



HAL
open science

Caractéristiques et prise en charge de la sclérose latérale amyotrophique dans une cohorte bicentrique aux Antilles françaises

Yoann Briend

► **To cite this version:**

Yoann Briend. Caractéristiques et prise en charge de la sclérose latérale amyotrophique dans une cohorte bicentrique aux Antilles françaises. Alimentation et Nutrition. 2023. dumas-04805966

HAL Id: dumas-04805966

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04805966v1>

Submitted on 10 Jan 2025

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.

**Caractéristiques et prise en charge de la sclérose latérale
amyotrophique dans une cohorte bicentrique aux Antilles
Françaises.**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles et de la Guyane
Et examinée par les Enseignants de ladite Faculté

Le 27 septembre 2023

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

BRIEND Yoann

Examineurs de la thèse :

Madame la Professeure LANNUZEL Annie	Présidente
Madame la Professeure GANE-TROPLENT Franciane	Jury
Madame la Docteure LALANNE-MISTRIH Marie-Laure	Jury
Madame la Docteure DAVILLE-BLICQ Raphaëlla	Jury
Monsieur le Docteur CHAUMONT Hugo	Directeur de thèse

Président de l'Université des Antilles : Michel GEOFFROY
Doyen de l'UFR Santé des Antilles : Suzy DUFLO
Vice-Doyen de l'UFR Santé des Antilles : Christophe DELIGNY

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Antoine ADENIS	Epidémiologie, économie de la santé et prévention CH de CAYENNE Tél. : 05 94 39 50 50
Véronique BACCINI	Hématologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 95
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 12 80
Laurent BRUREAU	Urologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de Martinique Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	Neurologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 96 89 10 10
Nadège CORDEL	Dermatologie & Vénérologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
Antoine CHERET	Thérapeutique-Médecine de la douleur CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Michel DE BANDT	Rhumatologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Bertrand De TOFFOL	Neurologie CH de CAYENNE Tél. : 05 94 39 50 50
Magalie DEMAR - PIERRE	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Christophe DELIGNY	Médecine Interne CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 55
Félix DJOSSOU	Maladies infectieuses et tropicales CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
Moustapha DRAMÉ	Épidémiologie, Économie de la Santé CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 93 46 16
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
Loïc EPELBOIN	Maladies infectieuses CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de Martinique Tel : 05 96 55 21 67
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Hatem KALLEL	Médecine intensive-réanimation CH de CAYENNE Tél. : 05 94 39 50 50
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 14 13
Harold MERLE	Ophtalmologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Mathieu NACHER	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Rémi NEVIERE	Physiologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Olivier PARANT	Gynécologie-Obstétrique CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Stéphanie PUGET	Neurochirurgie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Chantal RAHERISON-SEMJEN	Pneumologie, Addictologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Dabor RESIERE	Thérapeutique-médecine de la douleur CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Pierre-Marie ROGER	Maladies infectieuses et tropicales CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 71
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de Martinique Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
Maturin TABUE TEGUO	Médecine interne, gériatrie, biologie du vieillissement CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 14 66
Magaly ZAPPA	Radiologie et imagerie médicale CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00

Professeurs des Universités Associés - Praticiens Hospitaliers

Stéphane AMADEO	Psychiatrie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Jacqueline DELOUMEAUX-TYNDAL	Épidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Papa Ngalgou GUEYE	Médecine d'Urgence CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Hossein MEHDAOUI	Médecine intensive-réanimation CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Stéphane PLAWEKI	Chirurgie Orthopédique CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Patrick PORTECOP	Médecine d'urgence CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Marc PUJO	Médecine d'Urgence CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00

Maîtres de Conférence des Universités - Praticiens Hospitaliers

Cindy BERAL	Ophthalmologie CHU de Guadeloupe Tél. : 05 90 89 10 10
Romain BLAIZOT	Dermatologie-Vénérologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie hépatologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10

Maîtres de Conférence des Universités - Praticiens Hospitaliers

Clarisse JOACHIM-CONTARET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 00
Amélie ROLLE	Anesthésie Réanimation CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Emmanuelle SYLVESTRE	Biostatistique, Informatique médicale et Technologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 03

Maître de Conférence

Yoann GARNIER	Biologie Moléculaire et Cellulaire INSERM
---------------	---

Maître de Conférence des Universités Associés – Praticien Hospitalier

Maïder FIRPION-COPPRY	Hygiène hospitalière CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
-----------------------	--

Professeur des Universités de Médecine Générale

Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale CHU de Guadeloupe / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40
-----------------------	---

Professeur Associé de Médecine Générale

Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale Cabinet libéral Tel : 05 90 20 39 37
-------------------------	---

Maître de Conférence des Universités de Médecine Générale

Philippe CARRERE	Médecine générale Cabinet libéral
------------------	---

Maîtres de Conférence Associés de Médecine Générale

Walé KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT	Médecine générale Cabinet libéral
Franck MASSE	Médecine générale Cabinet libéral

Professeur émérite

Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique
---------------	--------------------------------

REMERCIEMENTS

À ma Présidente de jury, Madame la Professeure Annie LANNUZEL

Personnage incontournable de la neurologie aux Antilles, votre implication à la fois dans notre formation, dans la recherche, dans le service de neurologie et dans le CHU n'est plus à démontrer. Présente pour initier et porter ce projet de recherche, puis pour m'accompagner et me soutenir dans celui-ci de manière toujours bienveillante. Ce travail n'aurait pas été possible sans vous. Je vous remercie affectueusement d'avoir été à l'écoute et de m'avoir fait confiance pour la soutenance de cette thèse.

À Madame la Professeure Franciane GANE-TROPLENT

Merci pour votre incroyable implication dans notre formation de médecine générale. Vos interventions respirent l'humanité, l'attention et l'exigence qu'implique notre spécialité de médecine générale. Pour cela, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance. Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse, merci.

À Madame la Docteure Marie-Laure LALANNE-MISTRIH

La structuration initiale de l'étude, notamment au sujet de la nutrition et du questionnaire environnemental, n'aurait pas été la même sans votre investissement. Vous avez su trouver le temps nécessaire pour discuter avec moi malgré la distance et vos plannings chargés. Je vous remercie pour votre patience, votre exigence, et pour l'honneur que vous me faites de juger mon travail.

À Madame la Docteure Raphaëlla DAVILLE-BLICQ

Durant les quelques mois passés en tant qu'interne dans ton service, j'ai pu rencontrer plusieurs patients atteints de SLA qui avaient été inclus dans notre étude. Merci de m'avoir accueilli aussi chaleureusement dans ton service, d'avoir été attentive et d'avoir pris le temps malgré la l'intensité du travail. Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

À mon Directeur de Thèse, Monsieur le Docteur Hugo CHAUMONT

Neurologue passionné ne comptant pas ses heures, rayonnant d'une curiosité et d'un dynamisme de tous les instants que j'admire, tu es aussi un pédagogue m'ayant fait adorer la neurologie. Toujours humain, attentif, et compréhensif malgré les kilomètres qui nous séparent désormais, ce travail n'aurait jamais été aussi abouti sans ton encadrement, ta rigueur et ton expertise. Merci d'avoir fixé le cap, merci pour ton investissement. Je te souhaite du bonheur pour toi et ta famille. J'ai hâte de voir ce que les années à venir te réservent.

À Monsieur Benoit TRESSIERES

Artisan de la genèse des résultats statistiques de cette étude sans qui rien n'aurait été possible. Merci pour ta disponibilité, ta rigueur, ton professionnalisme, ta patience durant toutes ces séances où il nous a fallu consolider les données et les retravailler de si nombreuses fois. Merci pour ce travail remarquable.

To Dr. Karyn MOSHAL and the team at Great Ormond Street Hospital, and to Dr. Michael EYRE of the School of Biomedical Engineering & Imaging Sciences (King's College London),

A sincere thank you for sharing your knowledge and for helping us design figure 3. We are grateful for your invaluable assistance and generosity.

Dans le cadre de ce travail, je tiens également à remercier :

L'ensembles des patients ayant participé à cette étude, qui ont généreusement partagé leur temps et leur expérience précieuse afin de faire avancer la recherche sur cette pathologie si particulière.

Les médecins, les attachées de recherches cliniques, et l'ensemble des équipes soignantes des CHU de Guadeloupe et de Martinique qui ont participé à l'inclusion, au suivi et à la prise en charge de ces patients. Merci pour votre dévouement auprès d'eux.

Aux médecins, aux collègues, aux équipes soignantes et aux patients,

De Brest, des Antilles et d'ailleurs, que j'ai croisé sur ma route et que je ne pourrais pas tous citer. Ils m'ont appris à être le médecin que je suis. J'espère avoir toujours été attentif et humain.

RESUME

CONTEXTE et OBJECTIFS : La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie neurologique rare, qui entraîne une dégénérescence des motoneurones conduisant inéluctablement au décès des patients atteints. Aux Antilles Françaises, une seule étude rétrospective s'est intéressée aux caractéristiques épidémiologiques et cliniques, mais il n'existe pas à ce jour de données prospectives sur la maladie en Guadeloupe ou en Martinique. Parallèlement sur ces îles, d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson ont fait l'objet de recherches concernant l'implication de facteurs environnementaux et/ou génétiques spécifiques à ces territoires. Enfin, il n'existe pas de données de prise en charge de la SLA sur le territoire Antillais. L'objectif était d'étudier de manière prospective les données épidémiologiques de la SLA aux Antilles françaises, et de décrire les caractéristiques cliniques, environnementales et de prise en charge des patients.

MÉTHODES : Étude de cohorte observationnelle descriptive bicentrique prospective ayant incluse tous les patients âgés de plus de 18 ans nouvellement diagnostiqués d'une SLA entre le 01/01/2013 et le 31/12/2019 avec une période de suivi de 36 mois. Le critère de jugement principal était le taux d'incidence et de prévalence. Les critères de jugement secondaires portaient sur des critères cliniques, pronostiques, et l'évaluation d'éventuels de facteurs de risques.

RESULTATS : Au total, 51 cas incidents de SLA ont été diagnostiqués aux Antilles Françaises correspondant à une incidence de 0,95/100 000 hab/an et une prévalence de 3,7/100 000 habitants. La population était majoritairement féminine (sex-ratio H/F 0,76), d'origine afro-caribéenne (76,5%), avec un âge médian au diagnostic de 63 ans. La médiane de survie était de 3,2 ans. La répartition phénotypique comprenait 72% de patients avec un phénotype à début spinal, 22% à début bulbaire et 6% de SLA-Parkinson. La proportion de patients exposés à des toxiques industriels (pesticides ou solvants) était de 50%, 33% aux annonacée, 30% au tabac et à l'alcool. A l'inclusion, 61,5% des patients avaient déjà une indication de VNI, 61% des troubles de la déglutition, et 45% une dénutrition dont 77% d'entre eux une dénutrition sévère.

CONCLUSION : Cette étude prospective bicentrique a permis pour la première fois d'obtenir des données épidémiologiques et cliniques fiables sur la SLA aux Antilles Françaises. Les données de suivi, parfois manquantes, dans un contexte de pathologie rapidement sévère, handicapante et mortelle, nous poussent à accentuer encore nos efforts dans l'harmonisation des pratiques et procédures entre la multitude d'acteurs impliqués. Cette étude a aussi permis de soulever des questions étiopathogéniques aux Antilles, à savoir un possible lien entre pathogènes infectieux, exposition à des toxiques et spécificités génétiques.

ABSTRACT

BACKGROUND and PURPOSE : Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a rare neurological disease that leads to motor neuron degeneration and inevitable death. In the French West Indies, a single retrospective study has examined the epidemiological and clinical features of the disease, but to date there are no prospective data on the disease in Guadeloupe or Martinique. At the same time, other neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease have been the subject of research on the involvement of environmental and/or genetic factors specific to these territories. Finally, there are no data on the management of ALS in the West Indies. The aim was to prospectively study the epidemiological data on ALS in the French West Indies, and to describe the clinical, environmental and management characteristics of patients.

METHODS : A prospective bicentric descriptive observational cohort study that included all patients over 18 years of age newly diagnosed with ALS between 01/01/2013 and 31/12/2019 with a follow-up period of 36 months. The primary endpoint was incidence and prevalence rates. Secondary endpoints included clinical and prognostic criteria, and assessment of potential risk factors.

RESULTS : A total of 51 incident cases of ALS were diagnosed in the French West Indies, corresponding to an incidence of 0.95/100,000 person/year and a prevalence of 3.7/100,000 person. The population was predominantly female (sex ratio 0.76), of Afro-Caribbean origin (76.5%), with a median age at diagnosis of 63 years. Median survival was 3.2 years. The phenotypic distribution included 72% of patients with a spinal onset phenotype, 22% with bulbar onset, and 6% with ALS-Parkinson's. The proportion of patients exposed to industrial toxins (pesticides or solvents) was 50%, 33% to annonaceae, 30% to tobacco and alcohol. At inclusion, 61.5% of patients already had an indication for NIV, 61% had swallowing disorders, and 45% were undernourished, of whom 77% were severely undernourished.

CONCLUSION : For the first time, this prospective bicentric study has provided reliable epidemiological and clinical data on ALS in the French West Indies. Follow-up data, sometimes lacking, in the context of a rapidly severe, disabling and fatal pathology, has prompted us to step up our efforts to harmonize practices and procedures between the multitude of players involved. This study has also raised etiopathogenic questions in the West Indies, namely a possible link between infectious pathogens, toxic exposure and genetic specificities.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS	2
REMERCIEMENTS	6
RESUME	10
TABLE DES MATIERES	12
LISTE DES ABREVIATIONS	13
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	15
INTRODUCTION.....	16
MATÉRIEL ET METHODE	19
Schéma et population de l'étude	19
Recueils de données	19
Aspects règlementaires et éthiques	21
Analyses statistiques	22
RÉSULTATS.....	23
Population de l'étude et caractéristiques générales	23
Incidence et prévalence.....	24
Caractéristiques cliniques et phénotypiques.....	25
Complications, prises en charge et survie	28
Habitus et environnement.....	31
DISCUSSION	32
BIBLIOGRAPHIE	35
ANNEXE 1 : REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	38
ANNEXE 2 : CASE REPORT FORM	46
ANNEXE 3 : SCORES NEUROCOGNITIFS.....	64
SERMENT D'HIPPOCRATE	66
IMPRIMATUR.....	67

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Deoxyribo-Nucléique
 ALSFRS-R : Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised
 AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
 AMP : Atrophie Musculaire Progressive
 ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
 APBD : Adult Polyglucosan Body Disease
 ARN : Acide RiboNucléique
 ARSLA : Association pour la Recherche sur la SLA
 AS : Assistant Social
 ATTR : Amylose à TransThyRétine
 AVC : Accident Vasculaire Cérébral
 BMAA : β -N-méthylamino-L-alanine
 BREF : Batterie Rapide d'Efficiency Frontale
 C9ORF72 : Chromosome 9 Open Reading Frame 72
 CAG : Triplet Cytosine Adénine Guanine
 CeRCa : Centre de Référence Caraïbéen des Maladies Neurologiques Rares
 CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
 CHUG : Centre Hospitalo-Universitaire de Guadeloupe
 CHUM : Centre Hospitalo-Universitaire de Martinique
 CIC-EC : Centre d'Investigation Clinique – Épidémiologie Clinique
 CIL : Correspondant Informatique et Libertés
 CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés
 CNO : Complément Nutritionnel Oral
 CPK : Créatine PhosphoKinase
 CPP : Comité de Protection des Personnes
 CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine
 CTF : Capacité Totale de Fixation de la transferrine
 CVF : Capacité Vitale Forcée
 DA : Directives Anticipées
 DFT : Démence Fronto-Temporale
 DS : Déviation Standard
 ECAS : Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen
 EFR : Épreuve Fonctionnelle Respiratoire
 ENMG : Electro-Neuro-Myogramme
 FiSLAN : Filière nationale de santé maladie rare « SLA et maladies du neurone moteur »
 FLAIR : Séquence IRM en « Fluid Attenuated Inversion Recovery »
 FOSMN : Facial Onset Sensory and Motor Neuronopathy
 FUS : Fused in Sarcoma
 GFAP : Glial Fibrillary Acidic Protein
 GPE : Gastrostomie Percutanée Endoscopique
 GPR : Gastrostomie Percutanée Radiologique
 GRECO : Groupe de Réflexion sur les Evaluations Cognitives
 Hab : Habitants
 Hab/an : Habitants par an
 HAD : Hospitalisation À Domicile
 HAS : Haute Autorité de Santé
 HSP : Paraplégie Spastique Héritaire
 HTLV1 : Human T cell Leukemia Virus type 1
 IC 95% : Intervalle de confiance à 95%
 IMC : Indice de Masse Corporelle
 INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques
 IQR : Inquartile range

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LDL : Low Density Lipoprotein
HDL : High Density Lipoprotein
MI : Membre Inférieur
mmHg : millimètres de mercure
MMSE : Mini-Mental State Examination
MPR : Médecine Physique et de Réadaptation
MR-001 : Méthodologie de Référence 001
MS : Membre Supérieur
N : Effectif
NFL : Neurofilaments
NMC : Neurone Moteur Central
NMM : Neuropathie Motrice Multifocale
NMP : Neurone Moteur Périphérique
NSC : Niveau Socio-Culturel
OR : Odds Ratio
ORL : Oto-Rhino-Laryngologiste
PaCO₂ : Pression partielle de dioxyde de carbone
Park : Parkinson
PEC : Prise En Charge
PFN1 : Profilin 1
PL : Ponction Lombaire
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
RBP : Recommandations de Bonne Pratique
RR : Risque Relatif
SEP : Sclérose En Plaques
SEP-PP : Sclérose En Plaques Primaire Progressive
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
SLA-FDT : Sclérose Latérale Amyotrophique avec Démence Fronto-Temporale
SLA-Park : Sclérose latérale amyotrophique associée à un syndrome parkinsonien
SLP : Sclérose Latérale Primitive
SNG : Sonde Naso-Gastrique
SOD1 : SuperOxyde Dismutase 1
SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène
T2 FLAIR : Temps de relaxation transversale, Fluid Attenuated Inversion Recovery
TARDBP/TDP43 : Transactive response DNA-binding protein 43 (TDP-43)
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VNI : Ventilation Non Invasive
YKL-40 : Chitinase-3-like protein

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Listes des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et antécédents médicaux

Tableau 2 : Cas diagnostiqués par an et par centre

Tableau 3 : Symptômes initiaux et délai diagnostic

Tableau 4 : Signes cliniques et évaluation neurocognitive au diagnostic

Tableau 5 : Caractéristiques d'imagerie en IRM des patients

Tableau 6 : Complications et prise en charge à la visite d'inclusion

Liste des figures

Figure 1 : Flow Chart.

Figure 2 : Taux d'incidence en fonction des zones géographiques et nombre de cas incidents par communes sur la période du 01/01/2013 au 31/12/2019.

Figure 3 : Diagramme des principales complications à l'inclusion et de leur prise en charge au cours du suivi.

Figure 4 : Courbes de survie globale et par sous-groupes.

INTRODUCTION

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une pathologie neurodégénérative rare caractérisée par la dégénérescence progressive des neurones moteurs associée à des atteintes extra-motrices [1,2]. Elle conduit à l'apparition progressive et inéluctable d'un déficit moteur touchant les muscles volontaires striés, épargnant généralement les noyaux oculomoteurs, la partie supérieure du noyau du nerf facial, et le noyau d'Onuf [1,2].

