



HAL
open science

L'activité physique avec commotions cérébrales répétées comme facteur de risque d'apparition de la sclérose latérale amyotrophique

Andréa Fonollosa

► **To cite this version:**

Andréa Fonollosa. L'activité physique avec commotions cérébrales répétées comme facteur de risque d'apparition de la sclérose latérale amyotrophique. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03963316

HAL Id: dumas-03963316

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03963316v1>

Submitted on 30 Jan 2023

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.

**L'ACTIVITÉ PHYSIQUE AVEC COMOTIONS
CÉRÉBRALES RÉPÉTÉES COMME FACTEUR
DE RISQUE D'APPARITION DE LA SCLÉROSE
LATÉRALE AMYOTROPHIQUE**

FONOLLOSA Andréa

Directeur de mémoire : M. B. HOUDANT

Remerciements

Je souhaiterais, par le biais de ce mémoire de fin d'étude, montrer ma gratitude envers certaines personnes qui ont joué un rôle important dans mon cursus.

Tout d'abord, je voudrais remercier mon directeur de mémoire, Mr Benjamin HOUDANT, pour m'avoir soutenue et rassurée lors de moments de doute, pour avoir été présent et attentif à mes questions. Merci à vous pour votre accompagnement.

Je voudrais aussi remercier l'IFMK et toutes les personnes œuvrant pour nous donner la meilleure formation.

Je tiens maintenant à remercier mon binôme de TP, Agathe TORLAI, pour m'avoir suivi pendant nos quatre années. Merci à toi pour tout ce que tu m'apportes en tant qu'amie et future consœur. Merci pour ta joie de vivre et pour ton côté organisé que je n'ai pas. Merci pour cette grande complicité alors que tout nous oppose. Merci d'avoir fait partie de ce parcours et de continuer à faire partie de mes futures aventures. Je te souhaite le meilleur à venir.

Je remercie aussi tous les étudiants et étudiantes que j'ai rencontré lors de ces années ici à Marseille. Des personnes formidables dont je suis fière de dire que ce sont mes futurs confrères et consœurs.

Pour finir, je souhaite remercier du plus profonds de mon cœur, mes parents Raymond et Claudine, pour m'avoir épaulée dans mon projet de devenir kinésithérapeute. Merci à vous de m'avoir supportée pendant les périodes d'examens. Merci à vous deux d'avoir été là pour moi à chaque étape et de m'avoir soutenue dans mes décisions. Je ne vous remercierais jamais assez pour l'aide que vous m'avez apportée. Et merci pour l'amour inconditionnel que vous me donnez. Merci d'être vous. Je tiens aussi à remercier mes frères tout autant que mes parents pour avoir été compréhensif et à mon écoute.

Merci à vous tous.

Table des matières

1.	Introduction	1
1.1.	La sclérose latérale amyotrophique	1
1.1.1.	Présentation	1
1.1.2.	Le motoneurone	3
1.2.	Épidémiologie.....	6
1.3.	Symptomatologie	7
1.4.	Facteurs étiologiques	8
1.4.1.	Les facteurs génétiques	9
1.4.2.	Les facteurs environnementaux	11
1.5.	Diagnostic, traitement, évolution	12
1.5.1.	Diagnostic	12
1.5.2.	Traitement	12
1.5.3.	Pronostique	13
1.6.	Activité physique avec risque de commotion cérébrale	14
1.7.	Hypothèses théoriques sur le lien entre les commotions cérébrales lié au domaine sportif et la SLA	16
1.8.	Intérêt de cette revue de littérature pour les MK.....	18
1.9.	Objectifs de cette revue de littérature.....	19
2.	Méthodologie	20
2.1.	Critères d'éligibilité des études pour cette revue	20
2.1.1.	Type d'étude.....	20
2.1.2.	Population	21
2.1.3.	Facteur de risque	21
2.1.4.	Évènement étudié	22
2.2.	Méthodologie de recherche des études	22
2.2.1.	Sources documentaires	22
2.2.2.	Équation de recherche	22
2.3.	Méthode d'extraction et d'analyse des données.....	24
2.3.1.	Méthode de sélection des études	24
2.3.2.	Évaluation de la qualité méthodologique.....	25

2.3.3.	Méthode d'extraction des données	26
2.3.4.	Méthode de synthèse et d'analyse des données	26
3.	Résultats	27
3.1.	Description des études.....	27
3.1.1.	Processus de sélection des études	27
3.1.2.	Études exclues à partir de la phase d'admissibilité	28
3.1.3.	Études incluses	29
3.2.	Risque de biais des études incluses.....	31
3.2.1.	Grille Newcastle-Ottawa Scale	31
3.2.2.	Synthèse des biais retenus dans les études incluses.....	31
3.3.	Effet de l'intervention	35
4.	Discussion	39
4.1.	Analyse des principaux résultats.....	39
4.1.1.	La pratique d'un sport comme facteur de risque	39
4.1.2.	Les commotions cérébrales liées à la pratique sportive comme facteur de risque	43
4.1.3.	Système de gradation des recommandations	45
4.2.	Applicabilité des résultats	47
4.3.	Biais potentiel de la revue	50
5.	Conclusion.....	52
5.1.	Implication pour la pratique clinique	52
5.2.	Implication pour la recherche	52
6.	Bibliographie	54
7.	Annexe	1

Liste des figures

Figure 1 : Coupe transversale de la moelle épinière (source : <http://www.medecine-et-sante.com/anatomie/anatmoellepi.html>)

Figure 2 : L'innervation des muscles par les motoneurones (source : http://accs.ens-lyon.fr/accs/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/neurone_therapie/differentiation_motoneurones/rappelstructurmoton)

Figure 3 : L'Homunculus de Penfield (source : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/figure/homunculus>)

Figure 4 : Les voies motrices impliquées dans le contrôle de la motricité volontaire (source : https://fmed13.weebly.com/uploads/1/0/8/0/108036529/10.motricite_volontaire_exam.pdf)

Figure 5 : Diagramme sur l'année de découverte des gènes en fonction du nombre de gène déjà découvert (source : <https://alsod.ac.uk/>)

Figure 6 : Modèle PICO

Figure 7 : Équation de recherche en rapport avec notre modèle PICO

Figure 8 : Diagramme des flux

Liste des annexes

Annexe 1 : Les gènes impliqués dans la SLA et leur catégorie de preuve

Annexe 2 : Type de protocole préférentiellement proposé pour une question donnée

Annexe 3 : Grille Newcastle-Ottawa Scale pour les études cas-témoin et études de cohorte délivrées par l'IFMK

Liste des tableaux

Table 1 : Critères d'inclusions

Table 2 : Critères d'exclusions

Table 3 : Articles exclus et le motif d'exclusion

Table 4 : Articles inclus

Table 5 : Caractéristiques des articles inclus

Table 6 : Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale : étude cas-témoin

Table 7 : Biais en fonction des études incluses

Table 8 : Classification générale du niveau de preuve d'une étude

Table 9 : Niveau de preuve des études incluses

Table 10 : Grade de recommandations de la HAS

Table 11 : Description des critères de Bradford Hill

Table 12 : Application des critères de Bradford Hill aux expositions étudiées

Table 13 : Résultats de l'AMSTAR-2

Table 14 : Sources de financements des études incluses

Liste des abréviations et des acronymes

ALS : Amyotrophic lateral sclerosis

BNDMR : Banque Nationale de Données Maladies Rares

CTE : Chronic Traumatic Encephalopathy

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

EMG : ElectroMyoGramme

FISLAN : Filière de Santé Maladies Rare SLA et Maladies du Neurone Moteur

GFAP : Glial Fibrillary Acidic Protein

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MND : Motor Neuron Disease

MET : Metabolic equivalent value

NCV : Nerve conduction Velocity

NOS : Newcastle-Ottawa Scale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

OR : Odd Ratio

RC : Rapport de côte

RR : Risque Relatif

SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique

TCL : Traumatisme Crânien Léger

1. Introduction

1.1. La sclérose latérale amyotrophique

1.1.1. Présentation

« La sclérose latérale amyotrophique est une maladie dégénérative grave et handicapante, qui conduit au décès dans les 3 à 5 ans qui suivent le diagnostic. L'effort de recherche qui lui a été dédiée ces dernières années a permis de significativement développer les connaissances sur sa génétique et sa biologie. » [1]

La sclérose latérale amyotrophique ou SLA est aussi connue sous le nom de « maladie de Charcot » en référence au chercheur et neurologue français, Jean-martin Charcot [2], qui a diagnostiqué pour la première fois cette pathologie en 1869 et qui lui a donné le nom de SLA en 1874. L'appellation « maladie de Charcot » est de moins en moins utilisée car elle a l'inconvénient d'être à l'origine de confusion avec d'autres maladies décrites par ce neurologue.

Au XIX^e siècle, une série de maladies caractérisées par une atrophie et une faiblesse musculaire a été découverte et la question se posait de savoir s'il s'agissait d'une variante de la même maladie ou de pathologie franchement différentes. Jean-Martin Charcot, par la méthode anatomoclinique, a permis de faire une avancée dans le domaine médical et neurologique notamment. [3]

La dénomination de Sclérose Latérale Amyotrophique [4] fait référence aux grands principes de la pathologie.

Le terme « Sclérose » correspond au tissu cicatriciel qui se forme après la mort du motoneurone. Ce tissu fibreux provient d'un type de cellule gliale nommée les astrocytes et notamment les astrocytes fibreux (ou fibrillaires) qui sont présents dans la substance blanche.

Les astrocytes interagissent avec de nombreuses structures :

- Le système vasculaire pour le maintien de la barrière hémato-encéphalique ;
- Les neurones pour leur fournir de l'énergie et des nutriments ainsi que pour maintenir une activité synaptique ;
- L'espace extracellulaire pour l'équilibre ionique et l'homéostasie ;
- La structuration du cerveau en créant un filet tridimensionnel.

Les astrocytes fibreux, lors d'une lésion du système nerveux et dans notre situation la mort d'un motoneurone, va produire de façon accrue des GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein).

Il va y avoir une libération de facteurs anti-inflammatoires et les ramifications des astrocytes vont se polariser autour de la lésion. Ils vont s'hypertrophier et se chevaucher pour former une cicatrice gliale. [5] Dans la SLA, les astrocytes peuvent influencer, de manière positive ou négative, l'apparition de la maladie ou la survie du patient. [6][7]

Ils peuvent eux aussi être porteur d'une mutation (notamment celle du gène SOD1) qui, indirectement, peut agir sur la mort des motoneurones.

Le terme « Latéral » fait référence au chemin emprunté par la voie motrice descendante (« motoneurone supérieur » ou centre nerveux supérieur) pour venir innerver le motoneurone sollicité dans la moelle épinière.

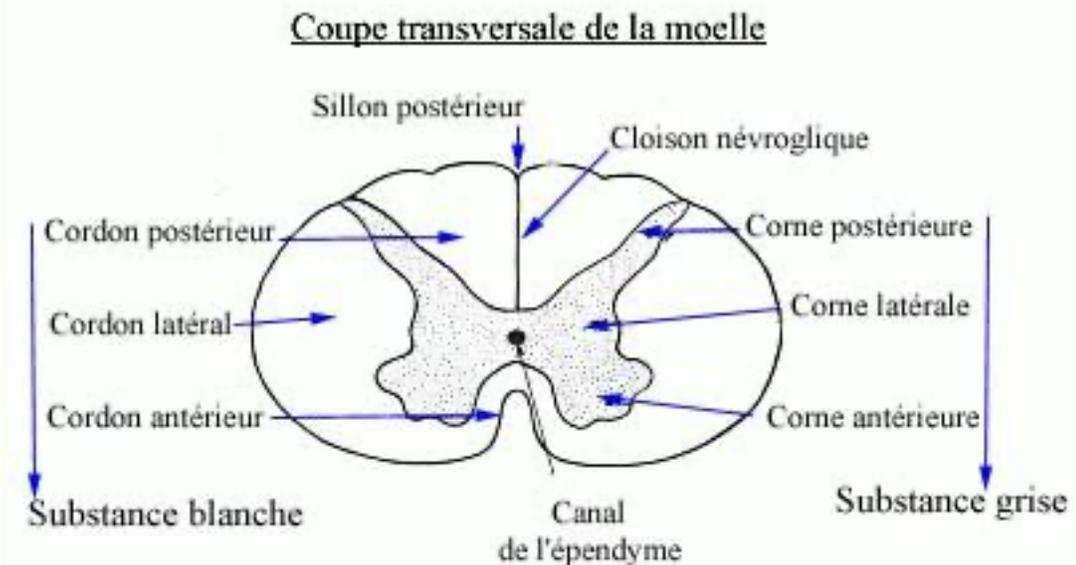


Figure 1 : Coupe transversale de la moelle épinière

Les neurones faisant le relais entre le cortex cérébral et le motoneurone vont venir emprunter le cordon latéral (substance blanche) pour ensuite se connecter au soma du neurone moteur au niveau de la corne antérieure aussi appelé ventral (substance grise). (Cf. 1.1.2. Le motoneurone)

Le terme « Amyotrophique » fait référence à un des symptômes principaux de la SLA et plus globalement à la structure anatomique touchée : le muscle. Cette pathologie entraîne une perte progressive de motricité et, le muscle n'étant plus sollicité, il va s'atrophier. (Cf. 1.3. Symptomatologie)

Au fil du temps, la sclérose latérale amyotrophique c'est fait connaître sous d'autres noms dans des pays différents :

- Aux États-Unis, elle est appelée la « Maladie de Lou Gehrig » en référence au joueur de baseball professionnel décédé de la SLA en 1941 [8] ;
- Aux Royaume-Uni, on la nomme « Motor Neuron Disease » ou MND ;
- En Chine, on la connaît sous le nom de « Maladie de Jian-Dong Ren ».

1.1.2. Le motoneurone

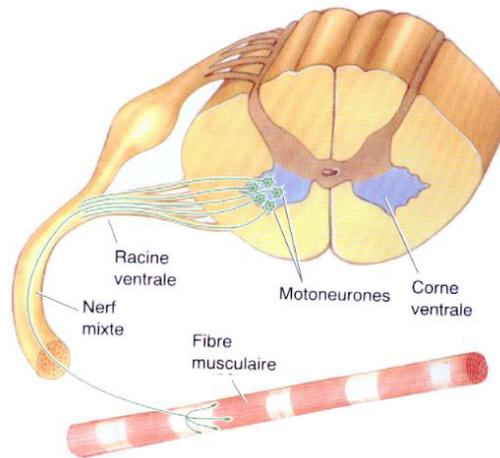


Figure 2 : L'innervation des muscles par les motoneurones

Le motoneurone est un neurone spécifique qui a pour rôle d'envoyer un signal électrique aux fibres musculaires. Son corps cellulaire se situe au niveau de la substance grise de la moelle épinière et notamment au niveau des cornes ventrales. Son axone emprunte la racine ventrale, chemine par le nerf spinal et va, via ses nombreuses ramifications, créer des plaques motrices avec les fibres musculaires.

Les différents types de motoneurones :

- **Motoneurones Alpha** : ce sont les neurones les plus nombreux et les plus gros (entre 60 et 80 nm). Ils innervent les muscles à plus de 95% et se connectent sur les fibres musculaires classiques aussi nommé extra-fuseauriale.
- **Motoneurones Gamma** : ils sont moins nombreux et moins gros que les alphas. Ils se connectent que sur des fibres musculaires intra-fuseauriale (à l'intérieure du fuseau musculaire). Ils innervent aussi certains capteurs musculaires comme les fuseaux neuromusculaires.
- **Motoneurones Beta** : ce sont les plus petits. Ils sont capables de se connecter sur des fibres musculaires extra-fuseauriale mais aussi intra-fuseauriale : ce sont les motoneurones intermédiaires.

Chaque motoneurone est capable de recevoir des informations en provenance de zones différentes :

- **La voie motrice descendante (centres nerveux supérieurs) :**

C'est le système qui permet d'envoyer, depuis le cortex moteur, l'information vers les motoneurones. Cette voie est impliquée aussi bien dans la motricité volontaire qu'involontaire. Par conséquent, lorsqu'il y aura un dysfonctionnement dans cette voie, il y aura un trouble de la motricité réflexe (involontaire) et du mouvement volontaire.

Parmi les voies motrices descendantes il y a deux systèmes de classifications :

- Le système latéral ;
- Le système ventro-médian.

Cette classification prend en compte :

- Le passage au niveau du bulbe rachidien et plus précisément au niveau des pyramides de Huber (la partie la plus antérieure du bulbe) ;
- Le passage au niveau de la moelle épinière : cordon latéral ou cordon ventro-médian.

Concernant la SLA, le système touché et, par conséquent, qui nous intéresse est le système latéral.

Les voies motrices descendantes partent du cortex moteur (situé au niveau du gyrus précentral) qui contient :

- L'aire motrice primaire ou cortex moteur primaire : l'aire 4 de Brodmann (en avant de la scissure de Rolando) qui possède l'Homunculus de Penfield (figure 3) et une somatotopie précise. Les cellules nerveuses partent principalement de cette aire-là ;
- L'aire motrice secondaire ou cortex moteur secondaire : l'aire 6 de Brodmann (elle se trouve en avant de l'aire 4).

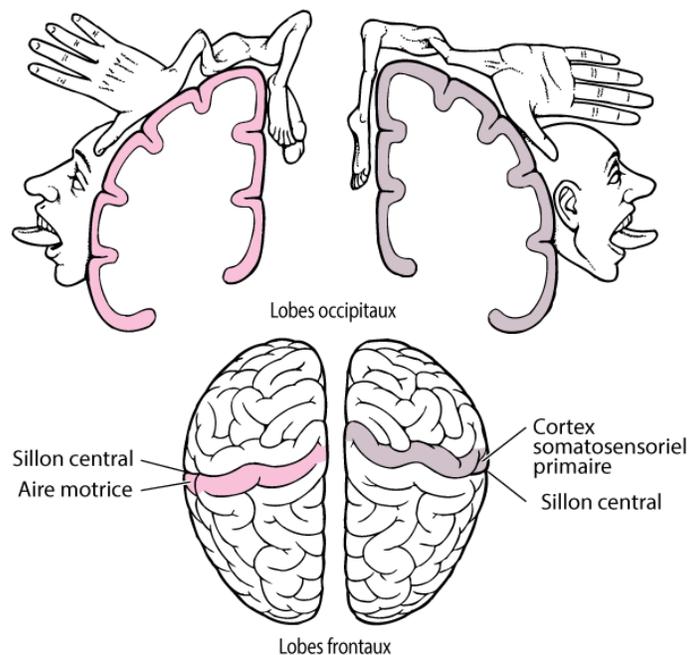


Figure 3 : L'Homunculus de Penfield

L'Homunculus de Penfield est une représentation des zones du cortex cérébral qui vont être stimulé pour mobiliser une partie du corps spécifique. Étant donné qu'il y a une décussation, le mouvement se fera en controlatéral de l'aire corticale stimulée.

Concernant les voies motrices du système latéral, il existe deux faisceaux (figure 4) :

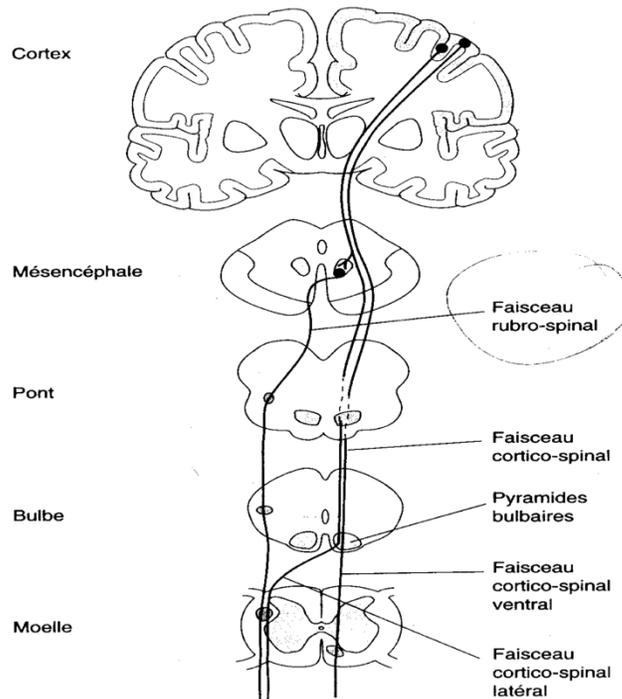


Figure 4 : Les voies motrices impliquées dans le contrôle de la motricité volontaire

- Faisceau cortico-spinal latéral (anciennement pyramidal) : il y a une seule cellule nerveuse pour relier le cortex au neurone moteur

Son trajet :

- Il part du cortex, de l'aire 4 principalement ;
 - Il y a décussation au niveau des pyramides de Huber (Bulbe rachidien) : **85%** décussent ici, **14%** décussent au niveau des myélocytes de la moelle épinière et **1%** ne décussent pas (il est appelé faisceau cortico-spinal ventral et ne fait pas partie du système latéral) ;
 - Puis passage dans les cordons latéraux de la moelle épinière pour créer une synapse avec le motoneurone intéressé.
- Faisceau rubro-spinal ou cortico-rubro-spinal (anciennement extrapyramidal) : il y a la présence d'un relai au niveau du noyau rouge du mésencéphale donc il y a deux cellules nerveuses pour relier le cortex au neurone moteur. Ce faisceau ne passe pas par les pyramides de Huber mais emprunte les cordons latéraux de la moelle épinière

– **Les informations provenant de la périphérie (informations sensorielles) :**

Il y a, au niveau cutané et musculaire, la présence de capteurs sensoriels.

