairement progresser pour raccourcir le délai diagnostique (113). Cependant, il s'agit ici d'une étude descriptive et une étude de survie serait nécessaire, avec des outils statistiques plus puissants et un échantillon plus important pour tirer des conclusions significatives.

V) LIMITES DE L'ETUDE

V.1) CHOIX DU MATERIEL

Le choix de la file active du Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux a été fait dans l'objectif de répertorier tous les nouveaux patients sur une période de 1 an. Partant du principe que tous les patients atteints de SLA consultent le Centre de référence à un moment donné de leur parcours de soins, on peut imaginer que le nombre de nouveaux cas rencontrés au Centre de référence sur 1 an correspond au nombre de nouveaux cas diagnostiqués sur cette même période. Ainsi, on peut supposer que le nombre de patients diagnostiqués dans l'année ne venant pas en consultation au Centre de référence SLA au cours de cette même année serait compensé par le nombre de patients diagnostiqués les années précédentes et ayant consulté le Centre de référence SLA au cours de l'année étudiée. Toutefois, il est bon de ne pas négliger la possibilité de patients vivant dans le bassin de population étudiée, mais jamais adressés au Centre de référence SLA (par absence d'aiguillage anticipé, à cause d'une évolution trop rapide de la pathologie, ou encore tout simplement parce que ces patients n'ont jamais été diagnostiqués comme étant atteints de SLA). C'est une des limites qui fait que la population cible ne sera jamais tout à fait représentative de la population étudiée, car ces quelques patients ne seront jamais inscrits dans le registre du Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux.

L'année 2013 a été choisie afin que les données restent relativement récentes (tout en conservant un certain recul sur l'évolution de la pathologie) afin d'inclure ou d'exclure les patients ayant bénéficié d'un diagnostic erroné. Ces 3 années de recul permettent également d'étudier le nombre personnes décédées, tout en conservant quelques patients vivants pour évaluer également leur devenir. Néanmoins, certaines données ont forcément été perdues au cours de ces trois années.

V.2) CHOIX DE L'OUTIL

La grille de recueil de données a dû être modifiée au début de l'enquête afin de préciser le maximum d'informations, tout en maintenant le principe de non excessivité des données. Certaines données n'ont pas été utilisées, notamment celles concernant le suivi du patient (évolution des échelles ALSFRS-R et des CVF).

V.3) UTILISATION DES SOURCES DE DONNEES

L'utilisation de DxCare a permis d'obtenir des informations dont les origines pouvaient être vérifiées. Concernant les dossiers papiers, toutes les données jugées « intéressantes » ont été recueillies, celles-ci pouvant provenir des observations des externes en médecine, des internes en médecine, des médecins ou du personnel paramédical. Ceci implique un biais d'information : par exemple, on peut se demander quelle est la validité de certaines informations, comme celles écrites par les externes en médecine. Il a donc été décrété que toutes les informations notées par un interne en médecine (ou un supérieur hiérarchique) étaient considérées comme fiables ; toutes les autres informations ont été vérifiées et validées uniquement si elles provenaient de deux sources différentes.

La consultation des médecins traitants a pu engendrer un biais « d'honnêteté ». Certains médecins ont rapidement compris que l'étude portait sur l'évaluation des retards diagnostiques et de leurs causes. Ils pouvaient alors se sentir en partie responsable de ce retard de prise en charge, et éviter de donner des informations qui leur seraient compromettantes. Ils auraient pu, par exemple, « oublier » d'évoquer un symptôme présent depuis un certain temps.

V.4) LIMITES DES METHODES

Il s'agit d'une analyse rétrospective qui reste évidemment moins précise que ne le serait une analyse prospective. Pour plus de précision, un échantillon plus grand aurait été nécessaire dans une analyse multicentrique.

Tous les longs délais ont donc été conservés dans cette étude ; mais, on n'a pas pu étudier tous ceux ayant un délai très court, notamment les 10 patients qui n'ont pas honoré leur rendez-vous de consultation. Dans ces cas, le diagnostic de SLA n'a pas été confirmé, mais on peut penser qu'il s'agissait d'une évolution rapide de la maladie, un état physique empêchant le déplacement du patient vers le Centre de référence SLA (voire même un décès précoce).

Les délais moyens sont fournis avec des intervalles dus à certaines dates incomplètes et aux intervalles de confiance que l'on calcule classiquement. Premièrement, il a fallu procéder à une imputation des données : si la date était seulement précisée par une année, une saison, ou un mois, alors une date moyenne était arbitrairement fixée (par exemple : le 15 du mois, le milieu

de la saison, ou le 1^{er} juillet en cas de simple information sur l'année). Des dates « précoces » et des dates « tardives » étaient alors précisées (par exemple : soit le 1^{er} soit le 31 du mois). Si les imputations mensuelles n'apportent que quelques jours de différence, les imputations plus larges peuvent se révéler plus gênantes. Heureusement, seuls 3 patients ont vu des données imputées sur un délai supérieur à 3 mois (le détail de ces imputations est indiqué en *Annexe 4*). Puis, une fois ces délais « précoces » et « tardifs » déterminés, il a fallu préciser des intervalles de confiance (avec la loi de Student) déterminés en fonction de la répartition autour de la moyenne (les écarts-types). Nous étions ainsi certains que les moyennes annoncées se trouvaient dans l'intervalle, avec seulement 5% de risque maximal d'erreur. Les intervalles étaient, au final, calculés en fonction de ces deux paramètres différents, à l'origine de l'obtention de valeurs assez larges (environ 6 mois) autour de la moyenne annoncée.

V.5) LIMITES STATISTIQUES

Malgré la fiabilité des tests statistiques effectués, un risque non négligeable d'erreur est toujours à prendre en compte. Le risque traditionnel de 5% a donc été considéré dans notre étude, mais des tests de reproductibilité auraient été nécessaires afin de vérifier si ce risque d'erreur n'était pas plus important. L'échantillon étudié restait globalement assez important (90 patients), mais les différents sous-groupes avaient des tailles plus limitées, majorant ainsi le risque d'erreur.