Les mécanismes qui sous-tendent la pathologie ne sont encore que partiellement connus [2,3]. La neurotoxicité serait secondaire à des agrégats protéiques intra-neuronaux, eux-mêmes à l'origine de pertes ou de gains de fonctions protéiques dans divers voies métaboliques [2–4]. L'évolution de la maladie pourrait être liée à la progression de proche en proche de ces agrégats via un mécanisme « prion-like » [3,4]. On distingue les formes sporadiques (85% des cas) des formes héréditaires (10 à 15% des cas) [2–4]. Sur le plan génétique, une quarantaine de gènes pouvant causer une SLA sont connus, et sont retrouvés dans 70% des cas familiaux et 15% des cas sporadiques. Les quatre gènes les plus fréquemment impliqués représentent 48% des cas familiaux (C9orf72, SOD1, TARDBP, et FUS) [3,4]. La recherche génétique dans la SLA est complexe et le rôle de l'hérédité oligogénique et polygénique est aussi discuté [4]. De nombreux facteurs de risques non génétiques sont suspectés (comorbidités, mode de vie, agents environnementaux ou professionnels) [1,5–8]. Ainsi, l'interaction génome et exposome provoquerait la pathologie, c'est l'hypothèse gène-temps-environnement [9].

Sur le plan épidémiologique, l'incidence et la prévalence mondiale varient de 0,26/100 000 habitants par an (hab/an) en Équateur à 23,46/100 000 hab/an au Japon [10]. En Europe de l'Ouest, l'incidence est estimée à 2,76/100 000 hab/an (IC 95% 2.00–3.64) et la prévalence à 9,62/100 000 hab/an (IC 95% 4.80–16.10) [11]. Cependant, ces données sont encore éparpillées [10]. Le pic d'incidence de la maladie survient entre 60 et 70 ans [11], et elle touche principalement les hommes (sex ratio 1,28 (IC95% 1,23 – 1,32) [12].

Le diagnostic positif repose sur un faisceau d'arguments cliniques et/ou électrophysiologiques réunis sous forme de critères. Les premiers ont été élaborés en 1994 (Critères « El Escorial »), puis révisés à plusieurs reprises afin de gagner en sensibilité et d'y inclure les critères de l'électro-neuromyogramme (ENMG) en 2000 (Critères « Airlie House » ou « El Escorial révisés » [13]), en 2008 (Critères « d'Awaji »), et enfin en 2020 (Critères « Gold Coat » [14]) [1]. Cependant les critères « El

Escorial révisés » restent les plus spécifiques et sont encore les plus utilisés [1,14,15]. En dehors de l'ENMG, les examens complémentaires servent à éliminer les diagnostics différentiels (imagerie par résonance magnétique, ponction lombaire, bilan sanguin) ou à but pronostique et thérapeutique (exploration fonctionnelle respiratoire, oxymétrie nocturne, bilan sanguin) [1,3,15,16].

Les phénotypes de SLA [Annexe 1] sont classés en fonction de la topographie du déficit, des atteintes du motoneurone central ou périphérique, des atteintes extra-motrices éventuelles, de l'évolution, et du statut génétique [1,17]. Ces phénotypes sont influencés au sein d'une population par l'âge, le sexe, la génétique, et l'exposome [7,18,19].

La médiane de survie est de 3,5 ans, avec une grande disparité entre les formes, et les régions du monde [6,11]. L'estimation de la progression de la maladie s'effectue à l'aide d'échelles standardisées. La plus utilisée internationalement étant l'Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Score Revised (ALSFRRS-R) [20] sur le plan fonctionnel, et l'ECAS sur le plan cognitif [21,22] [Annexe 2 & 3]. Le décès survient suite à l'insuffisance respiratoire terminale ou indirectement à la suite d'autres complications (dénutrition, pneumopathie d'inhalation, complications du décubitus...). De nombreux facteurs de mauvais pronostic sont suspectés (présence de mutations génétiques, atteinte bulbaire ou respiratoire, tabagisme, dénutrition, perte de poids, dysfonction exécutive ou démence fronto-temporale, progression rapide de l'ALSFR-R, absence de prise en charge adaptée) [1,6,23].

En France, le parcours de soins et le cadre de prise en charge des patients SLA reposent sur les recommandations éditées par l'HAS au travers du PNDS révisé de 2015 [16], et sont coordonnés par une filière nationale de santé (FilSLAN). La prise en charge doit se faire en centre spécialisé, au sein d'une équipe pluridisciplinaire. Le médecin généraliste assure le suivi au domicile, l'application des recommandations du centre, et le dépistage d'affections intercurrentes. Le seul traitement neuroprotecteur ayant l'AMM en France est le RILUZOLE qui apporterait un allongement de la durée de survie de 3 mois [16,24]. La majorité de la prise en charge est donc symptomatique, visant à juguler les complications afin d'améliorer la qualité de vie, et la survie des patients [16,22,24–27].

Le diagnostic, le suivi, et la prise en charge de l'intégralité des patients SLA des Antilles Françaises est centralisé au Centre de Référence Caraïbéen des maladies neurologiques rares labélisé en 2006 pour la Martinique (CHUM) ; et l'Unité de prise en charge des Maladies Neuromusculaires SLA et Maladies Neurologiques Rares, créée en 2010 en Guadeloupe (CHUG). Une seule étude rétrospective couvrant la période 1996 à 2011 s'est intéressée à l'épidémiologie de la SLA sur le territoire

guadeloupéen [28]. Elle retrouvait une incidence globale de 0,93/100 000 hab/an (IC 95% 0,71- 1,19) (n = 63), avec un pic à 3,73/100 000 hab/an (IC 95% 1,61-7,35) sur Marie-Galante (n = 12) [28]. Surtout, un cluster de 15 patients (23,8% des cas) associait SLA et syndrome parkinsonien atypique. Sur le plan mondial, les autres foyers endémiques d'association SLA-Parkinson sont situés en Pacifique Ouest et sont liés à un facteur environnemental, la β -N-méthylamino-L-alanine (BMAA) [19]. Par ailleurs, il existe en Guadeloupe une incidence et prévalence exceptionnelles de syndromes parkinsoniens atypiques, probablement en lien avec une exposition à l'annonacine, un inhibiteur du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, contenue dans les fruits et infusions d'Annonacea, notamment le corossol [29,30]. En Martinique, des variants familiaux SOD1 avec un phénomène d'anticipation ont été rapportés [31], mais il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude épidémiologique plus large publiée sur ce territoire. Ces données suggèrent donc l'implication de facteurs environnementaux et/ou génétiques impactant l'épidémiologie de la SLA sur ces territoires. De plus, nous n'avons que très peu de données de prise en charge, notamment sur le suivi des bonnes pratiques cliniques sur le territoire antillais à ce jour.

Au travers d'une étude de cohorte, l'objectif était de valider prospectivement les données épidémiologiques rétrospectives préexistantes, et de décrire les caractéristiques cliniques, environnementales et de prise en charge des patients atteints de SLA sur les territoires guadeloupéen et martiniquais.

MATERIEL ET METHODE

Schéma et population de l'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte observationnelle descriptive bicentrique prospective. Tous les patients âgés de plus de 18 ans nouvellement diagnostiqués d'une SLA entre le 01/01/2013 et le 31/12/2019 au sein du Centre de Référence Caribéen des Maladies Neurologiques Rares (CeRCa) en Martinique (CHUM), et de l'Unité de prise en charge des Maladies Neuromusculaires SLA et Maladies Neurologiques Rares en Guadeloupe (CHUG), étaient inclus. Une visite de suivi tous les 6 mois était programmée durant une période de 36 mois.

Le diagnostic de SLA répondait aux critères internationaux d'Airlie House (ou critère El Escorial révisés) [13]. Les pathologies étaient classées en sous-groupes : 1 « Spinal » (regroupant les phénotypes à début spinal typique, *flail arm*, *flail leg*, variants polynévritiques et variants hémiplésiques) ; 2 « Bulbaire » (phénotypes à début bulbaire) ; 3 « SLA-Park » (associant SLA à un syndrome parkinsonien).

La fin de l'étude signifiait le décès du patient ou à la fin de la période de suivi dans les situations suivantes : patient perdu de vue, retrait de consentement, abandon de la recherche, déviations majeures au protocole (aspects réglementaires, critères d'éligibilité, critère de jugement principal...). Les patients non affiliés au régime de sécurité sociale étaient exclus.

Le critère de jugement principal était le taux d'incidence et de prévalence de SLA diagnostiquées sur la période d'inclusion en Guadeloupe et en Martinique. Les critères cliniques (répartition et description des différents phénotypes de SLA au sein de notre cohorte), pronostiques (description des principales complications notamment l'état nutritionnel et respiratoire des patients à l'inclusion, évaluation des thérapies mises en place, de la probabilité de survie globale et en sous-groupe), et la description d'éventuels facteurs de risques (personnels, familiaux, et environnementaux) étaient des critères de jugements secondaires.

Recueils de données

L'ensemble des données recueillies était colligé au sein d'un CRF informatisé complété lors de visites d'inclusion et de suivi dédiées (Annexe 2).

Lors de la visite d'inclusion, nous avons recueilli des données d'anamnèse (sexe, date et lieu de naissance, antécédents personnels et familiaux, premiers symptômes de SLA et de syndrome

parkinsonien, taille et poids de forme), des données cliniques (examen clinique neurologique détaillé, diagnostic de démence, score MMSE/BREF/ECAS), le diagnostic (date de début des signes et phénotype de la SLA), les examens paracliniques à visée diagnostique (ENMG, IRMs cérébrale et médullaire, et ponction lombaire PL), les examens à visée pronostique ou de prise en charge (score ALSFRS-R, explorations fonctionnelles respiratoires, gaz du sang, oxymétrie nocturne, état nutritionnel), les traitements prescrits (neuroprotecteurs et/ou symptomatiques), les dispositifs d'accompagnement (assistant social, soins à domicile, fauteuil roulant électrique, domotique, interface de communication informatique), et la mise en place de directives anticipées ou d'un accord de trachéotomie.

Un questionnaire sur les habitudes de vie et les facteurs environnementaux permettait le recueil à l'inclusion de caractéristiques socio-démographiques, lieu d'habitation antérieure et type d'habitat, histoire professionnelle, loisirs (pêche, sports nautiques, activités sportives autres, élevage, jardinage, peinture, activité mécanique), consommation de tabac, d'alcool, et de certains aliments (poissons et crustacés, fruits et jus tropicaux). La consommation cumulée de fruits de la familles des Annonacées (*A. muricata*, *A. squamosa*, *A. reticulata*) présents dans les Caraïbes a été exprimée en « année-fruit » (nombre de fruits ou de verres de jus consommés par jour, multiplié par la fréquence de consommation annuelle, et le nombre d'années de consommation). Ces informations de consommation ont été recueillies au moyen d'un questionnaire structuré construit avec des diététiciens et des épidémiologistes, et déjà utilisé dans des études antérieures [29].

D'autres données étaient recueillies à la fois à l'inclusion et au suivi semestriel : date de décès ou de fin de suivi, mise en place d'une ventilation mécanique et d'une oxygénothérapie, modalités d'alimentation et de prise en charge nutritionnelle (type d'alimentation, compléments nutritionnels oraux, nutrition entérale par gastrostomie ou sonde naso-gastrique, nutrition parentérale), mise en place de séances de kinésithérapie et d'orthophonie.

Les résultats de l'ENMG étaient fournis selon les critères El Escorial révisés 2000 [13]. Une ponction lombaire était considérée anormale pour une protéinorachie supérieure à 0,45 g/L ou s'il y avait plus de 5 leucocytes/mm³. Un score MMSE (Mini Mental State Examination) anormal était défini en fonction de l'âge et du niveau de scolarité du patient [Annexe 3]. Une BREF (Batterie Rapide d'Efficiency Frontale) anormale se rapportait à un score inférieur à 16 pour des individus scolarisés au moins au collège, inférieur à 15 dans le cas contraire [Annexe 3]. Un score ECAS anormal

correspondait à un score total inférieur à 105/136, ou un score spécifique SLA inférieur à 77/100, ou à un score non spécifique inférieur à 24/36 [21] [Annexe 3].

La localisation utilisée dans la répartition géographique des cas correspondait à la commune la plus habitée par le patient au cours de sa vie. L'IMC était calculé avec la taille et le poids à l'inclusion. La dénutrition à l'inclusion était calculée selon les recommandations de la HAS de 2019 et 2021 [32] à l'aide du poids de forme, du poids à l'inclusion, de l'IMC à l'inclusion, de l'albuminémie, de la pré-albuminémie, et de la CRP à l'inclusion. La « recommandation de VNI » correspondait à une CVF inférieure à 50% de la théorique, ou une PaCO₂ diurne supérieure à 45mmHg aux gaz du sang, ou une SpO₂ inférieure à 90% sur au moins 5 minutes consécutives à l'oxymétrie nocturne à l'inclusion, selon le respect des recommandations [33]. Les « troubles de la déglutition » se rapportaient à la présence de dysphagie ou de fausses routes à l'inclusion. La « recommandation d'orthophonie » correspondait à la présence de signes bulbaires (dysphonie, dysarthrie, anarthrie, dysphagie, fausse route) ou pseudo-bulbaires à l'inclusion.

Aspects réglementaires et éthiques

Cette recherche a été réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1er mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki. Elle entrait dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés.

Elle a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Ouest et Outre-Mer III et l'autorisation de l'ANSM. Elle était enregistrée sur <http://www.clinicaltrials.gov/> au 11/12/2017 sous le n° NCT03367650. La gestion et le suivi des événements indésirables étaient prévus dans le protocole. Les examens spécifiques à l'étude (prélèvement sanguin et questionnaire sur les habitudes de vie) ne comportaient pas de risques supplémentaires par rapport à la prise en charge courante d'un patient atteint de SLA.

Les patients ou leurs personnes de confiance les représentant ont reçu une information claire, loyale et appropriée sur l'étude, et ont signé un consentement éclairé.

La gestion des données s'effectuait au CIC-EC 802 Antilles-Guyane dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiées par la loi 2004-801 du 6 août 2004, à l'aide du logiciel Capture System développé par la société CLINSIGHT.

Analyses statistiques

Les taux d'incidence ont été calculés pour 100 000 habitants par an, de la façon suivante : nombre de nouveaux cas sur la période d'étude X 100 000, divisé par le nombre annuel d'habitants de la zone étudiée (<https://www.insee.fr>). Les taux de prévalence médian sur la période ont été calculés pour 100 000 habitants. Ils sont fournis avec un intervalle de confiance à 95% basé sur une distribution de Poisson.

Les variables qualitatives ont été décrites sous forme d'effectifs et de fréquences et les variables quantitatives sous forme de moyennes et d'écart-types ou sous forme de médianes et d'intervalles interquartiles (1^{er} quartile – 3^{ème} quartile). La comparaison entre les différents groupes d'intérêt a été réalisée à l'aide des tests usuels : le test du Chi2 ou le test exact de Fisher pour la comparaison des variables qualitatives, le test de Wilcoxon-Mann-Whitney ou le test T de Student pour la comparaison des variables quantitatives. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de survie sans évènement, globalement et par sous-type de SLA. Le test du Log-Rank a été utilisé pour comparer ces courbes. Pour l'ensemble des tests, le seuil de significativité a été fixé à 5% ($p < 0.05$).

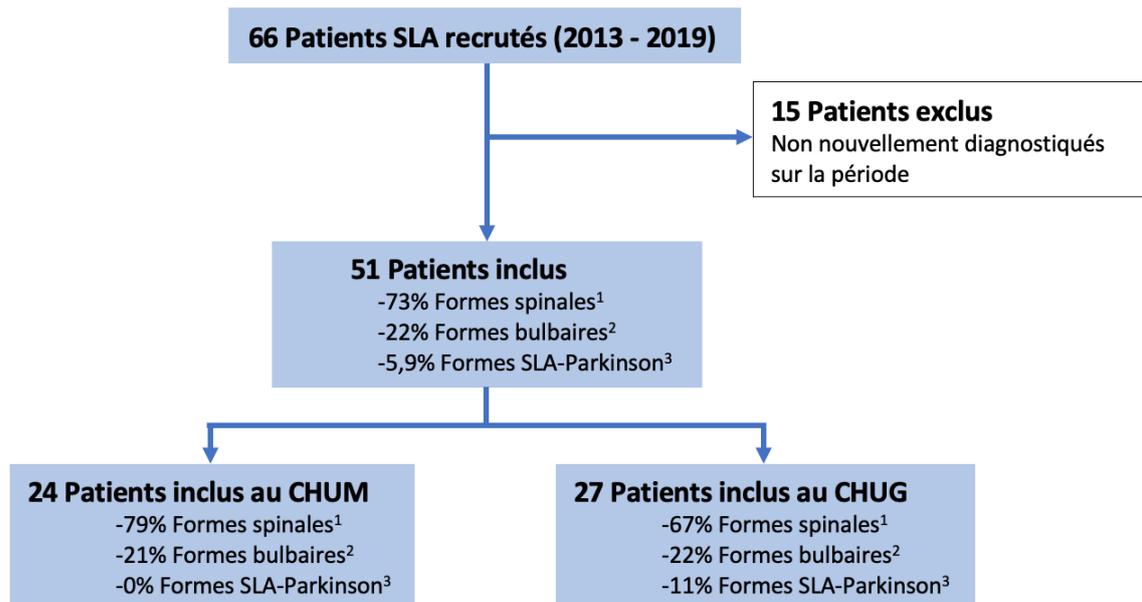
L'ensemble des analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 4.2.1 ; R Core Team (2022), <https://www.R-project.org/>).

RESULTATS

Population de l'étude et caractéristiques générales

Nous avons inclus 51 patients dans notre étude (figure 1), dont 73% (n = 37) présentaient une forme spinale, 22% (n = 11) une forme bulbaire, et 5% (n = 3) une forme dite SLA-Parkinson.

Figure 1 : Flow Chart.



• Abréviations : **CHUG** : Centre Hospitalier Universitaire de Guadeloupe ; **CHUM** : Centre Hospitalier Universitaire de Martinique ; **SLA** : Sclérose Latérale Amyotrophique.

• **1 « Spinale »** = regroupe les phénotypes à début spinal typique, flail arm, flail leg, variant polynévritique et variant hémiparétique.

• **2 « Bulbaire »** = phénotype à début bulbaire. **3 « SLA-Parkinson »** = phénotype associant SLA à un syndrome parkinsonien.

Les principales caractéristiques démographiques ainsi que les antécédents des patients répartis selon la forme de SLA ont été décrits dans le Tableau 1. Notre population était majoritairement féminine (57%, sexe ratio H/F : 0,76) et d'origine afro-caribéenne (76,5%). L'âge médian au diagnostic était de 63 ans. Les âges extrêmes étaient de 30 et 86 ans.

Concernant les antécédents personnels, on notait que 23,5% (n = 12) des patients ont été victimes de traumatismes sévères au cours de l'année précédant les premiers symptômes. Ces traumatismes comprenaient neuf traumatismes de nature psychologique, deux traumatismes crâniens, un traumatisme rachidien cervical. Un diabète de type 2 était présent chez 15,7% (n = 8) des patients. Un patient était séropositif au VIH, et un à l'HTLV-1. Aucun antécédent familial de SLA n'a été retrouvé chez nos patients. Cependant, deux patients (3,9%) présentaient un antécédent familial de Parkinson, et cinq (9,8%) un antécédent familial de démence d'étiologie indéterminée.