Au niveau musculaire, ce sont les propriocepteurs musculaires :

- Les fuseaux neuromusculaires qui jouent un rôle dans le contrôle spinal (le réflexe) et réagissent à l'étirement des fibres musculaires ;
- Les organes tendineux de Golgi qui réagissent à un étirement très fort car situés au niveau des tendons, et a une contraction concentrique du muscle.

Au niveau cutané, ce sont les extérocepteurs, et notamment les mécanorécepteurs et les nocicepteurs, qui vont engendrer une boucle réflexe.

– **Les informations qui restent dans les centres nerveux eux même (informations dites locales) :**

Elles sont activées par des interneurons. Ce sont des petits neurones présents dans la substance grise qui gèrent les informations dans le système nerveux central lui-même.

1.2.Épidémiologie

« *La plus courante des maladies rares* » [9]

La SLA ne possède pas de registre national, les chiffres donnés sont donc une évaluation.

Depuis 2019, la DGOS¹ pilote une banque de donnée, la BNDMR². Tous les centres SLA sont rattachés aux centres FiISLAN³ et ces derniers sont tenus de renseigner la BNDMR. [10]

D'après les dernières données publiées par FiISLAN [11], la prévalence de personnes touchées en France se situerait entre 6 000 et 7 000 pour une population de 65 millions d'habitants.

La prévalence est conditionnée par l'incidence et par la durée de vie du patient atteint car c'est une pathologie qui ne va pas vers la guérison. Elle correspond en générale à 2,5 à 3 fois l'incidence de la maladie. [12] Dans le monde, le pourcentage de prévalence relative dans les autres pays est similaire à celui de la population française.

L'incidence en Europe se situe entre 2 et 3 cas pour 100 000 personnes. [13]

En Asie, elle varie entre 0,7 (au Sud) et 0,8 (à l'Est) cas pour 100 000 individus.

En Amérique du Nord, l'incidence est similaire à l'Asie du Sud avec 0,63 cas pour 100 000 habitants.

¹ DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

² BNDMR : Banque Nationale de Données Maladies Rares

³ FiISLAN : Filière de Santé Maladies Rare SLA et Maladies du Neurone Moteur

En Amérique du Sud, une récente étude [14] met en lumière une incidence très hétérogène en fonction des pays, allant de 0,29 cas en Ecuador [15] et 4,34 cas pour 100 000 personnes en Argentine. [16]

Le concept de maladie rare repose sur la définition épidémiologique statistique de prévalence donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1966. Lorsqu'une pathologie touche moins d'une personne sur 2000 dans la population générale alors elle est considérée comme rare.

À la vue des chiffres énoncés, nous pouvons dire que la SLA répond bien à la catégorie des maladies rares. C'est d'ailleurs elle la plus fréquente de toutes les pathologies touchant le motoneurone.

La maladie de Charcot peut être de deux étiologies différentes :

- Sporadique, cela signifie qu'elle peut survenir isolément en l'absence d'autres cas de SLA dans la famille. Dans ce cas, elle n'est pas transmissible. Elle représente environ **85 à 90%** des cas.
- Familiale, c'est à dire qu'il y a présence d'au moins 2 cas dans la généalogie. Ces formes sont liées à des mutations génétiques. Elles représentent **10 à 15%** des cas.

Pour les cas familiaux, il faut savoir qu'il peut y avoir deux cas dans une même famille et que cela peut être lié au hasard en raison du caractère exceptionnel de la SLA.

Pour que le statut de SLA familiale soit reconnu il faut :

- qu'il y ait un autre cas de SLA dans la famille quel que soit le degré de parenté ;
- ET qu'il y ait présence d'une mutation génétique identifiée.

Pour la recherche de mutation génétique, elle se fait par analyse biologique moléculaire. Seule la détection d'une mutation génétique reconnue causale permet d'affirmer le caractère génétique de la maladie, sinon on parlera de SLA sporadique. En revanche, si d'autres cas surviennent dans la même famille, on parlera de SLA génétique sans gêne objectif.

1.3.Symptomatologie

La SLA va entraîner une paralysie progressive, en général du distal vers le proximal, sans rémission possible. La progression est assez constante, il n'y a pas de poussées, et rien ne peut être récupéré. Il y a vraiment une atteinte motrice pure. Il n'y a pas d'atteinte de la sensibilité.

Il existe deux grands types d'atteinte :

- Forme périphérique ou spinale : ce sont les neurones moteurs dit « motoneurones inférieurs » de la moelle épinière qui vont être touchés en premier. Les paralysies vont d'abord venir impacter la périphérie (mains et pieds) puis remonter vers le centre avec une atteinte des muscles respiratoires.

- Forme bulbaire : on va avoir une atteinte des neurones moteurs du tronc cérébral, notamment ceux de la sphère ORL (phonation, déglutition). On peut avoir associé le Dropp Head Syndrom (syndrome de la tête pendante) dû à une paralysie des muscles cervicaux.

Au bout d'un stade avancé de la maladie, nous pouvons avoir à la fois une atteinte des muscles périphérique et une atteinte de la sphère ORL. La différenciation entre une forme bulbaire et une forme spinale se fait à l'apparition de la maladie.

Les patients avec une forme bulbaire ont un handicap moteur moindre (marchent plus longtemps que les formes spinales). Cependant, les troubles de la sphère ORL peuvent engendrer des pneumopathies d'inhalation avec des possibles complications respiratoires, et donc un risque de décès sur un syndrome respiratoire aigu potentiellement plus précoce.

Possible symptomatologie de la SLA [13] :

- Au niveau musculaire : si forme pyramidale on retrouve de la spasticité, des réflexes ostéotendineux vifs et un signe de Babinski positif ; une faiblesse musculaire suivie d'une atrophie ; des crampes ; des fasciculations ; une crispation des muscles inférieurs de la face ;
- Douleur : qui peut provenir des crampes musculaires ;
- Au niveau de la sphère ORL : hyper salivation ; dysarthrie ; dysphagie ;
- Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde ;
- Altération de l'humeur : dépression ;
- Troubles cognitifs : démence fronto-temporale ;
- Troubles respiratoires : insuffisance respiratoire.

« Les symptômes peuvent commencer dans les muscles qui contrôlent la parole et la déglutition ou dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds. Toutes les personnes atteintes de SLA ne présentent pas les mêmes symptômes ou les mêmes séquences ou schémas de progression. Cependant, la faiblesse musculaire progressive et la paralysie sont universellement ressenties. » [17]

1.4. Facteurs étiologiques

L'étiologie de la sclérose latérale amyotrophique reste, à ce jour, assez incertaine. Beaucoup d'études sont menées pour découvrir des potentiels causes de cette pathologie. Nous comptons deux catégories : les facteurs génétiques et les facteurs exogènes.

1.4.1. Les facteurs génétiques

Que ce soit pour les formes sporadiques ou les formes familiales, les facteurs génétiques rentrent en compte dans l'étiologie de la SLA

Pour pouvoir suivre l'évolution de la découverte génétique de cette maladie, deux bases de données en ligne ont été mise en place (ALSoD et ALSgène) [18][19]. Elles répertorient tous les gènes ayant un lien dans la maladie de Charcot ainsi que leur rôle et leurs possibles mutations.

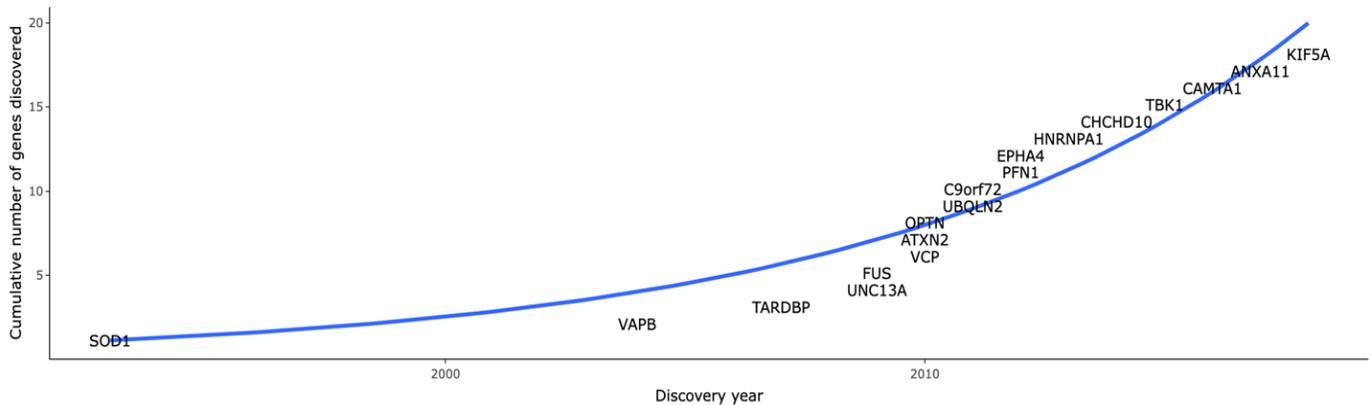


Figure 5 : diagramme sur l'année de découverte des gènes en fonction du nombre de gène déjà découvert

Nous pouvons compter, à ce jour, 153 gènes impliqués, directement ou indirectement, dans l'apparition de la sclérose latéral amyotrophique (Annexe 1)

Ils sont répertoriés en plusieurs catégories :

1. Gène définitif de la SLA : la variation de ces gènes augmente fortement le risque de SLA. Ces gènes ont fait l'objet d'études avec un niveau de preuve très élevé.
2. Modificateur clinique : la variation de ces gènes peut entraîner une différence au niveau de la durée de la maladie.
3. Forte évidence : la variation de ces gènes augmente le risque de SLA. Ils ont fait l'objet d'étude avec un bon niveau de preuve mais il y a encore trop peu d'études à ce sujet et/ou les preuves sont encore contradictoires.
4. Preuve modérée : il y a une association entre la mutation et la SLA mais les études ont des preuves très contradictoires
5. Tenu : ce sont les gènes qui ont été associé à la SLA lors d'études anciennes mais la réplication de l'étude n'a pas permis de retrouver les mêmes résultats
6. Non attribué : cela regroupe des gènes qui n'ont pas encore été relié à une autre catégorie (exemple des SLA génétique sans gène objectivé).

Parmi les gènes définitifs de la SLA, soit 17, certains vont nous intéresser dans notre revue de littérature.

Le gène SOD1 codant pour la protéine superoxyde dismutase 1 : [20]

Cette protéine est une enzyme qui vient neutraliser les radicaux libres oxygénés. Ces derniers, en grande quantité, sont délétères pour la cellule et peuvent entraîner une apoptose.

Plus concrètement, cette enzyme cytosolique va dismuter l'anion superoxyde (sous-produits toxiques de la respiration mitochondriale) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Ce produit va ensuite être détoxifié par une catalase en eau.

Cette mutation peut toucher aussi bien les neurones moteurs que les astrocytes d'où son implication importante dans la SLA.

Le gène C9orf72 codant pour la protéine du même nom : [21]

La mutation génétique de cette protéine se traduit par une expansion de répétition de l'hexanucléotide « GGGGCC ». Ce défaut génétique est la plus fréquente trouvé dans les cas de SLA familiale. [22]

Il est impliqué dans la protéostase : il accompagne les protéines vieillissantes ou dysfonctionnantes dans le processus de destruction. Une mutation de ce gène entraîne une baisse de la production de cette protéine et un dérèglement de l'équilibre production/destruction.

Il joue aussi un rôle dans la régulation de l'assemblage des granules de stress dans la cellule. Une granule de stress est un agrégat d'ARN et de protéines qui doivent être détruites. En trop grande quantité cela devient toxique pour la cellule. [23]

Ce défaut génétique est aussi bien retrouvé dans la SLA que dans la démence fronto-temporale (comorbidité).

Le gène TARDBP codant pour la protéine TDP-43 : [24]

Cette protéine est essentiellement trouvée au niveau du noyau. Elle a pour rôle de réguler la transcription de l'ADN en ARN et de maintenir la stabilité de ce dernier. Une mutation de ce gène peut entraîner une augmentation accrue de la production de TDP-43 qui va être aussi retrouvé dans le cytosol. Souvent, TDP-43 cytosolique sera ubiquitinylée pour être détruite. Cette dernière est un des marqueurs de la maladie qu'elle soit sporadique ou familiale ou bien associé à une démence.

Les gènes PFN1 [25] et TUBA4A [26][27] codant respectivement pour les protéines Prolifin 1 et Tubuline alpha 4a :

Ces protéines font partie du métabolisme du cytosquelette. La prolifin 1 va venir catalyser l'élongation et la polymérisation de l'actine. La tubuline alpha rentre, avec la tubuline bêta, dans les principaux composants des microtubules.

La mutation de ses gènes, jouant un rôle dans le métabolisme cellulaire, va obliger la cellule à trouver des solutions pour compenser les altérations et, si l'équilibre n'y est plus, entraîner une mort cellulaire programmé des motoneurones.

Le fait d'avoir des gènes mutés va entraîner soit un défaut de régulation des protéines donc une altération de l'équilibre production/destruction, soit un défaut dans la structure de la protéine elle-même.

Souvent, on rencontre un défaut de repliement des protéines, donc elles s'agrègent et bloquent les fonctions vitales.

Une des fonctions vitales qui peut être bloquée est la production d'énergie en altérant le fonctionnement des mitochondries. La cellule va chercher des solutions de survie et, dans notre exemple, utiliser des acides gras pour fabriquer de l'énergie. Cela entraîne des déchets toxiques et, à terme, produit une apoptose.

1.4.2. Les facteurs environnementaux

De nombreuses études ont tentées de démontrer la possible implications de nombreux facteurs exogènes mais les résultats sont souvent controversés en raison de biais méthodologiques liées à la rareté de la pathologie. [28]

Cependant, même si les études ne prouvent pas statistiquement l'implication d'un facteur par rapport à une pathologie, on ne peut pas éliminer non plus son rôle causal dans la SLA.

De plus, certaines études ont affirmé des hypothèses disant que le métier réalisé ou le lieu d'habitation serait des facteurs de risque de SLA sans qu'il y ait d'autres travaux effectués.

Des études ont évoqué la possibilité que l'exposition à des métaux lourds, des solvants ou substances chimiques, et des radiations puissent être une cause d'apparition de la SLA.

Il est vrai que le contact avec des métaux lourds fait l'objet d'une attention particulière concernant la santé en général compte tenu de son effet toxique notamment sur les neurones moteurs.

Les résultats sont toutefois assez controversés. Dans les métaux lourds évoqués on compte le plomb (présent chez les soudeurs par exemple), le sélénium (présent dans les conduites d'eau potable), le manganèse, l'aluminium, le mercure ou encore le fer.

Concernant les métiers, en plus du métier de soudeur avec le plomb, une étude prospective [29] de 2015 a montré une augmentation du risque de SLA chez les militaires.

En termes de style de vie, de nombreuses pathologies ont comme facteur de risque le tabagisme. D'après une étude [30] de 2004, il y aurait un risque accru de SLA signalé chez les fumeuses. Du côté des hommes, il n'y a pas de différence significative qui nous permettrait d'avoir la même conclusion que pour les femmes.

Concernant les facteurs traumatiques, nous pouvons avoir des cas ponctuels comme le cas d'une SLA survenue à la suite d'une électrocution. [31]

Au niveau du domaine sportif, des études ont montré un lien potentiel entre la pratique d'une activité physique et la SLA. Nous allons, dans cette revue, analyser si les commotions cérébrales subit dans le

domaine sportif font que la pratique de certains sports peuvent être un facteur influant de l'apparition de la SLA.

1.5. Diagnostic, traitement, évolution

1.5.1. Diagnostic

C'est une pathologie difficile à diagnostiquer, il n'existe pas de test ou d'examen caractéristique de la SLA. On va faire passer une batterie d'examen et de test qui vont avoir pour but d'exclure d'autres maladies qui ressemblent à la maladie de Charcot.

Un bilan diagnostique comprend : [17]

- **Des tests d'électrodiagnostics** : électromyographie (EMG) et la vitesse de conduction nerveuse (NCV) principalement.
- **Analyse sanguine et des urines** : électrophorèse des protéines sériques à haute résolution, taux d'hormones thyroïdiennes et parathyroïdiennes, et collecte d'urine sur 24h pour les métaux lourds
- **Ponction lombaire** pour une collecte du liquide céphalo-rachidien (LCR)
- **Radiographie et IRM**
- **Myélogramme** au niveau du rachis cervicale
- **Biopsie nerveuse et/ou musculaire**
- **Examen neurologique** approfondi

Avant de l'annoncer au patient, le médecin va éliminer en premier toutes les autres causes possibles. Le suivi sera très important pour voir l'évolution de la pathologie et être sûr du diagnostic de SLA.

1.5.2. Traitement

Le patient atteint de SLA va avoir un traitement symptomatique. On va venir apporter des soins médicaux et de rééducation.

Au niveau médical, le Riluzole® sera administré aux patients. Il fait partie de la catégorie des anti-glutamates et « *est indiqué pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA)* » [32]. Il améliore le pronostic de 30%.

On va venir traiter, en plus de la prise de médicaments, les douleurs, la spasticité, l'hyper salivation, les problèmes de déglutition, etc.

Les patients atteints de SLA vont avoir une rééducation et un suivi pluridisciplinaire :

- Neurologue ;
- Kinésithérapeute ;
- Pneumologue ;
- Médecin généraliste ;
- Ergothérapeute ;
- Orthophoniste ;
- Infirmiers ;
- Aide-soignant ;
- Auxiliaire de vie sociale ;
- Psychologue, etc.

Concernant la prise en charge kinésithérapique, nous allons faire en sorte d'entretenir les fonctions encore présentes et de ralentir la progression des déficits. Nous allons maintenir l'autonomie au maximum et faire des soins de confort :

- Entretien musculaire et articulaire
- Surveillance et prévention respiratoire
- Désencombrement (manuel ou instrumental)
- Gestion de la fatigue
- Gestion de la douleur : les patients perdent en motricité mais pas en sensibilité, ils ressentent donc tout.

1.5.3. Pronostique

La SLA est une pathologie neurodégénérative, cela signifie que la destruction progressive des motoneurons est inévitable. Chez environ 15% des patients, la maladie va se stabiliser à un stade de handicap variable [33]. Il n'existe aucun moyen de prédire l'évolution de la SLA, le pronostic est sujet-dépendant.

La forme bulbaire, par exemple, se caractérise par une évolution plus rapide que la forme spinal [34] car la sphère respiratoire va être plus rapidement atteinte. Les patients finissent par rencontrer des difficultés pour s'habiller, écrire, marcher, parler, avaler et respirer [35].

Le neurologue va utiliser des échelles pour pouvoir objectiver l'évolution [33] :

- Score de King's College
- Échelle ALSFRS-R
- Échelle de Norris
- Échelle ECAS pour les fonctions neuropsychologiques

Ce qui va être intéressant pour pouvoir poser un pronostic est de savoir dans quel ordre et à quelle vitesse les symptômes arrivent. [35]

L'espérance de vie moyenne post diagnostic est de 3 à 5 ans. En revanche, avec l'amélioration de la prise en charge il arrive que :

- 20% environ survivent plus de 5 ans
- 10% environ survivent plus de 10 ans
- 5% environ survivent plus de 20 ans

Il existe des cas plus rares où le patient peut vivre plus de 30 ans [34].