V.6) RESPECT DES REGLES ETHIQUES

L'accès au logiciel DxCare© est sécurisé par des codes privés et individuels dont disposent certains personnels de santé du CHU de Bordeaux, autorisant plus ou moins l'accès à des informations confidentielles (selon le poste du dit personnel de santé). En tant qu'ancien interne du CHU de Bordeaux, il existait un code permettant l'accès à certaines données. Il a été désactivé à la fin du semestre de pratique au CHU de Bordeaux, bien qu'étant alors toujours inscrit et en formation à l'Université de Bordeaux (il est en effet obligatoire pour un étudiant en Médecine d'être inscrit à l'Université tant que sa fin de cursus n'est pas validée). Pour la réalisation de l'étude, une demande d'autorisation personnelle d'accès aux données de DxCare© a été adressée par courrier électronique à la DRH (direction des ressources humaines) du CHU de Bordeaux, sans succès. Travaillant pour le Centre de référence SLA, les données issues de DxCare© ont donc été recueillies en accord avec le personnel médical du Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux.

L'appel téléphonique aux médecins généralistes et autres intervenants a également posé un problème de confidentialité. Effectivement, sur simple sollicitation orale, il leur était demandé de fournir des informations médicales. Ceci n'a pas posé de problème dans la majorité des cas, les intervenants (plutôt enthousiastes) ayant répondu directement par téléphone ; parfois, les informations ont été transmises par des secrétaires médicales. Quelques-uns des intervenants ont demandé une requête officielle par courrier électronique, voire par courrier écrit. D'autres ont réclamé une fiche de Thèse de Médecine et les coordonnées des médecins encadrant l'étude. Pour deux patients, il fut demandé un certificat justificatif du patient (finalement fourni par e-mail après contact du patient) accordant l'accès au dossier (il s'agissait de patients suivis par d'autres Centres de référence SLA au moment du recueil de données). Enfin, pour un seul patient, une neurologue a refusé de fournir toute information supplémentaire, ce malgré tous les justificatifs fournis : il fut (en plus) réclamé un courrier recommandé du patient (associé à sa carte d'identité), autorisant le neurologue à envoyer le dossier à ce dit patient ; puis, le patient aurait transmis lui-même les informations qu'il souhaitait divulguer pour l'étude (en fait, il s'agissait d'un patient décédé : sa famille n'a finalement pas été contactée par respect pour le défunt, laissant donc quelques données manquantes).

L'autorisation préalable de recueil de données n'a pas été demandée à chaque patient, mais il s'agissait d'un recueil n'ayant pas d'impact direct pour eux-mêmes. Il était difficile de contacter 127 patients, en sachant que plus de 75% étaient décédés au moment de l'appel (avec donc un risque de trouble, voire de refus de communication de la famille). Quoiqu'il en soit, cette étape aurait semblé importante (dans le cadre du respect du secret médical) pour l'obtention de cet accès aux informations concernant les patients.

VI) CONFLITS D'INTERET

Nous déclarons n'avoir aucun lien particulier, ni aucune implication financière, avec des organisations ayant un intérêt ou un conflit financier avec le sujet ou les éléments abordés dans ce manuscrit. Ceci inclut, entre autres, des emplois, des conseils, des honoraires, des dividendes, des actions boursières, des expertises, des subventions, des brevets ou des redevances.

VII) CONCLUSION

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie rare, peu connue et grave. Cette étude nous a permis d'analyser le délai diagnostique et la chronologie de survenue des symptômes dans le parcours de soin des patients aquitains. La population étudiée apparaît représentative et proche d'une population classique de patients atteints de SLA, ce qui nous permet de proposer quelques points de réflexion :

- Le délai diagnostique est long (plus long que dans les autres études), mais la valeur ici présentée est plus en accord avec la réalité vécue par le patient, puisqu'il s'agit du moment où le diagnostic tombe (moment clé dans l'histoire du patient, tant d'un point de vue psychologique, pronostique, que thérapeutique).
- Le délai diagnostique est influencé ; il n'est pas complètement incompressible. Plus de la moitié du temps consacré au diagnostic se situe avant la consultation chez le neurologue. Un raccourcissement du délai diagnostique pourrait donc être envisagé à chaque étape intermédiaire du parcours de soin du patient, particulièrement durant sa première moitié.
- Le patient ne connaît pas sa maladie et le médecin généraliste (voire d'autres spécialistes) la connaît mal ; des campagnes de prévention pour les patients et des rappels théoriques pour les médecins restent envisageables. Une certaine « confusion » autour de cette maladie pourrait ainsi probablement être (au moins en partie) levée. Il reste des points encore à parfaire : les patients ne font pas bien la différence entre une pathologie progressive qui ne s'améliorera pas et une pathologie régressive ou séquellaire stable ; de même, l'origine neurologique de certains symptômes n'est pas assez évoquée par les médecins généralistes.
- Une parfaite coordination des professionnels de santé s'avère cruciale pour le diagnostic cette maladie. Comme souvent en médecine (bien que cela soit malheureusement de moins en moins le cas), la séméiologie clinique reste le « nerf de la guerre » : l'examen clinique neurologique (même succinct, pourvu qu'il soit bien conduit) doit rester un élément clé dans la consultation de médecine générale (souvent trop parasitée par diverses tâches administratives) ; un examen clinique précis et un interrogatoire adaptés sont ainsi à privilégier. Les relations entre les divers collègues médecins s'avèrent habituellement plutôt assez rapides et efficaces ; néanmoins, il convient aussi de connaître ses propres limites médicales afin de solliciter l'avis d'un collègue spécialiste au moment le plus opportun.

- La SLA est caractérisée par deux principaux types de symptômes, ceux d'origine bulbaire et ceux d'origine spinale. Une association d'idées entre ces deux atteintes doit être favorisée. Un duo associant troubles de l'élocution + un déficit de membre (quel qu'il soit) est ainsi proposé comme aide au diagnostic rapide.
- Les examens complémentaires ne font pas perdre du temps, au contraire.
- Les antécédents des patients sont sérieusement à prendre en considération. Il peut effectivement exister une certaine confusion avec d'autres pathologies neurologiques, notamment celles responsables d'une atteinte du système nerveux périphérique. Dans ce cas, la réévaluation et l'absence d'amélioration (malgré une bonne prise en charge), associés à certains autres éléments évocateurs, doivent permettre d'évoquer le diagnostic de SLA.
- Afin d'aider au mieux les praticiens dans leur démarche diagnostique, les Centres de référence SLA (ici, plus particulièrement celui du CHU de Bordeaux) jouent un rôle de d'expertise et de coordination. Habités à recevoir les patients dans un intervalle très proche autour du diagnostic, de meilleures collaborations et connaissances de leur existence et de leur activité paraissent à envisager.
- Au total, un raccourcissement du délai diagnostique serait bénéfique pour le patient (traitement et prise en charge plus précoce ; organisation de vie), mais aussi pour tout son environnement (familial, médical et paramédical). Un patient pour lequel un diagnostic de SLA est établi plus tôt aura probablement une meilleure prise en charge, en particulier si l'on se projette dans l'élaboration (encore hypothétique) d'un traitement curatif (ce qui fait l'objet de nombreuses recherches actuelles et à venir, de par le monde).