Entre les deux centres, les patients avaient des caractéristiques générales semblables hormis un sexe ratio H/F à 0,41 au CHUM vs 1,25 au CHUG, et trois phénotypes SLA-Parkinson suivies au CHUG vs aucun au CHUM. Il n'y avait pas de différence significative entre les formes spinales et bulbaires concernant le sexe, l'âge au diagnostic, l'origine ethnique, ou les antécédents personnels et familiaux ($p > 0,05$).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et antécédents médicaux

Caractéristiques	Overall, n = 51	Spinal ¹ , n = 37	Bulbaire ² , n = 11	p-value	SLA-Park ³ , n = 3
Sexe masculin	22 (43.1%)	17 (45.9%)	5 (45.5%)	>0.999	0 (0.0%)
Origine				0.407	
Afro-caribéen	39 (76.5%)	30 (81.1%)	7 (63.6%)		2 (66.7%)
Caucasien	7 (13.7%)	4 (10.8%)	3 (27.3%)		0 (0.0%)
Indien	5 (9.8%)	3 (8.1%)	1 (9.1%)		1 (33.3%)
Age au diagnostic				0.285	
Médiane (IQR)	63.0 (56.0 - 71.5)	63.0 (56.0 - 71.0)	70.0 (57.5 - 74.5)		65.0 (60.5 - 67.5)
Range	30.0 - 86.0	30.0 - 86.0	50.0 - 76.0		56.0 - 70.0
Antécédents personnels					
Sérologie HIV	1 (2.0%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	>0.999	0 (0.0%)
Sérologie HTLV-1	1 (2.0%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	>0.999	0 (0.0%)
Sérologie syphilis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)
Électrocution	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0.229	0 (0.0%)
Traumatisme sévère ⁴	12 (23.5%)	9 (24.3%)	2 (18.2%)	>0.999	1 (33.3%)
Maladie auto-immune	2 (3.9%)	1 (2.7%)	1 (9.1%)	0.410	0 (0.0%)
Cancer	1 (2.0%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	>0.999	0 (0.0%)
Diabète	8 (15.7%)	7 (18.9%)	1 (9.1%)	0.661	0 (0.0%)
IMC ≥ 30	3 (6.4%)	2 (5.9%)	1 (10.0%)	0.548	0 (0.0%)
<i>Données inconnues</i>	4	3	1		0
Antécédents familiaux					
SLA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)
Syndrome parkinsonien	2 (3.9%)	2 (5.4%)	0 (0.0%)	>0.999	0 (0.0%)
Démence	5 (9.8%)	3 (8.1%)	2 (18.2%)	0.321	0 (0.0%)

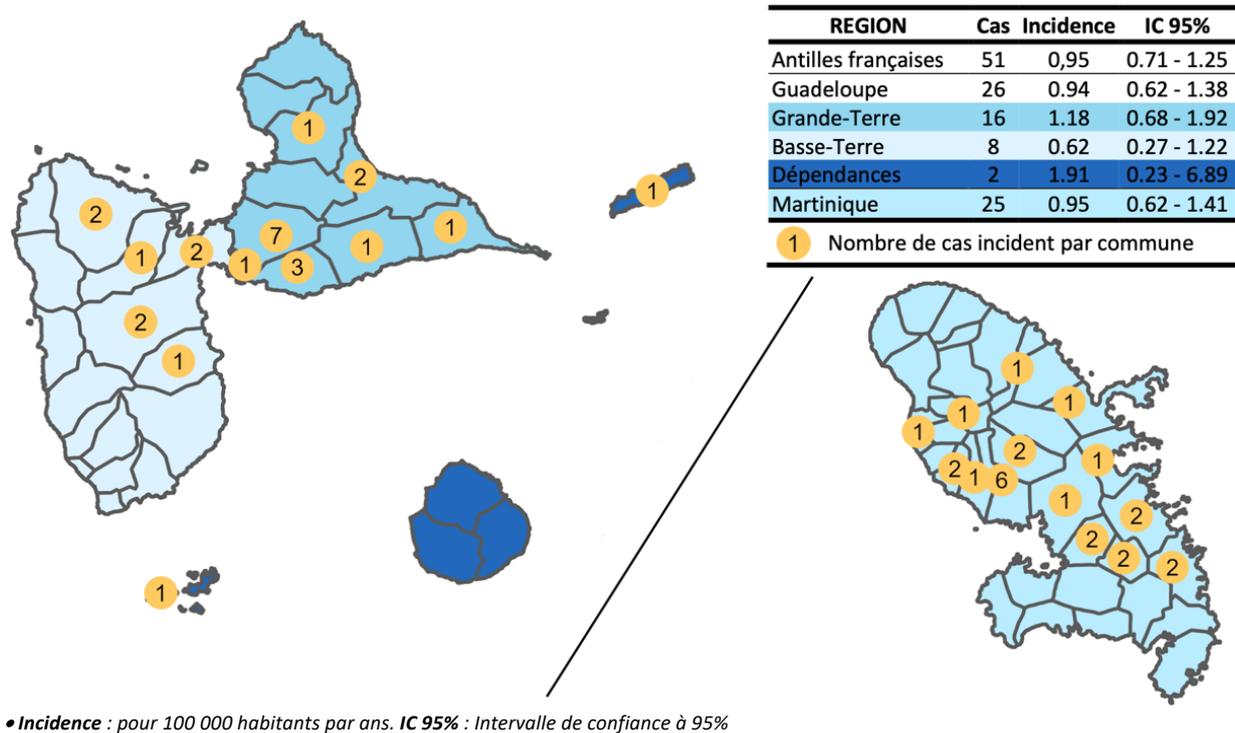
• Abréviations : **HIV** : Human Immunodeficiency Virus ; **HTLV-1** : Human T-lymphotropic Virus type 1 ; **IMC** : Indice de Masse Corporelle ; **IQR** : Interquartile Range ; **SLA** : Sclérose Latérale Amyotrophique.

• **1 « Spinal »** = regroupe les phénotypes à début spinal typique, flail arm, flail leg, variant polynévritique et variant hémiparétique. **2 « Bulbaire »** = phénotype à début bulbaire. **3 « SLA-Park »** = phénotypes associant SLA à un syndrome parkinsonien. **4 « Traumatisme sévère »** = traumatisme sévère au cours de l'année précédant le diagnostic comprenant les traumatismes psychologiques et physiques.

Incidence et prévalence

L'incidence globale était de 0,95/100 000 hab/an (IC 95% 0,71 – 1,25). La description des taux d'incidences par île et du nombre de cas incidents par commune sont présentés dans la figure 2. La prévalence globale était estimée à 3,7/100 000 hab (IC 95% 2.5 - 5.4) en global, 3,9/100 000 hab (IC 95% 2.3 - 6.5) en Guadeloupe, et 3.5/100 000 hab (IC 95% 1.9 - 6.1) en Martinique.

Figure 2 : Taux d'incidence en fonction des zones géographiques et nombre de cas incidents par communes sur la période du 01/01/2013 au 31/12/2019.



L'année 2018 a connu l'incidence de cas la plus élevée (15 patients, soit 29% des diagnostics de la période d'inclusion), sans différence d'incidence entre les deux centres (huit inclusions au CHUG et sept au CHUM en 2018), comme présenté au tableau 2.

Tableau 2 : Cas diagnostiqués par an et par centre

Année du diagnostic	Overall n = 51	CHUM n = 24	CHUG n = 27
2013	n = 4 (7.8%)	2 (8.3%)	2 (7.4%)
2014	n = 7 (14%)	2 (8.3%)	5 (19%)
2015	n = 9 (18%)	5 (21%)	4 (15%)
2016	n = 3 (5.9%)	0 (0%)	3 (11%)
2017	n = 8 (16%)	7 (29%)	1 (3.7%)
2018	n = 15 (29%)	7 (29%)	8 (30%)
2019	n = 5 (9.8%)	1 (4.2%)	4 (15%)

• Abréviations : CHUG : Centre Hospitalier Universitaire de Guadeloupe ; CHUM : Centre Hospitalier Universitaire de Martinique.

Caractéristiques cliniques et phénotypiques

Symptômes initiaux et délai diagnostique

Les données relatives aux symptômes initiaux ainsi qu'au délai diagnostique sont colligées dans le tableau 3. On notait une prédominance significative de déficits moteurs et de troubles de la marche pour le sous-groupe spinal vs une prédominance de symptômes bulbaires pour les formes bulbaires ($p < 0,001$). Toutes formes confondues, le délai diagnostique médian était de 14 mois (IQR 7,0 – 26,5). Il

était de 10 mois (IQR 6,0 – 20,0) pour les formes bulbaires, et de 15 mois (IQR 9,0 – 29,0) pour les formes spinales.

Tableau 3 : Symptômes initiaux et délai diagnostic

Caractéristiques	Overall, n = 51	Spinal ¹ , n = 37	Bulbaire ² , n = 11	p-value	SLA-Park ³ , n = 3
Symptômes initiaux rapportés par les patients				<0,001	
Amyotrophie	4 (7.8%)	4 (10.8%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)
Crampes	4 (7.8%)	3 (8.1%)	1 (9.1%)		0 (0.0%)
Déficit moteur	24 (47.1%)	23 (62.2%)	1 (9.1%)		0 (0.0%)
Fasciculations	2 (3.9%)	2 (5.4%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)
Signes bulbaires	11 (21.6%)	0 (0.0%)	9 (81.8%)		2 (66.7%)
Troubles de la marche	6 (11.8%)	5 (13.5%)	0 (0.0%)		1 (33.3%)
Délai entre 1^{er} symptôme et diagnostic				0,165	
Médiane (IQR)	14.0 (7.0 - 26.5)	15.0 (9.0 - 29.0)	10.0 (6.0 - 20.0)		16.0 (11.5 - 17.5)
Range	3.0 - 186.0	4.0 - 186.0	3.0 - 40.0		7.0 - 19.0

• Abréviations : IQR : Interquartile Range ; SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique.

• 1 « Spinal » = regroupe les phénotypes à début spinal typique, flail arm, flail leg, variant polynévritique et variant hémiparétique.

• 2 « Bulbaire » = phénotype à début bulbaire. 3 « SLA-Park » = phénotype associant SLA à un syndrome parkinsonien.

Signes cliniques au diagnostic

La description clinique des patients au diagnostic ainsi que l'analyse en sous-groupe selon le phénotype est présentée dans le tableau 4. On identifiait une prédominance significative de déficits moteurs (100% vs 73%, $p = 0,010$) et de fasciculations des membres (86,5% vs 54,5%, $p = 0,036$) pour le sous-groupe spinal par rapport aux phénotypes bulbaires. Parmi les patients du sous-groupe spinal, 81% des patients ($n = 30/37$) exprimaient une forme à début spinal typique, 13,5% ($n = 5/37$) une forme *flail arm*, 2,7% ($n = 1/37$) un variant hémiparétique, et 2,7% ($n = 1/37$) un variant polynévritique. Ce qui représente respectivement sur la cohorte 30 patients (58,8% de la cohorte) de forme à début spinal typique, cinq (9,8% de la cohorte) une forme *flail arm*, un (1,96%) un variant hémiparétique, et un (1,96%) un variant polynévritique.

Des troubles cognitifs à l'inclusion étaient retrouvés chez 37,3% ($n = 19$) des patients. Nous avons retrouvé 14 ECAS anormaux, six BREF anormaux, deux MMSE anormaux. A noter, une DFT été diagnostiquée chez une patiente SLA-Parkinson. Il a été réalisé sur l'ensemble des patients soit un MMSE-BREF, soit un score ECAS.

Le syndrome parkinsonien des cas SLA-Parkinson était caractérisé par l'absence de tremblement, des signes symétriques ($n = 3$), une rigidité extrapyramidale ($n = 3$) avec akinésie globale ($n = 2$), une bradykinésie distale ($n = 3$) ou axiale ($n = 1$), une amimie ($n = 2$), une marche à petits pas ($n = 2$), une instabilité posturale ($n = 2$), des chutes hebdomadaires ($n = 2$), une dysautonomie avec signes urinaires [pollakiurie ($n = 2$), miction impérieuse ($n = 1$)], et une absence de signe oculomoteur ($n = 0$).

Tableau 4 : Signes cliniques et évaluation neurocognitive au diagnostic

Caractéristiques	Overall, n = 51	Spinal ¹ , n = 37	Bulbaire ² , n = 11	p-value	SLA-Park ³ , n = 3
Atteintes motrices					
Déficit moteur	46 (90.2%)	37 (100.0%)	8 (72.7%)	0.010	1 (33.3%)
Amyotrophie - Membres	47 (92.2%)	37 (100.0%)	10 (90.9%)	0.229	0 (0.0%)
Fasciculations - Membres	39 (76.5%)	32 (86.5%)	6 (54.5%)	0.036	1 (33.3%)
Signe bulbaire / pseudo-bulbaire ⁴	45 (88.2%)	31 (83.8%)	11 (100.0%)	0.313	3 (100.0%)
Syndrome cérébelleux	2 (3.9%)	1 (2.7%)	1 (9.1%)	0.410	0 (0.0%)
Troubles sensitifs	11 (21.6%)	10 (27.0%)	1 (9.1%)	0.415	0 (0.0%)
Signes pyramidaux	42 (82.4%)	29 (78.4%)	10 (90.9%)	0.662	3 (100.0%)
Caractéristiques neurocognitives					
Démence fronto-temporale	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		1 (50.0%)
Données inconnues	18	14	3		1
MMSE anormal	2 (14.3%)	2 (22.2%)	0 (0.0%)	>0.999	0 (0.0%)
Données inconnues	37	28	8		1
BREF anormal	6 (50.0%)	5 (62.5%)	0 (0.0%)	0.182	1 (100.0%)
Données inconnues	39	29	8		2
ECAS-Score spécifique SLA	27.0 (0.0 - 77.0)	27.0 (0.0 - 81.0)	39.0 (0.0 - 74.0)	0.788	0.0 (0.0 - 13.5)
ECAS-Score non spécifique	12.0 (0.0 - 26.0)	14.0 (0.0 - 26.0)	15.0 (0.0 - 25.0)	0.749	0.0 (0.0 - 6.0)
Démence ECAS	14 (50.0%)	10 (47.6%)	3 (50.0%)	>0.999	1 (100.0%)
Données inconnues	23	16	5		2
Troubles cognitifs ⁵	19 (37.3%)	14 (37.8%)	3 (27.3%)	0.723	2 (66.7%)

• Abréviations : **BREF** : Batterie Rapide d'Efficiences Frontales ; **ECAS** : Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen ; **MMSE** : Mini-Mental State Examination ; **SLA** : Sclérose Latérale Amyotrophique.

• **1 « Spinal »** = regroupe les phénotypes à début spinal typique, flail arm, flail leg, variant polynévritique et variant hémiparétique. **2 « Bulbaire »** = phénotype à début bulbaire. **3 « SLA-Park »** = phénotypes associant SLA à un syndrome parkinsonien. **4 « Signes bulbaire / pseudobulbaire »** = Présence d'amyotrophie langue, fasciculations de la langue, dysphonie, dysarthrie, anarthrie, dysphagie, fausses routes, réflexe massétéral vif ou hyperémotivité. **5 « Troubles cognitifs »** = regroupe les cas avec « Démence-Fronto-Temporale » ou scores MMSE ou BREF ou ECAS anormaux.

Examens paracliniques

L'ENMG et les IRMs cérébrales et/ou médullaires ont été effectués chez 94,1% (n = 48) des patients. Une ponction lombaire a été réalisée chez 57% (n = 29) des patients, ramenant un LCR anormal chez 41% (12/29) d'entre eux. Les caractéristiques d'imagerie en IRM ont été décrites dans le tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques d'imagerie en IRM des patients

IRM Cérébrales	Effectifs	IRM Médullaires	Effectifs
IRMs cérébrales réalisées	41 / 51 (80,4%)	IRMs médullaires réalisés	43 / 51 (84,3%)
IRMs cérébrales normale	25 / 41 (61,0%)	IRMs médullaires normales	26 / 43 (60,5%)
IRMs cérébrale anormales	16 / 41 (39,0%)	IRMs médullaire anormales	17 / 43 (39,5%)
Hypersignaux faisceaux cortico-spinaux	4	Arthrose sans atteinte médullaire	9
Atrophie cortico-sous-corticale	5	Myélopathie cervico-arthrosique	3
Hypersignaux aspécifiques de la substance blanche	3	Canal cervical étroit et/ou canal lombaire étroit	8
Leucoencéphalopathie	3	Atteinte radiculaire	3
Autres	4	Autres	2
IRM cérébrales et médullaires réalisées			48 / 51 (94,1%)

• **Les 4 anomalies IRM cérébrales « Autres » recoupaient** : Un hypersignal de la substance blanche sustentoriale périventriculaire compatible avec des lésions de microangiopathie ; une séquelle ischémique corticale de l'artère cérébrale moyenne ; un hyposignal cortical précentral bilatéral avec épaississement méningé ; et une lésion pré bulbaire évoquant un kyste épidermoïde sans caractère compressif.

• **Les 2 Anomalie IRM médullaires « Autres » recoupaient** : Un kyste de TARLOV de 11mm en regard de S2 sans particularité ; et une fracture des corps vertébraux T3-T5 sans anomalie médullaire ou radiculaire.

Complications, prises en charge et survie

Description des prises en charges initiales

Le tableau 6 décrit les traitements et la prise en charge des patients à la visite d'inclusion. Dès l'inclusion, 92,2% (n = 47) des patients étaient traités par RILUZOLE, dont 51% (n = 26) en association avec l'ALPHATOCOPHEROL.

Tableau 6 : Complications et prise en charge à la visite d'inclusion

Caractéristiques	Overall, n = 51	Spinal ¹ , n = 37	Bulbaire ² , n = 11	p-value	SLA-Park ³ , n = 3
Score ALSFR-R	32.0 (22.0 - 39.0)	27.0 (21.0 - 36.5)	34.0 (27.5 - 44.0)	0.050	39.0 (35.0 - 40.0)
Données inconnues	2	2	0		0
TRAITEMENT MEDICAMENTEUX					
Riluzole	47 (92.2%)	35 (94.6%)	11 (100.0%)	>0.999	1 (33.3%)
Alphatocophérol	26 (51.0%)	21 (56.8%)	5 (45.5%)	0.732	0 (0.0%)
Autres vitamines	5 (9.8%)	5 (13.5%)	0 (0.0%)	0.576	0 (0.0%)
Pour la Douleur				0.665	
Aucun	34 (66.7%)	24 (64.9%)	9 (81.8%)		1 (33.3%)
Palier 1	11 (21.6%)	7 (18.9%)	2 (18.2%)		2 (66.7%)
Palier 2	5 (9.8%)	5 (13.5%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)
Morphinique	1 (2.0%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)
Pour la Spasticité	9 (17.6%)	8 (21.6%)	0 (0.0%)	0.170	1 (33.3%)
Pour l'hypersalivation	3 (5.9%)	2 (5.4%)	1 (9.1%)	0.551	0 (0.0%)
Pour les troubles digestifs	15 (29.4%)	11 (29.7%)	3 (27.3%)	>0.999	1 (33.3%)
ATTEINTE RESPIRATOIRE					
Recommandation de VNI ⁴	16 (61.5%)	10 (55.6%)	5 (71.4%)	0.659	1 (100.0%)
Données inconnues	25	19	4		2
Ventilation non invasive	13 (26.0%)	10 (27.8%)	2 (18.2%)	0.703	1 (33.3%)
Données inconnues	1	1	0		0
Oxygénothérapie	2 (3.9%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0.049	0 (0.0%)
ATTEINTE NUTRITIONNELLE					
Dénutrition calculée				0.692	
Absence de dénutrition	27 (55.1%)	17 (48.6%)	7 (63.6%)		3 (100.0%)
Dénutrition légère	4 (8.2%)	4 (11.4%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)
Dénutrition modérée	1 (2.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)
Dénutrition sévère	17 (34.7%)	13 (37.1%)	4 (36.4%)		0 (0.0%)
Données inconnues	2	2	0		0
CNO	22 (43.1%)	18 (48.6%)	4 (36.4%)	0.514	0 (0.0%)
Gastrostomie	3 (5.9%)	2 (5.4%)	1 (9.1%)	0.551	0 (0.0%)
SNG	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)
Nutrition parentérale	1 (2.0%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	>0.999	0 (0.0%)
REEDUCATION					
Kinésithérapie	44 (86.3%)	34 (91.9%)	8 (72.7%)	0.124	2 (66.7%)
Orthophonie	21 (41.2%)	9 (24.3%)	9 (81.8%)	<0.001	3 (100.0%)
ACCOMPAGNEMENT					
Soins à domicile	26 (51.0%)	23 (62.2%)	3 (27.3%)	0.082	0 (0.0%)
HAD	5 (9.8%)	5 (13.5%)	0 (0.0%)	0.576	0 (0.0%)
IDE libérale	17 (33.3%)	15 (40.5%)	2 (18.2%)	0.284	0 (0.0%)
Assistante sociale	35 (68.6%)	27 (73.0%)	6 (54.5%)	0.283	2 (66.7%)
Directives anticipées	7 (13.7%)	7 (18.9%)	0 (0.0%)	0.179	0 (0.0%)
Accord trachéotomie	1 (2.0%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	>0.999	0 (0.0%)
Appareillage	1 (2.0%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	>0.999	0 (0.0%)

• Abréviations : **CVF** : Capacité vitale forcée ; **EFR** : Exploration Fonctionnel Respiratoire ; **SLA** : Sclérose Latérale Amyotrophique ; **VNI** : Ventilation Non Invasive ; **SNG** : Sonde Naso-Gastrique

• **1 « Spinal »** = regroupe les phénotypes à début spinal typique, flail arm, flail leg, variant polyneuropathique et variant hémiparétique.