L'évolution de la pathologie n'est pas linéaire, il est fréquent d'avoir des périodes de stagnation ou avec très peu de perte fonctionnelle pendant des semaines ou des mois.

Plus rarement, il existe des épisodes d'amélioration significative avec la récupération d'une fonction mais, malheureusement, cela reste transitoire (environ 12 mois). Ces cas-là concernent 1% des personnes atteintes.

« Les difficultés à respirer liées à la paralysie des muscles respiratoires et aux infections respiratoires (qui peuvent être favorisées par les troubles de la déglutition) sont la cause la plus fréquente de décès. » [34]

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la maladie de Charcot, le décès survient lorsque la sphère respiratoire commence à être touché.

1.6. Activité physique avec risque de commotion cérébrale

Nous allons aborder dans cette partie le facteur de risque étudié dans cette revue.

Plusieurs études ont été réalisées pour répondre à l'hypothèse que la pratique d'un sport ayant un risque accru d'être victime d'une commotion cérébrale pourrait être un potentiel facteur de risque d'incidence de la SLA. Nous allons nous intéresser ici aux potentiels liens qu'il peut y avoir entre les commotions cérébrales liées à la pratique d'un sport et la SLA.

En effet il y a une différence entre une commotion cérébrale apparue lors d'une activité physique et une commotion cérébrale apparue à cause d'un choc accidentel.

Cette différence est le fait qu'une commotion cérébrale subit accidentellement a moins de risque de se reproduire que lors qu'elle est liée à un sport. Nous aurons tendance à éviter de reproduire la situation accidentelle alors qu'il est moins fréquent d'arrêter la pratique du sport en question sauf si le traumatisme est important et rend le sujet incapable de reprendre.

Premièrement, que signifie le terme de commotion cérébrale. C'est un terme employé dans le domaine sportif pour qualifier un traumatisme crânien léger (TCL).

Un traumatisme crânien, par définition, est «*la survenue d'une blessure à la tête à la suite d'un traumatisme fermé ou ouvert ou à la suite d'un phénomène d'accélération et/ou de décélération, avec :*

- *Altération observée ou déclarée de l'état de conscience ou une amnésie due au traumatisme ;*
- *Et/ou des manifestations neurologiques ou neuropsychologiques (objectivées par examen médical) ou un diagnostic de fracture du crâne ou de lésions intracrâniennes (objectivés par des examens radiologiques ou d'autres procédures de diagnostic neurologique) qui sont consécutifs au traumatisme à la tête,*
- *Ou la survenue du décès consécutive à un traumatisme à la tête ou un traumatisme crânien tel qu'inscrit sur le certificat de décès, le rapport d'autopsie ou le dossier médical rempli dans les circonstances du décès. »*

Cette définition est donnée par l'OMS en 1995.

Il existe plusieurs degrés de gravité : Léger, modéré ou grave.

Dans le domaine sportif, on rencontrera les trois mais avec une majorité de traumatisme léger.

Le terme « léger » signifie [36] :

- Un score à l'échelle de coma de Glasgow entre 13-15
- Une perte de connaissance courte (inférieur à 30min)
- Une amnésie post-traumatique (moins de 24h)
- Tout autre anomalie transitoire du fonctionnement cognitif

Lors d'une commotion cérébrale, des études faisant appel à des techniques d'imagerie de pointe ont montré que cela entraînait dans le cerveau un « *orage chimique* » [37] avec une crise énergétique. Cela empêche le bon fonctionnement cognitif pendant plus ou moins une longue période.

« *Les conséquences immédiates d'une commotion sur le tissu du cerveau comprennent les suivantes :*

- *Microdéchirures des fibres reliant différentes régions du cerveau*
- *Déséquilibre chimique (ex. entrée massive d'ions de calcium dans les cellules)*
- *Hyperexcitation des neurones*
- *Diminution de l'oxygénation cérébrale*
- *Diminution de glucose (le carburant du cerveau)*
- *Déséquilibre métabolique*
- *Inflammation du tissu cérébral » [37]*

Lors d'une commotion cérébrale, une cascade neuro-métabolique à lieu et présente plusieurs aspects. [38] En effet, il va y avoir une libération de glutamate qui va entraîner un flux ionique : sortie de potassium et entrée de sodium et de calcium.

Cette entrée de calcium va impacter la production d'énergie : les mitochondries vont venir emprisonner le surplus de calcium et cela va entraîner un dysfonctionnement et ralentir la production d'énergie.

Ce dysfonctionnement va entraîner d'autres problèmes métaboliques oxydatifs avec la création de radicaux libres (stress oxydatif). Des solutions de survie vont être mises en place, mais il persistera une vulnérabilité à d'autres blessures (haute probabilité de récurrence de commotion cérébrale dans le domaine sportif).

Cela va avoir un impact sur la protéostase avec notamment, l'activation des calpaïnes qui ont pour rôle de dégrader les protéines de structures et l'augmentation de certaines protéines dans le cytoplasme comme la TDP-43.

Au niveau du cytosquelette, en plus de l'activation des calpaïnes, il va y avoir une perte d'intégrité structurelle dans les axones dû à la force biomécanique du choc et cela va perturber la neurotransmission. Il y a aussi un endommagement des astrocytes.

À plus long terme, ces dommages peuvent devenir chroniques. La couche corticale (cortex moteur) va s'atrophier et devenir plus vulnérable à la moindre lésion.

L'altération énergétique des cellules peut perdurer et modifier durablement le métabolisme de la cellule. Seulement, cette compensation pour survivre à des inconvénients, par exemple la dégradation des protéines, peut être altérée et on aura une accumulation de protéines toxiques.

Les commotions cérébrales à répétitions peuvent tendre à une encéphalopathie traumatique chronique (CTE) à l'origine de troubles cognitifs et psychiatriques.

1.7. Hypothèses théoriques sur le lien entre les commotions cérébrales lié au domaine sportif et la SLA

En raison du nombre limité d'études conçues pour examiner directement le lien entre les commotions cérébrales et la SLA, le lien physiopathologique entre ces deux états pathologiques reste largement méconnu.

Concernant l'accumulation anormale de protéine TDP-43. Dans la maladie de Charcot, ce processus est engendré par une mutation alors que pour la commotion cérébrale c'est dû, indirectement, à un facteur exogène.

Nous pouvons supposer que la surproduction de TDP-43 induite par un traumatisme peut avoir, à terme, la même finalité qu'une mutation du gène TARDBP à savoir la survenue d'une SLA.

De plus, la dérégulation des granules de stress peut être un chevauchement moléculaire potentiel entre les commotions cérébrales et la SLA. En effet, nous retrouvons une accumulation anormale de granules de stress cytoplasmique lors d'une commotion et lors d'un cas de SLA avec une mutation du gène C9orf72.[39–41]

Ensuite, les commotions cérébrales peuvent induire un état excitotoxique par une dérégulation ionique transitoire près du site de la lésion.

L'excitotoxicité est un processus pathologique dans lequel le glutamate va induire une entrée massive d'ions calcium dans la cellule et entraîner une possible apoptose. Cela est provoqué par une hyperstimulation des récepteurs ioniques de type AMPA et/ou NMDA responsables de la transmission excitatrice dans le système nerveux central.

Nous savons que les SLA ayant la mutation du gène SOD1 sont vulnérables à cet état pathologique.

En effet, il y a déjà, hors traumatisme, un dysfonctionnement de la régulation de la sous-unité GluA2 des récepteurs AMPA sur les neurones moteurs. Nous pouvons supposer que, sur un terrain SOD1 muté, une commotion cérébrale qui entraîne une excitotoxicité peut avoir des conséquences négatives sur le devenir des motoneurones. [22][42]

Lors d'un TCL, une zone inflammatoire va se créer pour pouvoir protéger le système nerveux. Cette neuro-inflammation est dû aux astrocytes. Bien qu'initialement, ce processus joue un rôle protecteur, une inflammation soutenue peut conduire à l'activation d'astrocytes réactives qui vont contribuer davantage aux dommages neuronaux qu'à leur réparation. En effet, ces derniers vont altérer le milieu extracellulaire (libération accrue de glutamate) qui va devenir toxique pour les motoneurones. [7]

Un autre chevauchement potentiel entre les deux états pathologiques est l'endommagement du cytosquelette et la dérégulation de ce dernier.

Il a été démontré que des mutations dans les gènes associés à l'homéostasie du cytosquelette, notamment PFN1 et TUBA4A augmentent le risque de SLA.

Des marqueurs de lésions du cytosquelette ont été observés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients atteints de SLA sporadique [43]. L'accumulation de polypeptides de neurofilaments (légers et lourds) a également été observée dans le sang et le LCR de patients atteints de commotion cérébrale [44]. Ainsi, nous supposons qu'une commotion cérébrale peut entraîner des dérèglements similaires aux mutations sur le cytosquelette et engendrer, à terme, une SLA.

1.8. Intérêt de cette revue de littérature pour les MK

En tant que masseur-kinésithérapeute, nous sommes des professionnels de santé et avons un rôle à jouer en ce qui concerne la prévention.

La sclérose latérale amyotrophique est un problème de santé publique via le fait, qu'à ce jour, aucun traitement curatif ne soit trouvé malgré l'investissement fourni et que les mécanismes étiologiques de cette pathologie restent encore très vagues malgré un grand nombre de pistes exploitées.

La SLA est une maladie où nous jouons un rôle majeur dans la prise en charge. Nous faisons partie des acteurs qui permettent aux patients d'entretenir leurs fonctions motrices le plus longtemps possible. De ce fait, connaître les causes de cette pathologie pourrait nous permettre de mieux comprendre les mécanismes entrant en jeu et affiner notre prise en charge. Cela pourrait aider à trouver un moyen de guérison éventuel ou, a minima, un moyen de stopper la progression de cette maladie.

Dans cette revue de littérature, nous nous intéressons au sport comme causalité de la SLA et notamment les sports ayant un risque de provoquer une commotion cérébrale.

La détection des commotions cérébrales a fait une avancée depuis quelques années avec la mise en place de protocole commotion à réaliser le plus rapidement possible. Cela permet de diminuer le temps entre la survenue du traumatisme et le diagnostic et donc de potentiellement diminuer les séquelles a posteriori.

La détection des commotions cérébrales est un test qui peut être réalisé non seulement par un médecin mais qui est aussi délégué à tout professionnel de santé et personnes en contact avec les joueurs sur le terrain dans notre situation. Les masseurs-kinésithérapeutes sont donc inclus dans cet acte de dépistage et de prévention.

Dans la situation où cette revue affirme notre hypothèse, cela permettrait de nous sensibiliser sur les possibles séquelles à long terme des TCL et donc de pouvoir informer et sensibiliser, à notre tour, nos patients, les joueurs ainsi que les personnes au contact des joueurs (le staff notamment).

Bien évidemment, une commotion cérébrale n'est pas anodine et ce travail de prévention devrait être une préoccupation importante. Les protocoles commotions commencent à être bien intégrés au suivi des joueurs professionnels ce qui n'est pas le cas des clubs amateurs. Dans le rugby par exemple, il est noté une incidence de 7,97 commotions pour 1000 heures jouées pour les joueurs non professionnels [45] et si la structure n'a pas de soigneurs sensibilisés à ce protocole, les joueurs ne sont donc pas systématiquement invités à passer un examen médical rapidement.

1.9.Objectifs de cette revue de littérature

La problématique de cette revue est de savoir si une pratique sportive avec risque accru de commotion cérébrale est un facteur de risque de développer une sclérose latérale amyotrophique à long terme.

Le modèle PICO a été utilisé concernant l'élaboration de la question de recherche.

La **population** sélectionnée est constituée de personnes adultes âgées de plus de 18 ans.

Pour l'**intervention**, qui signifie à l'exposition à analyser ici, cela correspond à la pratique d'une activité physique détaillée antérieurement et au nombre de commotions cérébrales subit à la suite de l'exercice.

La **comparaison** s'effectuera avec une population qui elle n'aura pas pratiqué d'activité physique antérieurement.

L'outcome ou **critère de jugement** sera dans cette question étiologique, la survenue de la pathologie.

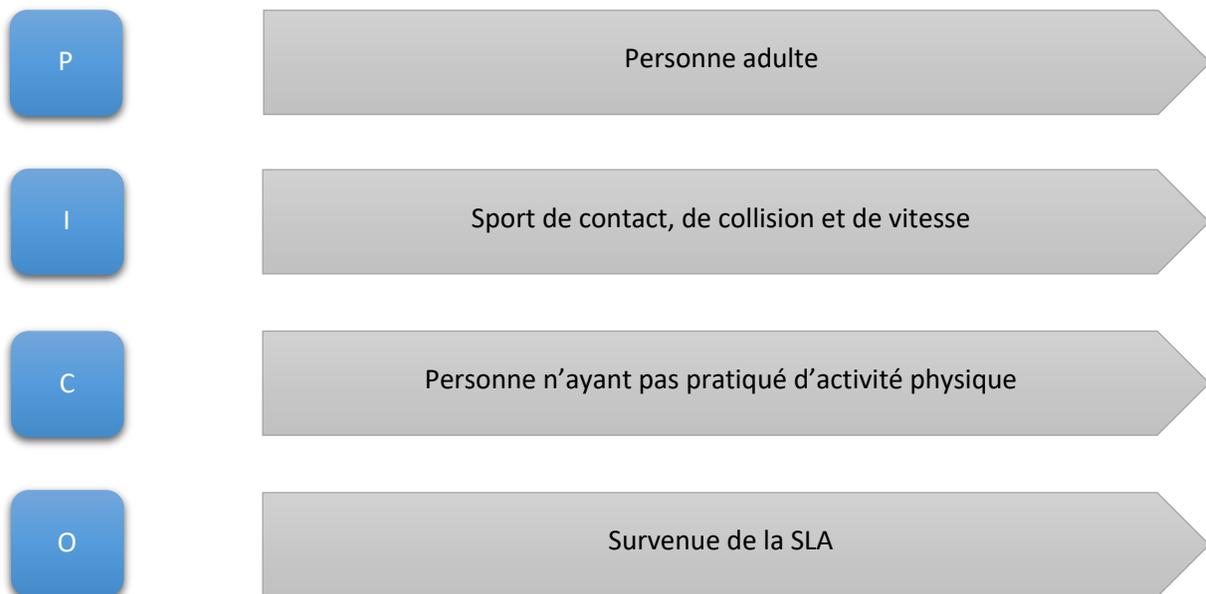


Figure 6 : modèle PICO

Nous avons comme objectif de déterminer si :

- La pratique d'un sport est un facteur de risque de la SLA ;
- Le degré d'intensité et/ou le niveau de compétition influence aussi l'apparition de la SLA ;
- Les commotions cérébrales liés au sport a un impact sur l'incidence de la SLA ;
- Si le nombre de TCL (unique ou répétés) nuance l'objectif précédent.

2. Méthodologie

2.1. Critères d'éligibilité des études pour cette revue

2.1.1. Type d'étude

Notre question est de type étiologique. Nous cherchons à analyser un possible lien de causalité entre deux variables : une variable indépendante aussi dit « exposition » et une variable dépendante dit « évènement ».

La catégorie d'étude qui permet de répondre à ce type de question sont les études observationnelles analytiques. En effet, aucune intervention n'est menée sur les participants et nous cherchons à comprendre le lien entre un facteur de risque et la survenue d'une maladie.

Deux schémas d'études rentrent dans cette catégorie : les études cas-témoin et les études de cohorte. D'après la HAS (Annexe 2) et en prenant en compte le fait que la SLA soit une maladie rare, il nous est indiqué que le schéma d'étude le plus adéquate pour pouvoir répondre au mieux à nos hypothèses est **l'étude cas-témoin**. En effet, une étude de cohorte aurait une puissance trop faible et un coût trop élevé à cause de la faible prévalence de la maladie.

Une étude cas-témoin est une étude dite rétrospective. Les groupes d'individus sont répartis selon un groupe « cas » ou expérimental qui présente une pathologie et un groupe « témoin » ou contrôle qui est sain. Le groupe témoin est sélectionné selon la similitude des individus (âge, sexe, localisation géographique) par rapport au groupe cas : il est dit « apparié ». On compare ainsi la fréquence de l'exposition à un facteur. À la suite de cela, nous venons calculer un Odds Ratio (OR).

L'OR est un indicateur statistique utilisé pour déceler une possible association entre deux variables. Il est l'équivalent du Risque Relatif (RR) utilisé dans les études de cohorte.

D'abord un rapport de cote (RC) est calculé. Il correspond au rapport entre le nombre de patients avec la variable dépendante sur le nombre de personnes qui n'ont pas la variable dépendante. Le RC va être calculé pour chaque groupe (expérimental et contrôle) et il va y avoir un rapport entre le RC cas et le RC témoin qui correspondra à l'OR.

Si l'OR est égal à 1, il n'y a pas d'effet entre la variable indépendante et la variable dépendante.

Si l'OR est supérieur à 1, la variable indépendante augmente la probabilité d'apparition de la variable dépendante.

Si l'OR est inférieur à 1, la variable indépendante diminue la probabilité d'apparition de la variable dépendante.

S'ajoute à cette indicateur, une valeur nommée « p -value » qui nous permettra de pouvoir exploiter ou non les données de l'OR.

Le p -value⁴ ou probabilité p est une mesure statistique comprise entre 0 et 1. Elle est utilisée pour un test d'hypothèse. Elle donne une indication qui détermine si un résultat observé peut être dû au hasard ou non. Un niveau de signification est établi avant le début du recueil des données et il est défini arbitrairement : il est de 5% dans notre revue. Cela signifie que le p -value doit être inférieur ou égal à 5%, donc $p \leq 0,005$, pour pouvoir rejeter l'hypothèse nulle que la variation de l'incidence de la SLA est dû au hasard. Si $p \leq 0,005$, le résultat est considéré comme « statistiquement significatif ».

Si le p -value n'est pas indiqué dans les résultats de l'étude, il est possible d'en faire une estimation. Pour cela nous utilisons le test du X^2 via un site⁵. X^2 prononcé « Khi-carré » ou « Chi-deux », permet lui aussi de déterminer si nous devons rejeter l'hypothèse nulle ou non et donc de pouvoir estimer si le p -value est inférieur à 5% ou pas.

Les conditions pour utiliser ce test sont : comporter deux groupes et avoir une variable dépendante qualitative ce qui est le cas dans notre revue.

2.1.2. Population

La population sera composée par des personnes âgées de plus de 18 ans. Dans le groupe expérimental, la population sera atteinte de SLA nouvellement diagnostiquée, et le groupe témoin sera dépourvu de la SLA ou d'autres pathologies neurodégénératives pour éviter tout biais de confusion.

La SLA est une maladie rare qui compte une prévalence de 9 à 10 cas pour 100 000 habitants. À l'aide du site CheckMarket⁶, nous avons calculer la taille de l'échantillon minimum que nous devons avoir pour qu'il soit représentatif de la population avec une marge d'erreur de 5%. Le nombre de cas participants doit être supérieur à **363** personnes pour ne pas avoir de biais de représentativité des cas.

2.1.3. Facteur de risque

L'objectif de cette revue est de mettre en relation la pratique d'une activité physique sujette au commotions cérébrales et l'incidence de SLA.

⁴ Eupati « Statistique », lien disponible sur l'URL : <https://toolbox.eupati.eu/glossary/statistiques/?lang=fr>

⁵ « Statistique médical et épidémiologique : outil de calcul médico-statistique permettant l'évaluation des indicateurs de risque et la liaison entre un facteur d'exposition et une maladie », lien disponible sur l'URL : https://www.aly-abbara.com/utilitaires/statistiques/khi_carre_rr_odds_ratio_ic.html?fbclid=IwAR2kb1wCEXMQRn0cY2IMfruzdnh9LjQRjnz2LZW2LyBRNI8URT3SpMFOKhc

⁶ « Calculateur de taille d'échantillon », lien disponible sur l'URL : <https://fr.checkmarket.com/calculateur-taille-echantillon/>

Nous incluons donc tout sport répondant à cette définition et notamment les sports de contact, de collision mais aussi les sports de vitesse.