Cette étude a soulevé divers questionnements personnels pouvant faire l'objet d'études ultérieures (simplement, de manière observationnelle, cela n'a pas été analysé):

- « L'outil d'évocation diagnostique » (représenté par le duo cité ci-dessus) pourrait être testé auprès des médecins généralistes ou spécialistes.
- L'incidence de la SLA paraît plus élevée dans les Landes. En fait, en tant que landais, ce constat s'est avéré particulièrement troublant lors de mes études médicales, ce qui m'avait permis de formuler une hypothèse personnelle quant à une zone située en haute-Lande qui regrouperait un nombre anormalement élevé de patients atteints de SLA. C'est cette hypothèse qui avait ensuite motivé ma démarche auprès du Centre de référence SLA du CHU de Bordeaux pour en faire le sujet de ma Thèse de Médecine.

Toutefois, une étude prospective aurait été nécessaire (avec toutes les complexités qu'elle entraîne) et le résultat aurait été très incertain, et surtout variable dans le temps. La tendance retrouvée dans notre étude pourrait donc permettre de reconsidérer cette hypothèse.

- Un étude similaire regroupant le même bassin de population serait intéressante à reconduire dans quelques années afin d'évaluer s'il existe des modifications dans le délai ou dans l'apparition des symptômes (voire dans la prévalence et surtout l'incidence de la maladie).

- Les données non utilisées, notamment celles concernant le recueil de la capacité vitale fonctionnelle (CVF) ou l'évolution de l'échelle ALSFRS-R en fonction du temps pourraient certainement faire l'objet d'études complémentaires.

- Les patients atteints de SLA présentent des antécédents neurologiques récurrents. Une étude prospective du devenir des patients atteints d'un syndrome du canal carpien (ou d'autres neuropathies) pourrait par exemple être envisagée (prévalence accrue de SLA dans ces populations ?).

- Le respect du secret médical pourrait suggérer une étude anonyme visant à déterminer le nombre de médecins le respectant (« étude de leur facilité à divulguer des informations sur le simple appel d'une personne annonçant réaliser une thèse » versus « leur capacité à demander certaines garanties avant de donner l'information »). De manière plus anecdotique, humoristique et décalée, le nombre très élevé d'appels passés en amène à se questionner sur la raison de l'incroyable variabilité de types de « musiques d'attente téléphonique », et leurs conséquences potentielles sur l'image que le patient peut avoir de son médecin.

- Au fil du recueil de données, il est apparu un possible déclenchement de la symptomatologie rapidement après un choc physique (accident de la voie publique, chirurgie, pratique sportive intensive) suivi d'une accélération du processus après un choc, cette fois psychologique (il apparaissait ainsi que le tableau clinique s'aggravait rapidement dans les quelques mois suivant l'annonce diagnostique). Cette double composante (physique, puis psychologique) reste mal connue dans la physiopathologie des maladies (en général). Les notions de toxicité et de stress oxydatif sont décrites : pourquoi ne pas imaginer deux effets différents (« déclenchement de la pathologie » versus « aggravation de la pathologie »), selon que le stress soit physique ou psychologique ?

Cette étude est évidemment rétrospective et comporte certaines limites, mais quelques notions paraissent toutefois originales ; il s'agit aussi de la seconde étude réalisée en France sur le sujet. Une analyse multicentrique et prospective (avec un échantillon plus grand et plus représentatif) serait évidemment nécessaire pour confirmer les tendances observées, mais notre étude apporte cependant un point de comparaison avec d'autres recherches similaires.

La connaissance, la maîtrise et l'approfondissement quotidien d'un bon examen clinique, la complémentarité entre confrères, l'humilité et l'honnêteté intellectuelle de savoir « passer la main » au bon moment puis bien sûr l'apport personnel aux patients ; telles sont les caractéristiques résumées dans cette étude d'une médecine que je souhaiterais à l'avenir pratiquer.

Annexes :

1 Parole	4 – normale 3 – perturbations détectables 2 – intelligible avec répétition 1 – utilise occasionnellement une communication non verbale 0 – perte de la parole
2 Salivation	4 – normale 3 – hypersialorrhée discrète avec bavage nocturne 2 – hypersialorrhée modérée mais permanente 1 – hypersialorrhée gênante 0 – bavage continu nécessitant l'utilisation d'un mouchoir
3 Déglutition	4 – alimentation normale 3 – quelques fausses routes 2 – consistance des aliments modifiée 1 – suppléments alimentaires 0 – alimentation parentérale exclusive
4 Écriture	4 – normale 3 – lente et imprécise mais compréhensible 2 – tous les mots ne sont pas compréhensibles 1 – tient un stylo mais incapable d'écrire 0 – incapable de tenir un stylo
5 Hygiène	4 – normale 3 – autonome mais avec efficacité diminuée 2 – assistance occasionnelle ou substitution 1 – assistance d'une tierce personne requise 0 – assistance permanente totale
6a Préparation des aliments	4 – normale 3 – lente et maladroit mais seul 2 – aide occasionnelle pour couper les aliments 1 – les aliments sont préparés mais mange seul 0 – doit être nourri
6b En cas de gastrostomie	4 – utilisation normalement autonome 3 – maladroit mais toutes les manipulations sont effectuées seul 2 – aide nécessaire pour la mise en place 1 – fourni une aide minime aux soignants 0 – doit être nourri
7 Mobilisation au lit	4 – normale 3 – lenteur et maladresse mais autonome 2 – ajuste les draps avec difficulté 1 – peut bouger mais pas se retourner dans le lit 0 – dépendant
8 Marche	4 – normale 3 – difficultés de déambulation 2 – marche avec assistance 1 – mouvements sans déambulation 0 – pas de mouvement des jambes

Annexe 1 : Echelle ALSFRS-R

N°	Nom Prénom	Date Naissance	Age Diag	Sexe	Lieu Naissance	Lieu résidence (diag)	Adresse	Téléphone	Intervenants	Antécédents	ATCD Familiaux neurologiques	Troubles Cognitifs/psy	Poids	Taille	IMC	Autre
1																
2																
3																