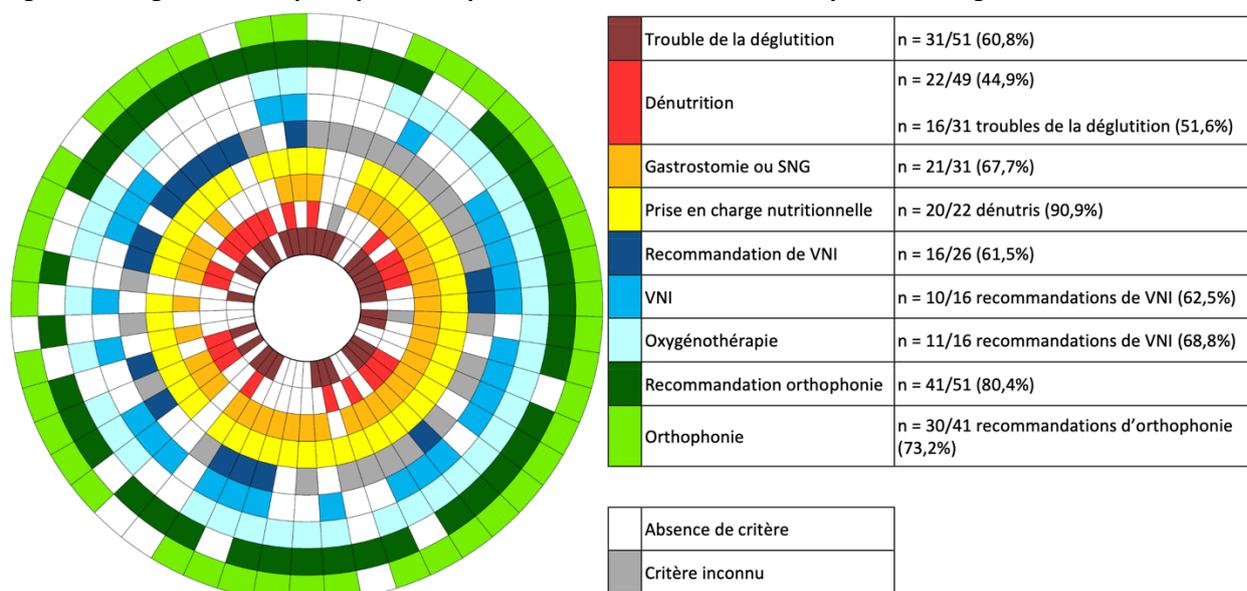
• **2 « Bulbaire »** = phénotype à début bulbaire. **3 « SLA-Park »** = phénotypes associant SLA à un syndrome parkinsonien. **4 « Recommandation de VNI »** = patients avec CVF < 50% à l'EFR OU pCO₂ > 45mmHg aux gaz du sang artériels OU temps passé sous 90% de SaO₂ ≥ 5min à l'oxymétrie nocturne.

Le sous-groupe spinal avait un score ALSFR-R (27,0 vs 34,0 ; $p = 0,05$) plus bas que le sous-groupe bulbaire. Le sous-groupe bulbaire bénéficiait de plus de séances d'orthophonie (81,8% vs 24,3%, $p < 0,001$) et d'oxygénothérapie (18,2% vs 0%, $p = 0,049$). Par ailleurs, la présence ou non de troubles cognitifs (Démence diagnostiquée ou MMSE ou BREF ou ECAS anormaux) n'avait pas d'impact sur le score ALSFR-R ($p > 0,9$).

Analyse des prises en charge des principales complications

Les principales complications (atteinte respiratoire, atteinte nutritionnelle, troubles de la déglutition) et leurs prises en charge sont présentées dans la figure 3.

Figure 3 : Diagramme des principales complications à l'inclusion et de leur prise en charge au cours du suivi.



• Chaque rayon du diagramme représente un patient. Chaque cercle concentrique est associé à une couleur et représente une variable décrite en légende. Lorsqu'une section est blanche le critère n'est pas retenu pour le patient. Lorsqu'une section est grise, la donnée est inconnue pour le patient.

• **Dénutrition** selon les recommandations de la HAS de 2019 [Annexe 4]. « **Prise en charge nutritionnelle** » = compléments nutritionnels oraux ou nutrition entérale par gastrostomie ou sonde naso-gastrique (SNG). « **Recommandation de VNI** (Ventilation Non Invasive) » = $CVF < 50\%$ à l'EFR OU $pCO_2 > 45\text{mmHg}$ aux gaz du sang artériels OU temps passé sous 90% de $SaO_2 \geq 5\text{min}$ à l'oxymétrie nocturne. « **Troubles de la déglutition** » = présence de dysphagie ou de fausses routes à l'inclusion. « **Recommandation d'orthophonie** » = présence de signes bulbaires (dysphonie, dysarthrie, anarthrie, dysphagie, fausses routes) ou pseudo-bulbaires.

Lors de la visite initiale, 61,5% ($n = 16/26$) des patients dont nous avons l'information présentaient une recommandation de VNI. Parmi eux, 62,5% ($n = 10/16$) ont bénéficié d'une mise en place d'une VNI dans un délai médian de 3 mois (IQR 0 – 8), et 68,8% ($n = 11/16$) d'une oxygénothérapie dans un délai médian de 9 mois (IQR 7 – 12). A noter que les données des explorations respiratoires étaient manquantes pour 25 patients.

Une dénutrition est retrouvée chez 45% ($n = 22/49$) des patients à la visite initiale, considérée comme sévère chez 77% d'entre eux ($n = 17/22$). Parmi les patients dénutris, 73% ($n = 16/22$) ont bénéficié d'une prise en charge nutritionnelle (CNO ou SNG ou Gastrostomie) dès la visite initiale, et 91% ($n = 20/22$) lors du suivi. Le délai médian de mise en place était de 3,5 mois (IQR 0.2 – 10.1).

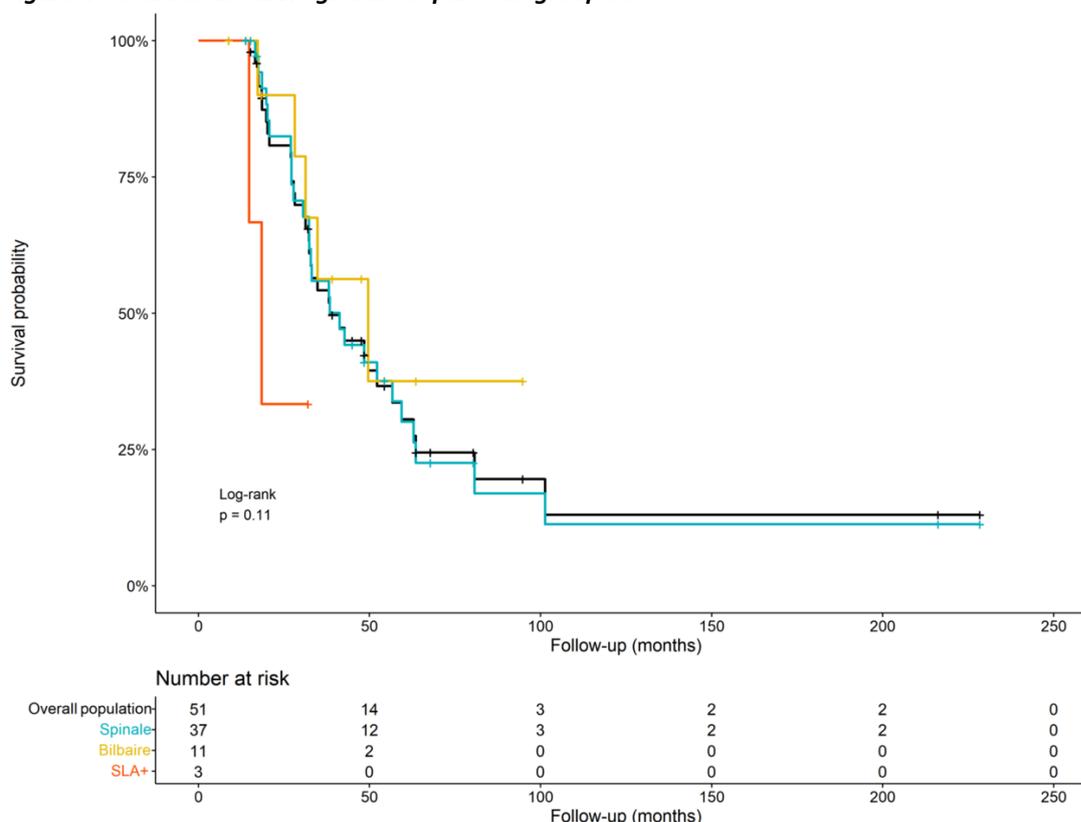
À l'inclusion, 61% (n = 31/51) des patients présentaient des troubles de la déglutition. Parmi eux, 52% (n = 16/31) étaient dénutris, 10% (n = 3/31) bénéficiaient d'une nutrition entérale (SNG ou gastrostomie) à la visite initiale, et 68% (n = 21/31) d'une nutrition entérale lors du suivi. Le délai médian de mise en place de la nutrition entérale était de 13 mois (IQR 11 – 16), avec un délai maximal de 35 mois.

Une recommandation de prise en charge orthophonique était indiquée chez 80% (n = 41/51) des patients à l'inclusion. Parmi eux, 51% (n = 21/41) avaient une prise en charge effective par un orthophoniste à l'inclusion, puis 73% (n = 30/41) au cours de leur suivi avec un délai médian de prise en charge de 7 mois.

Courbes de survie de la cohorte

La médiane de survie globale de la population était de 38,4 mois à partir du début des symptômes. Elle était de 41,3 mois pour le sous-groupe spinal, et 49,6 mois pour le sous-groupe bulbaire sans différence significative entre ces groupes ($p = 0,11$). Concernant les patientes SLA-Parkinson, la médiane de survie était de 18,5 mois, toutes étant décédées avant le 20^e mois de suivi après le diagnostic.

Figure 4 : Courbes de survie globale et par sous-groupes.



• « **Spinal** » = regroupe phénotypes à début spinales typiques, flail arm, flail leg, variant polynévritique et variant hémiparétique.
 « **Bulbaire** » = phénotype à début bulbaire. « **SLA+** » idem « **SLA-Park** » = phénotypes associant SLA et syndrome parkinsonien.

Habitus et environnement

Concernant le lieu de résidence, 49% (n = 25) des patients ont habité à proximité d'un point d'eau pendant au moins 20 ans (IQR 5,3 – 34,5), 12% (n = 6) proche d'un site de stockage de déchets pendant au moins 15 ans (IQR 10 – 15), et 10% (n = 5) proche d'un site industriel pendant 28 ans (IQR 23,3 – 31,3).

Du fait de leurs métiers ou de leurs loisirs, 49% (n = 25) des patients étaient exposés à des pesticides ou à des solvants (43% (n = 22) à des solvants, 22% (n = 11) à des pesticides, et 12% (n = 6) à des métaux lourds). Dans 71% (n = 34) des cas, les patients avaient un niveau d'étude équivalent au primaire – collège, et 25% (n = 12) des patients étaient ouvriers ou agriculteurs.

Concernant leur consommation, 87,5% (n = 42) des patients consommaient des produits de la mer, 10% (n = 5) des produits de la rivière, 6% (n = 3) des produits issus de la mangrove. Une consommation d'annonacée $\geq 0,5$ fruits/année était retrouvée chez 33% (n = 16) des patients. Une exposition active ou passive au tabac était retrouvée chez 29% (n = 14) des patients, et une consommation d'alcool régulière ou excessive dans 29% (n = 14) des cas.

DISCUSSION

Sur une période de six ans, 51 cas incidents de SLA ont été diagnostiqués aux Antilles Françaises correspondant à une incidence de 0,95/100 000 hab/an et une prévalence de 3,7/100 000 habitants. La population était majoritairement féminine et d'origine afro-caribéenne (76,5%), avec un âge médian au diagnostic de 63 ans. La médiane de survie était de 3,2 ans. La répartition phénotypique comprenait 72% de phénotypes à début spinal, 22% de phénotypes à début bulbaire et 6% de SLA-Parkinson. De manière intéressante, un pourcentage non négligeable de patients était exposé à des toxiques dont 50% à des pesticides ou des solvants, 33% aux annonacées, 30% au tabac et à l'alcool. A l'inclusion, 61,5% des patients pour lesquels nous avons l'information avaient déjà une indication de VNI, 61% avaient des troubles de la déglutition, et 45% étaient en dénutrition, considérée comme sévère chez 77% d'entre eux.

Notre étude présentait des limites. Premièrement, nous avons un nombre limité de patients en raison d'un bassin de population relativement modeste, et de la rareté de la maladie. De ce fait, nous avons été contraint d'isoler trois sous-groupes dont un dit « spinal » regroupant des sous-types hétérogènes mais touchant principalement les membres [1,17]. Secondairement, en raison du caractère inéluctablement mortel de la pathologie, certains patients ont fait le choix de ne pas suivre certaines prises en charge symptomatique lourdes [1,22,24] nous faisant perdre parfois de l'information au cours du suivi. Troisièmement, l'absence de groupe contrôle rendait difficile la recherche et l'interprétation des facteurs de risque. Concernant les forces de l'étude, à notre connaissance c'est le premier travail prospectif sur la maladie en zone caribéenne nous permettant d'obtenir des données épidémiologiques, cliniques, et de prise en charge fiables. De plus, la prise en charge de la maladie étant multidisciplinaire et relevant de centres spécialisés aux Antilles [1,16], il est probable que tous les patients incidents aient été vus par nos équipes pendant la période de l'étude. Enfin ce travail, nous a permis pour la première fois de mettre en lumière de possibles *triggers* de la SLA spécifiques aux Antilles, comme certains polluants environnementaux ou les annonacées, déjà pointés du doigt dans une autre maladie neurodégénérative tel que le Parkinson [29,34].

L'environnement et la génétique semblent impacter l'épidémiologie et la présentation de la maladie. Sur le plan épidémiologique, plusieurs études montrent une incidence plus faible chez les patients d'ascendance africaine par rapport aux caucasiens [35–37]. L'incidence de la maladie aux

Antilles (0,95/100 000 hab/an) est plus faible qu'en Europe de l'Ouest (2,76/100 000 hab/an), ou en Europe du Nord (2,40/100 000 hab/an) [10,11], alors qu'elle est proche de celles retrouvées en Amérique du Sud (0,87/100 000 hab/an), en Afrique du Nord (0,89/100 000 hab/an), en Asie de l'Est (0,85/100 000 hab/an), et en Asie de l'Ouest (0,87/100 000 hab/an) [10,11]. De plus, nos données sont comparables à celles obtenues en Guadeloupe dans une étude rétrospective réalisée sur une période antérieure à la nôtre (0,93/100 000 hab/an) [28,35]. Il est à noter que l'incidence de la maladie a fortement augmentée en 2018 (30% des diagnostiqués) aux Antilles. Une hypothèse possible serait celle de l'impact à long terme de l'épidémie de Zika en 2016. Ce virus a été responsable de nombreuses atteintes neurologiques dans la région [38] et d'autres régions du monde [39] en raison de son caractère fortement neurotrope. Lors de l'infection, les processus pathogéniques entraînant les lésions neurologiques aiguës ne sont encore que partiellement compris. Dans la phase aiguë, et en parallèle d'une possible neuroinvasion directe, le virus peut occasionner un relargage massif de cytokines pro-inflammatoires, un stress oxydatif associé à une défaillance mitochondriale, et des dommages génomiques sur les astrocytes [40,41]. Au long cours, le virus serait aussi responsable de l'expression d'une protéine Tau anormale dans des organoïdes cérébraux, induisant de la neurodégénérescence que l'on peut observer dans la maladie d'Alzheimer [42]. Cette Tau anormale est aussi décrite dans la SLA [3,4], mais le lien direct entre infection virale au Zika et déclenchement de la maladie n'est pas encore établi. D'autres facteurs environnementaux pourraient aussi être impliqués dans la pathologie aux Antilles Françaises, territoire exposé au chlordécone, un pesticide organochloré actuellement interdit mais contaminant toujours les sols. Son implication est démontrée dans les tauopathies entraînant des syndromes parkinsoniens atypiques [34]. Par ailleurs, une consommation d'annonacées $\geq 0,5$ fruits-années était retrouvée chez 33% des patients. Elle est responsable de syndromes parkinsoniens atypiques en Guadeloupe [29,30], mais son influence sur la SLA n'est pas encore étudiée.

Concernant les données de prise en charge et de suivi de nos patients, le délai diagnostique était de 14 mois, ce qui est comparable à d'autres études avec un délai qui peut s'étendre de 9 à 27 mois [43]. Les principaux facteurs retardant le diagnostic sont les délais de consultation spécialisées avec un neurologue et les erreurs diagnostiques [43]. Chez nos patients 94% avaient un ENMG, 80% une IRM cérébrale, 84% une IRM médullaire et 41% une PL. Alors qu'il est admis qu'environ 10 % des patients initialement diagnostiqués SLA présentent finalement un diagnostic différentiel traitable [44], l'absence de réalisation systématique de ces examens peut présenter un surrisque d'errance diagnostique. Les

examens respiratoires évaluant la nécessité d'une mise en place de VNI étaient réalisés dans 51% des cas ($n = 26/51$). Ces examens restent recommandés pour tous les patients au diagnostic et pour le suivi [16,24], mais sont parfois difficiles à mettre en place à cause de facteurs personnels ou organisationnels. L'insuffisance respiratoire touche à terme l'ensemble des patients, entraînant de l'hypoventilation alvéolaire et le décès [45,46]. La VNI améliore la survie des patients sans atteinte bulbaire marquée, et la qualité de vie quel que soit le phénotype. Une mise en place tardive est moins bien supportée avec un impact plus incertain sur les paramètres respiratoires [24,25]. Une oxygénothérapie a été mise en place chez 69% ($n = 11/16$) de nos patients « en recommandation de VNI », dans un délai médian de 9 mois (IQR 7 – 12mois). La place de l'oxygénothérapie en continu est très débattue, mais elle reste indiquée à faible débit en cas d'épisode de décompensation respiratoire aiguë ou de prise en charge palliative [16,24]. Au cours du suivi, 91% ($n = 20/22$) des patients initialement dénutris ont bénéficié d'une prise en charge nutritionnelle (CNO ou SNG ou Gastrostomie) avec un délai médian de mise en place de 3.5 mois. D'origine multifactorielle, la dénutrition et la perte de poids représentent un facteur majeur de mauvais pronostic. Une perte de 5% du poids habituel augmente le risque de décès de 30% à 1 an, et de 24% pour chaque point d'IMC perdu au cours du suivi [6,47]. Leur prise en charge précoce est donc indispensable. De manière associée, la prise en charge orthophonique (faite chez 73% de nos patients avec recommandation d'orthophonie) permet la rééducation fonctionnelle, l'adaptation du régime alimentaire, de la posture, des textures d'alimentation et d'hydratation avec un impact significatif sur la qualité de vie des patients [16,24].