On entend par sport de contact et de collision, tout sport dans lequel il y a contact physique entre les athlètes ou entre l'athlète et un objet inanimé y compris le sol. Certains sports de vitesse répondent à cette définition.

Comme exemple de sport dans ces catégories, nous pouvons citer :

- Tous les sports de combat : K1 rules, le full contact-box américain, la boxe thaï, le Pancrace, la Boxe Boji, la Chauss'Fight ou la lutte contact, les arts martiaux, etc.
- Certains sports collectifs de balles comme le rugby, le football américain, le soccer/football, la crosse, le baseball, le basketball, le hockey sur glace, etc.
- Concernant les sports de vitesse, nous pouvons parler plutôt des sports d'hiver de glisse, comme le ski, le snowboard, le patinage, la luge, etc.

2.1.4. Évènement étudié

L'évènement étudié ici est l'incidence de la sclérose latérale amyotrophique. Toutes articles étudiant la mortalité ou la prévalence de la SLA sera exclues de la revue. En effet, si nous prenons la prévalence, cela reviendrait à analyser si l'exposition a une influence sur la durée de vie de patient SLA et non d'apparition de nouveaux cas de SLA.

2.2. Méthodologie de recherche des études

2.2.1. Sources documentaires

La recherche des articles s'est déroulée en investiguant les bases de données PubMed et GoogleScholar. Nous compléterons, si la situation se présente, notre recherche d'articles avec la littérature grise correspondant à la catégorie « articles similaires » dans PubMed

2.2.2. Équation de recherche

Grâce à l'indice PICO et à la formulation de la question de recherche, nous avons pu développer l'équation de recherche.

Concernant la **population** et l'**intervention** de cette revue, nous avons choisi de fusionner ces deux catégories sous les mêmes termes pour éviter toute répétitivité, les voici :

(((((brain concussion) OR (brain injury)) OR (head concussion)) OR (head injury)) OR (head trauma)) OR (cranial trauma)) AND ((((((contact sports) OR (collision sports)) OR (athlete)) OR (athletic)) OR (sport)) OR (competitive sport))

Le **comparateur** n'a pas fait l'objet de recherche du fait qu'il correspond à l'absence d'intervention

Enfin les **critères de jugement** ont été définis par les termes suivants :

((((Amyotrophic lateral sclerosis) OR (ALS)) OR (Lou Gehrig disease)) OR (Charcot disease)) OR (motor neuron disease)

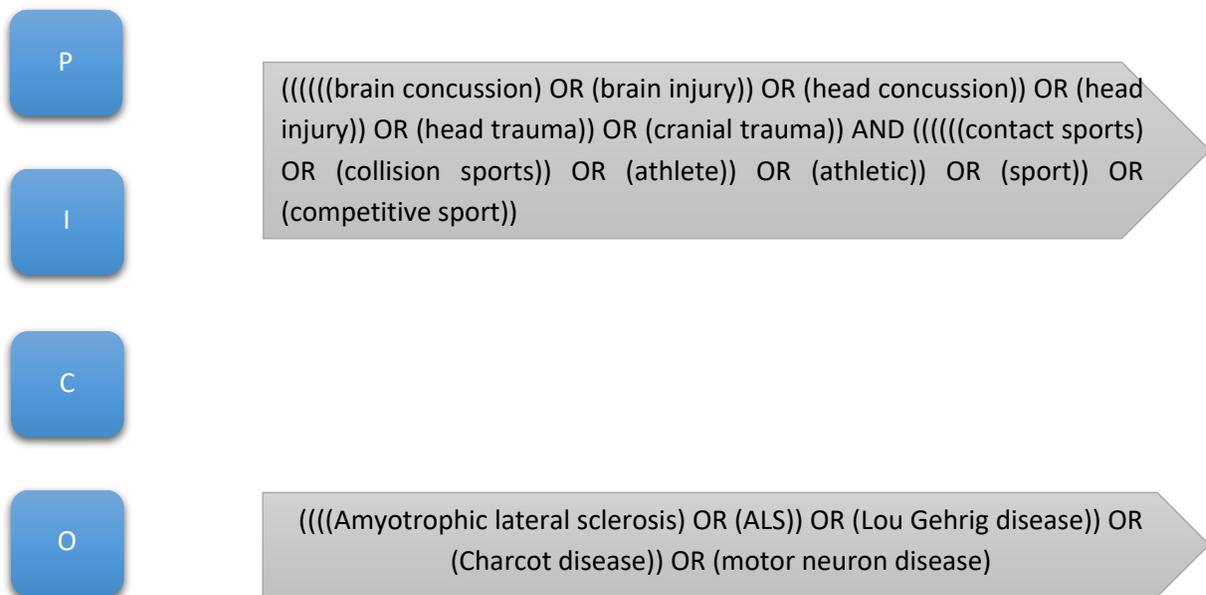


Figure 7 : équation de recherche en rapport avec notre modèle PICO

Notons maintenant l'équation de recherche définitive pour la base de données Pub Med :

(((((brain concussion) OR (brain injury)) OR (head concussion)) OR (head injury)) OR (head trauma)) OR (cranial trauma)) AND ((((((contact sports) OR (collision sports)) OR (athlete)) OR (athletic)) OR (sport)) OR (competitive sport))) AND (((((Amyotrophic lateral sclerosis) OR (ALS)) OR (Lou Gehrig disease)) OR (Charcot disease)) OR (motor neuron disease))

Pour compléter cette recherche, nous avons également confectionné l'équation de recherche suivante dans GoogleScholar :

Amyotrophic lateral sclerosis -brain concussion -sport -cranial trauma -SLA -competitive sport -head injury -contact sport

2.3.Méthode d'extraction et d'analyse des données

2.3.1. Méthode de sélection des études

Après identification par l'équation de recherche, nous ferons une première sélection sur la base du **titre des articles**. L'exclusion est justifiée par des articles ne traitant pas du sujet de notre revue et des doublons.

Ensuite nous effectuerons une deuxième sélection par exclusion sur la base de **l'abstract des articles** retenus lors de la première étape de sélection. Les causes d'exclusions pourront être : des revues narratives ou de littératures et des patients ayant eu des commotions cérébrales hors domaine sportif.

Puis lors d'un troisième processus appelé admissibilité, nous retiendrons seulement les articles sur la base de la **lecture intégrale du texte**. Les causes d'exclusions pourront être : prévalence de la SLA comme critère de jugement, étude n'analysant pas spécifiquement l'exposition qui nous intéresse ici mais analysant une généralisation des facteurs de risque de la SLA, et les doublons.

À la suite de cela, nous pourrons donc déduire les articles inclus dans cette revue de littérature. Ces étapes seront illustrées, dans la partie résultat, par un diagramme de flux (figure 8).

Dès la première étape d'identification des articles, les articles ont été stockés grâce au logiciel Mendeley Desktop (V 1.19.4). Grâce à l'interface de Mendeley Desktop, nous avons pu créer des dossiers pour permettre de classer les études au fur et à mesure des étapes de sélection.

Les critères d'inclusions et d'exclusions retenues sont synthétisés dans les tableaux suivants :

Table 1 : Critères d'inclusions

CATÉGORIE	DESCRIPTION
LANGUE	Pas de restriction de langue.
SCHÉMAS D'ÉTUDES	Étude cas-témoin et/ou étude cas-témoin nichée dans une étude de cohorte.
POPULATION	Doivent avoir eu l'exposition après l'âge de 18ans
GROUPE EXPÉRIMENTAL	Doivent avoir plus de 18 ans et être atteint de SLA diagnostiquée récemment et que le diagnostic été fait par validation indépendante.
GROUPE TÉMOIN	Appareillé au groupe expérimental en âge, en sexe, en localisation géographique. Nous incluons les protocoles d'études qui associent deux témoins ou plus pour un cas
OBJECTIF	Étude des commotions cérébrales dans le domaine sportif : les études doivent inclure ces deux terme « commotion cérébrale » ET « sport »
CRITÈRE DE JUGEMENT	Incidence de la SLA

Table 2 : Critères d'exclusions

CATÉGORIE	DESCRIPTION
SCHÉMAS D'ÉTUDES	Étude de cohorte, revue de littérature, méta-analyse, article de journal et cas clinique
QUALITÉ DU PROTOCOLE D'ÉTUDE	Inférieure à 4 étoiles sur 10 à la grille NOS (Cf. 2.3.2. <i>Évaluation de la qualité méthodologique</i>)
POPULATION	Personnes ayant eu l'exposition avant l'âge de 18 ans
GROUPE TÉMOIN	Ne doit pas venir d'un terrain clinique ou hospitalier et ne doit pas être atteint d'une maladie neurodégénérative ou d SLA
CRITÈRE DE JUGEMENT	Mortalité de la SLA, prévalence de la SLA, comorbidité avec la SLA.

2.3.2. Évaluation de la qualité méthodologique

Dans le cadre de l'évaluation des biais, nous les quantifierons grâce à la grille « Newcastle-Ottawa Scale ». Pour des raisons de compréhension, nous utiliserons celle fourni par l'IFMK (Annexe 3) qui permet une meilleure analyse des biais pour chaque schéma d'étude.

Elle comporte 10 items regroupées dans 3 catégories différentes : une sur la sélection, une sur la comparabilité et une sur l'exposition ou le critère de jugement selon le type d'étude.

On classe les études en trois niveaux selon le score obtenu :

- Qualité méthodologique insatisfaisante : entre 0 et 4
- Qualité méthodologique satisfaisante : entre 5 et 7
- Haute qualité méthodologique : entre 8 et 10

Les biais principaux recherchés dans ces études sont répartis en trois catégories :

- Le biais de **sélection** : mauvais choix dans la sélection des échantillons (non-représentatif de la population, groupe contrôle exposé au facteur de risque).
- Le biais de **classement** : recueil des informations en aveugle.
- Le biais de **confusion** : présence de facteur de confusion et de perdus de vue.

Ces biais diffèrent selon le schéma d'étude. En effet pour les études de cohorte, les biais principaux sont les perdus de vue et le biais de durée de suivi de la population. Pour les études cas-témoin, les biais principaux sont le biais de sélection, le biais d'information et le biais de confusion.

2.3.3. Méthode d'extraction des données

À l'issu des articles inclus dans cette revue par lecture du texte intégral et par l'extraction des données, nous synthétisons les résultats sous forme de tableau descriptif pour chaque étude. Il faut savoir que l'extraction des données sera faite par une seule personne et non en double (de même que pour la sélection des articles). Il s'organisera avec les éléments suivants :

- L'auteur principal avec l'année de publication ;
- Le schéma d'étude et les indicateurs statistiques utilisés ;
- Les sports étudiés ;
- Le critère de jugement de l'étude ;
- Les caractéristiques du groupe contrôle et du groupe expérimental : nombre de l'échantillon, proportion homme/femme, tranche d'âge, nombre de commotions cérébrales unique et répétée.

Les résultats seront récupérés a posteriori de ce tableau et synthétisés puis analysés dans la partie Résultat de notre revue.

2.3.4. Méthode de synthèse et d'analyse des données

Pour l'extracteur des résultats de chaque étude, nous allons présenter cela sous forme de tableau avec comme paramètre :

- La catégorie analysée : « pratique d'un sport » et « traumatisme crânien léger » ainsi que tout autre type de sous-catégorie faisant référence à celle citée précédemment ;
- Nombre d'exposé chez les cas et chez les témoins ;
- L'OR avec son intervalle de confiance ;
- Le p -value ou son estimation.

À la suite de cela, une pondération des résultats en fonction du score de la grille NOS, les risques de biais et la validité statistique sera effectué.

Nous finirons par comparer nos résultats aux critères de Bradford Hill qui permet de trouver un lien de causalité avéré entre une exposition et un évènement.

Pour chaque étude, un niveau de preuve sera donné grâce au système GRADE.

Pour conclure cette revue, au sein de la partie discussion, une auto-évaluation des risques de biais de ce travail sera présentée par l'utilisation de la grille AMSTAR-2.

Le protocole de recherche a été établi avant de conduire cette revue de littérature. Il n'a pas été enregistré ni défini de façon immuable.

3. Résultats

3.1. Description des études

3.1.1. Processus de sélection des études

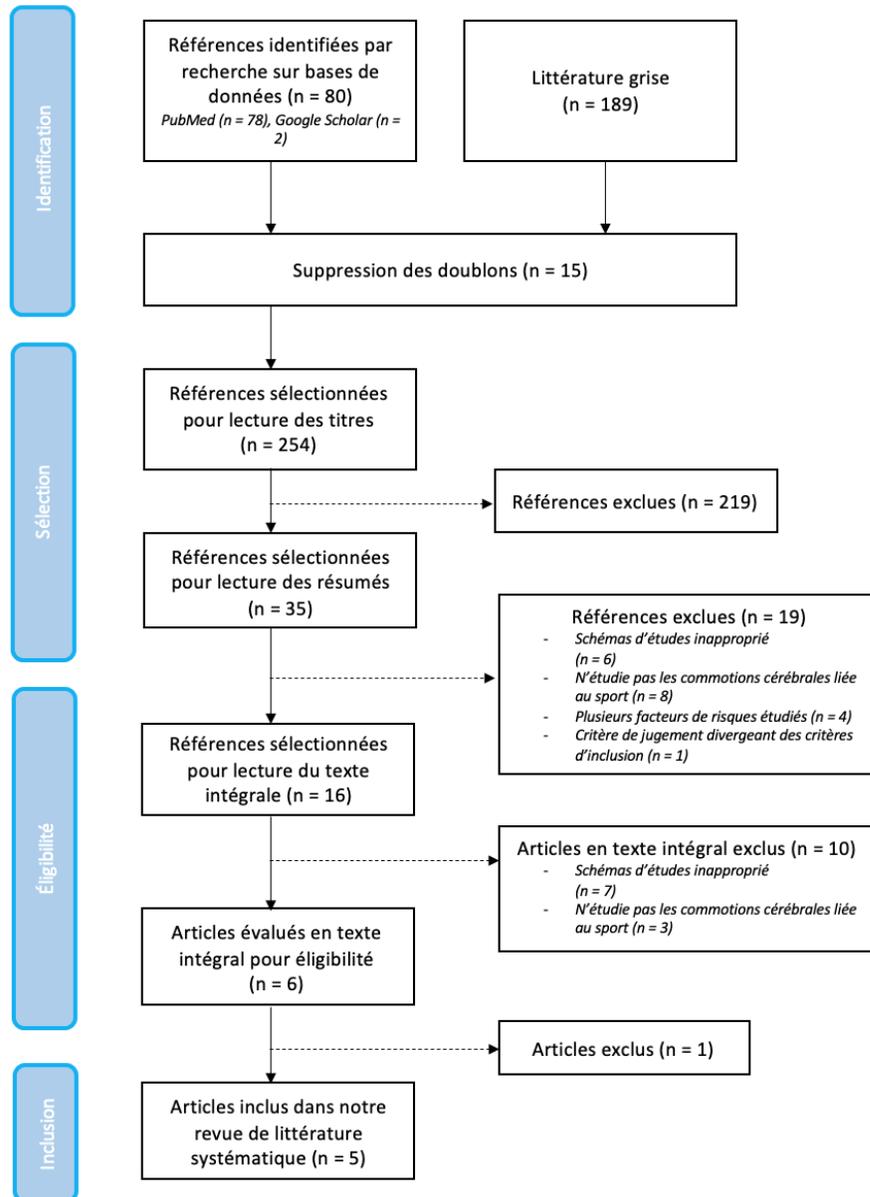


Figure 8 : Diagramme des flux

Nous avons effectué une recherche d'article sur deux bases de données : PubMed et GoogleScholar. D'après les équations de recherche, **80 articles** ont pu être identifiées. S'ajoute à cela la littérature grise qui élève le nombre d'article à **269 articles**.

Après la suppression des doublons, le nombre d'article exploitable tombe à **254**.

Une première phase de sélection en fonction du titre des articles a été menée. Au total, 219 articles ont été exclus de notre revue pour les raisons suivantes : revues de littératures, documents qui n'étaient pas des études, titres incluant tous autres facteurs de risque en dehors du sport et des commotions cérébrales, et titres incluant d'autres maladies neurodégénératives (encéphalopathie traumatique chronique, maladie de Parkinson). Si nous doutions sur un titre d'article, celui-ci était quand même sélectionné. A cette étape, nous avons **35 articles** éligibles.

Après la lecture des résumés, nous avons donc retenu **16 articles** répondant aux critères pour une lecture intégrale du texte. En cas de doute sur l'abstract, l'article était sélectionné pour l'étape suivante.

À la suite de la lecture intégrale des articles, **10 articles** ont été exclus de notre revue. 3 études ne faisaient aucun lien entre les commotions cérébrales et le sport et 7 étaient soit des documents hors étude soit une méta-analyse (table 3).

Après l'évaluation méthodologique de chaque étude par la Newcastle-Ottawa Scale, une étude a été exclue et les raisons seront décrites dans la partie suivante.

Finalement, **5 articles** ont été éligibles pour notre revue de littérature (table 4).

3.1.2. Études exclues à partir de la phase d'admissibilité

L'article de *Ferddermann-Demont et al* a été exclu au moment de l'évaluation méthodologique via la NOS. En effet, le score obtenu est de 4 étoiles, un score indiquant une qualité méthodologique insuffisante avec des biais assez conséquents. En termes d'anomalies retrouvées, l'auteur ne décrit pas la population témoin, ni même ne la définit. Plus loin dans l'article, on se rend compte qu'il n'y a tout simplement pas de population témoin et que la comparaison se fait entre les hommes et les femmes.

Sachant que le groupe témoin doit être représentatif du groupe expérimental et ne doit pas avoir la variable dépendante, à savoir la SLA, un biais de sélection est donc présent ici.

De plus, les résultats présentés ne permettent pas de répondre à nos hypothèses (nous ne traitons pas de la différence entre homme et femme) et beaucoup de valeur divergent entre les tableaux de résultats et la description faite verbalement de ces tableaux, cela ne permet pas une analyse pertinente.

Pour les raisons citées précédemment, il a été préférable d'exclure cette étude.