Feuillelet Administratif

N°	Nom Prénom	1ère Consultation MG	1ère orientation MG	1ère Consult Neuro	1ere Consult Equipe SLA	Diagnostic suspecté	Diagnostic positif	Autre Consultation/evènement (ordre chronologique)	Autres info
1									
2									
3									

Feuillelet consultations et diagnostic

N°	Nom Prénom	Fasc M Sup	Fasc M Inf	Fasc Corps	Fasc Langue	Dlrs, Crmps, Rdeurs (=DCR)	M Sup	DCR Minf	DCR Corps	Deficit facial	Faiblesse M Sup	Faib M Inf	Amtrphie M Sup	Amyo M Inf	Amyo Corps	Hoffmann	Autres
1																	
2																	
3																	

Feuillelet date des symptômes spinaux

N°	Nom Prénom	Elocution	Voix	Mastication	Stase Salivaire	Deglutition/	Fausses routes	Respiration	Rires/pleurs	Autres
1										
2										
3										

Feuillelet date des symptômes bulbaires

N°	Nom Prénom	1er ENMG	ENMG en faveur	TDM cérébral	TDM rachidien	IRM cérébral	IRM médullaire	Potentiels évoqués	1er CPK	CPK au diag	Autre
1											
2											
3											

Feuillelet examens complémentaires

N°	Nom Prénom	ALSFRS-R 1an	ALSFRS-R 2 ans	derniere ALSFRS-R	CVF diag	CVF 1 an	CVF 2 ans	Derrière CVF	VNI	Tracheo	SNG	Gastrostomie	Placement	Autre (urgence, hospit, evènements)	Type SIA diag	Date décès	Cause	Autre
1																		
2																		
3																		

Feuillelet suivi et devenir

N°	Nom Prénom	Commentaires libres
1		
2		
3		

Feuillelet commentaires libres

Annexe 2 : Grille de recueil des données

Délais globaux			
	Effectif	Moyenne	Mediane
Tous les patients	90	17,0	12,0
Début spinal	59	19,3	13,4
Début bulbaire	22	12,6	10,0
Charente-Maritime	11	9,5	9,8
Dordogne	5	13,6	10,2
Gironde	43	15,4	12,0
Landes	17	16,5	12,9
Lot-et-Garonne	4	36,6	31,4
Pyrénées-Atlantiques	5	35,2	21,6
Retour à domicile	29	17,6	14,8
Examens complémentaires	17	16,3	9,8
Spécialiste hors neuro	15	9,4	8,7
Neurologue directement	19	19,3	12,8

Délais intermédiaires	1er S => MG			MG => Neuro		Neuro => 1er ENMG		ENMG => diag	
	Effectif	Moyenne	Mediane	Moyenne	Mediane	Moyenne	Mediane	Moyenne	Mediane
Tous les patients	90	2,7	1,1	6,5	4,0	1,3	0,0	6,5	2,3
Début spinal	59	3,0	1,0	6,8	3,8	1,3	0,0	8,2	3,2
Début bulbaire	22	2,2	1,2	7,1	5,6	1,4	0,5	1,9	2,1
Charente-Maritime	11	2,6	3,0	4,4	4,0	0,9	0,0	1,5	1,9
Dordogne	5	4,7	2,3	4,3	2,7	2,6	1,0	2,0	1,8
Gironde	43	2,4	1,0	6,2	4,3	0,8	0,0	6,0	3,1
Landes	17	2,3	1,0	6,8	3,7	0,5	0,0	6,8	2,5
Lot-et-Garonne	4	7,0	1,0	13,3	10,0	0,3	0,1	15,9	6,6
Pyrénées-Atlantiques	5	2,3	3,1	9,4	3,8	3,1	0,0	20,4	5,2
Retour à domicile	29	1,2	0,0	10,4	6,4	1,4	0,0	4,6	2,2
Examens complémentaires	17	3,7	2,0	5,4	3,0	1,3	0,3	5,9	2,1
Spécialiste hors neuro	15	1,3	1,0	5,2	5,5	1,1	0,0	1,8	1,4
Neurologue directement	19	4,7	4,0	0,7	0,8	1,1	0,0	12,8	4,3

Délais intermédiaires	1er S => 1er ENMG		1er ENMG => suspicion		suspicion => ENMG+		ENMG+ => diag		
	Effectif	Moyenne	Mediane	Moyenne	Mediane	Moyenne	Mediane	Moyenne	Mediane
Tous les patients	90	10,5	8,2	2,1	0,0	2,9	0,2	1,5	0,9
Début spinal	59	11,2	8,9	3,1	0,0	3,4	0,1	1,7	0,7
Début bulbaire	22	10,6	8,9	-0,4	0,0	1,2	0,2	1,2	0,9
Charente-Maritime	11	8,0	8,0	-0,5	-0,1	0,6	0,4	1,4	1,1
Dordogne	5	11,4	8,0	-0,7	-0,1	2,5	2,8	0,1	0,0
Gironde	43	9,4	8,9	2,0	0,0	2,2	0,3	1,8	0,8
Landes	17	9,7	5,9	0,6	0,0	4,8	0,7	1,4	1,3
Lot-et-Garonne	4	20,6	23,0	1,0	0,0	14,8	4,6	0,1	0,0
Pyrénées-Atlantiques	5	14,8	12,0	17,7	3,2	1,7	0,0	1,0	1,0
Retour à domicile	29	13,0	9,2	0,6	0,0	2,5	0,5	1,5	1,1
Examens complémentaires	17	10,4	9,1	-0,2	0,0	4,2	0,1	2,0	0,4
Spécialiste hors neuro	15	7,6	7,0	0,2	0,0	0,4	0,0	1,2	1,0
Neurologue directement	19	6,5	6,0	5,8	0,0	5,2	0,8	1,8	1,0

Annexe 3 : Délais globaux et intermédiaires en fonction des sous-groupes

Date incomplète	délai moyen	délai large	délai étroit
jour manquant	15	1er	28, 30 ou 31
mois manquant	1-juil.	1-janv.	31-déc.
"début d'année"	15-févr.	1-janv.	31-mars
"fin d'année"	15-nov.	1-oct.	31-déc.
"printemps"	5-mai	20-mars	20-juin
"été"	7-août	21-juin	21-sept.
"automne"	6-nov.	22-sept.	20-déc.
"hiver"	3-févr.	21-déc.	19-mars

Annexe 4 : Grille d'imputation des données

Pour les intervalles de confiance, si deux dates sont égales, il peut y avoir un chevauchement entre le délai précoce et le délai large. Exemple : Délai de consultation entre le médecin généraliste (B) et le neurologue (C). Si Date B = mars 2012 et Date C = mars 2012, on obtient Date B précoce = 01/03/2012, Date B tardive = 31/03/2012. Idem pour Date C. Donc on peut avoir un intervalle BC entre -31 et 31 jours Dans ce cas-là, si le délai retrouvé est négatif, il a été considéré comme égal à 0 (car le médecin généraliste est intervenu avant le neurologue).