Cette étude prospective bicentrique permet pour la première fois d'obtenir des données épidémiologiques et cliniques fiables sur la SLA aux Antilles Françaises. Les données de suivi, parfois manquantes, dans un contexte de pathologie rapidement sévère, handicapante et mortelle, nous poussent à accentuer encore nos efforts dans l'harmonisation des pratiques et procédures entre la multitude d'acteurs impliqués. Des campagnes de sensibilisation adressées aux patients, à leur famille et à la communauté de santé seraient une première étape. Cette étude a aussi permis de soulever des questions étiopathogéniques aux Antilles, à savoir un possible lien entre pathogènes infectieux, exposition à des toxiques et spécificités génétiques. D'autres études seront nécessaires pour évaluer ces hypothèses.

BIBLIOGRAPHIE

1. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, Mazzini L, Savelieff MG, Shaw PJ, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 2022;400(10360):1363-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01272-7
2. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Longo DL, directeur. *N Engl J Med.* 2017;377(2):162-72. DOI: 10.1056/NEJMra1603471
3. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primer.* 2017;3(1):17071. DOI: 10.1038/nrdp.2017.71
4. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, Chió A, Savelieff MG, Kiernan MC, et al. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of ALS. *Lancet Neurol.* 2022;21(5):465-79. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00414-2
5. Duan Q-Q, Jiang Z, Su W-M, Gu X-J, Wang H, Cheng Y-F, et al. Risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: a global meta-summary. *Front Neurosci.* 2023;17:1177431. DOI: 10.3389/fnins.2023.1177431
6. Wang M-D, Little J, Gomes J, Cashman NR, Krewski D. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology.* 2017;61:101-30. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.06.015
7. Newell ME, Adhikari S, Halden RU. Systematic and state-of the science review of the role of environmental factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) or Lou Gehrig's Disease. *Sci Total Environ.* 2022;817:152504. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.152504
8. Gunnarsson L-G, Bodin L. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Occupational Exposures: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(11). DOI: 10.3390/ijerph15112371
9. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(11):617-28. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.203
10. Wolfson C, Gauvin DE, Ishola F, Oskoui M. Global Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Neurology.* 2023;10.1212/WNL.0000000000207474. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207474
11. Xu L, Liu T, Liu L, Yao X, Chen L, Fan D, et al. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2020;267(4):944-53. DOI: 10.1007/s00415-019-09652-y
12. Fontana A, Marin B, Luna J, Beghi E, Logroscino G, Boumédiène F, et al. Time-trend evolution and determinants of sex ratio in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a dose-response meta-analysis. *J Neurol.* 2021;268(8):2973-84. DOI: 10.1007/s00415-021-10464-2
13. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000;1(5):293-9. DOI: 10.1080/146608200300079536
14. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui L-Y, de Carvalho M, Eisen A, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(8):1975-8. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.04.005
15. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, Chió A, Savelieff MG, Kiernan MC, et al. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2022;21(5):480-93. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00465-8
16. Haute Autorité de Santé HAS. Sclérose latérale amyotrophique, PNDS 2015 [En ligne]. [cité le 11 juillet 2023]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2573383/fr/sclerose-laterale-amyotrophique
17. Couratier P, Lautrette G, Luna JA, Corcia P. Phenotypic variability in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(5):536-43. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.03.001
18. Chió A, Moglia C, Canosa A, Manera U, D'Ovidio F, Vasta R, et al. ALS phenotype is influenced by age, sex, and genetics: A population-based study. *Neurology.* 2020;94(8):e802-10. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008869
19. Spencer PS. Parkinsonism and motor neuron disorders: Lessons from Western Pacific ALS/PDC. *J Neurol Sci.* 2022;433:120021. DOI: 10.1016/j.jns.2021.120021
20. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci.* 1999;169(1-2):13-21. DOI: 10.1016/s0022-510x(99)00210-5
21. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, McLaughlin P, Snowden J, et al. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria.

- Amyotroph Lateral Scler Front Degener. 2017;18(3-4):153-74. DOI: 10.1080/21678421.2016.1267768
22. Finsel J, Uttner I, Vázquez Medrano CR, Ludolph AC, Lulé D. Cognition in the course of ALS-a meta-analysis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2023;24(1-2):2-13. DOI: 10.1080/21678421.2022.2101379
 23. Su W-M, Cheng Y-F, Jiang Z, Duan Q-Q, Yang T-M, Shang H-F, et al. Predictors of survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A large meta-analysis. *EBioMedicine.* 2021;74:103732. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103732
 24. Soriani M-H, Desnuelle C. Care management in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 2017;173(5):288-99. DOI: 10.1016/j.neurol.2017.03.031
 25. Ng L, Khan F, Young CA, Galea M. Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(1):CD011776. DOI: 10.1002/14651858.CD011776.pub2
 26. Zhu Q, Xu D, Huang H, Li D, Yang D, Zhou J, et al. The safety and effectiveness of high-calorie therapy for treating amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2023; DOI: 10.1007/s00415-023-11838-4
 27. Castanheira A, Swash M, De Carvalho M. Percutaneous gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2022;23(3-4):176-89. DOI: 10.1080/21678421.2021.1946089
 28. Lannuzel A, Mecharles S, Tressières B, Demoly A, Alhendi R, Hédreville-Tablon M-A, et al. Clinical varieties and epidemiological aspects of amyotrophic lateral sclerosis in the Caribbean island of Guadeloupe: A new focus of ALS associated with Parkinsonism. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2015;16(3-4):216-23. DOI: 10.3109/21678421.2014.992026
 29. Lannuzel A, Höglinger GU, Verhaeghe S, Gire L, Belson S, Escobar-Khondiker M, et al. Atypical parkinsonism in Guadeloupe: a common risk factor for two closely related phenotypes? *Brain J Neurol.* 2007;130(Pt 3):816-27. DOI: 10.1093/brain/awl347
 30. Caparros-Lefebvre D, Elbaz A. Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case-control study. Caribbean Parkinsonism Study Group. *Lancet Lond Engl.* 1999;354(9175):281-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)10166-6
 31. Giguet-Valard A-G, Bellance R, Jeannin S, Duclos S, Olive P, Allard-Saint-Albin O, et al. SOD1-related ALS with anticipation in a large family from Martinique. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2021;22(7-8):545-51. DOI: 10.1080/21678421.2021.1900870
 32. Haute Autorité de Santé HAS. Diagnostic de la denutrition chez l'enfant, l'adulte, et la personne de 70 ans et plus. 2021.
 33. Dr Perez DT. Recommandation de prise en charge respiratoire du patient SLA. Atelier 11(Cahier 2):7.
 34. Parrales-Macias V, Michel PP, Tourville A, Raisman-Vozari R, Haik S, Hunot S, et al. The Pesticide Chlordecone Promotes Parkinsonism-like Neurodegeneration with Tau Lesions in Midbrain Cultures and *C. elegans* Worms. *Cells.* 2023;12(9):1336. DOI: 10.3390/cells12091336
 35. Erazo D, Luna J, Preux P-M, Boumediene F, Couratier P. Epidemiological and genetic features of amyotrophic lateral sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2022;23(1-2):4-15. DOI: 10.1080/21678421.2021.1909066
 36. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology.* 2007;68(13):1002-7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000258551.96893.6f
 37. Rechtman L, Jordan H, Wagner L, Horton DK, Kaye W. Racial and ethnic differences among amyotrophic lateral sclerosis cases in the United States. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2015;16(1-2):65-71. DOI: 10.3109/21678421.2014.971813
 38. Lannuzel A, Fergé J-L, Lobjois Q, Signate A, Rozé B, Tressières B, et al. Long-term outcome in neuroZika: When biological diagnosis matters. *Neurology.* 2019;92(21):e2406-20. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007536
 39. Pielnaa P, Al-Saadawe M, Saro A, Dama MF, Zhou M, Huang Y, et al. Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. *Virology.* 2020;543:34-42. DOI: 10.1016/j.virol.2020.01.015
 40. Quincozes-Santos A, Bobermin LD, Costa NLF, Thomaz NK, Almeida RR de S, Beys-da-Silva WO, et al. The role of glial cells in Zika virus-induced neurodegeneration. *Glia.* 2023;71(8):1791-803. DOI: 10.1002/glia.24353
 41. Ledur PF, Karmirian K, Pedrosa C da SG, Souza LRQ, Assis-de-Lemos G, Martins TM, et al. Zika virus infection leads to mitochondrial failure, oxidative stress and DNA damage in human iPSC-derived astrocytes. *Sci Rep.* 2020;10(1):1218. DOI: 10.1038/s41598-020-57914-x
 42. Lee S-E, Choi H, Shin N, Kong D, Kim NG, Kim H-Y, et al. Zika virus infection accelerates Alzheimer's disease phenotypes in brain organoids. *Cell Death Discov.* Nature Publishing Group;

2022;8(1):1-10. DOI: 10.1038/s41420-022-00958-x

43. Richards D, Morren JA, Piroo EP. Time to diagnosis and factors affecting diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2020;417:117054. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117054
44. Kwan J, Vullaganti M. Amyotrophic lateral sclerosis mimics. *Muscle Nerve.* 2022;66(3):240-52. DOI: 10.1002/mus.27567
45. Walhout R, Verstraete E, van den Heuvel MP, Veldink JH, van den Berg LH. Patterns of symptom development in patients with motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2018;19(1-2):21-8. DOI: 10.1080/21678421.2017.1386688
46. Fang T, Jozsa F, Al-Chalabi A. Nonmotor Symptoms in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Int Rev Neurobiol.* 2017;134:1409-41. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.04.009
47. Guillot SJ, Bolborea M, Dupuis L. Dysregulation of energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2021;34(5):773-80. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000982

ANNEXE 1 : REVUE DE LA LITTÉRATURE

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), ou maladie de Charcot, ou maladie de Lou Gehrig, est une pathologie neurodégénérative mortelle caractérisée par la mort progressive des neurones moteurs associée à des atteintes extra-motrices [1]. Découvert en 1869, le syndrome est défini en 1874 par Jean-Martin CHARCOT [1825-1893], neurologue français. Elle est la plus fréquente des maladies rares, et la plus fréquente pathologie du motoneurone [1,10].

1. ÉPIDEMIOLOGIE

L'incidence et la prévalence de la SLA relèvent d'une variabilité importante dans le monde, au sein d'un même continent, voire d'un même pays. Deux revues systématiques exhaustives récentes retracent le paysage épidémiologique mondial actuel de la pathologie. La dernière en date retrouvait une incidence variant de 0,26/100 000 personne-année en Équateur à 23,46/100 000 personne-année au Japon. La prévalence allait de 1,57/100 000 en Iran à 11,80/100 000 aux États-Unis. En Europe l'incidence globale est estimée 2.76/100 000 habitant par an (IC 95% 2.00 – 3.64) et la prévalence à 9.62 (IC 95% 4.80 – 16.10) [11]. En France métropolitaine, l'incidence est estimée à 3,32/100 000 habitants par an [10]. Cependant, les données mondiales sont encore incomplètes : les continents africain, océanien et sud-américain ayant fait l'objet de peu d'études [10]. Le sex-ratio H/F est d'environ 1,30 [12], avec une incidence et une prévalence plus élevées chez les hommes (incidence 1,91 avec IC 95 % 1,65-2,19 ; prévalence 5,96 avec IC 95 % 5,14-6,85) que pour les femmes (incidence 1,36 avec IC 95 % 1,14-1,59 ; prévalence 3,90 avec IC 95 % 3,30-4,56) [11].

La prévalence de la pathologie devrait augmenter, en lien avec le vieillissement de la population et l'amélioration des prises en charge responsable d'un allongement de l'espérance de vie [1,3].

2. PHYSIOPATHOLOGIE

Étiologie

Bien que les avancées de la recherche permettent d'étayer de nombreuses hypothèses, les mécanismes qui sous-tendent la pathologie restent incomplètement compris [1–3].

Mécanismes neurologiques

La SLA est une maladie neurodégénérative touchant spécifiquement les motoneurons centraux et périphériques. Elle conduit à l'apparition progressive et inéluctable d'un déficit moteur touchant les muscles volontaires striés, épargnant généralement les noyaux oculomoteurs, la partie supérieure du noyau du nerf facial, et le noyau d'Onuf localisé dans la corne terminale de la moelle épinière. Les lésions intéressent donc la voie pyramidale, les cornes antérieures de la moelle épinière, et les noyaux moteurs du tronc cérébral [1,2].

Mécanismes moléculaires

La cytotoxicité provient d'agrégats protéiques intra-neuronaux, résultant de perte ou de gain de fonctions protéiques, caractéristiques communes aux SLA familiales et sporadiques. Quatre grandes catégories de processus patho-moléculaires sont décrites : altération du métabolisme de l'ARN (mutation C9orf72, TARDBP, FUS), altération de la protéostase et de l'autophagie (mutation TDP43), défaut du cytosquelette ou du trafic intracellulaire (mutation C9orf72, PFN1), et dysfonction mitochondriale augmentant le stress oxydatif (mutation SOD1) [4].

Outre les principaux processus précédemment décrits, la propagation de la pathologie pourrait être en lien avec le transfert des agrégats TDP43, FUS et SOD1 via un mécanisme prion-like [3,4]. Une dérégulation des voies inflammatoires centrale et périphérique avec notamment l'infiltration de cellules immunitaires dans le système nerveux central, la production et l'activation de cellules immunitaires spécifiques, et la modification de production de cytokines sont également décrites [4]. Par ailleurs, une dysrégulation énergétique, caractérisée par un hypermétabolisme, apparaît comme une caractéristique générale de la pathologie. Elle serait en lien avec les lésions touchant l'hypothalamus, responsables d'altération de la fonction mitochondriale et du métabolisme des lipides et des glucides [47].

Facteurs de risques génétiques

On distingue les formes héréditaires familiales (10 à 15% des cas) et les formes sporadiques (85% des cas) [4]. Il existe aujourd'hui environ 40 gènes responsables de la SLA, touchant 70% des cas

familiaux et 15% des SLA sporadiques. Une grande majorité est à transmission autosomique dominante, avec un taux de pénétrance variable selon les gènes. Les quatre plus représentés touchent 48% des cas familiaux et 5% des cas sporadiques : C9orf72, SOD1, TARDBP (codant pour la protéine TDP-43), et FUS [4]. Ils sont responsables de formes phénotypiques différentes. Par exemple, les mutations C9orf72 (expansions d'hexaplets GGGGCC) sont responsables du phénotype associant SLA et DFT avec un continuum physiopathologique entre ces formes.

Outre l'hérédité monogénique décrite ci-dessus, plusieurs études appuient le rôle de l'hérédité oligogénique et polygénique, résultat de l'interaction de plusieurs variants génétiques. Elle nous montre que l'architecture génétique de la SLA est complexe [2–4].

La présence d'une héritabilité incomplète, et d'une contribution de l'environnement dans la survenue et la progression de la maladie conduit à proposer l'hypothèse gène-temps-environnement dans laquelle l'interaction génome et exposome provoque la pathologie [9].

Facteurs de risques non génétiques

Mode de vie :

L'exposition au tabac chez les femmes (RR 1.66, IC 95% 1.31-2.10) [48], la pratique d'activité physique intense (OR 1,26, IC 95% 1,06 – 1,49), d'activité professionnelle (OR 1,14, IC 95% 1,04-1,25), de loisirs (OR 1,08, IC 95% 1,04-1,12) [49], dont les sports de contact, le football et le football américain [50] sont des facteurs de risques de la maladie. Ces deux derniers représentent également des facteurs de risques de maladie de parkinson et de troubles neurocognitifs [51].

Comorbidités préexistantes :

L'âge, le sexe masculin, l'hypertension artérielle (OR 1.04), les accidents vasculaires cérébraux (OR 1,26), les traumatismes crâniens antérieurs (OR 1,37), les traumatismes en général (OR 1,51, IC 95% 1,32 – 1,73) sont des facteurs de risques de SLA [5,52]. À l'inverse : un IMC supérieur à 25 (OR 0,60), l'habitat en milieu urbain (OR 0,70), le diabète de type 2 (OR 0,83) et les maladies rénales (OR 0,84) réduiraient le risque de survenue d'une SLA [5].

Expositions médicamenteuses :

L'administration régulière de médicaments antihypertenseurs [IEC (OR 0,81, IC 95% 0,74 – 0,89), bêta-bloquants (OR 0,82, IC 95% 0,76 – 0,90), inhibiteurs calciques (OR 0,85, IC 95% 0,79 – 0,93) diurétiques (OR 0,87, IC 95% 0,81 – 0,93)] ainsi que d'antidiabétiques oraux (METFORMINE OR 0,83 avec IC 95% 0,75-0,93 et SULFONYLUREES OR 0,79 avec IC95% 0,71, 0,89) pourrait réduire de manière significative le risque de SLA. Par ailleurs, il n'existe pas d'association significative entre l'utilisation de statines et le risque de SLA (OR 0,92, IC 95% 0,83 – 1,03) [53].

Expositions environnementales et professionnelles :

Des méta-analyses récentes mettent en cause d'autres agents d'expositions : BMAA (OR 2,32), formaldéhyde (OR 1,54), métaux lourds (OR 2,99), manganèse (OR 3,85), mercure (OR 2,74) et zinc (OR 2,78) [7]. Ainsi que le plomb (OR 1,46) [51], les pesticides (OR 1,46), les solvants (OR 1,37), le service militaire (OR 1,29), et l'exposition à des chocs électriques ou des champs magnétiques (OR 1,22) [5].

Compte tenu des toxiques environnementales précédentes, un nombre important de métiers sont à risque de SLA et comprennent les métiers de la construction, la papeterie, l'agriculture, l'électricité, les professions médicales, les sportifs professionnels, le service militaire et l'industrie manufacturière. Ainsi une méta-analyse retrouvait un risque plus élevé pour les métiers : avec travaux physiques lourds (RR 1,29, IC95 % 0,97 – 1,72), les sportifs professionnels (RR 3,98, IC95 % 2,04 – 7,77), exposés aux métaux (RR 1,45, IC95 % 1,07 – 1,96), aux produits chimiques (RR 1,19, IC95 % 1,07 – 1,33), à l'électricité et aux champs électromagnétiques (RR 1,18, IC95% 1,07 – 1,31), les infirmiers et médecins (RR 1,18 ; IC 95 % 1,05 – 1,34). [8]

Le BMAA (β -N-Méthylamino-L-alanine) est un acide aminé non protéique neurotoxique. Il serait responsable d'un foyer endémique associant SLA et maladie de parkinson dans le Pacifique Ouest [19] via l'ingestion directe (noix de cycas) ou indirecte (ingestion de chauve-souris se nourrissant des noix, ingestion de produits issus de points d'eau contaminés par des cyanobactéries productrices de BMAA [54]) de la neurotoxine.

Par ailleurs, un foyer endémique français a récemment été mis en évidence. Il serait en lien avec l'ingestion d'une génotoxique fongique du champignon *Gyromitres gigas* (fausses morilles) [55].