Les articles exclus lors de la lecture du résumé et du texte intégral ainsi que leur motif d'exclusion sont présentés dans le tableau suivant :

Table 3 : Articles exclus et le motif d'exclusion

AUTEUR PRINCIPALE ET DATE DE PUBLICATION	TYPE D'ÉTUDE	MOTIF D'EXCLUSION
PEARCE 2015	Article de revue	Type d'étude
CHEN H 2007	Méta-analyse	Type d'étude
GALLAGHER 1987	Étude CAS-TEMOIN	Objectif : lien entre traumatisme et SLA sans précision de l'origine du traumatisme
MAUGERI 2020	Éditorial	Type d'étude
SEALS 2016	Étude CAS-TEMOIN	Objectif : aucune information sur la pratique d'un sport
PIAZZA 2004	Article de revue	Type d'étude
PUPILLO 2020	Étude CAS-TEMOIN	Objectif : pas d'information sur les commotions cérébrales
AL-CHALABI 2005	Commentaire scientifique	Type d'étude
SWASH 2018	Éditorial	Type d'étude
SCHACHTER 1959	Cas clinique	Type d'étude
FREDDERMANN-DEMONT 2017	Étude CAS-TEMOIN	Qualité méthodologique insuffisante

3.1.3. Études incluses

Ci-dessous la liste des études incluses avec leur année de publication et le titre traduit en français pour une meilleure compréhension :

Table 4 : Articles inclus

AUTEUR PRINCIPAL	DATE DE PUBLICATION	TITRE TRADUIT
BEGHI	2010	« Sclérose latérale amyotrophique, exercice physique, traumatologie et sport : Résultats d'une étude cas-témoin pilote basée sur la population »
VALENTI	2005	« Sclérose latérale amyotrophique et sport : une étude cas-témoin »
STRICKLANG	1996	« Activité physique, traumatismes et sclérose latérale amyotrophique : une étude cas-témoin »
PUPILLO	2018	« Traumatologie et sclérose latérale amyotrophique : une étude cas-témoin basée sur la population européenne du consortium EURALS »
PETERS	2013	« Traumatisme crânien grave et sclérose latérale amyotrophique »

Table 5 : Caractéristiques des articles inclus

AUTEUR PRINCIPAL SCORE NEWCATLE-OTTAWA SCALE	SCHEMA D'ETUDE INDICATEURS STATISTIQUES	SPORT	CRITÈRE DE JUGEMENT	GRUPE EXPÉRIMENTAL	GRUPE CONTRÔLE
BEGHI 2010 NOS : 6	Étude CAS-TÉMOIN Odd Ratio	Professionnel ; Non professionnel ; Collectif.	Incidence de la SLA	N : 61 F : 27 H : 34 Tranche d'âge (années) : 33-86 Nombre de commotions cérébrales : 4	N : 112 F : 46 H : 66 Tranche d'âge (années) : 30-84 Nombre de commotions cérébrales : 11
VALENTI 2005 NOS : 5	Étude CAS-TÉMOIN Odd Ratio	Non professionnel : Football/basket/boxe/ski/ sports nautiques/sport de contact/sport de combat/hockey sur glace	Incidence de la SLA	N : 300 F : 107 H : 193 Tranche d'âge (années) : 32-73 Nombre de commotions cérébrales : 5	N : 300 F : / H : / Tranche d'âge (années) : / Nombre de commotions cérébrales : 23
STRICKLAND 1996 NOS : 5	Étude CAS-TÉMOIN Odd Ratio	Non professionnel	Incidence de la SLA	N : 25 Sexe : proportion de 52% Tranche d'âge (années) : 29-81 (âge moyen 56,2 ans) Nombre de commotions cérébrales : 10	N : 25 Sexe : proportion de 52% Tranche d'âge (années) : 29-81 (âge moyen 56,1 ans) Nombre de commotions cérébrales : 4
PUPILLO 2018 NOS : 8	Étude CAS-TÉMOIN Odd Ratio	Non professionnel	Incidence et prévalence de la SLA	N : 575 F : 247 H : 328 Tranche d'âge (années) : 27-93 Nombre de commotions cérébrales : 66 dont 13 répétées	N : 1150 F : 494 H : 656 Tranche d'âge (années) : 30-96 Nombre de commotions cérébrales : 113 dont 9 répétées
PETERS 2013 NOS : 9	Étude CAS-TÉMOIN nichée dans une étude de cohorte Odd Ratio	Non professionnel	Incidence et prévalence de la SLA	N : 4 004 F : 1762 H : 2242 Tranche d'âge (années) : 40-80 Nombre de commotions cérébrales : 63 dont 3 répétées	N : 20 020 F : / H : / Tranche d'âge (années) : 40-80 Nombre de commotions cérébrales : 274 dont 25 répétées

3.2. Risque de biais des études incluses

3.2.1. Grille Newcastle-Ottawa Scale

Table 6 : Newcastle-Ottawa quality assessment scale : étude cas-témoin

ARTICLES INCLUS	SÉLECTION				COMPARABILITÉ	EXPOSITION			SCORE TOTAL (SUR 10)	NIVEAU DE QUALITÉ
	Définition des cas (max : ★)	Représentativité des cas (max : ★)	Sélection des témoins (max : ★)	Définition des témoins (max : ★)		Comparabilité des cas et des témoins (max : ★★)	Vérification de l'exposition (max : ★★)	Même méthode de vérification (max : ★)		
BEGHI 2010	★	-	★	★	★★	-	★	-	6	Qualité suffisante
VALENTI 2005	★	-	★	★	★	-	★	-	5	Qualité suffisante
STRICKLAND 1996	-	-	★	★	★★	-	★	-	5	Qualité suffisante
PUPILLO 2018	★	★	★	★	★★	-	★	★	8	Haute qualité
PETERS 2013	★	★	★	★	★★	★	★	★	9	Haute qualité

3.2.2. Synthèse des biais retenus dans les études incluses

Un biais est défini comme une cause d'erreur lors de l'analyse statistique en lien avec la méthodologie d'une étude. S'ils ne sont pas pris en compte ou maîtrisés, ils peuvent entraîner des erreurs dans l'estimation des indicateurs statistiques (Odds-ratio, Risques Relatifs, etc.) et donc fausser notre interprétation.

Les principaux biais sont décrits dans la grille NOS et doivent être clairement cités pour avoir une étoile.

Concernant les études observationnelles et notamment les études cas-témoins, trois biais principaux entrent en jeu :

– Le biais de sélection

Un biais de sélection est retrouvé au moment de la constitution de l'échantillon.

Dans une étude cas-témoin, l'évènement (à savoir la survenue de la SLA ici) doit être clairement définie. Il peut y avoir un biais de confusion entre incidence et prévalence qui peut devenir problématique en fonction de ce que l'on souhaite étudier. La prévalence d'une pathologie communiquera des informations sur le pronostic plus que sur l'étiologie.

Trois de nos études (*Beghi et al* ; *Valenti et al* ; *Pupillo et al*) définissent clairement l'incidence de la maladie comme critère de jugement. En revanche *Strickland et al* reste un peu plus flou à ce sujet en prenant à la fois des patients nouvellement diagnostiqués et des patients diagnostiqués depuis un mois jusqu'à sept ans. Cela doit être pris en compte dans l'interprétation des résultats. *Peters et al*, quant à lui, ne cite pas cette information clairement.

Dans le biais de sélection nous pouvons retrouver un biais de non-représentativité de la population par plusieurs moyens : une taille d'échantillon trop faible et un choix des cas et des témoins participants sur la base du volontariat.

Trois de nos études possèdent des tailles d'échantillons trop petites (*Beghi et al* : 61 cas ; *Valenti et al* : 300 cas ; *Strickland et al* : 25 cas) et l'une d'entre elles (*Strickland et al*) a sélectionné ces participants dans une seule clinique et non pas sur plusieurs centres comme fait dans les quatre autres études.

Au niveau du groupe contrôle, toutes les études ont données une définition avec des critères d'inclusion et la méthodologie pour la recherche des témoins. Elles ont toutes pris des patients communautaires (sains) provenant du même bassin géographique que les cas.

Seulement, une d'entre elles, *Strickland et al*, a aussi identifié des témoins cliniques ayant une maladie neuromusculaire. Ici, nous n'utiliserons que la comparaison des valeurs entre les cas et les témoins sains.

– Le biais d'information ou de mesure

Un biais d'information est identifié dans la méthode de recueil des données.

Le premier sous type de biais que l'on peut noter est le biais de rappel ou de mémorisation : ce biais apparaît lorsque l'on doit demander à quelqu'un de se souvenir d'un évènement. En effet, une personne atteinte d'une pathologie aura réfléchi plus longuement aux potentielles causes de ce qui lui arrive et se rappellera mieux des évènements antérieurs contrairement aux témoins sains qui n'encreront pas forcément certains moments de leur vie passée et qui oublieront de notifier certaines expositions. Bien que ce biais soit toujours présent, nous pouvons tenter de le maîtriser par la consolidation des informations par dossiers médicaux ou par témoignages de proches. Une seule de nos cinq études (*Strickland et al*) a essayé de contrôler ce biais en laissant aux sujets le temps de réfléchir au questionnaire et de se renseigner auprès de leurs proches. *Peters et al* recueille ces données directement via dossier hospitalier mais ne le complète pas par un formulaire. Cela peut provoquer un manque de données concernant des possibles blessures qui n'ont pas entraîné une hospitalisation et une mauvaise compréhension du contexte de la blessure.

Second sous type de biais que nous pouvons observer est le biais de compréhension. En effet, demander de répondre à un questionnaire sans entretien peut augmenter le taux de données manquantes et de réponse erronées par une mauvaise compréhension de la question.

La présence d'un opérateur qualifié permet de maîtriser ce biais. L'étude de *Valenti et al*, n'a pas recueilli les données sous forme d'entretien.

Cela nous mène au prochain sous type de biais qui est celui des données manquantes ou non réponses.

Beghi et al, *Valenti et al*, et *Strickland et al* n'ont pas exprimé le taux de données manquantes n'y même s'il y en avait. Cette omission peut être un biais dans les résultats et fausser la représentativité.

Peters et al, quant à lui, a un taux de données manquantes équivalents dans les 2 groupes mais assez élevé (22%). Rien n'a été signalé pour nous indiquer s'il avait mis en place une méthode pour la maîtrise de ce biais contrairement à *Pupillo et al* qui, lui, a utilisé une méthode de suppression par liste.

Concernant la prise d'information des cas et des témoins par un opérateur qualifié, aucune de nos études n'a laissé ce dernier en aveugle. Cela a été justifié par le fait que le cadre de l'entretien (visite hospitalière ou ambulatoire) et l'apparence des participants (perte de motricité) donnait des indices quant à leur répartition. Cela pose un problème pour le recueil des informations par le fait que si l'interviewer connaît les cas et les témoins, il va plus avoir tendance à inciter sur l'exposition chez les cas et, au contraire, à minimiser ce dernier chez les témoins.

Autres biais faisant référence à la prise d'information est la différence de recueil des données soit directement soit par téléphone. Toutes les études utilisent la même technique de recueil sauf *Beghi et al* qui utilise les 2 à la fois mais dans les 2 groupes.

– Le biais de confusion

Un biais de confusion désigne un défaut de prise en compte d'un ou plusieurs facteurs liés à la fois à l'exposition et à la maladie étudiée appelé aussi « facteur de confusion ».

Un seul article (*Beghi et al*) notifie qu'il ne les a pas pris en compte dans son étude. Trois autres (*Valenti et al* ; *Strickland et al* ; *Peters et al*) ne notifie pas la prise en considération de facteurs de confusion. Cela ne signifie pas que le biais n'existe pas. Seulement *Strickland et al*, par la prise de témoins hospitaliers ayant une pathologie du motoneurone autre que la SLA en plus de témoins sains, essaie de maîtriser ce biais pour permettre de voir les possibles facteurs ayant aussi une association avec les autres pathologies des témoins hospitaliers. *Pupillo et al* a essayé de maîtriser ce biais en réajustant les indicateurs statistiques.

Table 7 : Biais en fonction des études incluses

AUTEUR ET DATE DE PUBLICATION	BIAIS DE SÉLECTION	BIAIS D'INFORMATION	BIAIS DE CONFUSION
BEGHI 2010	<ul style="list-style-type: none"> Petite taille d'échantillon 	<ul style="list-style-type: none"> Biais de prise d'information : directement et par téléphone + non aveugle Biais de rappel non maîtrisé Pas d'information sur les données manquantes 	<ul style="list-style-type: none"> Biais présent et cité
VALENTI 2005	<ul style="list-style-type: none"> Faible taille d'échantillon Témoins non définis (méthode sélection non-dit) 	<ul style="list-style-type: none"> Biais de prise d'information : non aveugle Biais de rappel non maîtrisé Biais de compréhension du questionnaire Pas d'information sur les données manquantes 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune information
STRICKLAND 1996	<ul style="list-style-type: none"> Petite taille d'échantillon Biais de non-représentativité de la population : une seule clinique Cas non définis Biais de confusion incidence/prévalence 	<ul style="list-style-type: none"> Biais de prise d'information : non aveugle Biais de rappel maîtrisé par consolidation via dossiers médicaux et proches Pas d'information sur les données manquantes 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune information
PUPILLO 2018	/	<ul style="list-style-type: none"> Biais de prise d'information : variation d'un pays à un autre + non aveugle Biais de rappel non maîtrisé Pas d'utilisation des dossiers sécurisés Données manquantes : présence mais non maîtrisé 	<ul style="list-style-type: none"> Pris en compte et contrôlé par ajustement des indicateurs statistiques
PETERS 2013	<ul style="list-style-type: none"> Possible biais de confusion incidence/prévalence 	<ul style="list-style-type: none"> Biais de prise d'information : non aveugle Manque d'informations complémentaires aux dossiers d'hospitalisation Données manquante 22%. 	<ul style="list-style-type: none"> Biais présent et cité

3.3.Effet de l'intervention

En fonction des études, les critères d'expositions sont nuancés. Dans cette partie, nous allons analyser indépendamment chaque étude.

– ***Beghi et al***

Dans cette étude, les auteurs comparent un groupe expérimental atteint de SLA de 61 participants à un groupe témoin sain de 112 participants sur leur antécédents sportifs, le degré d'intensité et les traumatismes crâniens unique.

Le recueil des données est fait par entretien avec questionnaire, et les résultats nous intéressant se trouve dans le tableau suivant :

VARIABLE	CAS (61)	TÉMOIN (112)	ODD RATIO (OR)	P-VALUE ESTIMÉ
PRATIQUE D'UN SPORT	23	46	1,60 IC95 [0,62 – 4,08]	$0,50 \leq p \leq 0,90$
INTENSITÉ DE L'EXERCICE				
- LEGER	10	16	1,44 IC95 [0,52 – 4,0]	$0,30 \leq p \leq 0,50$
- MODERE	19	30	2,53 IC95 [0,74 – 8,73]	$0,10 \leq p \leq 0,20$
- INTENSE	8	19	0,76 IC95 [0,27 – 2,14]	$0,50 \leq p \leq 0,90$
TRAUMATISME CRÂNIEN	4	11	0,67 IC95 [0,19 – 2,39]	$0,50 \leq p \leq 0,90$

D'après le tableau, la pratique d'un sport tend à augmenter l'incidence de SLA. Le degré d'intensité suit la même courbe sauf pour une intensité élevée qui a l'effet inverse. Les traumatismes crâniens uniques, eux, ont tendance à réduire le risque.

La valeur du p -value ($p \leq 0,90$) étant supérieur à 5%, nous n'avons pas la certitude que l'effet de l'exposition ne soit pas dû au hasard. Par conséquent, nous ne pouvons pas exploiter les résultats obtenus.

Dans cette étude, les auteurs comparent un groupe expérimental atteint de SLA de 300 participants à un groupe témoin sain de 300 participants sur leur antécédents sportifs, la catégorie (amateur ou compétition) les traumatismes crâniens unique.

Le recueil des données est fait par un auto-questionnaire, et les résultats nous intéressant se trouve dans le tableau suivant :

VARIABLE	CAS (300)	TÉMOIN (300)	ODD RATIO (OR)	P-VALUE ESTIMÉ
PRATIQUE D'UN SPORT	52	104	0,38 IC95 [0,25 – 0,58]	$p \leq 0,001$
PRATIQUE DU FOOTBALL				
- TOUTE CATÉGORIE	17	32	0,40 IC95 [0,17 – 0,86]	$0,02 \leq p \leq 0,05$
- AMATEUR	14	28	0,36 IC95 [0,14 – 0,85]	$0,02 \leq p \leq 0,05$
- COMPÉTITION	3	4	0,67 IC95 [0,06 – 5,82]	$0,50 \leq p \leq 0,90$
PRATIQUE D'UN SPORT AUTRE QUE LE FOOTBALL				
- TOUTE CATÉGORIE	35	72	0,35 IC95 [0,12 – 0,60]	$p \leq 0,001$
- AMATEUR	27	50	0,43 IC95 [0,23 – 0,77]	$0,001 \leq p \leq 0,01$
- COMPÉTITION	8	22	0,26 IC95 [0,08 – 0,73]	$0,001 \leq p \leq 0,01$
TRAUMATISME CRÂNIEN	5	23	0,98 IC95 [0,13 – 1,05]	$0,05 \leq p \leq 0,10$

D'après le tableau, la pratique d'un sport tend à réduire l'incidence de SLA. La pratique du football toute catégorie et la pratique d'un autre sport autre que le football (Table 5) vont dans ce sens. Les traumatismes crâniens uniques, eux, se rapprochent très fortement de la valeur 1 ce qui reviendrait à dire qu'il n'y a pas d'effet.

La valeur du p -value diffère selon la catégorie : il est supérieur à 5% ($p \leq 0,90$) pour la catégorie « traumatisme crânien » et « pratique du football compétition », et inférieur à 5% ($p \leq 0,001$) pour la catégorie « pratique d'un sport », « pratique du football amateur et toute catégorie », « pratique d'un sport autre que le football compétition amateur et toute catégorie ». L'intervalle de confiance à 95% (IC95) ne comporte pas la valeur 1 dans ses valeurs, cela va dans le sens de la p -value.

Pour les catégories avec un $p \leq 0,05$, les résultats sont considérés comme significatifs et donc exploitable pour le reste de la revue.

– *Strickland et al*

Dans cette étude, les auteurs comparent un groupe expérimental atteint de SLA de 25 participants à un groupe témoin sain de 25 participants sur leur antécédents sportifs, le degré d'intensité et les traumatismes crâniens unique. Le groupe clinique n'est pas pris en compte dans l'extraction des données.

Le recueil des données est fait par entretien avec questionnaire, et les résultats nous intéressant se trouve dans le tableau suivant :

VARIABLE	CAS (25)	TÉMOIN (25)	ODD RATIO (OR)	P-VALUE ESTIMÉ
PRATIQUE D'UN SPORT	22	20	1,83 IC95 [0,39 – 8,67]	$0,30 \leq p \leq 0,50$
INTENSITÉ DE L'EXERCICE EN QUANTITÉ DE TRANSPIRATION				
- PARFOIS	3	7	0,29 IC95 [0,06 – 1,35]	$0,10 \leq p \leq 0,20$
- SOUVENT	12	8	1,80 IC95 [0,53 – 6,14]	$0,20 \leq p \leq 0,30$
- HABITUELLEMENT	3	2	1,42 IC95 [0,21 – 9,52]	$0,50 \leq p \leq 0,90$
- TOUJOURS	4	3	1,26 IC95 [0,25- 6,47]	$0,50 \leq p \leq 0,90$
TRAUMATISME CRÂNIEN	15	4	8,44 IC95 [1,68 – 42,36]	$0,001 \leq p \leq 0,01$

D'après le tableau, la pratique d'un sport tend à augmenter l'incidence de SLA. Le degré d'intensité suit la même courbe sauf pour une intensité avec une quantité de transpiration légère (« parfois ») qui a l'effet inverse. Les traumatismes crâniens uniques, eux, ont tendance à accroître le risque.

La valeur du p -value diffère selon la catégorie : il est supérieur à 5% ($p \leq 0,10$) pour la catégorie « pratique d'un sport » ainsi que tous les résultats pour la catégorie « intensité de l'exercice en quantité de transpiration », et inférieur à 5% ($p \leq 0,01$) pour la catégorie « traumatisme crânien ». L'intervalle de confiance à 95% (IC95) ne comporte pas la valeur 1 dans ses valeurs, cela va dans le sens de la p -value. Cependant, il est très large (1,68 – 42,36) se qui ne certifie pas de la fiabilité des résultats malgré les notions citées précédemment.

Pour la catégorie avec un $p \leq 0,05$, les résultats sont considérés comme significatifs et donc exploitable pour le reste de la revue.

– **Pupillo et al**

Dans cette étude, les auteurs comparent un groupe expérimental atteint de SLA de 575 participants à un groupe témoin sain de 1150 participants sur leur antécédents sportifs, les traumatismes crâniens unique et répétés.

Le recueil des données est fait par entretien avec questionnaire, et les résultats nous intéressant se trouve dans le tableau suivant :

VARIABLE	CAS (575)	TÉMOIN (1150)	ODD RATIO (OR) APRÈS AJUSTEMENT	P-VALUE APRÈS AJUSTEMENT
PRATIQUE D'UN SPORT	175	353	0,99 IC95 [0,79 – 1,23]	$p = 0,0004$
TRAUMATISME CRÂNIEN UNIQUE	66	113	1,29 IC95 [0,88 – 1,88]	$p = 0,2506$
TRAUMATISME CRÂNIEN RÉPÉTÉ	13	9	2,83 IC95 [1,14 – 7,06]	$p = 0,0943$

D'après le tableau, la pratique d'un sport semble n'avoir aucun effet sur l'incidence de SLA. Les traumatismes crâniens uniques, ainsi que les traumatismes répétés, ont tendance à accroître le risque.

La valeur du p -value diffère selon la catégorie : il est supérieur à 5% ($p = 0,2506 / p = 0,0943$) pour la catégorie « traumatisme crânien » et « traumatisme crânien répété » et inférieur à 5% ($p = 0,0004$) pour la catégorie « pratique d'un sport ». L'intervalle de confiance à 95% (IC95) comporte la valeur 1 dans ses valeurs et nous indique donc que, dans cette étude, la pratique d'un sport n'a pas de lien avec la maladie.

Pour la catégorie avec un $p \leq 0,05$, les résultats sont considérés comme significatifs et donc exploitable pour le reste de la revue.