Bibliographie

1. Charcot JM. De la sclérose latérale amyotrophique. *Progr Med.* 1874;2:325-327;341-342;453-455.
2. Bonduelle M. Charcot, dates, legend and reality. *Hist Sci Medicales.* 1994;28(4):289-95.
3. Bell C. A case of partial wasting of the muscles of the upper extremities. In: *The nervous system of the human body.* London: Longmans; 1836.
4. Aran FA. Recherches sur une maladie non encore décrite du système musculaire (atrophie musculaire progressive). *Arch Gen Med.* 1850;24(535):172-214.
5. Duchenne de Boulogne G. De l'électrisation localisée et de son application à la pathologie et à la thérapeutique. Paris: JB Baillières & Fils; 1861.
6. Cruveilhier J. Sur la paralysie musculaire, progressive, atrophique. *Bull Acad Med.* 1853;18:490-502;546-83.
7. Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antéro-latéraux de la moelle épinière. *Arch Physio Norm Pathol.* 1869;2:354-67;744-60.
8. Rowland LP. How amyotrophic lateral sclerosis got its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot. *Arch Neurol.* 1 mars 2001;58(3):512-5.
9. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet.* 18 mars 2011;377(9769):942-55.
10. Birouk N. La maladie de Charcot-Marie-Tooth. *Presse Médicale.* 1 févr 2009;38(2):200-9.
11. Mathis S, Couratier P, Julian A, Vallat JM, Corcia P, Le Masson G. Management and therapeutic perspectives in amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 4 mars 2017;17(3):263-76.
12. The official licensing website for Lou Gehrig. Biography [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://lougehrig.com/biography/>
13. Soriani MH, Desnuelle C. Épidémiologie de la SLA. *Rev Neurol.* août 2009;165(8-9):627-40.
14. Couratier P, Marin B, Lautrette G, Nicol M, Preux PM. Épidémiologie, spectre clinique de la SLA et diagnostics différentiels. *Presse Médicale.* mai 2014;43(5):538-48.
15. Rosenbohm A, Peter RS, Erhardt S, Lulé D, Rothenbacher D, Ludolph AC, et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany. *J Neurol.* 1 avr 2017;264(4):749-57.
16. Marin B, Boumédiène F, Logroscino G, Couratier P, Babron MC, Leutenegger AL, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* févr 2017;46(1):57-74.
17. Waring SC, Esteban-Santillan C, Reed DM, Craig UK, Labarthe DR, Petersen RC, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis and of the parkinsonism-dementia complex of Guam, 1950-1989. *Neuroepidemiology.* août 2004;23(4):192-200.
18. Torny F, Lacoste M, Nguyen JM, Tymoczko-Nguyen ME, Couratier P. Étude des causes du retard au diagnostic de la sclérose latérale amyotrophique. *Rev Neurol.* mai 2006;162(5):617-22.
19. Brooks BR. Diagnostic dilemmas in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* juin 1999;165 Suppl 1:S1-9.

20. Calvo A, Moglia C, Lunetta C, Marinou K, Ticozzi N, Ferrante GD, et al. Factors predicting survival in ALS: a multicenter Italian study. *J Neurol*. 1 janv 2017;264(1):54-63.
21. Hardiman O, Al-Chalabi A, Brayne C, Beghi E, Van Den Berg LH, Chio A, et al. The changing picture of amyotrophic lateral sclerosis: lessons from European registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 13 mai 2017;jnnp-2016-314495.
22. Yu B, Pamphlett R. Environmental insults: critical triggers for amyotrophic lateral sclerosis. *Transl Neurodegener*. 2017;6:15.
23. Gil J, Funalot B, Torny F, Lacoste M, Couratier P. Facteurs de risque exogènes de la sclérose latérale amyotrophique sporadique. *Rev Neurol*. nov 2007;163(11):1021-30.
24. Banack SA, Cox PA. Biomagnification of cycad neurotoxins in flying foxes: Implications for ALS-PDC in Guam. *Neurology*. 12 août 2003;61(3):387-9.
25. Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Youk A, Talbott EO. Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis of epidemiological studies: Pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environ Res*. août 2012;117:112-9.
26. Kamel F, Umbach DM, Hu H, Munsat TL, Shefner JM, Taylor JA, et al. Lead exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2005;2(3-4):195-201.
27. Le Dauphine. Un taux exceptionnel de cas de maladie de Charcot dans deux petites communes [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.ledauphine.com/isere-sud/2014/01/22/isere-et-savoie-un-taux-exceptionnel-de-cas-de-maladie-de-charcot-dans-deux-petites-communes>
28. The huffington post Québec. La SLA: une «jeune» maladie avec encore bien des mystères [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: http://quebec.huffingtonpost.ca/jacques-beaulieu/sclerose-laterale-amyotrophique_b_9991248.html
29. Harwood CA, Westgate K, Gunstone S, Brage S, Wareham NJ, McDermott CJ, et al. Long-term physical activity: an exogenous risk factor for sporadic amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 17 août 2016;17(5-6):377-84.
30. Gotkine M, Friedlander Y, Hochner H. Triathletes are over-represented in a population of patients with ALS. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 1 déc 2014;15(7-8):534-6.
31. Chiò A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain*. 1 mars 2005;128(3):472-6.
32. Piazza O, Sirén AL, Ehrenreich H. Soccer, neurotrauma and amyotrophic lateral sclerosis: is there a connection? *Curr Med Res Opin*. 1 avr 2004;20(4):505-8.
33. Horner RD, Grambow SC, Coffman CJ, Lindquist JH, Oddone EZ, Allen KD, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis among 1991 Gulf War Veterans: Evidence for a Time-Limited Outbreak. *Neuroepidemiology*. 2008;31(1):28-32.
34. Feychting M, Jonsson F, Pedersen NL, Ahlbom A. Occupational magnetic field exposure and neurodegenerative disease. *Epidemiol Camb Mass*. juill 2003;14(4):413-419; discussion 427-428.
35. Fischer H, Kheifets L, Huss A, Peters TL, Vermeulen R, Ye W, et al. Occupational Exposure to Electric Shocks and Magnetic Fields and Amyotrophic Lateral Sclerosis in Sweden. *Epidemiol Camb Mass*. nov 2015;26(6):824-30.
36. Skene JP, Cleveland DW. Hypoxia and Lou Gehrig. *Nat Genet*. juin 2001;28(2):107-8.
37. 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.