3. CLINIQUE

Caractéristiques cliniques

Atteinte motrice

Dans une majorité de cas, le déficit moteur est initialement focal. Il affecte alors l'un des quatre territoires moteurs suivants : tronc cérébral (nerfs crâniens), moelle cervicale (membres supérieurs et cou), moelle thoracique (tronc, diaphragme), moelle lombo-sacrée (membres inférieurs). Puis il s'étend de manière contiguë, évoluant vers le coté controlatéral, avant de progresser rostralement et caudalement vers les segments anatomiques adjacents [3,17].

Le déficit moteur associe des signes pyramidaux (hypertonie spastique s'aggravant à la vitesse du mouvement, ROT vifs et diffusés, signe de Hoffman, signe de Babinski inconstant...) à un syndrome moteur périphérique (crampe, hypotonie, fasciculation, amyotrophie).

Les principales complications motrices dépendent de la topographie des lésions. Lorsque la pathologie atteint les muscles respiratoires, elle cause une insuffisance respiratoire restrictive qui touche à terme l'ensemble des patients et est à l'origine de leur décès. Une atteinte bulbaire survient dans 20 à 40% des cas [1,17], elle occasionne des troubles de la parole (dysarthrie voire anarthrie parétique, faiblesse articulaire, lenteur d'élocution, dysphonie), des troubles de la déglutition, une atrophie et une fasciculation linguale. Les troubles de la déglutition sont en outre responsables de fausse route, de pneumopathie d'inhalation, d'hypersalivation occasionnant un bavage et un encombrement bronchique majorant les troubles ventilatoires [46].

Atteinte extra-motrice

De nombreux symptômes extra-moteur touchent les patients SLA, et participent grandement à influencer la qualité de vie des patients [46].

La dépression affecte 34% des patients. Sa période de diagnostic la plus probable est l'année qui précède et celle qui suit celle du diagnostic de SLA. Elle est sévère dans 8% des cas [22,46].

La prévalence des troubles cognitifs et comportementaux est de 37% (range 14–54.2%), avec une fréquence de démence fronto-temporale allant de trois à 16% suivant les études. Des critères diagnostiques de la dysfonction fronto-temporale dit « Strong 2017 » [21] ont été mis en place à la suite d'un consensus d'experts. Ils permettent de classer les patients SLA avec troubles cognitifs (ALSci), avec troubles du comportement (ALSbi), ou avec démence fronto-temporale (ASL-FTD). Ces troubles occasionnent entre autres des défauts de cognition sociale (apathie, désinhibition, alexithymie) [22]. L'un des outils d'évaluation neurocognitive recommandés est l'échelle ECAS qui permet une évaluation en 20 minutes par un opérateur formé. Sa sensibilité et sa spécificité pour caractériser les déficiences cognitives des patients SLA sont démontrées. Le score ECAS est anormal s'il est inférieur à 105/136 pour le score total, à 77/100 pour le score spécifique SLA, à 24/36 pour le score non-spécifique [21]. L'évolution des troubles cognitifs est indépendante des troubles moteurs. L'âge, le niveau éducatif bas, la présence d'une dépression et d'une atteinte bulbaire sont des facteurs de survenue de ces troubles [22]. Les patients présentant des troubles cognitifs ont une évolution clinique plus rapide et une survie plus courte.

Un syndrome pseudo-bulbaire avec hyperreflexie massétérienne et labilité émotionnelle est observé lors d'une atteinte centrale des voies motrices bulbaires. Elle peut atteindre jusque 50% des patients [46].

L'insuffisance respiratoire restrictive est responsable de symptômes indirects d'hypoventilations alvéolaires comme l'asthénie, l'anorexie, les troubles du sommeil (sommolence et insomnie), les troubles de la concentration, ou des céphalées matinales.

Une perte de poids est observée chez un à deux tiers des patients. Elle peut débuter plusieurs années avant le début de la maladie. D'origine multifactorielle, elle est en lien avec l'hypermétabolisme, la réduction des apports énergétiques, la perte d'appétit, la dysphagie, l'atrophie musculaire [6,47]. C'est un facteur pronostic négatif, puisqu'une perte de 5% du poids habituel au moment du diagnostic augmente le risque de décès de 30% à 1an, et de 24% pour chaque point d'IMC perdu au cours du suivi [6]. On observe également une dyslipidémie avec augmentation du rapport LDL/HDL [46].

De nombreux autres signes impactent les malades comme une fatigue sévère (30 à 40% des patients), des douleurs musculosquelettiques (20 à 80 % des patients) liées aux crampes à l'immobilité et à la spasticité, des douleurs neuropathiques (10% des patients), une incontinence urinaire par impériosité (73% des patients de plus de 60 ans), une constipation (46% des patients), une hypersialorrhée (20 à 50% des patients), une hypertension artérielle (57 % des patients). Par ailleurs, les escarres sont signalées chez 5 % des patients [46].

Hétérogénéité phénotypique

La pathologie est classifiée en fonction de la topographie du déficit, des atteintes du motoneurone central ou périphérique, des atteintes extra-motrices éventuelles, de l'évolution, et du statut génétique. Les différents phénotypes de SLA sont résumés dans la tableau supplémentaire ci-dessous.

La proportion de ces phénotypes au sein d'une population peut varier. Elle est influencée par l'âge, le sexe, la génétique, et l'exposition à certains facteurs de risques [1,17,18].

Tableau annexe 1 : Phénotypes de la sclérose latérale amyotrophique

Table 1 – Motor and extra motor variability in ALS.		
Phenotype		Prevalence
Motor variability		
Bulbar onset	Bulbar form	20%
Spinal onset	Spinal form	60%
Lower motor neuron dominant	Progressive muscular atrophy	≈5–10%
	Flail arm syndrome	≈10%
	Flail leg syndrome	≈5%
Upper motor neuron dominant	Hemiplegic form Upper-motoneuron dominant ALS	1%
	Primary Lateral sclerosis	1–5% of ALS
Extra-motor variability		
Cognition and Behavior	ALS/FTLD	50% of ALS patients
Extrapyramidal signs	ALS-Parkinsonism	≈5–10%
	ALS with pallido-nigro-luysian degeneration	Rare
	ALS-spino cerebellar ataxia	Rare
Cerebellar degeneration	ALS patients with C9ORF72 mutation	
	Primary Lateral Sclerosis	50% of PLS patients
Neurogenic bladder	ALS	Rare
Sensory signs		Variable
Abnormal ocular movement	Advanced phase of ALS patients	Rare
	ALS with vacuolar degeneration of the cerebral white matter	
	ALS with multisystem degeneration	

*Source : Couratier P, Lautrette G, Luna JA, Corcia P. Phenotypic variability in amyotrophic lateral sclerosis. Rev Neurol (Paris). 2021;177(5):536-43. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.03.001 [17]

Diagnostic différentiel

10 % des patients initialement diagnostiqués SLA présentent finalement un diagnostic différentiel, qui peut avoir un pronostic plus favorable ou des thérapies efficaces.

Certaines affections peuvent mimer les atteintes du motoneurone supérieur comme des causes néoplasiques ou vasculaires, la maladie à inclusion de polyglucosan de l'adulte (APBD), la paraplégie spastique héréditaire (HSP), l'adrénomyélongueuropathie, la sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP), la myélopathie associée au HTLV-11, le déficit en cuivre ou en vitamine B12. [44]

D'autres peuvent évoquer des atteintes du motoneurone inférieur : radiculopathie, neuropathie motrice multifocale (NMM), amyotrophie spinale, myosite à inclusion, amylose à transthyrétine (ATTR), syndrome crampes-fasciculations, maladie de Kennedy (amyotrophie bulbospinale lié à l'X), maladie de Tay Sachs (déficit en hexosaminidase A), le syndrome d'Isaac (hyperexcitabilité des nerfs périphériques), les infections au virus du Nil Occidental et à la poliomyélite, la myasthénie avec anticorps MuSK, la neuropathie sensorielle et motrice à début facial (FOSMN), neuropathie d'origine post-radique, ou encore d'autres neuropathies [44].

Enfin des pathologies reproduisent les atteintes du motoneurone inférieur et supérieur : myélopathie sur compressions médullaires ou fistule durale, les infections au VIH, l'hyperthyroïdie ou l'hypoparathyroïdie [44].

Évolution et facteurs pronostiques

La médiane de survie est de 3,5 ans, mais une grande disparité entre les formes et les régions existe [6,11]. Le décès survient dans les suites de l'insuffisance respiratoire ou indirectement à la suite d'autres complications (dénutrition, pneumopathie d'inhalation, complications du décubitus...).

L'estimation de la progression de la maladie s'effectue classiquement à l'aide d'échelles standardisées, la plus utilisée internationalement étant l'ALSFRS-R [Annexe 2] sur le plan fonctionnel, et l'ECAS sur le plan cognitif [Annexe 3] [21].

La dénutrition, la perte de poids, la présence de mutations génétiques, la présence d'atteinte bulbaire ou respiratoire, la présence de dysfonction exécutive ou d'une démence fronto-temporale, le

progression rapide du score ALSFR-R, l'absence de soins de soutien adaptés, l'absence de prise en charge multidisciplinaire, la présence de comorbidités, le tabagisme sont des facteurs de mauvais pronostics [6,16,23,24]

4. BILAN INITIAL

Critères diagnostiques

Le diagnostic positif de SLA repose sur un faisceau d'arguments cliniques et/ou électrophysiologiques (ENMG) réunis sous formes de critères diagnostiques. Les premiers sont élaborés en 1994 (Critères « El Escorial »), puis révisés à plusieurs reprises afin d'y inclure des critères électrophysiologiques et de gagner en sensibilité en 2000 (Critères « Airlie House » ou « El Escorial révisés »), en 2008 (Critères « d'Awaji »), et enfin en 2020 (Critères « Gold Coat ») [1,15].

Ces derniers simplifient les critères, suppriment la notion de probabilité diagnostique confondante pour les patients, améliorent la reproductibilité inter-opérateur, incluent les diagnostics d'atteintes isolées du motoneurones inférieurs (atrophie musculaire progressive) et sont plus sensibles [14]. Les critères « Gold Coast » sont donc plus simples à utiliser en pratique. Cependant les critères « El Escorial révisés » restent les plus spécifiques et sont encore les plus utilisés actuellement [13].

En France, la HAS édite les Recommandations de Bonnes Pratiques (RPB). Publié en 2005, le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de la SLA est révisé en 2015. Il définit le cadre dans lequel le diagnostic et la prise en charge des patients devrait avoir lieu [16].

Le délai diagnostique habituel est de 10 à 16 mois, mais il s'étend de 9,1 à 27 mois suivant les études. Les facteurs retardant le diagnostic sont le retard d'orientation vers un neurologue spécialiste et les erreurs de diagnostic. Le délai diagnostique est significativement plus court en cas d'atteinte bulbaire [43].

Examens paracliniques

En l'absence de marqueurs permettant d'affirmer le diagnostic, les examens complémentaires servent principalement à éliminer les diagnostics différentiels.

ENMG

L'ENMG est un examen électrophysiologique ayant un intérêt pour le diagnostic positif (mise en évidence de lésions des motoneurones inférieurs par l'atteinte musculaire neurogène en détection), et pour la recherche de diagnostics différentiels (détection de neuropathie axonale ou démyélinisante, recherche de bloc de conduction en stimulodétection, de troubles de la jonction neuromusculaire, d'atteinte des potentiels sensitifs). Réalisés selon un protocole standardisé [16], les critères électrophysiologiques de la SLA sont connus et admis internationalement [14].

IRM

L'IRM cérébrale et médullaire fait partie du bilan initial recommandé pour toutes SLA [16]. Elles sont utiles pour la recherche de diagnostics différentiels, notamment afin d'éliminer des causes non neurodégénératives. Mais l'IRM permet également de retrouver des lésions en lien avec la SLA comme la dégénérescence du cortex moteur (hyposignal SW1 du bord postérieur de l'aire motrice primaire), du tractus cortico-spinal (hypersignaux T2 ou FLAIR), ainsi que des atteintes de la substance blanche affectant les structures du lobe frontal, du lobe temporal, du tronc cérébral, et de l'hippocampe (en diffusion) [44,56].

Bilan biologique

Actuellement aucun biomarqueur idéal n'est utile pour le diagnostic positif de SLA. De nombreux candidats font l'objet d'études. Il peut s'agir de biomarqueurs génétiques (TDP43, Tau, C9ORF72, SOD1), immunitaires (YKL-40, GFAP et CST3), ou d'autres marqueurs biologiques [57]. Parmi les plus intéressants se trouve les neurofilaments (NFL), qui semblent être des marqueurs diagnostiques et pronostics de la maladie. Cependant il n'existe pas encore de valeur seuil spécifique [57].

En France, l'analyse génétique, autrefois uniquement pratiquée lors d'antécédents familiaux [16], est depuis 2022 recommandée pour tous les patients SLA diagnostiqués, ainsi que pour les apparentés asymptomatiques de patients ayant une mutation [58].

Les anomalies fréquemment observées au bilan biologique de routine sont la présence d'une augmentation des CPK (inférieures à 10 fois la limite supérieure de la normale), d'anomalies du métabolisme du fer (hyperferritinémie, augmentation du CST, baisse du CTF), ainsi qu'une hyperglycémie [59]. Une hyperprotéinorachie légère, toujours inférieure à 1g/L peut être constatée à la ponction lombaire [1].

Par ailleurs, les dosages de biomarqueurs d'autres pathologies peuvent être utiles afin d'éliminer les diagnostics différentiels : sérologies, recherches génétiques, dosages d'enzymes ou de protéines (comme l'hexosaminidase par exemple) [44].

5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Cadre de prise en charge

Comme mentionné précédemment, le parcours de soin et de prise en charge des patients SLA en France est encadré par le PNDS de 2015 [16]. La prise en charge doit se faire en centre spécialisé, au sein d'une équipe pluridisciplinaire de professionnels de santé (médecins d'autres spécialités complémentaires, infirmiers, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, diététiciens, psychologues, neuropsychologues, assistantes sociales, équipes de douleurs et soins palliatifs...), et placée sous la responsabilité d'un neurologue. Le neurologue effectue le diagnostic, l'annonce, les explications de la pathologie au patient et aux aidants, les propositions de prise en charge, et la coordination des soins. En coordination avec le centre, le médecin généraliste assure le suivi au domicile, l'application des recommandations du centre, et le dépistage d'affections intercurrentes. Le bénéfice de ces prises en charge pluridisciplinaires sur le plan de la qualité de vie et de la survie est démontré [16,24]. Un suivi trimestriel doit y être effectué afin d'évaluer la survenue de complication de manière systématique et d'adapter les prises en charge [16].

Une filière nationale de santé maladie rare « SLA et maladies du neurone moteur » (FilSLAN) a été créée en 2014. Elle a pour mission de centraliser et de coordonner les soins, la recherche, l'enseignement, l'information sur la pathologie à l'échelle nationale. Elle participe entre autres à labeliser les centres experts et veille à maintenir un niveau de compétence homogène et maximal sur le plan national. Par ailleurs, des associations de patients (comme l'ARSLA) existent pour soutenir la recherche, accompagner et informer les patients et leurs aidants.

Traitements neuroprotecteurs

Le RILUZOLE, une molécule anti-glutamérgique, à la posologie de 50mg toutes les 12h est actuellement le seul traitement ayant l'AMM en France. Il apporterait un bénéfice modeste, avec un allongement de la durée de survie de 3 mois [24].

L'ALPHATOCOPHEROL (Vitamine E à vertu anti-oxydante, à la posologie de 500mg par jour) est recommandé par la HAS en association avec le RILUZOLE car il ralentirait la progression de la pathologie et diminuerait le stress oxydatif. Seul, il n'a pas démontré son efficacité [16,24].

De nombreux traitements spécifiques, explorant de multiples voies physiopathologiques sont à l'étude (molécules neuroprotectrices, antioxydants, cellules souches, ARN...) [1-3]. L'un des plus prometteurs, le TOFERSEN, est une thérapie génique dirigée contre certaines mutations du gène SOD1. Il justifiera à terme la pratique d'analyses génétiques systématiques chez tous les patients SLA [58].

Traitements symptomatiques

Complications respiratoires

L'insuffisance respiratoire restrictive touche à terme l'ensemble des patients. Un suivi pneumologique comprenant des EFR, une gazométrie, et une oxymétrie nocturne doit être systématique et régulier. En France, les critères de mise en place d'une VNI datent de 2006 et sont les suivants : CVF inférieure à 50% de la théorique, ou PaCO₂ diurne supérieure à 45mmHg à la gazométrie, ou SpO₂ inférieure à 90% sur au moins 5 min consécutives à l'oxymétrie nocturne [16,33]. La VNI améliore la qualité de vie et du sommeil des patients. Elle améliore également la survie des patients sans atteinte bulbaire marquée [24,25]. L'oxygénothérapie n'a pas sa place comme traitement continu, elle est indiquée à faible débit en cas d'épisode de décompensation respiratoire aiguë ou de prise en charge palliative [16]. S'ajoute également à ces dispositifs la kinésithérapie respiratoire, les systèmes d'aspirations de sécrétions et d'aide à la toux. Une ventilation invasive par trachéotomie peut être proposée lorsque la pathologie devient réfractaire aux autres traitements. Elle prolonge la survie de plusieurs mois voire années, mais elle est peu souvent introduite en pratique [24]. Par ailleurs, il est recommandé d'effectuer une vaccination antipneumococcique et antigrippale des patients [24].

Complications nutritionnelles

Les expertises diététiques et orthophoniques sont indispensables afin d'évaluer l'état nutritionnel, la déglutition, et les capacités fonctionnelles des patients à se nourrir. Ils permettent d'adapter le régime alimentaire, d'ajuster la posture, d'adapter les textures alimentaires et hydriques des patients.

Un régime hypercalorique hyperprotidique et l'utilisation de compléments nutritionnels oraux sont efficaces pour éviter la perte de poids. Cependant il n'a pas montré d'amélioration significative dans l'évolution des scores ALSFRS-R, la durée de survie, la réduction de la CRP et l'amélioration du profil lipidique des patients [24].

La nutrition entérale via la pose d'une gastrostomie (percutanée endoscopique, ou radiologique) est indiquée sur critères nutritionnels (perte de 5% du poids habituel) ou fonctionnels (troubles de la déglutition importants, fausses routes, risques d'inhalation, allongement trop important du temps des repas) [16,27]. Elle doit être réalisée avant que la CVF ne soit inférieure à 50% de la théorique, sinon une VNI doit être mise en place avant [16,24]. Elle prolonge la survie des patients, même si les études ne montrent pas d'amélioration sur la qualité de vie, l'expérience prouve son apport quotidiennement [27].

Complications psycho-cognitivo-comportementaux

Le traitement des troubles anxiodépresseurs peut impliquer un psychologue et des traitements pharmacologiques antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine). Les benzodiazépines et les déprimeurs respiratoires doivent être utilisés avec prudence.

Les troubles cognitifs et comportementaux peuvent entraîner une non-observance, un manque d'empathie, une irritabilité, une labilité émotionnelle des patients. Ils impactent sur la survie des patients, et rendent le travail des aidants et des soignants parfois difficile. Aucun traitement pharmacologique spécifique n'existe actuellement, et la formation des aidants et des soignants à la gestion non médicamenteuse de ces troubles est importante [22,24].

Autres prises en charges

Les incapacités fonctionnelles, conséquence directe de la perte des fonctions motrices, doivent être prises en charge par des dispositifs compensateurs (cane, déambulateur, fauteuil roulant électrique, orthèse cervicale, lève-personne, lit médicalisé, aménagement du lieu de vie, interface d'aide aux mouvements, interface cerveau-ordinateur...). Le rôle de l'ergothérapeute dans ces dispositifs est d'une importance capitale [16,24].