– **Peters et al**

Dans cette étude, les auteurs comparent un groupe expérimental atteint de SLA de 4 004 participants à un groupe témoin sain de 20 020 participants sur leurs antécédents de traumatismes crâniens unique et répétés.

Le recueil des données est fait par lecture de dossiers sécurisés, et les résultats nous intéressant se trouve dans le tableau suivant :

VARIABLE	CAS (4004)	TÉMOIN (20020)	ODD RATIO (OR)	P-VALUE ESTIMÉ
TRAUMATISME CRÂNIEN	63	274	1,15 IC95 [0,87 – 1,52]	$0,30 \leq p \leq 0,50$
TRAUMATISME CRÂNIEN RÉPÉTÉ	3	25	0,60 IC95 [0,18 – 1,99]	$0,30 \leq p \leq 0,50$

D'après le tableau, un traumatisme crânien unique tend à augmenter l'incidence de SLA. En revanche, une commotion répétée a l'effet inverse.

La valeur du p -value ($p \leq 0,90$) étant supérieur à 5%, nous n'avons pas la certitude que l'effet de l'exposition ne soit pas dû au hasard. Par conséquent, nous ne pouvons pas exploiter les résultats obtenus.

4. Discussion

4.1. Analyse des principaux résultats

L'objectif de notre revue était de savoir si l'activité sportive avec risque de commotions cérébrales pourrait être considéré comme un facteur de risque d'apparition de la maladie de Charcot.

Nous avons analysé au total cinq études cas-témoin dont une (*Peters et al*) qui est une étude cas-témoin nichée dans une étude de cohorte.

Les échantillons de population de ces articles sont composés de 25 à 20 020 sujets. Au total, 4 965 cas atteint de SLA et 21 607 témoins sains et appareillés ont été sollicités soit 26 572 participants.

4.1.1. La pratique d'un sport comme facteur de risque

Quatre études sur cinq (*Beghi et al ; Valenti et al ; Strickland et al ; Pupillo et al*) ont étudié la composante sportive comme possible facteur de risque de la SLA en plus des commotions liées au sport.

Ces quatre études ont comparé en premier lieu le nombre de personne ayant pratiqué une activité physique dans chaque groupe. Les résultats sont très disparates.

En effet, dans une première étude (*Valenti et al*) les auteurs ont recensé 52 cas sur 300 et 104 témoins sur 300 avec un OR de 0,38 IC95 [0,25 – 0,58]. Cette OR étant différent de 1, cela nous indique qu'il y a une association entre la variable indépendante qui est la pratique d'un sport et la variable dépendante qui est l'apparition de la SLA. Dans cette étude, la pratique d'un sport tend vers une diminution de la variable dépendante donc, ici, le sport serait un facteur protecteur.

Dans cet article, le p -value est compris entre 0,001 et 0,01 donc nous pouvons considérer que les résultats sont significatifs statistiquement.

Un second article (*Pupillo et al*), lui, présente la pratique d'un sport comme n'ayant aucun impact sur l'apparition de la maladie de Charcot a posteriori. En effet, l'étude compte 175 sportifs sur 575 cas et 353 sportifs sur 1150 témoins. La valeur du p -value indiqué dans l'article pour cette catégorie est de $p = 0,0004$. Cela signifie que les résultats sont significatifs et peuvent être exploités.

Concernant les deux dernières études pour cette catégorie, *Beghi et al* et *Strickland et al*, ils se rejoignent pour dire que la pratique d'une activité physique tend plutôt vers une augmentation de l'apparition de l'évènement. En effet, *Beghi et al* nous présente un OR de 1,60 IC95 [0,62 – 4,08] et *Strickland et al*, un OR de 1,83 IC95 [0,39 – 8,67].

Cependant, à la différence de *Valenti et al* et de *Pupillo et al*, le p -value estimé se situe au-dessus de 5% ($0,30 \leq p \leq 0,50$). Cela nous permet de dire que les résultats ne sont pas significatifs.

L'hétérogénéité de ses résultats peut être expliquée par plusieurs possibilité : une taille d'échantillon insuffisante et des biais de confusion.

Dans nos quatre études, une seule d'entre elles a une taille de participants suffisante (*Pupillo et al* avec 575 cas). Pour les autres, le nombre varie entre 25 et 300 ce qui est en dessous du seuil déterminé dans notre méthode à savoir 363. Cela peut avoir un impact variable sur les résultats obtenus dans chaque article et ne pas représenter la population ciblée.

De plus, la même étude a pris en compte les facteurs de confusion possibles et a essayé de contrôler ce biais en utilisant un modèle de régression logistique multivariée pour calculer une association entre l'évènement et les expositions spécifique de notre revue et en ajustant le résultat avec des facteurs de confusion préalablement identifiés. Les trois autres études ont utilisé le même modèle mais n'ont pas pris en compte ces facteur dans leurs calculs.

L'addition de ces deux points peut être une explication pour l'hétérogénéité présente pour cette catégorie.

Pour l'exploitation des résultats significatifs, *Pupillo et al* décrit une un facteur sans lien avec la pathologie et *Valenti et al*, un facteur protecteur. Si nous pondérons nos résultats avec les biais retrouvés, *Pupillo et al* possède une qualité méthodologique de meilleure qualité et un nombre de biais moindre que *Valenti et al*. Il faut donc prendre ces résultats avec prudence.

Malgré cela, une seule étude avec une certaine fiabilité comme celle de *Pupillo et al* ne suffit pas à tirer une affirmation pour notre première hypothèse.

Des possibles nuances sont à prendre en compte. En effet, nos études ont aussi interrogé les participants sur l'intensité de leur activité physique et le sport pratiqué.

Deux études sur les cinq (*Beghi et al*, *Strickland et al*) se sont intéressées au degré d'intensité de la pratique. Seulement, tous deux ont utilisé une manière de quantifier cette intensité de manière différente. Le *p*-value de ces catégories pour ces deux articles ne sont pas significatifs donc aucune conclusion ne pourra être tirée de ces résultats. Nous allons donc tenter de trouver des raisons pour expliquer cela.

– Définition de l'exposition

Beghi et al a codé le degré d'activité physique en trois catégories : léger, modéré ou intense. Les auteurs ont quantifié en fonction du sport et de la quantité d'énergie dépensée par l'organisme. Pour cela ils utilisent les valeurs MET (Metabolic equivalent value). Ces derniers sont standardisés dans un registre en fonction du sport pratiqué et les auteurs ont multipliés ses valeurs par le nombre d'heures consacrée à l'exercice et le nombre de fois par mois. Plus le MET est haut plus l'activité physique est considérée comme intense.

Strickland et al, lui, a quantifié l'intensité en fonction de la quantité de transpiration eu pendant l'effort. Cette méthode est plus susceptible d'être biaisé par le participant car c'est une réponse subjective (biais de rappel). En effet, pour le même sport et la même intensité, deux personnes peuvent transpirer de manière inégale. Il manque une référence objective pour cette catégorie à la différence de *Beghi et al*, où la référence est chiffrée ici. Les auteurs ont codé cela en « parfois », « souvent », « habituellement », et « toujours ».

– Différence de termes utilisés

Il est difficile de pouvoir comparer ces deux études car les critères de recueil de réponse ne sont pas les mêmes. Nous avons donc fait le choix arbitraire de comparer en fonction des équivalences verbales : « Parfois » avec « Léger », « Souvent » avec « Modéré » et « Toujours » avec « Intense ». Le terme « Habituellement » ne nous permet pas de dire si l'effort est « Modéré » ou « Intense » car les participants de ces catégories peuvent très bien transpirer régulièrement à chaque entraînement sans pour autant que l'effort soit intense.

– Taille de l'échantillon

61 cas pour *Beghi et al* et 25 cas pour *Strickland et al* : les échantillons sont trop faibles et renseignent une marge d'erreur respective de 12% et 20% (via SurveyMonkey⁷). Cette marge d'erreur indique dans quelle mesure les résultats de notre étude sont susceptibles de refléter la population ciblée.

⁷ « Calculez votre marge d'erreur », lien disponible sur l'URL : https://fr.surveymonkey.com/mp/margin-of-error-calculator/?ut_source=mp&ut_source2=sample-size-calculator&ut_source3=inline

Plus elle est faible, plus nous pouvons considérer les résultats comme fiable. Dans notre revue nous acceptons une marge d'erreur de 5%. Plus elle est élevée, plus nos résultats perdent en fiabilité.

– **Biais de confusion**

Comme expliqué pour la catégorie « pratique d'un sport », ces deux études ne prennent pas en compte les possibles facteurs de confusion en faisant un réajustement lors de l'exploitation des données avec une méthode de régression logistique multivariée.

– **Biais de récupération des informations**

Nous retrouvons ce biais dans l'étude de *Beghi et al.* En effet, nous comptons 23 sportifs et le total des trois sous-catégories pour l'intensité est de 37, soit il y a une erreur dans la catégorie « pratique d'un sport » soit les participants ont répondu à plusieurs sous-catégories (pour différents sports) mais dans ce cas de figure là, il nous manque des informations qualitatives pour interpréter au mieux cette contradiction.

Ces deux études ont un score NOS respectif de 6/10 et de 5/10. Le fait d'avoir la présence de certains biais majeurs et des différences de quantification rendent l'analyse qualitative des résultats difficile.

De plus, en observant les intervalles de confiance de chaque valeur, toutes comportent la valeur 1. Même si la *p*-value avait un résultat significatif, cela signifie que nous n'aurions pas pu faire de lien avec l'apparition de la SLA.

Une de nos études (*Valenti et al.*) isolait le football comme facteur de risque ainsi que les différentes catégories de compétition. Le *p*-value montre une possible exploitation de ces résultats mais la présence de biais majeur de l'étude et un score NOS de 5 /10 nous indique de les analyser avec prudence.

Concernant la pratique du football, l'OR est de 0,40 IC95 [0,17 – 0,86]. C'est également la même déduction que pour la catégorie « pratique d'un autre sport que le football » avec un OR de 0,35 IC95 [0,12 – 0,60]. Le football n'a pas plus d'influence que la pratique d'un autre sport sur l'apparition de la sclérose latérale amyotrophique.

Au niveau des différentes catégories de compétition, que ce soit pour la pratique de football ou d'un autre sport en amateur ou en compétition, l'OR est inférieur à 1. Cela signifie que, dans cet article, le niveau de jeu ne fait pas varier le degré de protection qu'à l'exposition sur l'évènement.

Malgré des résultats significatifs, nous ne pouvons confronter ces résultats avec une autre étude. Cette partie est donc ici à titre indicative car nous ne pouvons pas en tirer de conclusion et utiliser ces données pour en faire une possible globalité.

Pour conclure cette partie, il semblerait que la pratique sportive ne soit pas véritablement associée à l'incidence de la SLA d'après *Pupillo et al.* Seulement l'étude *Valenti et al.*, tend plus à dire que cette exposition diminuerait l'apparition de la pathologie tout sport confondu.

4.1.2. Les commotions cérébrales liées à la pratique sportive comme facteur de risque

Nos études ont voulu observer les effets des traumatismes crâniens durant l'activité physique comme possible lien de causalité avec l'apparition de la SLA. Nous étions partis de l'hypothèse que la pratique d'un sport pouvait être un facteur de risque d'apparition de la maladie de Charcot et que les commotions cérébrales pouvaient en être une des explications. Avec la partie précédente, nous notons que le sport en lui-même semblerait n'avoir pas de lien avec l'apparition de l'évènement ou à l'inverse qu'il serait plutôt protecteur. Nous allons analyser alors si le fait d'avoir eu des traumatismes crâniens pendant la pratique sportive ne fait pas pencher la balance vers un possible facteur de risque.

Une première étude (*Valenti et al*) a constaté que, parmi les patients atteint de SLA, 5 avait subi une commotion cérébrale contre 23 chez les témoins. Cela nous donne un OR de 0,98 IC95 [0,13 – 1,05]. Il semblera que le fait d'avoir eu un traumatisme crânien ne change rien au niveau de l'incidence de SLA. Seulement, l'estimation du p -value pour cette catégorie est nettement supérieur à 5% ($p > 0,90$) et ne nous permet pas de dire que ces résultats sont significatifs.

Passons à une seconde étude (*Beghi et al*) dans laquelle les auteurs ont noté que, à proportion égale, plus de témoins avaient subi une commotion cérébrale que de cas avec un OR de 0,67 IC95 [0,19 – 2,39]. A la différence de la première étude, ici l'exposition semblerait diminuer l'évènement. Seulement, le p -value n'est pas inférieur à 5% et donc rend les résultats inexploitable.

Trois de nos études (*Strickland et al*, *Pupillo et al*, *Peters et al*), elles, s'accordent pour dire l'inverse. En effet, toutes constatent qu'il y a eu plus de commotions cérébrales chez les cas que chez les témoins et affiche comme OR respectives : 8,44 IC95 [1,68 – 42,36] ; 1,29 IC95 [1,14 – 7,06] ; 1,15 IC95 [0,18 – 1,99]. En revanche, l'estimation des p -values pour nos trois études divergent et la seule ayant une valeur significative est celle de *Strickland et al*.

Les résultats disparates peuvent être justifiés de la même manière que pour la catégorie « pratique d'un sport » : *Beghi et al* et *Valenti et al* ont un score NOS assez faible en comparaison aux études de *Pupillo et al* et *Peters et al* ce qui montre la présence de biais important dans leur méthode et que leurs résultats sont à prendre avec prudence.

Pour le p -value ou son estimation, le fait qu'ils soient inexploitable pour une majorité d'études peut être expliqué par deux moyens : la taille de l'échantillon et le nombre de personnes exposées à l'exposition.

Pour *Beghi et al* et *Valenti et al*, leur taille d'échantillon trop faible peut impacter le p -value et donc faire en sorte que l'on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle qui est que l'exposition n'est pas d'impact sur l'évènement.

A l'inverse, *Pupillo et al* et *Peters et al* ont une taille d'échantillon élevée voir très élevée en comparaison au nombre de personne touchée par l'exposition. Dans l'étude de *Pupillo et al*, le nombre de cas ayant eu un traumatisme crânien unique chez les cas est de 11,48% et de 9,83% chez les témoins. Dans l'étude de *Peters et al*, le nombre de cas avec cette exposition est de 1,57% et de 1,37%. Le nombre de personne exposée étant faible, cela pourrait peut-être expliquer pourquoi nous ne trouvons pas une significativité statistique n'y une significativité qualitative de l'exposition sur l'évènement.

Strickland et la possède une estimation du p -value significative, un IC95 ne comprenant pas la valeur 1 donc nous pourrions en conclure que les traumatismes crâniens unique sont un facteur accroissant le risque de développer une SLA seulement, la taille de l'échantillon est très faible et l'étude ne se fait que sur une clinique donc biais majeur de représentativité de la population. De plus, nous ne pouvons pas la comparer avec d'autres résultats de notre revue.

Nous ne pouvons pas tirer de conclusions pertinentes pour ce facteur de risque malgré une étude avec des résultats significatifs.

Nous allons nous intéresser maintenant aux commotions répétées. Deux de nos études (*Pupillo et al*, *Peters et al*) ont aussi étudié la possibilité d'avoir eu plusieurs commotions cérébrales. Et là aussi les résultats divergent.

Pupillo et al reste en accord avec la catégorie « traumatisme crânien unique » de son étude et a tendance à constater que de subir ce phénomène à répétitions aurait tendance à augmenter le risque d'apparition de SLA. En effet, dans son étude, l'OR est de 2,83 IC95 [1,14 – 7,06]. Seulement, son p -value est supérieur à 5% après réajustement pour la prise en compte des possibles facteurs de confusion. Il est a noté qu'avant réajustement le p -value été de $p = 0,0138$ est été donc statistiquement significatif. Nous pouvons supposer que de possible facteurs de confusion avaient entraînés cette significativité.

Pour *Peters et al*, les résultats vont à l'opposé. En effet, l'OR de cette catégorie est de 0,60 IC95 [0,18 – 1,99]. Nous en déduisons qu'ici, la répétition des commotions serait plutôt protectrice.

Néanmoins, le p -value est estimé entre 30% et 50% ce qui est une valeur trop élevée pour être significative. Dans le cas où le p -value était significatif, l'intervalle de confiance comprend la valeur 1 est donc ne permettrait pas d'affirmer de lien entre l'exposition et l'évènement.

Les valeurs des p -values, ou leur estimation pour *Peters et al*, peut être justifier par les mêmes raisons que pour la catégorie des « traumatismes crâniens unique ». Nous pouvons ajouter à cela l'importance des facteurs de confusion qui peuvent impacter ce p -value.

Pour conclure cette partie, les résultats pour cette exposition sont en trop faibles quantité pour affirmer une association bien que les valeurs des OR significatifs tendent à le catégoriser comme un facteur de risque.

4.1.3. Système de gradation des recommandations

La HAS⁸ utilise un système de niveau de preuve et de gradation des recommandations de bonne pratique développé par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) en 1999.

– Niveau de preuve d'une étude

« Le niveau de preuve d'une étude caractérise la capacité de l'étude à répondre à la question posée. »[46]

Le niveau de preuve d'une étude est jugé à la fois sur le cadre du travail (population, outcome, question) et sur les paramètres suivants :

- Une adéquation entre la méthodologie et la question posée
- La présence ou non biais majeur
- L'adaptation de l'analyse statistique aux objectifs
- La puissance de l'étude et notamment la taille de l'échantillon

Table 8 : Classification générale du niveau de preuve d'une étude

NIVEAU DE PREUVE	DESCRIPTION
FORT	<ul style="list-style-type: none">- Le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée- La réalisation est effectuée sans biais majeur- L'analyse statistique est adaptée aux objectifs- La puissance est suffisante
INTERMÉDIAIRE	<ul style="list-style-type: none">- Le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée- Puissance nettement insuffisante (effectif insuffisant ou puissance <i>a posteriori</i> insuffisante)- Et/ou des anomalies mineures
FAIBLE	<ul style="list-style-type: none">- Autres types d'études

Si nous nous fions à ce tableau, trois de nos études (*Beghi et al*, *Valenti et al*, *Strickland et al*) possèdent une puissance nettement insuffisante à cause de la taille de leur échantillon. Donc elles obtiennent le niveau de preuve « intermédiaire ».

⁸ HAS, « Niveau de preuves et gradation des RBP – État des lieux », lien disponible sur l'URL : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

Les deux autres (*Pupillo et al*, *Peters et al*), possèdent tous les paramètres requis pour avoir le niveau de preuve « fort ».

Table 9 : Niveau de preuve des études incluses

ARTICLE	BEGHI 2010	VALENTI 2005	STRICKLAND 1996	PUPILLO 2018	PETERS 2013
PROTOCOLE ADAPTÉ (ANNEXE 2)	X	X	X	X	X
BIAIS MAJEUR	X	X	X		
ANOMALIES MINEURES	X	X	X	X	X
PUISSANCE SUFFISANTE				X	X
ANALYSE STATISTIQUE ADAPTÉE	X	X	X	X	X
AUTRES TYPES D'ÉTUDES					
NIVEAU DE PREUVE	INTERMEDIAIRE	INTERMEDIAIRE	INTERMEDIAIRE	FORT	FORT

– Grade des recommandations

Les recommandations sont classées en grade A, B ou C selon les modalités inscrite dans le tableau suivant :

Table 10 : Grade de recommandations de la HAS

GRADE DES RECOMMANDATIONS	NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE
A PREUVE SCIENTIFIQUE ÉTABLIE	Niveau 1 : <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - Analyse de décision fondée sur les études bien menées.
B PRÉSUMPTION SCIENTIFIQUE	Niveau 2 : <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - Études comparatives non randomisées bien menées ; - Études de cohortes.
C FAIBLE NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE	Niveau 3 : <ul style="list-style-type: none"> - Études cas-témoins. Niveau 4 : <ul style="list-style-type: none"> - Études comparatives comportant des biais importants ; - Études rétrospectives ; - Séries de cas ; - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Notre revue comporte à l'unanimité des études cas-témoins, cela nous indique donc un niveau 3 pour chacune d'entre elles d'après ce tableau. Le grade de recommandations de notre revue de littérature est de grade C c'est-à-dire « faible niveau de preuve scientifique »

L'évaluation méthodologique de nos études réalisées par la grille Newcastle-Ottawa Scale doit être pondérée et interprétée avec prudence.