38. Jubelt B, Lipton HL. ALS: persistent scientists do not find persisting enteroviruses. *Neurology*. 27 avr 2004;62(8):1250-1.
39. Hardiman O, Greenway M. The complex genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. avr 2007;6(4):291-2.
40. Bush AI. Is ALS caused by an altered oxidative activity of mutant superoxide dismutase? *Nat Neurosci*. oct 2002;5(10):919.
41. Vial C. Quels sont les critères cliniques de SLA en fonction des formes cliniques ? *Rev Neurol*. juin 2006;162, Supplément 2:25-8.
42. Trotti D, Aoki M, Pasinelli P, Berger UV, Danbolt NC, Brown RH, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis-linked Glutamate Transporter Mutant Has Impaired Glutamate Clearance Capacity. *J Biol Chem*. 5 janv 2001;276(1):576-82.
43. Delatre J, Beaudoux JL, Bonnefont-Rousselot D. Radicaux libres et stress oxydant: Aspects biologiques et pathologiques. Paris: Lavoisier; 2007.
44. Mathis S, Couratier P, Julian A, Corcia P, Le Masson G. Current view and perspectives in amyotrophic lateral sclerosis. *Neural Regen Res*. févr 2017;12(2):181-4.
45. Freibaum BD, Taylor JP. The Role of Dipeptide Repeats in C9ORF72-Related ALS-FTD. *Front Mol Neurosci*. 13 fév 2017;10:35.
46. Whittaker RG. The fundamentals of electromyography. *Pract Neurol*. juin 2012;12(3):187-94.
47. Guennoc AM, Camu W, Corcia P. Les critères d'Awaji : les nouveaux critères diagnostiques de la sclérose latérale amyotrophique. *Rev Neurol*. juin 2013;169(6-7):470-5.
48. Bresch S, Delmont E, Soriani MH, Desnuelle C. Apport de l'électromyogramme dans le diagnostic précoce des SLA à début bulbaire: comparaison des critères d'El Escorial, d'El Escorial modifiés et d'Awaji. *Rev Neurol*. févr 2014;170(2):134-9.
49. Brooks BR. El escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. juill 1994;124, Supplément:96-107.
50. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 1 janv 2000;1(5):293-9.
51. De Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*. mars 2008;119(3):497-503.
52. De Carvalho M, Swash M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 1 janv 2009;10(1):53-7.
53. Cintas P. Les nouveaux critères ENMG d'Awaji pour le diagnostic de la sclérose latérale amyotrophique : raisons et critiques [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18174.pdf>
54. HAS. Recommandations professionnelles : Prise en charge des personnes atteintes de sclérose latérale amyotrophique [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Sclerose_latérale_amyotrophique_long.pdf
55. Fournier E. Electrodiagnosis, EMG, ENMG...: what do the future and the past tell us about the present?. *Rev Med Liege*. 2004;59 Suppl 1:3-14.
56. Eymard B. La myasthénie du côté de l'interniste. *Rev Médecine Interne*. juill 2014;35(7):421-9.

57. Collège des Enseignants de Neurologie. Radiculalgies et syndromes canaux, neuropathies périphériques, polyradiculonévrite aiguë inflammatoire (syndrome de Guillain-Barré) [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/radiculalgies-syndromes-canaux-neuropathies-peripheriques-polyradiculonevrite>
58. Farbu E. Update on current and emerging treatment options for post-polio syndrome. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:307-13.
59. Yahyaoui M. Neurosyphilis [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.jamiati.ma/Cours/neurosyphilis.pdf>
60. Lagueny A. Le syndrome crampes-fasciculations. *Rev Neurol.* déc 2005;161(12,Part1):1260-6.
61. Mathis S, Dumas P, Neau JP, Gil R. La neuropathie motrice pure, une complication rare de la radiothérapie: trois observations et une revue de la littérature. *Rev Médecine Interne.* juin 2007;28(6):377-87.
62. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet.* 13 août 2016;388(10045):717-27.
63. Masson C, Leys D, Meder JF, Dousset V, Pruvo JP. Ischémie médullaire. *J Neuroradiol.* 2004;31(1):35-46.
64. Benveniste O. La myosite à inclusions. *Rev Médecine Interne.* juill 2014;35(7):472-9.
65. Danon O. Siringomyelia. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. oct 2007;36(10 Pt 2):1516-7.
66. Fromont A, Moreau T. Multiple sclerosis. *Rev Prat.* juin 2013;63(6):851-9.
67. Vandenberghe N, Bouhour F, Petiot P, Gonnaud PM, Latour P, Broussolle E, et al. L'amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X ou maladie de Kennedy: variations phénotypiques. *Rev Neurol.* janv 2009;165(1):31-7.
68. Couratier P, Desport JC, Antonini MT, Mabrouk T, Perna A, Vincent F, et al. Prise en charge nutritionnelle et respiratoire des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA). *Rev Neurol.* 1 févr 2004;160(2):243-50.
69. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
70. Dennys CN, Armstrong J, Levy M, Byun YJ, Ramdial KR, Bott M, et al. Chronic Inhibitory Effect of Riluzole on Trophic Factor Production. *Exp Neurol.* sept 2015;271:301-7.
71. Desnuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. ALS riluzole-tocopherol Study Group. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord.* mars 2001;2(1):9-18.
72. Mazzini L, Corrà T, Zaccala M, Mora G, Piano MD, Galante M. Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 1 oct 1995;242(10):695-8.
73. Jenkins TM, Hollinger H, McDermott CJ. The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol.* oct 2014;27(5):524-31.
74. 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.
75. Gonzalez-Bermejo J. Sclérose latérale amyotrophique : quand proposer une ventilation artificielle ? *Rev Mal Respir.* oct 2008;25(8):1059-60.