Troubles de la parole et de la déglutition doivent bénéficier de séances de rééducation orthophonique, et d'appareillage adapté si nécessaire, notamment en cas de troubles importants de la communication.

Différentes méthodes peuvent être proposées pour lutter face à l'hypersialorrhée (SCOPOLAMINE transdermique, ATROPINE sublinguale, AMITRYPTILINE, injection de toxine botulique dans les glandes parotides ou sous-maxillaires, radiothérapie).

La prise en charge antalgique, des crampes et de la spasticité s'effectue de manière non médicamenteuse (séances de kinésithérapie notamment par mobilisation passive et active, ergothérapie pour adapter l'installation des patients et lutter contre les déformations), et médicamenteuse (antalgiques de pallier 1 à 3, traitements spécifiques des douleurs neuropathiques, myorelaxant, injection de toxines botuliques...).

Aucun traitement n'est réellement efficace sur les crampes, mais les quinines ou le LEVETIRACETAM peuvent être utilisés [24,25]. Les traitements pharmacologiques de la spasticité peuvent être administrés per os (BACLOFENE en 1^{er} intention) ou injectable (toxine botulique intramusculaire, BACLOFENE intrathécale) [16,24,25].

La fatigue peut être traitée par MODAFINIL. Mais c'est surtout la correction des facteurs l'aggravant qui importe (insuffisance respiratoire, troubles du sommeil, dépression, dénutrition).

Les traitements spécifiques habituels des troubles génito-sphinctériens, dont la constipation, impactant sur la qualité de vie doivent être également mis en place.

Soins palliatifs et fin de vie

Afin d'aborder les questions relatives à la fin de vie, la mise en relation précoce du patient avec les services de soins palliatifs est indispensable et devrait s'effectuer précocement. En France, la fin de vie est encadrée par la Loi Claeys-Leonetti (Loi n° 2016-87 du 2 février 2016) qui renforce notamment le rôle des directives anticipées, contraignantes pour le médecin, et des personnes de confiance. La loi ouvre l'accès à une sédation profonde et continue jusqu'au décès, qui peut être demandée par le patient, et doit être discutée en procédure collégiale. La nutrition artificielle, l'hydratation artificielle, les dispositifs d'assurances respiratoires sont désormais considérés comme des traitements et peuvent être stoppés à la suite d'une décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques actives. Les morphiniques sont largement utilisés pour la gestion des douleurs et de l'anxiété, les benzodiazépines pour l'anxiété et l'agitation dans ces contextes [16,24].

Complément bibliographique pour l'Annexe 1 :

48. Alonso A, Logroscino G, Hernán MA. Smoking and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(11):1249-52. DOI: 10.1136/jnnp.2009.180232
49. Zheng X, Wang S, Huang J, Lin J, Yang T, Xiao Y, et al. Physical activity as risk factor in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2023;270(5):2438-50. DOI: 10.1007/s00415-022-11555-4
50. Bellomo G, Piscopo P, Corbo M, Pupillo E, Stipa G, Beghi E, et al. A systematic review on the risk of neurodegenerative diseases and neurocognitive disorders in professional and varsity athletes. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2022; DOI: 10.1007/s10072-022-06319-x
51. Meng E, Mao Y, Yao Q, Han X, Li X, Zhang K, et al. Population-based study of environmental/occupational lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2020;41(1):35-40. DOI: 10.1007/s10072-019-04067-z
52. Gu D, Ou S, Tang M, Yin Z, Wang Z, Liu G. Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2021;22(3-4):170-85. DOI: 10.1080/21678421.2020.1861024
53. Cui C, Sun J, McKay KA, Ingre C, Fang F. Medication use and risk of amyotrophic lateral sclerosis-a systematic review. *BMC Med*. 2022;20(1):251. DOI: 10.1186/s12916-022-02442-w
54. Sini P, Dang TBC, Fais M, Galioto M, Padedda BM, Lugliè A, et al. Cyanobacteria, Cyanotoxins, and Neurodegenerative Diseases: Dangerous Liaisons. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8726. DOI: 10.3390/ijms22168726
55. Lagrange E, Vernoux JP, Reis J, Palmer V, Camu W, Spencer PS. An amyotrophic lateral sclerosis hot spot in the French Alps associated with genotoxic fungi. *J Neurol Sci*. 2021;427:117558. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117558
56. Kocar TD, Müller H-P, Ludolph AC, Kassubek J. Feature selection from magnetic resonance imaging data in ALS: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12:20406223211051000. DOI: 10.1177/20406223211051002
57. Katzeff JS, Bright F, Phan K, Kril JJ, Ittner LM, Kassiou M, et al. Biomarker discovery and development for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2022;145(5):1598-609. DOI: 10.1093/brain/awac077
58. Haute Autorité de Santé HAS. Génétique de la Sclérose Latérale Amyotrophique [En ligne]. [cité le 11 juillet 2023]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3306915/fr/genetique-de-la-sclerose-laterale-amyotrophique
59. Cheng Y, Chen Y, Shang H. Aberrations of biochemical indicators in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener*. 2021;10(1):3. DOI: 10.1186/s40035-020-00228-9

ANNEXE 2 : CASE REPORT FORM

Code du centre _ _ _	N° d'inclusion du patient _ _ _ _ _	Initiales du patient _ _ _
	1ère lettre du nom _ _ _ _ _	1ère lettre du prénom _ _ _

Epidémiologie et génétique de la Sclérose Latérale Amyotrophique dans les Antilles Françaises

CRF Patient

Version n°2.5 du 02/07/2018

INCLUSION

IDENTIFICATION

Sexe : (1) Homme (2) Femme
 Date de naissance : _ _ / _ _ / _ _ _ _
 Lieu de naissance : _ _
 (1) France métropolitaine Code INSEE commune de naissance : _ _ _ _ _
 (2) DOM-TOM Code INSEE commune de naissance : _ _ _ _ _
 (3) Pays étranger Code INSEE pays de naissance : 99 _ _ _ _

CRITERES D'INCLUSION

CRITERES D'INCLUSION DANS L'ETUDE (0) Non (1) Oui

- Patient atteint de SLA ou SLP (sclérose latérale primitive, forme centrale pure de SLA)
- Patient âgé de plus de 18 ans
- Patient domicilié en Guadeloupe ou en Martinique
- Patient ou tiers responsable ayant reçu une information sur l'étude et ayant signé le consentement éclairé

Si une réponse négative est obtenue l'inclusion du patient dans l'étude ne peut se poursuivre.

CRITERES DE NON INCLUSION DANS L'ETUDE (0) Non (1) Oui

- Patient non affilié au régime de sécurité sociale

Si une réponse positive est obtenue l'inclusion du patient dans l'étude ne peut se poursuivre.

Patient inclus dans l'étude (1) Oui (0) Non

Si oui, date de signature du consentement _ _ / _ _ / _ _ _ _

Code du centre _ _ _	N° d'inclusion du patient _ _ _ _ _	Initiales du patient _ _ _
	1ère lettre du nom _ _ _ _ _	1ère lettre du prénom _ _ _

GÉNÉRALITÉS

ANTECEDENTS PERSONNELS

Maladie auto-immune (1) Oui (0) Non (9) Inconnu Date _ _ / _ _ / _ _ _ _
 Maladie hématologique (1) Oui (0) Non (9) Inconnu Date _ _ / _ _ / _ _ _ _
 Diabète (1) Oui (0) Non (9) Inconnu Date _ _ / _ _ / _ _ _ _
 Electrocutation (1) Oui (0) Non (9) Inconnu Date _ _ / _ _ / _ _ _ _
 Sérologie HIV (1) Oui (0) Non (9) Inconnu Date _ _ / _ _ / _ _ _ _
 Sérologie HTLV (1) Oui (0) Non (9) Inconnu Date _ _ / _ _ / _ _ _ _
 Sérologie Syphilis (1) Oui (0) Non (9) Inconnu Date _ _ / _ _ / _ _ _ _

Traumatisme sévère au cours de l'année précédant le 1^{er} signe (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si (1) Oui, Date _ _ / _ _ / _ _ _ _

Localisation

- 1-Membre sup
2-Membre inf
3-Cervical/colonne vertébrale
4-Crâne
5-psychologique
9-Inconnu

Taille déclarée _ _ _ _ (cm)

Poids de forme _ _ _ _ (kg) Année _ _ _ _

ANTECEDENTS FAMILIAUX (SLA, PARKINSON, DEMENCE)

	SLA		Parkinson		Démence	
	(1) Oui	(0) Non	(9) NSP*	(1) Oui	(0) Non	(9) NSP*
Père :	<input type="checkbox"/>					
Mère :	<input type="checkbox"/>					
Frère / Sœur :	<input type="checkbox"/>					
Oncle/ tante	<input type="checkbox"/>					
Cousin/ Cousine	<input type="checkbox"/>					
Grands parents	<input type="checkbox"/>					

*NSP : Ne Sait Pas

En cas de présence d'antécédent familial insérer dans le dossier du patient un arbre généalogique indiquant l'âge du début des symptômes pour les apparentés.

Code du centre _ _ _	N° d'inclusion du patient _ _ _ _ _	Initiales du patient _ _ _ 1ère lettre du nom 1ère lettre du prénom
-------------------------	--	--

SYMPTOME INITIAL

Symptôme initial relatif à la SLA

Date d'apparition du 1^{er} symptôme (SLA) _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (mm/aaaa)

Symptôme initial (SLA)

- (1) Déficit moteur
- (2) Amyotrophie
- (3) Fasciculations
- (4) Signes bulbaires
- (5) Dyspnée
- (6) Trouble de la marche
- (7) Crampes

Si (1) Déficit moteur, précisions :

- Latéralité : (1) Unilatéral (2) Bilatéral
- Membres supérieurs Membres inférieurs
- Proximal Distal

Si (2) Amyotrophie, précisions :

- Latéralité : (1) Unilatéral (2) Bilatéral
- Membres supérieurs Membres inférieurs
- Proximal Distal

Si (3) Fasciculations, précisions

- Membres supérieurs Membres inférieurs Langue
- Autre localisation, Précision :
- Proximal Distal

Si (4) Signes bulbaires, précisions

- Dysphonie
- Dysphagie, fausses routes
- Dysarthrie

Symptôme initial relatif à la maladie de Parkinson

Présence d'un symptôme relatif à la maladie de Parkinson (1) Oui (0) Non

Si oui, Date d'apparition du 1^{er} symptôme (Park) _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (mm/aaaa)

Symptôme initial (Park)

- (1) Instabilité posturale
- (2) Trouble de la marche
- (3) Crampes
- (4) Troubles de la mémoire
- (5) Trouble du comportement
- (6) Autre

Si (6) Autre, précision.....

Code du centre _ _ _	N° d'inclusion du patient _ _ _ _ _	Initiales du patient _ _ _ 1ère lettre du nom 1ère lettre du prénom
-------------------------	--	--

AUTRES EXAMENS

IRM

- IRM cérébrale Fait Vu (1) Oui (0) Non
- IRM méullaire Fait Vu (1) Oui (0) Non

Résultats :

LCR

- (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si (1) Oui, Protéinorachie _ _ _ , _ _ _ (g/l)

Leucocytes _ _ _ _ _ (n)

Hématies _ _ _ _ _ (n)

EMG

- (1) Fait (0) Non fait (9) Inconnu

Si (1) Fait, date _ _ _ / _ _ _ / _ _ _

Conclusion de l'EMG (critères de l'Escorial 1990) _ _

- (1) SLA CERTAINE : signes NMC et NMP dans la région bulbaire + 2 régions spinales ou signes NMC et NMP dans 3 régions spinales.
- (2) SLA PROBABLE : signes NMC et NMP dans au moins 2 régions + signes NMS dans une région rostrale par rapport aux signes NMP.
- (3) SLA POSSIBLE : signes NMC et NMP dans une région ou signes NMC dans 2 ou 3 régions.
- (4) SLA SUSPECTEE : signes NMP dans 2 ou 3 régions.
- (9) Inconnu

Code du centre	N° d'inclusion du patient	Initiales du patient
	1ère lettre du nom	1ère lettre du prénom

DIAGNOSTIC

Date de diagnostic / /

Diagnostic

- (1) SLA typique
- (2) SLA bulbaire/jesueobulbaire
- (3) SLA débutant par un membre
- (4) Sclérose Latérale Primitive (SLP)
- (5) SLA-plus

Si SLA débutant par un membre :

- (1) Début typique par un membre
- (2) Filai arm (bras en fileau) ou SLA bibrachiale
- (3) Filai leg (MI en fileau)
- (4) Variante polynévritique
- (5) SLA hémiplegique (Mill's variant)

Si SLA-plus :

- (1) SLA - DFP
- (2) SLA - PSP
- (3) SLA - Autre démence
- (4) SLA - Autre Parkinson

Code du centre	N° d'inclusion du patient	Initiales du patient
	1ère lettre du nom	1ère lettre du prénom

QUESTIONNAIRE ENVIRONNEMENTAL

DATE / /

CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

ORIGINE(S) DE LA FAMILLE (rapportées par le patient ou sa famille, plusieurs réponses possibles)

- Parent ou ancêtre originaire d'Afrique sub-saharienne
- Parent ou ancêtre originaire du fleuve Maroni
- Parent ou ancêtre originaire d'Afrique du Nord
- Parent ou ancêtre originaire d'Europe
- Parent ou ancêtre originaire d'Inde
- Parent ou ancêtre originaire d'Asie du Sud-est
- Parent ou ancêtre originaire de Chine
- Parent ou ancêtre amérindiens
- Inconnu / Ne sais pas
- Ne souhaite pas répondre
- Autre, précisez :

- Niveau socio-culturel

- (0) Aucun diplôme
- (1) Certificat d'étude primaire (fin d'études primaires)
- (2) BEPC, brevet élémentaire, brevet des collèges (fin d'études de 1^{er} cycle secondaire)
- (3) CAP, BEP (fin d'études de 1^{er} cycle secondaire technique)
- (4) Baccalauréat, brevet professionnel (fin d'études secondaires)
- (5) Diplôme 1^{er} cycle (Bac +2) ; DEUG, BTS, DUT, diplôme infirmier... (études supérieures courtes)
- (6) Diplôme 2^{em} cycle (≥ bac +3) : Licence, Master, doctorat... (études supérieures longues)
- (9) Inconnu

- Situation professionnelle actuelle

- (1) En activité professionnelle
- (2) Pas d'activité professionnelle
- (3) Chômeur ou recherche d'emploi
- (4) Retraité
- (5) N'a jamais travaillé
- (6) Arrêt de travail
- (7) Autre, préciser.....
- (9) Inconnu

- Catégorie socio-professionnelle (Dernière profession exercée)

- (1) Agriculteurs exploitants
- (2) Artisans, commerçants, chefs d'entreprise
- (3) Cadres et professions intellectuelles supérieures (Professions libérales, cadres de la fonction publique, professeurs, scientifiques, professions de l'information, des arts et des spectacles, cadres administratifs, et commerciaux d'entreprise, ingénieurs et cadres techniques d'entreprise)
- (4) Professions intermédiaires (instituteurs et assimilés, professions intermédiaires de la santé et du travail social, clergé, religieux, professions intermédiaires administratives de la fonction publique, professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises, techniciens, contremaîtres, agents de maîtrise)
- (5) Employé (Employés civils et agents de service de la fonction publique, Policiers, militaires, employés administratifs, Employés de commerce, personnels des services directs aux particuliers)
- (6) Ouvriers (Ouvriers qualifiés de type industriel, de type artisanal, chauffeurs, Ouvriers qualifiés de la manutention, du magasinage et du transport, Ouvriers non qualifiés de type industriel et de type artisanal, Ouvriers agricoles)
- (7) Aucune profession exercée
- (8) Ne souhaite pas répondre
- (9) Inconnu

Code du centre	N° d'inclusion du patient	Initiales du patient	
__	_____	__	__
		1ère lettre du nom	1ère lettre du prénom

HISTOIRE PROFESSIONNELLE

Pouvez-vous faire la liste de **TOUS** les métiers que vous avez exercé **plus de 6 mois** tout au long de votre vie professionnelle. Vous considérez comme nouvel emploi, tout changement d'entreprise, de lieu de travail, ou de poste de travail. **N'oubliez pas d'inclure** : les périodes d'apprentissage ou de formation, le service militaire, les travaux exercés en plus de vos heures de travail. **Pour les femmes** : si pas d'activité professionnelle, le préciser, et indiquer les activités principales (ménagères ou autres).

	Métier 1		Métier 2		Métier 3		Métier 4		Métier 5	
Année de début	_____		_____		_____		_____		_____	
Année de fin	_____		_____		_____		_____		_____	
Code Insee de la commune	_____		_____		_____		_____		_____	
Activité de l'entreprise	
Métier exercé	
Utilisation de pesticides	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non								
Si Oui, Insecticides (Contre les insectes)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non								
Fongicide (Champignons) Bouillie Bordelaise, cuivre, soufre	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non								
Herbicides (Desherbants)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non								
Autre	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non								
Si Autre, précision	
Utilisation de solvants (Acides, éthanol, acétone, éthers,...)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non								
Si Oui, précision	
Utilisation de métaux lourds (plomb, mercure, cuivre, sélénium, aluminium, cadmium,...)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non								
Si Oui, précision	

Code du centre	N° d'inclusion du patient	Initiales du patient	
__	_____	__	__
		1ère lettre du nom	1ère lettre du prénom

HABITAT

Code INSEE de la commune où vous avez habité le plus longtemps entre

Type d'habitat
1. Rural
2. Village
3. Ville

0-20 ans _____ 99999 - NSP 9 - NSP

20-40 ans _____ 99999 - NSP 9 - NSP

40-60 ans _____ 99999 - NSP 9 - NSP

après 60 ans _____ 99999 - NSP 9 - NSP

Code INSEE de la commune de résidence

Habitation actuelle :

à proximité d'un site industriel

Si (1) Oui, depuis combien de temps

Quel type

.....

Nom du site

.....

à proximité d'un lieu de stockage des déchets

Si (1) Oui, depuis combien de temps

Quel type

.....

Nom du site

.....

à proximité d'un point d'eau

Si (1) Oui, depuis combien de temps

Quel type

Mer Mangrove Rivière Mer

Si Autre, précision

.....

Nom du (des) points d'eau

.....

Habitation antérieure :

à proximité d'un site industriel

Si (1) Oui, pendant combien de temps

Quel type

.....

Nom du site

.....

à proximité d'un lieu de stockage des déchets

Si (1) Oui, pendant combien de temps

Quel type

.....

Nom du site

.....

à proximité d'un point d'eau

Si (1) Oui, pendant combien de temps

Quel type

Mer Mangrove Rivière Mer

Si Autre, précision

.....

Nom du (des) points d'eau

.....

Combien d'années avez-vous vécu hors du territoire antillais ?