En effet, bien que nos études est un niveau suffisant ou de haute qualité, certains biais restent manifestes :

- Biais de non-représentativité de la population ciblée : faible échantillon et lieu de sélection des cas
- Biais de confusion incidence/prévalence pour deux de nos études
- Biais de prise d'information : différence de recueil de données dans les groupes ; recueil en non aveugle ; biais de compréhension du questionnaire
- Biais de rappel non maîtrisé pour la plupart des études
- Biais de confusion : facteur de confusion non pris en considération

Tous ces éléments rendent difficiles l'estimation de la validité et de la fiabilité des résultats.

4.2. Applicabilité des résultats

Notre revue traite une question de type étiologique. Cela signifie que nous cherchons à montrer un lien de causalité entre une exposition et un événement. Jusqu'à présent nous avons analysé s'il y avait une possible association entre la pratique d'un sport entraînant des traumatismes crâniens et l'apparition de la SLA. Nous nous sommes servis pour cela des indicateurs statistiques.

Pour pouvoir démontrer un lien de causalité, nous utilisons à présent les critères de Bradford Hill.

C'est un groupe de conditions minimales pour fournir une preuve adéquate d'une relation causale entre deux variables. Ils ont été établis par l'épidémiologiste anglais Sir Bradford Hill en 1965.

Table 11 : Descriptions des critères de Bradford Hill⁹

CRITERES INTERNES A L'ETUDE	
1. ASSOCIATION STATISTIQUE	Il faut qu'un effet soit démontré statistiquement (OR différent de 1)
2. FORTE INTENSITÉ DE L'ASSOCIATION	Plus l'OR est important plus l'association risque d'être causale
3. RELATION DOSE-EFFET	Les sujets les plus exposés ont un risque plus élevé
4. SPÉCIFICITÉ	Cela sous-entend qu'un seul facteur est en cause dans une maladie, que l'exposition soit présente chez tous les malades ou presque.
5. TEMPORALITÉ	L'exposition à la cause présumée doit précéder l'apparition de la maladie

⁹ Kinotes « Différence entre liaison et causalité : les critères de Sir Bradford Hill », lien disponible sur l'URL : <https://kinotes.fr/2019/09/17/difference-entre-liaison-et-causalite/>

CRITERES EXTERNES A L'ETUDE

6. CONCORDANCE DES RÉSULTATS	Concordance entre les résultats d'études menées avec des plans d'études différents, dans des régions ou des populations différentes, à des périodes différentes
7. PLAUSIBILITÉ	Existence d'un mécanisme physiopathologique connu.
8. CONCORDANCE AVEC DES EXPÉRIMENTATIONS MENÉES IN VITRO OU CHEZ L'ANIMAL	
9. GRADIENT GEOGRAPHIQUE PARALLÈLE DE L'EXPOSITION ET DE LA MALADIE	
10. DIMINUTION DE L'INCIDENCE DE LA MALADIE QUAND L'EXPOSITION EST SUPPRIMÉE OU REDUITE	Si le facteur causal est retiré de la population, l'incidence de la pathologie devrait diminuer

Concernant les critères internes aux études, une association statistique doit être nécessaire pour démontrer un lien de causalité. La majorité de nos études montre des OR différents de 1 même pour celles qui ne sont pas significatives statistiquement. Nous pouvons valider ce critère pour l'exposition au sport et aux traumatismes crâniens liées au sport.

Pour la forte intensité entre l'exposition et l'évènement, il faut un OR supérieur ou égale à 4 pour valider ce critère. Seule l'étude de *Strickland et al* sur les traumatismes crâniens dépasse ce seuil avec un OR de 8,44. Mais pour les autres études les valeurs ne dépassent pas 2,80. Nous pouvons valider ce critère pour l'exposition aux commotions cérébrales mais pas à la pratique d'un sport.

Concernant la relation dose-effet, cela signifie que plus un sujet a pratiqué un sport ou plus un sujet a eu des traumatismes crâniens et plus il a de risque de développer la SLA. Cela revient donc à dire que chez les patients atteints de SLA, nous devrions trouver plus de patient avec ses expositions que chez les témoins si une relation dose-effet existe.

Pour le degré d'intensité sportif et pour les traumatismes crâniens répétées cela semblerait s'appliquer. Malheureusement, les *p*-values ne sont pas exploitable pour tous nos résultats et donc ce critère ne peut pas être vérifié.

Au niveau de la spécificité, cela sous-entend qu'il n'y aurait qu'un facteur causal pour la SLA, hors de nombreux facteurs étiologiques existent (*Cf. 1.4. Facteurs étiologiques*). S'ajoute à cela, la présence de facteurs de confusion aussi qui peuvent interagir entre les expositions étudiées et la pathologie et ainsi biaiser les résultats. Nous ne pouvons pas valider ce critère pour nos deux expositions.

Au sujet de la temporalité, pour être valide il faut que l'exposition précède l'évènement. Cela est stipulée clairement dans toutes nos études. Nous pouvons donc valider ce critère.

Passons maintenant aux critères externes aux études et donc internes à notre revue de littérature. Concernant la concordance des résultats entre études, nous avons une hétérogénéité pour des études ayant les mêmes lieux de sélections des cas (centres EURALS) mais aussi ayant des lieux différents. Le critère n'est donc pas validé.

Au niveau de la plausibilité biologique du lien, notamment entre la SLA et les commotions cérébrales, ceci a été démontré dans notre introduction (Cf. 1.6. *Hypothèses théoriques sur le lien entre les commotions cérébrales lié au domaine sportif et la SLA*). De nombreux mécanismes biologiques semblerait similaires entre les commotions cérébrales et la SLA.

Des études [47] ont été réalisées sur des animaux et notamment sur des rongeurs principalement. Des études ont rapporté que les rats soumis à un TCL répétitif dans un contexte de mutation du gène SOD1 ont montré une apparition plus précoce des symptômes de la SLA en comparaison avec un groupe témoin. Le modèle préclinique animal va dans le sens de la majorité de nos études seulement il est difficile de reproduire, à l'échelle animal, la complexité de la génétique et du système nerveux de l'Homme. Nous pouvons valider ce critère pour l'exposition aux commotions cérébrales mais pas à la pratique d'un sport.

Le gradient géographique parallèle de l'exposition et de l'événement n'a pas été analysé dans cette revue. Nous ne pouvons donc pas vérifier ce critère pour les deux expositions.

Pour le dernier critère qui est la diminution de l'incidence par la suppression ou la réduction de l'exposition, nous ne pouvons pas le vérifier en raison du fait que nous ne pouvons pas réduire l'exposition au sport et aux traumatismes crâniens dans la population et encore plus du fait que nos études sont rétrospectives.

Table 12 : Application des critères de Bradford Hill aux expositions étudiées

CRITÈRE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
EXPOSITION : SPORT	O	N	NV	N	O	N	NV	NV	NV	NV
EXPOSITION : COMMOTIONS CÉRÉBRALES	O	O	NV	N	O	N	O	O	NV	NV

O : critère validé / N : critère invalidé / NV : critère non vérifié ou vérifiable

Nous ne pouvons pas conclure sur un possible lien de causalité entre la pratique d'un sport, les traumatismes crâniens liés au sport et l'incidence de SLA. Cinq critères n'ont pas pu être vérifiés pour la pratique d'un sport soit la moitié des items et trois pour les commotions cérébrales. Cela ne permet donc pas d'affirmer ou d'infirmer ce lien. En revanche, une association peut être faite et il serait intéressant de continuer les recherches en ce sens.

4.3. Biais potentiel de la revue

Bien que la méthodologie ait été vérifiée et suivit pour éviter tout risque de biais, nous avons fait face à des anomalies pendant la rédaction de cette revue.

Premièrement, quelques points sont à noter concernant la sélection des articles. Dans cette partie, nous avons fait le choix de ne pas utiliser de critère de langage et donc de ne pas nous restreindre seulement au français car peu d'études sont rédigées dans cette langue. Par exemple, nos études et les bases de recherche sont en anglais. Nous avons donc utilisé un traducteur pour nous aider dans la compréhension d'articles hors français. Seulement, les traducteurs ne sont pas d'une grande fiabilité car peuvent donner des traductions différentes et donc nous induire en erreur.

Nous avons aussi fait le choix de n'utiliser que deux bases de données pour la recherche car nous en avons une bonne maîtrise (via notre cursus scolaire). Nous avons tenté d'investiguer d'autres bases de données sans grande réussite d'utilisation. Cela peut causer un potentiel biais car nous sommes peut-être passé à côté d'articles qui aurait pu répondre à nos critères d'inclusions.

Secondement, les caractéristiques de nos études été parfois incomplètes : manque de caractéristiques des groupes, manque de définitions des groupes et/ou des expositions, biais de confusion concernant l'incidence et la prévalence de la SLA, manque d'information détaillées des sports inclus, des rapports cas/témoin variable allant de deux témoins pour un (2 : 1) à cinq témoins pour un cas (5 : 1), manque de repérage des possibles facteurs de confusion. Cela peut poser un biais dans l'interprétation des résultats que ce soit de manière quantitative avec les OR, les IC95 et les *p*-value erronés ou que ce soit de manière qualitative par l'absence d'explication des résultats obtenues (pondération avec les biais de l'étude).

Nous continuons avec l'évaluation méthodologique des risques de biais via la grille NOS. Nous avons fait le choix d'utiliser la grille plus spécifique des études cas-témoin (obtenue par l'IFMK) pour réduire le biais de compréhension. Néanmoins, il a persisté des parts d'ombres sur le taux de non-répondants. Aucune de nos études, ne parle de ces non-répondants. Seulement deux d'entre elles parlent de données manquantes faisant référence à des participants n'ayant pas répondues à toutes les catégories du formulaire. Il nous a donc été délicat de pondérer nos résultats en fonction de ce taux.

Nous allons procéder à l'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques. Nous allons utiliser pour cela la version francophone de la grille AMSTAR-2 [48]. Cet outil comprend 16 items traitant sur la méthode recherche, la stratégie de sélection des articles, les caractéristiques des études incluses, l'évaluation méthodologique de la qualité des études, et le processus de synthèses et d'analyse des résultats.

Un score est établi sur 16 points avec un cotation binaire :

- 1 point si la réponse est « oui »,
- 0 point si la réponse est « non », « ne peut pas répondre » ou « non applicable ».

Table 13 : Résultats de l'AMSTAR-2

ITEMS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	TOTAL
POINT	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	10

Item 1 : La question de recherche et les critères d'inclusions des études ont inclus les critères PICO
 Item 2 : Le protocole de recherche de cette revue a été réalisé en amont (Cf. 2. Méthodologie)
 Item 3 : Le schéma d'étude à inclure a été justifié (Cf. 2.1.1. Type d'étude)
 Item 4 : Comme expliqué précédemment, nous n'avons utilisé que deux bases de recherche
 Item 5 et 6 : La sélection des articles et l'extraction des données n'ont pas été réalisés en double
 Item 7 : Un tableau des études exclues et leurs motifs d'exclusions a été établi (Table 3)
 Item 8 : Un tableau des caractéristiques des études incluses a été établi (Table 5)
 Item 9 : Utilisation de la grille Newcastle-Ottawa Scale pour évaluer les biais des études
 Item 10 : Après connaissance de cet item, nous avons synthétisé les financements de chaque étude dans le tableau suivant :

Table 14 : Sources de financement des études incluses

ARTICLE	SOURCES DE FINANCEMENT
BEGHI 2010	- ALSA ; - Programme de recherche intra-muros de l'institut national sur le vieillissement.
VALENTI 2005	Non mentionnée
STRICKLAND 1996	- Muscular dystrophy Association ; - Inc and the Kent Hrbek Celebrity Tournament for ALS.
PUPILLO 2018	- ALSA ; - Septième programme-cadre de la santé de la Communauté européenne ; - Ministère italien de la santé.
PETERS 2013	- Conseil suédois de la recherche ; - FAS ; - Programme de recherche intra- murs de l'Institut national des sciences de la santé environnementale, National Institutes of Health.

Item 11 et 12 : Nous n'avons pas fait de méta-analyse dans notre revue, ces deux items sont donc non applicables.

Item 13 : Nous avons pondéré les résultats en fonction des biais retrouvés pour chaque étude.

Item 14 : Nous avons argumenté les possibles raisons d'une telle hétérogénéité dans les résultats.

Item 15 : Nous n'avons pas fait de synthèse quantitative dans cette revue, cet item est donc non applicable.

Item 16 : Aucun conflit d'intérêt ou de sources de financement est à signaler pour notre revue.

Le score total établi pour cette revue de littérature est de 10 sur 16.

5. Conclusion

5.1. Implication pour la pratique clinique

Notre revue de littérature traitait de la pratique d'un sport avec un risque de commotions cérébrales répétées comme facteur de risque d'apparition de la sclérose latérale amyotrophique. La présente étude ne permet pas de mettre en relation la pratique d'un sport et l'incidence de la maladie de Charcot. A l'inverse, les commotions cérébrales liées à la pratique sportive montrent une différence significative.

Nous étions parties de l'hypothèse alternative que la pratique d'une activité physique était un facteur de risque d'apparition de la SLA. Nous avons justifié ce possible lien par la présence de commotions cérébrales répétées dans certaines catégories. À la suite de cette revue, nous ne pouvons confirmer cette hypothèse. Cependant, nous pouvons nous demander si les commotions cérébrales en elle-même, contexte sportif ou accidentel, ne serait pas un facteur de risque et que la pratique d'un sport serait un des vecteurs faisant augmenter la probabilité d'être victime d'une commotion cérébrale.

En revanche, nous ne pouvons pas déduire si les hypothèses sur l'intensité de la pratique sportive et la répétition des traumatismes crâniens sont à confirmer en raison du manque de données significatives pour ces catégories.

Pour conclure, le manque d'information et de résultats statistiquement significatifs ne nous permet pas de répondre clairement à notre hypothèse. Néanmoins, cela nous permet d'avoir des pistes d'ouvertures sur de possibles facteurs de risque de cette maladie incurable et de continuer les recherches.

Dans le cadre de la pratique clinique, bien que les résultats soient contradictoires, nous devons continuer de faire évoluer la prévention au sujet des maladies neuromusculaire et des traumatismes crâniens sur terrain.

5.2. Implication pour la recherche

Depuis plusieurs années, de nombreuses études sont menées pour faire avancer la recherche sur la maladie de Charcot. Néanmoins, il reste encore de nombreuses parts d'ombres que ce soit concernant ses mécanismes physiopathologiques, ses facteurs étiologiques ou bien son traitement. De nombreuses pistes sont investiguées mais il est difficile de tirer des conclusions avec certitude du fait de la faible prévalence de cette pathologie et du pic d'apparition (55-60 ans). Une étude prospective aurait un coût élevé sans oublier le temps de suivi.

Les commotions cérébrales, quant à elle, font l'objet de recherche d'étude observationnel en tant que potentiels facteur de risque de plusieurs maladie neurologie tels que l'encéphalopathie traumatique chronique ou encore la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, et la démence fronto-temporal.

La pratique d'une activité physique reste encore controversée quant à son impact sur la santé à long terme et en fonction de l'intensité pratiqué. Une partie des études démontrerait un impact positif pour une pratique léger et d'autre un impact négatif pour une pratique à haute intensité. A ce jour, peu d'étude arrive à établir une concordance malgré des plans d'études différents, des régions ou des populations différentes, à des périodes différentes. De nombreuse piste sont à exploiter pour affirmer une possible association.

6. Bibliographie

- [1] Sclérose latérale amyotrophique (SLA) / maladie de Charcot : une dégénérescence des motoneurones encore incurable 2017. <https://www.inserm.fr/dossier/sclerose-laterale-amyotrophique-sla-maladie-charcot/>.
- [2] Ma YL, Li ZP. [Jean-Martin Charcot, discovery and nomenclature of amyotrophic lateral sclerosis]. *Zhonghua Yi Shi Za Zhi* 2019;49:14–8. doi:10.3760/CMA.J.ISSN.0255-7053.2019.01.003.
- [3] Goetz CG. Chapter 15: Jean-Martin Charcot and the anatomico-clinical method of neurology. *Handb Clin Neurol* 2010;95:203–12. doi:10.1016/S0072-9752(08)02115-5.
- [4] La SLA, c'est quoi? La SLA, aussi appelée maladie de Charcot, une maladie complexe n.d. <https://www.arsla.org/la-sla-cest-quoi/>.
- [5] Ravi K, Paidas MJ, Saad A, Jayakumar AR. Astrocytes in rare neurological conditions: Morphological and functional considerations. *J Comp Neurol* 2021;529:2676–705. doi:10.1002/CNE.25118.
- [6] Phatnani H, Maniatis T. Astrocytes in Neurodegenerative Disease n.d. doi:10.1101/cshperspect.a020628.
- [7] Seifert G, Schilling K, Steinhäuser C. Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:194–206. doi:10.1038/NRN1870.
- [8] Dupuis M. Les grands récits : Lou Gehrig, vie et mort d'un immortel 2021.
- [9] Cowie A. Maladie de Charcot : 150 ans après sa découverte, que savons-nous ? 2018.
- [10] Les personnes atteintes de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) et la fin de vie : quels besoins ? Quelles attentes ? Quelle prise en charge ? n.d.
- [11] Qu'est-ce qu'une maladie rare ? n.d.
- [12] Épidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique : Facteurs de risque, incidence et phénotypes - TEL - Thèses en ligne n.d. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01227811/> (accessed April 4, 2022).
- [13] Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Prim* 2017;3. doi:10.1038/NRDP.2017.71.
- [14] Erazo D, Luna J, Preux PM, Boumediene F, Couratier P. Epidemiological and genetic features of amyotrophic lateral sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2022;23:4–15. doi:10.1080/21678421.2021.1909066.
- [15] Bucheli M, Andino A, Montalvo M, Cruz J, Atassi N, Berry J, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: analysis of ALS cases in a predominantly admixed population of Ecuador. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15:106–13. doi:10.3109/21678421.2013.852590.
- [16] Bettini M, Vicens J, Giunta DH, Rugiero M, Cristiano E. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in an HMO of Buenos Aires, Argentina. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14:598–603. doi:10.3109/21678421.2013.808225.
- [17] ALS symptoms and diagnosis n.d.
- [18] Lill CM, Abel O, Bertram L, Al-Chalabi A. Keeping up with genetic discoveries in amyotrophic lateral sclerosis: the ALSod and ALSGene databases. *Amyotroph Lateral Scler* 2011;12:238–49. doi:10.3109/17482968.2011.584629.
- [19] Bases de données de la sclérose latérale amyotrophique - ALSod n.d. <https://alsod.ac.uk/>.
- [20] De Belleruche J, Orrell RW, Virgo L, Habgood J, Gardiner IM, Malaspina A, et al. Copper, zinc superoxide dismutase (SOD1) and its role in neuronal function and disease with particular relevance to motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Soc Trans* 1998;26:476–80. doi:10.1042/BST0260476.