76. 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*. mars 2012;19(3):360-75.
77. Fraisse P. Techniques for giving information to people with cancer: between ethics and pragmatism. *Rev Mal Respir*. mai 2007;24(5):569-74.
78. Pouget J. Les Centres dédiés à la sclérose latérale amyotrophique ont-ils changé les pratiques et la prise en charge ? *Rev Neurol (Paris)*. févr 2013;169,Supplement1:S39-44.
79. Traynor B, 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.
80. 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.
81. Czaplinski A, Yen AA, Simpson EP, Appel SH. Predictability of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 1 déc 2006;34(6):702-8.
82. Reniers W, Schrooten M, Claeys KG, Tilkin P, D'Hondt A, Van Reijen D, et al. Prognostic value of clinical and electrodiagnostic parameters at time of diagnosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 15 févr 2017;1-10.
83. Dupuis L, Corcia P, Fergani A, Gonzalez De Aguilar JL, Bonnefont-Rousselot D, Bittar R, et al. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 25 mars 2008;70(13):1004-9.
84. 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.
85. Kollwe K, Mauss U, Krampfl K, Petri S, Dengler R, Mohammadi B. ALSFRS-R score and its ratio: A useful predictor for ALS-progression. *J Neurol Sci*. 15 déc 2008;275(1–2):69-73.
86. 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.
87. Bleton JP. L'évaluation musculaire manuelle par l'échelle MRC. *Kinésithér Scient*. 2013;0547:61-2.
88. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. févr 1987;67(2):206-7.
89. HAS. Echelle HAD [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil__echelle_had.pdf
90. 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*. 1 nov 2008;15(11):1245-51.
91. Benatar M, Boylan K, Jeromin A, Rutkove SB, Berry J, Atassi N, et al. ALS Biomarkers for Therapy Development: State of the Field & Future Directions. *Muscle Nerve*. févr 2016;53(2):169-82.
92. Czaplinski A, Yen AA, Simpson EP, Appel SH. Slower disease progression and prolonged survival in contemporary patients with amyotrophic lateral sclerosis: is the natural history of amyotrophic lateral sclerosis changing? *Arch Neurol*. août 2006;63(8):1139-43.
93. Chiò A, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Bottacchi E, Mutani R, et al. Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology*. 24 févr 2009;72(8):725-31.

94. Mitchell JD, Callagher P, Gardham J, Mitchell C, Dixon M, Addison-Jones R, et al. Timelines in the diagnostic evaluation of people with suspected amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND)-a 20-year review: can we do better? *Amyotroph Lateral Scler.* Déc 2010;11(6):537-41.
95. Insee. Populations légales 2012 [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2119678?sommaire=2119686>
96. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 2010;81(4):385-90.
97. Insee. L'indice de masse corporelle et la mesure de la corpulence [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1280848>
98. Kollewe K, Koerner S, Ilsemann J, Mohammadi B, Krampfl K, Dengler R, et al. Nerve compression syndromes in ALS: a retrospective analysis in 554 patients. *Amyotroph Lateral Scler.* sept 2011;12(5):349-51.
99. Corcia P, Valdmanis P, Millicamps S, Lionnet C, Blasco H, Mouzat K, et al. Phenotype and genotype analysis in amyotrophic lateral sclerosis with TARDBP gene mutations. *Neurology.* 8 mai 2012;78(19):1519-26.
100. Chiò A. ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* nov 1999;246Suppl3:III1-5.
101. Galvin M, Ryan P, Maguire S, Heverin M, Madden C, Vajda A, et al. The path to specialist multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis: A population- based study of consultations, interventions and costs. *PloS One.* 2017;12(6):e0179796.
102. Iwasaki Y, Ikeda K, Kinoshita M. The diagnostic pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* sept 2001;2(3):123-6.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. Donaghy C, Dick A, Hardiman O, Patterson V. Timeliness of diagnosis in motor neurone disease: a population-based study. *Ulster Med J.* janv 2008;77(1):18-21.
109. 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.
110. 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.
111. 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.

112. Williams JR, Fitzhenry D, Grant L, Martyn D, Kerr DA. Diagnosis pathway for patients with amyotrophic lateral sclerosis: retrospective analysis of the US Medicare longitudinal claims database. *BMC Neurol.* 4 nov 2013;13:160.
113. Nzwalo H, De Abreu D, Swash M, Pinto S, De Carvalho M. Delayed diagnosis in ALS: the problem continues. *J Neurol Sci.* 15 août 2014;343(1-2):173-5.
114. 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.* sept 2014;15(5-6):453-6.
115. Scialò C, Novi G, Di Poggio MB, Canosa A, Sormani MP, Mandich P, et al. Clinical epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Liguria, Italy: An update of LIGALS register. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 16 nov 2016;17(7-8):535-42.
116. Knibb JA, Keren N, Kulka A, Leigh PN, Martin S, Shaw CE, et al. A clinical tool for predicting survival in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 2016;87(12):1361-7.
117. Stevic Z, Kostic-Dedic S, Peric S, Dedic V, Basta I, Rakocevic-Stojanovic V, et al. Prognostic factors and survival of ALS patients from Belgrade, Serbia. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* nov 2016;17(7-8):508-14.
118. Yates E, Rafiq MK. Prognostic factors for survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: analysis of a multi-centre clinical trial. *J Clin Neurosci.* oct 2016;32:51-6.
119. Scialò C, Novi G, Bandettini di Poggio M, Canosa A, Sormani MP, Mandich P, et al. Clinical epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Liguria, Italy: An update of LIGALS register. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* nov 2016;17(7-8):535-42.
120. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Samarelli V, Lamberti P, et al. Signs and symptoms at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in southern Italy. *Eur J Neurol.* juill 2006;13(7):789-92.
121. Dubrovsky AL, Sica RE. Current treatment pathways in ALS: a South American perspective. *Neurology.* 1999;53(8 Suppl 5):S11-16.
122. Dengler R. Current treatment pathways in ALS: a European perspective. *Neurology.* 1999;53(8 Suppl 5):S4-10; discussion S20-21.
123. Santé publique France - Accueil [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.santepubliquefrance.fr/>
124. Galvin M, Gaffney R, Corr B, Mays I, Hardiman O. From first symptoms to diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: perspectives of an Irish informal caregiver cohort-a thematic analysis. *BMJ Open.* 20 mars 2017;7(3):e014985.
125. 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.
126. Swash M. Early diagnosis of ALS/MND. *J Neurol Sci.* oct 1998;160 Suppl 1:S33-36.
127. 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.

*DELAI DIAGNOSTIQUE ET CHRONOLOGIE D'APPARITION DES SYMPTOMES DANS
LE PARCOURS DE SOIN DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE LATERALE
AMYOTROPHIQUE EN AQUITAINE*

Résumé

Introduction : Cette étude évalue le délai diagnostique de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) et la chronologie d'apparition des symptômes en fonction des étapes intermédiaires chez les différents professionnels de santé.

Méthodes : Etude détaillée du parcours de soin des 90 patients passés par le Centre SLA du CHU de Bordeaux en 2013.

Résultats : Le délai diagnostique moyen est de 17.0 mois [13.1 – 21.3], avec une médiane de 12 mois. Il s'écoule 54% du temps de diagnostic avant de voir le bon spécialiste : 2.7 mois (en moyenne) entre les premiers symptômes et la première plainte au médecin généraliste, puis 6.5 mois supplémentaires avant la première consultation chez un neurologue : c'est essentiellement cette période qui pourrait être raccourcie, notamment par la prescription anticipée d'examens complémentaires ($p = 0.01$) ; les différents va-et-vient entre spécialistes rallongent cette étape. Au total, le délai diagnostique représente 40% du temps total d'évolution de la maladie. Le centre SLA a un rôle clé autour du diagnostic puisque 73% de ses patients y sont vus (pour la première fois) dans les 4 mois précédant ou suivant le diagnostic. Les symptômes ont une médiane d'apparition située dans les 6 mois précédant le diagnostic. Une combinaison entre troubles de l'élocution et déficit de membres (supérieur ou inférieur) est présente chez 89% des patients, ce duo pourrait aider tout praticien au diagnostic précoce.

Conclusion : Le délai diagnostique est proportionnellement très long par rapport à la durée totale de survie, il semble plus long que celui des études antérieures car ce dernier représente le délai total avant l'annonce diagnostique ou la mise en place du traitement. La prescription rapide d'examens complémentaires et la maîtrise clinique (avec notamment la mise en valeur d'un duo associant signes bulbaires et signes spinaux) pourraient raccourcir ce délai.

Mots clés : sclérose latérale amyotrophique ; délai diagnostique ; outil diagnostique ; parcours de soin ; centre SLA ; chronologie des symptômes ; aquitaine

*DIAGNOSIS DELAY AND SYMPTOMS APPARITION CHRONOLOGY IN THE CARE
PATHWAY OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS PATIENTS IN AQUITAINE*

Abstract

Background : This study assesses diagnosis delay in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and symptoms chronology according to intermediate stages at various health professionals.

Methods : Detailed study of the care pathway of the 90 patients treated by ALS multidisciplinary centre of Bordeaux University Hospital in 2013.

Results : Mean diagnosis delay is 17.0 months [13.1 – 21.3], with a median of 12 months. 54% of the diagnosis time is lost before seeing the suitable specialist : 2.7 months (on average) between symptoms onset and first complain to the general practitioner, then 6.5 more months before first neurologist consultation. This period could be shortened, particularly by early prescription of additional examinations ($p = 0.01$) ; the various back and forths between specialists extend this step. In total, diagnosis delay constitutes 40% of the overall time of the disease evolution. ALS multidisciplinary centre has a key role around diagnosis as 73% of its patients consult (for the first time) 4 months before or after diagnosis. Symptoms have a median apparition delay of 6 months before diagnosis. Combination of speech disorders with (upper or lower) limb weaknesses is present among 89% of the patients. These two symptoms could help all practitioners for early diagnosis.

Conclusion : Diagnosis delay is proportionally lengthy compared to total survival duration. It seems longer than previous studies because it represents the total delay before diagnosis advertisement or treatment beginning. Fast prescription of additional examinations and clinical mastering (in particular linking two bulbar and spinal symptoms) could shorten this delay.

Keywords : amyotrophic lateral sclerosis ; diagnosis delay ; diagnosis tool ; care pathway ; ALS multidisciplinary centre ; symptoms chronology ; aquitaine

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis 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 le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque. »

*DELAI DIAGNOSTIQUE ET CHRONOLOGIE D'APPARITION DES SYMPTOMES DANS
LE PARCOURS DE SOIN DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE LATERALE
AMYOTROPHIQUE EN AQUITAINE*

*Mots clés : sclérose latérale amyotrophique ; délai diagnostique ; outil diagnostique ;
parcours de soin ; centre SLA ; chronologie des symptômes ; aquitaine*

*DIAGNOSIS DELAY AND SYMPTOMS APPARITION CHRONOLOGY IN THE CARE
PATHWAY OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS PATIENTS IN AQUITAINE*

*Keywords : amyotrophic lateral sclerosis ; diagnosis delay ; diagnosis tool ; care pathway ;
ALS multidisciplinary centre ; symptoms chronology ; aquitaine*

Introduction : Cette étude évalue le délai diagnostique de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) et la chronologie d'apparition des symptômes en fonction des étapes intermédiaires chez les différents professionnels de santé. *Méthodes* : Etude détaillée du parcours de soin des 90 patients passés par le Centre SLA du CHU de Bordeaux en 2013. *Résultats* : Le délai diagnostique moyen est de 17.0 mois [13.1 – 21.3], avec une médiane de 12 mois. Il s'écoule 54% du temps de diagnostic avant de voir le bon spécialiste : 2.7 mois (en moyenne) entre les premiers symptômes et la première plainte au médecin généraliste, puis 6.5 mois supplémentaires avant la première consultation chez un neurologue : c'est essentiellement cette période qui pourrait être raccourcie, notamment par la prescription anticipée d'examen complémentaires ($p = 0.01$) ; les différents va-et-vient entre spécialistes rallongent cette étape. Au total, le délai diagnostique représente 40% du temps total d'évolution de la maladie. Le centre SLA a un rôle clé autour du diagnostic puisque 73% de ses patients y sont vus (pour la première fois) dans les 4 mois précédant ou suivant le diagnostic. Les symptômes ont une médiane d'apparition située dans les 6 mois précédant le diagnostic. Une combinaison entre troubles de l'élocution et déficit de membres (supérieur ou inférieur) est présente chez 89% des patients, ce duo pourrait aider tout praticien au diagnostic précoce. *Conclusion* : Le délai diagnostique est proportionnellement très long par rapport à la durée totale de survie, il semble plus long que celui des études antérieures car ce dernier représente le délai total avant l'annonce diagnostique ou la mise en place du traitement. La prescription rapide d'examen complémentaires et la maîtrise clinique (avec notamment la mise en valeur d'un duo associant signes bulbaires et signes spinaux) pourraient raccourcir ce délai.