- [21] Hao Z, Wang R, Ren H, Wang G. Role of the C9ORF72 Gene in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Neurosci Bull* 2020;36:1057–70. doi:10.1007/S12264-020-00567-7.
- [22] Taylor JP, Brown RH, Cleveland DW. Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature* 2016;539:197–206. doi:10.1038/NATURE20413.
- [23] Maharjan N, Künzli C, Buthey K, Saxena S. C9ORF72 Regulates Stress Granule Formation and Its Deficiency Impairs Stress Granule Assembly, Hypersensitizing Cells to Stress. *Mol Neurobiol* 2017;54:3062–77. doi:10.1007/S12035-016-9850-1.
- [24] McKee AC, Gavett BE, Stern RA, Nowinski CJ, Cantu RC, Kowall NW, et al. TDP-43 proteinopathy and motor neuron disease in chronic traumatic encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69:918–29. doi:10.1097/NEN.0B013E3181EE7D85.
- [25] Kiaei M, Balasubramaniam M, Govind Kumar V, Shmookler Reis RJ, Moradi M, Varughese KI. ALS-causing mutations in profilin-1 alter its conformational dynamics: A computational approach to explain propensity for aggregation. *Sci Reports* 2018 8:1 2018;8:1–10. doi:10.1038/S41598-018-31199-7.
- [26] TUBA4A tubulin alpha 4a [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI n.d. https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/gene/7277?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=fr&_x_tr_hl=fr&_x_tr_pto=sc (accessed April 5, 2022).
- [27] Li J, He J, Tang L, Chen L, Ma Y, Fan D. Screening for TUBA4A mutations in a large Chinese cohort of patients with ALS: re-evaluating the pathogenesis of TUBA4A in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89. doi:10.1136/JNNP-2017-317560.
- [28] Dupré N. La sclérose latérale amyotrophique: Une maladie d'origine génétique et environnementale 2005.
- [29] Weisskopf MG, Cudkowicz ME, Johnson N. Military Service and Amyotrophic Lateral Sclerosis in a Population-based Cohort. *Epidemiology* 2015;26:831. doi:10.1097/EDE.0000000000000376.
- [30] Weisskopf MG, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Cudkowicz M, Ascherio A. Prospective Study of Cigarette Smoking and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Epidemiol* 2004;160:26–33. doi:10.1093/AJE/KWH179.
- [31] Jafari H, Couratier P, Camu W. Motor neuron disease after electric injury n.d. doi:10.1136/jnnp.71.2.265.
- [32] Claude Bernard : la référence des produits de santé / Riluzole mylan 50 mg n.d. <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=211691&p=r00ABXNyACBmci5yZxNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVYybAAAAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvdGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAAXhwAAM66wAAAAJ0ABNSRVNJUC1MRS1DT05TRUIM>.
- [33] Sclérose latérale amyotrophique / FiSLAN n.d. <https://portail-sla.fr/sclerose-laterale-amyotrophique/>.
- [34] La maladie l Qu'est-ce que la sclérose latérale amyotrophique ? n.d.
- [35] Stages of ALS n.d.
- [36] France traumatisme crânien : Traumatisme crânien léger n.d.
- [37] Dave Ellemberg PD. Commotions cérébrales dans le sport : les neuropsychologues à la rescousse du cerveau n.d.
- [38] Hager JP, Girard F. Physiopathologie de la commotion cérébrale du sportif : mise au point. *Sci Sports* 2019;34:116–29. doi:10.1016/J.SCISPO.2019.01.002.
- [39] Anderson EN, Gochenaur L, Singh A, Grant R, Patel K, Watkins S, et al. Traumatic injury induces stress granule formation and enhances motor dysfunctions in ALS/FTD models. *Hum Mol Genet* 2018;27:1366–81. doi:10.1093/HMG/DDY047.
- [40] Chou CC, Zhang Y, Umoh ME, Vaughan SW, Lorenzini I, Liu F, et al. TDP-43 pathology disrupts nuclear pore complexes and nucleocytoplasmic transport in ALS/FTD. *Nat Neurosci* 2018;21:228–39. doi:10.1038/S41593-017-0047-3.
- [41] Zhang K, Donnelly CJ, Haeusler AR, Grima JC, Machamer JB, Steinwald P, et al. The C9orf72 repeat

expansion disrupts nucleocytoplasmic transport. *Nature* 2015;525:56–61. doi:10.1038/NATURE14973.

- [42] Van Damme P, Bogaert E, Dewil M, Hersmus N, Kiraly D, Scheveneels W, et al. Astrocytes regulate GluR2 expression in motor neurons and their vulnerability to excitotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:14825–30. doi:10.1073/PNAS.0705046104.
- [43] Brettschneider J, Petzold A, Süßmuth SD, Ludolph AC, Tumani H. Axonal damage markers in cerebrospinal fluid are increased in ALS. *Neurology* 2006;66:852–6. doi:10.1212/01.WNL.0000203120.85850.54.
- [44] Zetterberg H, Smith DH, Blennow K. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nat Rev Neurol* 2013;9:201–10. doi:10.1038/NRNEUROL.2013.9.
- [45] Clay MB, Glover KL, Lowe DT. Epidemiology of concussion in sport: a literature review. *J Chiropr Med* 2013;12:230–51. doi:10.1016/J.JCM.2012.11.005.
- [46] \376\377\000E\000t\000a\000t\000_\000d\000e\000s\000_\000i\000i\000e\000u\000x\000_\000N\000i\000v\000e\000a\000u\000_\000P\000r\000e\000u\000v\000e\000_\000G\000r\000a\000d\000a\000t\000i\000o\000n 2013.
- [47] Thomsen GM, Ma AM, Ko A, Harada MY, Wyss L, Haro PS, et al. A model of recurrent concussion that leads to long-term motor deficits, CTE-like tauopathy and exacerbation of an ALS phenotype. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81:1070–8. doi:10.1097/TA.0000000000001248.
- [48] Pallot A, Rostagno S. ARTICLE IN PRESS AMSTAR-2: French translation of the methodological quality scale for systematic literature review 2019. doi:10.1016/j.kine.2019.12.050.

7. Annexe

Annexe 1 : Les gènes impliqués dans la SLA et leur catégorie de preuve

SYMBOLE DU GENE	NOM DU GENE	CATEGORIE
AGT	angiotensinogène	Ténu
ALAD	aminolévulinate déshydratase	Ténu
ALS2	alsin Rho guanine facteur d'échange de nucléotides ALS2	Ténu
ALS3	sclérose latérale amyotrophique 3 (autosomique dominante)	Ténu
ALS7	sclérose latérale amyotrophique 7	Ténu
FR	angiogénine	Preuve modérée
ANXA11	annexe A11	Gène définitif de la SLA
APEX1	endodésoxyribonucléase 1 apurinique/aprimidinique	Ténu
APOE	apolipoprotéine E	Ténu
RA	récepteur aux androgènes	Ténu
ARHGEF28	facteur d'échange de nucléotide rho guanine 28	Preuve modérée
ARPP21	AMPC Phosphoprotéine régulée 21	Ténu
ATXN1	ataxine 1	Forte évidence
ATXN2	ataxine 2	Modificateur clinique
B4GALT6	bêta-1,4-galactosyltransférase 6	Ténu
BCL11B	Sous-unité complexe de remodelage de la chromatine BAF BCL11B	Ténu
BCL6	Répresseur de transcription BCL6	Ténu
C9ORF72	Sous-unité complexe C9orf72-SMCR8	Gène définitif de la SLA
CAMTA1	Activateur de transcriptions de calmoduline brin 1	Modificateur clinique
CAV1	cavéoline 1	Non attribué
CAV2	cavéoline 2	Non attribué
CCNF	cycline F	Forte évidence
CSC	chaperon de cuivre pour la superoxyde dismutase	Ténu
CDH13	cadhérine 13	Ténu
CDH22	cadhérine 22	Preuve modérée
CFAP410	Protéine associée aux cils et aux flagelles 410	Forte évidence
CHCHD10	domaine bobine-hélice-bobine-hélice-bobine-bobine contenant 10	Gène définitif de la SLA
CHGB	chromogranine B	Ténu
CHMP2B	protéine de corps multvésiculaire chargée 2B	Preuve modérée
CNTF	facteur neurotrophique ciliaire	Ténu
CNTN4	contacteren 4	Ténu
CNTN6	contacteren 6	Preuve modérée
CRIM1	régulateur BMP transmembranaire riche en cystéine 1	Ténu

CRYM	mu cristallin	Preuve modérée
CSNK1G3	caséine kinase 1 gamma 3	Preuve modérée
CST3	cystatine C	Ténu
CX3CR1	Récepteur 1 de chimiokine à motif C-X3-C	Preuve modérée
CYP2D6	Cytochrome P450 famille 2 sous-famille D membre 6	Ténu
DAO	D-acide aminé oxydase	Preuve modérée
DCTN1	sous-unité de dynactine 1	Ténu
DIAPH3	forme liée diaphane 3	Ténu
DISC1	Protéine d'échafaudage DISC1	Ténu
DNAJC7	Membre C7 de la famille des protéines de choc thermique DnaJ (Hsp40)	Preuve modérée
DNMT3A	ADN méthyltransférase 3 alpha	Preuve modérée
DNMT3B	ADN méthyltransférase 3 bêta	Ténu
DOC2B	double domaine C2 bêta	Ténu
DPP6	dipeptidyl peptidase like 6	Ténu
DYNC1H1	dynéine cytoplasmique 1 chaîne lourde 1	Ténu
EFEMP1	EGF contenant la protéine 1 de la matrice extracellulaire de fibuline	Ténu
PEL3	sous-unité 3 du complexe allongeur acétyltransférase	Ténu
ENAH	Régulateur d'actine ENAH	Modificateur clinique
EPHA3	Récepteur EPH A3	Ténu
EPHA4	Récepteur EPH A4	Gène définitif de la SLA
ERBB4	erb-b2 récepteur tyrosine kinase 4	Preuve modérée
ERLIN1	Radeau lipidique du RE associé 1	Ténu
EWSR1	Protéine de liaison à l'ARN EWS 1	Ténu
FEZF2	Famille FEZ doigt de zinc 2	Ténu
FGGY	FGGY domaine glucide kinase contenant	Ténu
FIG4	FIG4 phosphoinositide 5-phosphatase	Preuve modérée
FUS	Protéine de liaison à l'ARN FUS	Gène définitif de la SLA
GARS	glycyl-ARNt synthétase 1	Ténu
GLE1	Méiateur d'exportation d'ARN GLE1	Preuve modérée
GLT8D1	domaine glycosyltransférase 8 contenant 1	Ténu
GPX3	glutathion peroxydase 3	Preuve modérée
GRB14	protéine 14 liée au récepteur du facteur de croissance	Ténu
NRG	précurseur de granuline	Ténu
HEXA	sous-unité alpha de l'hexosaminidase	Ténu
HFE	régulateur de fer homéostatique	Forte évidence
HNRNPA1	ribonucléoprotéine nucléaire hétérogène A1	Gène définitif de la SLA
HNRNPA2B1	ribonucléoprotéine nucléaire hétérogène A2/B1	Ténu

RTI2	récepteur de l'inositol 1,4,5-triphosphate de type 2	Ténu
KDR	récepteur de domaine d'insertion de kinase	Ténu
KIF5A	membre de la famille des kinésines 5A	Gène définitif de la SLA
KIFAP3	protéine associée à la kinésine 3	Ténu
FRV	LIF cytokine de la famille des interleukines 6	Ténu
LIPC	lipase C, type hépatique	Ténu
LMNB1	lamine B1	Preuve modérée
SAUMON FUMÉ	lysyl oxydase	Ténu
LUM	Lumican	Ténu
MAOB	monoamine oxydase B	Ténu
MAPT	protéine tau associée aux microtubules	Ténu
MATR3	Matrine 3	Ténu
MOBP	protéine basique d'oligodendrocyte associée à la myéline	Ténu
MTND2P1	MT-ND2 pseudogène 1	Ténu
PNIA	Protéine inhibitrice de l'apoptose de la famille NLR	Ténu
NEFH	neurofilament lourd	Ténu
NEFL	lumière neurofilamentaire	Ténu
NEK1	Kinase 1 apparentée à NIMA	Gène définitif de la SLA
NETO1	neuropiline et tolloïde comme 1	Ténu
NIPA1	Transporteur de magnésium NIPA 1	Forte évidence
NT5C1A	5'-nucléotidase, IA cytosolique	Ténu
ODR4	homologue du facteur de localisation du GPCR odr-4	Ténu
OGG1	8-oxoguanine ADN glycosylase	Ténu
OMA1	métallopeptidase de zinc OMA1	Ténu
OPTN	optineurine	Gène définitif de la SLA
PARC7	Déglycase associée au parkinsonisme	Ténu
PCP4	Protéine des cellules de Purkinje 4	Ténu
PFN1	profiline 1	Gène définitif de la SLA
PLEKHG5	Homologie de la pleckstrine et domaine RhoGEF contenant G5	Ténu
PNPLA6	patatine comme domaine phospholipase contenant 6	Ténu
PON1	paraoxonase 1	Ténu
PON2	paraoxonase 2	Ténu
PON3	paraoxonase 3	Ténu
PRPH	périphérine	Ténu
PSEN1	préséniline-1	Ténu
ENREGISTREUR	Molécule d'adhésion cellulaire PVR	Ténu
RAMPE3	activité du récepteur modifiant la protéine 3	Ténu
RBMS1	Motif de liaison à l'ARN protéine interagissante monocaténaire 1	Ténu
RFTN1	raftlin, lieu de radeau lipidique 1	Ténu
RNASE2	ribonucléase Un membre de la famille 2	Ténu
RNF19A	protéine annulaire 19A, RBR E3 ubiquitine protéine ligase	Ténu
SARM1	motif stérile alpha et TIR contenant 1	Preuve modérée
SCFD1	domaine familial sec1 contenant 1	Forte évidence
SCN7A	sous-unité alpha 7 du canal voltage-dépendant du sodium	Ténu
VENDRE	sélection L	Ténu

SEMA6A	sémaphorine 6A	Ténu
SETX	sénataxine	Ténu
SIGMAR1	récepteur intracellulaire non opioïde sigma 1	Ténu
SLC1A2	porteur de soluté famille 1 membre 2	Ténu
SLC39A11	porteur de soluté famille 39 membre 11	Ténu
SLC52A3	porteur de soluté famille 52 membre 3	Ténu
SMN1	survie du motoneurone 1, télomérique	Preuve modérée
SMN2	survie du motoneurone 2, centromérique	Ténu
SNCG	synucléine	Ténu
SOD1	superoxyde dismutase 1	Gène définitif de la SLA
SOD2	superoxyde dismutase 2	Ténu
SOX5	Facteur de transcription SRY-box 5	Ténu
SPAST	spastine	Ténu
SPG11	Trafic de vésicules SPG11 associé, spatacsine	Ténu
SPG7	Sous-unité peptidase AAA de la matrice SPG7, paraplépine	Ténu
SQSTM1	séquestre 1	Preuve modérée
SS18L1	Sous-unité SS18L1 du complexe de remodelage de la chromatine BAF	Preuve modérée
USD1	sushi domaine contenant 1	Ténu
SYNE1	répétition de spectrine contenant la protéine d'enveloppe nucléaire 1	Ténu
SYT9	synaptotagmine 9	Ténu
TAF15	Facteur 15 associé à la protéine de liaison de la boîte TATA	Ténu
TARDBP	Protéine de liaison à l'ADN TAR	Gène définitif de la SLA
TBK1	TANK liaison kinase 1	Gène définitif de la SLA
TIA1	Protéine de liaison à l'ARN associée aux granules cytotoxiques TIA1	Ténu
TNIP1	Protéine 1 interagissant avec TNFAIP3	Preuve modérée
TRPM7	membre 7 de la sous-famille des canaux cationiques potentiels des récepteurs transitoires	Ténu
TUBA4A	tubuline alpha 4a	Forte évidence
UBQLN1	ubiquiline 1	Ténu
UBQLN2	ubiquiline 2	Gène définitif de la SLA
UNC13A	unc-13 homologue A	Gène définitif de la SLA
VAPB	Protéines B et C associées à VAMP	Gène définitif de la SLA
PCV	protéine contenant de la valosine	Gène définitif de la SLA
VDR	récepteur de la vitamine D	Ténu
VEGFA	facteur de croissance endothélial vasculaire A	Ténu
VPS54	Sous-unité VPS54 du complexe GARP	Ténu
VRK1	VRK sérine/thréonine kinase 1	Ténu
ZFP64	Protéine à doigt de zinc ZFP64	Ténu
ZNF512B	protéine à doigt de zinc 512B	Ténu
ZNF746	protéine à doigts de zinc 746	Ténu

Annexe 2 : Type de protocole préférentiellement proposé pour une question donnée

Question	Protocole
THÉRAPEUTIQUE Efficacité	Étude contrôlée randomisée
THÉRAPEUTIQUE Sécurité	Étude contrôlée randomisée ou suivi de cohorte
DIAGNOSTIC Reproductibilité/Variabilité	Transversal comparatif avec répétition de mesure
DIAGNOSTIC Sensibilité/Spécificité	Transversal comparatif avec étalon-or
DIAGNOSTIC Efficacité/Utilité	Étude contrôlée randomisée
DIAGNOSTIC Stratégie	Étude contrôlée randomisée ou arbre décisionnel
CAUSALITÉ Phénomène contrôlable fréquent	Étude contrôlée randomisée
CAUSALITÉ Phénomène non contrôlable fréquent	Suivi de cohorte (exposés/non exposés)
CAUSALITÉ Phénomène rare	Étude cas-témoin
PRONOSTIC Maladie fréquente	Étude contrôlée randomisée ou suivi de cohorte
PRONOSTIC Maladie rare	Étude cas-témoin

Annexe 3 : Grille Newcastle-Ottawa Scale pour les études cas-témoin et études de cohorte délivrées par l'IFMK

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
CASE CONTROL STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community ✱
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community ✱
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) ✱
 - b) structured interview ✱
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes ✱
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) ✱
 - b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment ✱
 - b) record linkage ✱
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✱
 - c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

Résumé

Introduction : La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative du motoneurone. C'est une maladie rare qui touche près de 2 à 3 cas pour 100 000 habitants. C'est une maladie à mortalité rapide avec des facteurs étiologiques multiples. Les traumatismes crâniens légers (TCL) entraîneraient des cascades biologiques dû à la force biomécanique du traumatisme, ayant alors différentes conséquences.

Objectif(s) : L'objectif est de déterminer, à partir de la littérature actuelle, si les commotions cérébrales liées au domaine sportif jouent un rôle dans l'apparition de la sclérose latérale amyotrophique.

Méthodologie de recherche : Pour apporter des réponses à cette question étiologique, des recherches ont été investiguées pour PubMed et GoogleScholar. Les études incluses doivent suivre le schéma d'étude cas-témoin ou cas-témoin nichée dans une étude de cohorte et comporter comme objectif principale les commotions cérébrales liées au sport. La population étudiée doit avoir pratiqué ou pratique toujours un sport de contact ou de collision. Chaque article est évalué par la grille NOS.

Résultats et analyse : Parmi les 269 articles identifiés, 5 études cas-témoin avec un score NOS supérieur ou égal à 5 ont été inclus. Deux études obtiennent un résultat significatif pour dire que la pratique d'un sport serait sans effet ou au contraire, diminuerait l'incidence de la SLA. Une majorité d'études tend à dire que les TCL augmenteraient l'apparition de la pathologie mais les résultats sont significatifs que pour une seule d'entre elles. Une commotion cérébrale répétée serait un facteur de risque élevée de développer cette maladie d'après une de nos études.

Discussion : La pratique d'une activité physique tant à être sans effet sur la SLA mais cela tend à être nuancé par l'intensité de l'activité qui augmenterait le risque proportionnellement. Les TCL liés à la pratique sportive et notamment ceux répétées tend vers un accroissement aussi. Malheureusement, la quantité de résultats non significatifs ne permet pas de tirer des conclusions concrètes. Ainsi il est nécessaire de poursuivre les recherches car les résultats restent hétérogènes.

Mots clés : *sclérose latérale amyotrophique ; activité physique ; commotion cérébrale ; sport de contact ; traumatisme crânien*

Abstract

Background : Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative motor neuron disease. It is a rare disease that affects about 2 to 3 cases per 100 000 inhabitants. It is a disease with rapid mortality and multiple etiological factors. Mild traumatic brain injury (mTBI) would lead to biological cascades due to the biomechanical force of the trauma, having different consequences.

Purpose : The objective is to determine from the current literature whether sports-related concussions plays a role in the development of amyotrophic lateral sclerosis.

Methods : To provide answers to this etiological question, searches were conducted for PubMed and GoogleScholar. Included studies must follow the case-control or case-control study design nested within a cohort study and have sport-related concussions as a primary objective. The study population must have played or still plays a contact or collision sport. Each article is evaluated by the NOS grid.

Results : Of the 269 articles identified, 5 case-control studies with a NOS score of 5 or more were included. Two studies found significant evidence that sport participation had no effect or that it decreased the incidence of ALS. Most of the studies suggested that mTBI would increase the onset of the disease, but the results were significant for only one of them. Repeated concussion would be a high-risk factor for developing this disease according to one of our studies.

Conclusion : The practice of a physical activity so much to be without effect on the ALS but that tends to be qualified by the intensity of the activity which would increase the risk proportionally. The mTBI related to sports practice and especially the repeated ones tends to increase as well. Unfortunately, the quantity of non-significant results does not allow to draw concrete conclusions. Thus, it is necessary to continue the research because the results remain heterogeneous

Keywords : *amyotrophic lateral sclerosis; physical activity; concussion; contact sport; head injury*