_____ 99 - NSP

Code du centre _ _	N° d'inclusion du patient _ _ _ _ _ _ _	Initiales du patient _ _ 1ère lettre du nom 1ère lettre du prénom
------------------------	---	---

LOISIRS

Pêche (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si (1) Oui de quel âge |_|_| à quel âge |_|_|

Nombre d'heures / semaines |_|_|_|

Lieu Mer Rivière Mangrove Mare/Lac

Type de pêche Crabes Poissons Cacadors Ouassous

Oursins Autre, précision

Lieu le plus fréquenté

Sport nautique (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si (1) Oui Le(s)quel(s)

de quel âge |_|_| à quel âge |_|_|

Nombre d'heures / semaines |_|_|_|

Lieu Mer Rivière Mangrove Mare/Lac

Lieu le plus fréquenté

Autre activité sportive régulière (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si (1) Oui Type

de quel âge |_|_| à quel âge |_|_|

Nombre d'heures / semaines |_|_|_|

Elevage (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si (1) Oui de quel âge |_|_| à quel âge |_|_|

Nombre d'heures / semaines |_|_|_|

Point d'eau utilisé Abreuvoir Mare/Lac Rivière

Lieu le plus fréquenté

Jardinage

Avez-vous actuellement, ou avez-vous dans le passé, l'habitude de jardiner ? 0-non ; 1-oui ; 9-NSP
(inclus : desherbage des cours, allées, etc)

Si oui, environ de quel âge à quel âge ? de |_|_| 99 - NSP à |_|_| 99 - NSP

Si oui, avez-vous utilisé vous-même les produits suivants au cours du jardinage
(utilisation non professionnelle) :

	0 - non ; 1 - oui ; 9 - NSP	De quel âge	A quel âge
Herbicides (desherbants)	<input type="checkbox"/>	_ _ ans	_ _ ans
Insecticides (contre les insectes) Inclus : Arsenic	<input type="checkbox"/>	_ _ ans	_ _ ans
Fongicides (contre les champignons) Inclus : Bouille Bordelaise, cuivre, soufre	<input type="checkbox"/>	_ _ ans	_ _ ans
Pesticides, sans autre précision	<input type="checkbox"/>	_ _ ans	_ _ ans

Code du centre _ _	N° d'inclusion du patient _ _ _ _ _ _ _	Initiales du patient _ _ 1ère lettre du nom 1ère lettre du prénom
------------------------	---	---

Autres loisirs réguliers

0 - non ; 1 - oui ; 9 - NSP De quel âge A quel âge

Peinture (artistique) |_|_| ans |_|_| ans

Si oui, type (Huile, aquarelle, gouache,...) :

Peinture régulière (> 1fois/ an) |_|_| ans |_|_| ans

(murs, plafonds, maison, fenêtres, bateaux,...)

Si oui, fréquence / an : |_|_|_|_|_|

Activités de mécanique régulières (> 1fois/ an) |_|_| ans |_|_| ans

(réparation autos, motos, machines, ...)

Si oui, type :

Autre activité |_|_| ans |_|_| ans

Si oui, type :

Autre activité |_|_| ans |_|_| ans

Si oui, type :

Autre activité |_|_| ans |_|_| ans

Si oui, type :

Code du centre	N° d'inclusion du patient	Initiales du patient
_____	_____	_____
	1ère lettre du nom	1ère lettre du prénom

VISITE INITIALE

SIGNES CLINIQUES

Déficit moteur

	(1) Oui	(0) Non	(9) Inconnu	Si (1) Oui, Date de début	Proximal	Distal
Membre supérieur droit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Membre supérieur gauche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Membre inférieur droit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Membre inférieur gauche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Axial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____		

Amyotrophie

	(1) Oui	(0) Non	(9) Inconnu	Si (1) Oui, date de début
Membre supérieur droit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____
Membre supérieur gauche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____
Membre inférieur droit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____
Membre inférieur gauche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____
Langue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____
Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____

Si Autre, précision

Fasciculations

	(1) Oui	(0) Non	(9) Inconnu	Si (1) Oui, date de début
Membre supérieur droit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____
Membre supérieur gauche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____
Membre inférieur droit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____
Membre inférieur gauche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____
Langue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____
Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____

Si Autre, précision

Signes bulbaire/pseudo-bulbaires

	(1) Oui	(0) Non	(9) Inconnu	Si (1) Oui, date de début
Dysphonie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____
Dysarthrie/Anarthrie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____
Dysphagie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____
Fausse routes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____
Réflexe massétérin vif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____
Hyperémotivité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____

Code du centre	N° d'inclusion du patient	Initiales du patient
_____	_____	_____
	1ère lettre du nom	1ère lettre du prénom

Signes pyramidaux :

ROT

Membres sup. (0) Normaux (1) Vifs (2) diffusés (3) Vifs et diffusés (4) Abolis (9) Inc.
Membres inf. (0) Normaux (1) Vifs (2) diffusés (3) Vifs et diffusés (4) Abolis (9) Inc.

Babinski droit (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Babinski gauche

Hoffmann droit

Hoffmann gauche

Spasticité membre sup droit

Spasticité membre sup gauche

Spasticité membre inf droit

Spasticité membre inf gauche

Réflexe palmo-mentonnier droit

Réflexe palmo-mentonnier gauche

Réflexe poicho -mentonnier droit

Réflexe poicho -mentonnier gauche

Démence

Fronto-temporale (1) Oui (0) Non (9) Inconnu Si Oui, date de début

Autre

Si (1) oui, précision

MMS

BREF

Troubles sensitifs

Membres supérieurs droit (0) Non (1) Objectifs (2) Subjectifs (9) Inconnu

Membres supérieurs gauche

Membres inférieurs droit

Membres inférieurs gauche

Syndrome cérébelleux

Si (1) oui, type (1) Statique (2) Cinétique (3) Stato-Cinétique (9) Inconnu

Code du centre	N° d'inclusion du patient	Initiales du patient	
__	_____	__	__
		1ère lettre du nom	1ère lettre du prénom

SCORE ALS **FAIT** **NON FAIT**

<p>1 Parole <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>4 – normale 3 – perturbations détectables 2 – intelligible avec répétition 1 – utilise occasionnellement une communication non verbale 0 – perte de la parole</p> <p>2 Salivation <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>4 – normale 3 – hypersialorrhée discrète avec bavage nocturne 2 – hypersialorrhée modérée mais permanente 1 – hypersialorrhée gênante 0 – bavage continu nécessitant l'utilisation d'un mouchoir</p> <p>3 Déglutition <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>4 – alimentation normale 3 – quelques fausses routes 2 – consistance des aliments modifiée 1 – suppléments alimentaires 0 – alimentation parentérale exclusive</p> <p>4 Écriture <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>4 – normale 3 – lente et imprécise mais compréhensible 2 – tous les mots ne sont pas compréhensibles 1 – tient un stylo mais incapable d'écrire 0 – incapable de tenir un stylo</p> <p>5 Hygiène <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>4 – normale 3 – autonome mais avec efficacité diminuée 2 – assistance occasionnelle ou substitution 1 – assistance d'une tierce personne requise 0 – assistance permanente totale</p> <p>6a Préparation des aliments <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>4 – normale 3 – lente et maladroite mais seul 2 – aide occasionnelle pour couper les aliments 1 – les aliments sont préparés mais mange seul 0 – doit être nourri</p> <p>6b En cas de gastrostomie <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>4 – utilisation normalement autonome 3 – maladroit mais toutes les manipulations sont effectuées seul 2 – aide nécessaire pour la mise en place 1 – fourni une aide minime aux soignants 0 – doit être nourri</p>	<p>7 Mobilisation au lit <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>4 – normale 3 – lent et maladroit mais autonome 2 – ajuste les draps avec difficulté 1 – peut bouger mais pas se retourner dans le lit 0 – dépendant</p> <p>8 Marche <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>4 – normale 3 – difficultés de déambulation 2 – marche avec assistance 1 – mouvements sans déambulation 0 – pas de mouvement des jambes</p> <p>9 Montée d'escaliers <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>4 – normale 3 – lente 2 – fatigue 1 – aide nécessaire 0 – impossible</p> <p>10 Dyspnée <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>4 – absente 3 – à la marche 2 – dans une ou plus des situations suivantes : repas, toilette, habillage 1 – au repos, difficultés respiratoires en position assise ou allongée 0 – difficulté importante, envisage l'utilisation d'un appareil de ventilation mécanique</p> <p>11 Orthopnée <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>4 – absente 3 – quelques difficultés pour dormir la nuit en raison d'un souffle court, n'utilise habituellement pas plus de 2 oreillers 2 – besoin de plus de 2 oreillers pour dormir 1 – ne peut dormir qu'assis 0 – ne peut pas dormir</p> <p>12 Insuffisance respiratoire <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>4 – absente 3 – utilisation intermittente d'une assistance ventilatoire 2 – utilisation continue d'une VNI la nuit 1 – utilisation continue d'une VNI jour et nuit 0 – ventilation mécanique invasive par intubation ou trachéotomie</p>
---	---

Code du centre	N° d'inclusion du patient	Initiales du patient	
__	_____	__	__
		1ère lettre du nom	1ère lettre du prénom

Signes parkinsoniens (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si présence de signes parkinsoniens compléter les informations suivantes sinon passer à la page suivante

Amimie	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Akinésie globale	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Bradykinésie distale	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Bradykinésie axiale	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Rigidité	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si Oui, localisation	<input type="checkbox"/> (1) Unilatéral <input type="checkbox"/> (2) Bilatéral <input type="checkbox"/> (3) Axial <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Prédominance axiale de la rigidité	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Tremblement de repos (4-6 Hz)	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si Oui, localisation	<input type="checkbox"/> (1) Unilatéral <input type="checkbox"/> (2) Bilatéral <input type="checkbox"/> (3) Axial <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Tremblement postural	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Tremblement intentionnel	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Symétrie des signes parkinsoniens	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Posture	<input type="checkbox"/> (0) Normale <input type="checkbox"/> (1) « Erect » <input type="checkbox"/> (2) Penché en avant <input type="checkbox"/> (8) NA <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Marche	<input type="checkbox"/> (0) Normale <input type="checkbox"/> (1) Ralentie <input type="checkbox"/> (2) Petits pas <input type="checkbox"/> (3) Instable <input type="checkbox"/> (8) NA <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Instabilité posturale	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (8) Non Applicable <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Chutes	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (8) Non Applicable <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si Oui, date de début (mm/aaaa)	____/____/____
Fréquence actuelle	____
(1) quotidienne	
(2) hebdomadaire	
(3) mensuelle	
(4) moins d'1 fois / mois	
(5) Inconnu	
Perte de la marche	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Micrographie	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (8) Non Applicable <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Dysautonomie:	
Hypotension orthostatique symptomatique	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Recherche d'hypotension orthostatique (Chute tensionnelle >30 mmHg TAS/ 15 mmHg TAD)	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Poliakurie	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Mictions impérieuses	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Incontinence urinaire	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Impuissance	<input type="checkbox"/> (1) Oui <input type="checkbox"/> (0) Non <input type="checkbox"/> (8) Non Applicable <input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Oculomotricité	<input type="checkbox"/> (0) Normale <input type="checkbox"/> (1) Anormale <input type="checkbox"/> (9) Non faite
Si (1) anormale, ophtalmoplogie	<input type="checkbox"/> (1) complète <input type="checkbox"/> (2) incomplète <input type="checkbox"/> (9) Inconnu

Code du centre _ _ _	N° d'inclusion du patient _ _ _ _ _	Initiales du patient 1ère lettre du nom 1ère lettre du prénom
-------------------------	--	---

EXPLORATIONS RESPIRATOIRES

CVF (1) Fait (0) Non fait
 Date _ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _
 brut _ _ _ _ _
 % de la théorique _ _ _ _ _

GDS (1) Fait (0) Non fait
 Date _ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _
 pH _ _ . _ _
 pO2 _ _ _ _ _ (kpa) Valeur en mmhg :
 pCO2 _ _ _ _ _ (kpa) Valeur en mmhg :

Oxymétrie nocturne (1) Fait (0) Non fait
 Date _ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _
 SaO2 moyenne _ _ _ _ _ (%)
 Temps passé sous 90 % _ _ _ _ _ (min)

Code du centre _ _ _	N° d'inclusion du patient _ _ _ _ _	Initiales du patient 1ère lettre du nom 1ère lettre du prénom
-------------------------	--	---

ETAT NUTRITIONNEL

Dernier poids _ _ _ _ _ (en kg) Date _ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _

Etat nutritionnel du patient _
 (0) Non défini
 (1) Dénutri léger
 (2) Dénutri modéré
 (3) Dénutri sévère
 (9) Inconnu

Albuminémie _ _ _ _ . _ _ (g/L)
CRP _ _ _ _ . _ _ (mg/L)
Pré-albuminémie _ _ _ _ . _ _ (g/L)

Code du centre	N° d'inclusion du patient	Initiales du patient
_____	_____	_____
	1ère lettre du nom	1ère lettre du prénom

PRISE EN CHARGETraitement médicamenteux

Riluzole (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si (1) Oui, Date de début _____ / _____ / _____

En cours (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si (0) Non, Date de fin _____ / _____ / _____

Raison de l'arrêt

Toco 500 (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Autre TTT vitaminique (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si (1) Oui, précisions

Traitement symptomatique

Douleur (0) Aucun (1) Pailier 1 (2) Pailier 2 (3) Morphinique (9) Inconnu

Spasticité Lioresal (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Autre (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si Autre, précision

Hypersalivation Scopoderme (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Autre (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si Autre, précision

Digestif Constipation (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Autre (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si Autre, précision

Respiratoire

Ventilation (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si (1) Oui, date de mise en place _____ / _____ / _____

type de ventilation (1) invasive (0) Non invasive (9) Inconnu

Oxygénothérapie (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si (1) Oui, date de mise en place _____ / _____ / _____

Code du centre	N° d'inclusion du patient	Initiales du patient
_____	_____	_____
	1ère lettre du nom	1ère lettre du prénom

Nutritionnel

Alimentation per OS (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Type d'alimentation (1) Normale (2) Mixée

Compléments alimentaires oraux _____ / _____ / _____

Nutrition entérale _____ / _____ / _____

Gastrostomie _____ / _____ / _____

Sonde naso-gastrique _____ / _____ / _____

Nutrition parentérale _____ / _____ / _____

Type de nutrition parentérale

Autre _____ / _____ / _____

Si Autre, précision :

Orthophonie

_____ / _____ / _____

Kiné

_____ / _____ / _____

Assistante sociale

_____ / _____ / _____

Soins à domicile

_____ / _____ / _____

Type de soins à domicile HAD IDE Libérale

Directives anticipées

_____ / _____ / _____

Accord Trachéotomie _____ / _____ / _____

Appareillage

_____ / _____ / _____

fauteuil roulant électrique _____ / _____ / _____

Domotique _____ / _____ / _____

Interface de communication informatique _____ / _____ / _____

Code du centre _ _	N° d'inclusion du patient _ _ _ _ _ _ _	Initiales du patient 1ère lettre du nom _ _ 1ère lettre du prénom _ _
------------------------	---	--

ECAS FAIT NON FAIT

LANGAGE	Dénomination, compréhension, orthographe	_ _ _	/28
FLUENCE	Lettre M, lettre T	_ _ _	/24
FONCTIONS EXECUTIVES	Enpan inversé, alternance, complètement de phrases, cognition sociale	_ _ _	/48
	EVALUATION SPECIFIQUE SLA	_ _ _	/100
MEMOIRE	Rappel immédiat, score de rétention du rappel différé, reconnaissance	_ _ _	/24
VISUO-SPATIAL	Comptage points, cubes, position de chiffres	_ _ _	/12
	EVALUATIO NON SPECIFIQUE SLA	_ _ _	/36
	SCORE TOTAL ECAS	_ _ _	/136

Code du centre _ _	N° d'inclusion du patient _ _ _ _ _ _ _	Initiales du patient 1ère lettre du nom _ _ 1ère lettre du prénom _ _
------------------------	---	--

VISITE DE SUIVI

SIGNES CLINIQUES

Déficit moteur

Membre supérieur droit	(1) Oui <input type="checkbox"/>	(0) Non <input type="checkbox"/>	(9) Inconnu <input type="checkbox"/>	Si (1) Oui,	
				Proximal	Distal
Membre supérieur gauche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Membre inférieur droit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Membre inférieur gauche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Axial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Amytrophia

Membre supérieur droit	(1) Oui <input type="checkbox"/>	(0) Non <input type="checkbox"/>	(9) Inconnu <input type="checkbox"/>
Membre supérieur gauche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Membre inférieur droit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Membre inférieur gauche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Langue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si Autre, précision

Fasciculations

Membre supérieur droit	(1) Oui <input type="checkbox"/>	(0) Non <input type="checkbox"/>	(9) Inconnu <input type="checkbox"/>
Membre supérieur gauche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Membre inférieur droit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Membre inférieur gauche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Langue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si Autre, précision

Signes bulbaire/pseudo-bulbaires

Dysphonie	(1) Oui <input type="checkbox"/>	(0) Non <input type="checkbox"/>	(9) Inconnu <input type="checkbox"/>
Dysarthrie/Anarthrie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dysphagie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fausses routes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Réflexe massétérin vif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hyperémotivité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Code du centre _ _	N° d'inclusion du patient _ _ _ _ _ _ _	Initiales du patient _ _ 1ère lettre du nom 1ère lettre du prénom
------------------------	---	---

Signes pyramidaux :

- ROT
- Membres sup. (0) Normaux (1) Vifs (2) diffusés (3) Vifs et diffusés (4) Abolis (9) Inc.
- Membres inf. (0) Normaux (1) Vifs (2) diffusés (3) Vifs et diffusés (4) Abolis (9) Inc.
- Babinski droit (0) Non (9) Inconnu
- Babinski gauche
- Hoffmann droit
- Hoffmann gauche
- Spasticité membre sup droit
- Spasticité membre sup gauche
- Spasticité membre inf droit
- Spasticité membre inf gauche
- Réflexe palmo-mentonnier droit
- Réflexe palmo-mentonnier gauche
- Réflexe policho -mentonnier droit
- Réflexe policho -mentonnier gauche

Démence

- Fronto-temporale (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Autre

Si (1) oui, précision :

MMS |_|_|/|_|_|/|_|_|

BREF |_|_|/|_|_|/|_|_|

Troubles sensitifs

- Membres supérieurs droit (0) Non (1) Objectifs (2) Subjectifs (9) Inconnu
- Membres supérieurs gauche
- Membres inférieurs droit
- Membres inférieurs gauche

Syndrome cérébelleux

- Si (1) oui, type (1) Oui (0) Non (9) Inconnu
- (1) Statique (2) Cinétique (3) Stato-Cinétique (9) Inconnu

Code du centre _ _	N° d'inclusion du patient _ _ _ _ _ _ _	Initiales du patient _ _ 1ère lettre du nom 1ère lettre du prénom
------------------------	---	---

Signes parkinsoniens

- Si présence de signes parkinsoniens compléter les informations suivantes sinon passer à la page suivante
- Amimie (1) Oui (0) Non (9) Inconnu
- Akinésie globale (1) Oui (0) Non (9) Inconnu
- Akinésie distale (1) Oui (0) Non (9) Inconnu
- Bradykinésie axiale (1) Oui (0) Non (9) Inconnu
- Rigidité (1) Oui (0) Non (9) Inconnu
- Si Oui, localisation (1) Unilatéral (2) Bilatéral (3) Axial (9) Inconnu
- Prédominance axiale de la rigidité (1) Oui (0) Non (9) Inconnu
- Tremblement de repos (4-6 Hz) (1) Oui (0) Non (9) Inconnu
- Si Oui, localisation (1) Unilatéral (2) Bilatéral (3) Axial (9) Inconnu
- Tremblement postural (1) Oui (0) Non (9) Inconnu
- Tremblement intentionnel (1) Oui (0) Non (9) Inconnu
- Symétrie des signes parkinsoniens (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Posture (0) Normale (1) « Erect » (2) Penché en avant (8) NA (9) Inconnu

Marche (0) Normale (1) Ralement (2) Petits pas (3) Instable (8) NA (9) Inconnu

Instabilité posturale (1) Oui (0) Non (8) Non Applicable (9) Inconnu

Chutes (1) Oui (0) Non (8) Non Applicable (9) Inconnu

Fréquence actuelle |_|_|

- (6) Multi-quotidienne
- (7) Quotidienne
- (8) Hebdomadaire
- (9) Mensuelle
- (10) Moins d'1 fois / mois
- (10) Inconnu

Perte de la marche (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Micrographie (1) Oui (0) Non (8) Non Applicable (9) Inconnu

Dysautonomie:

Hypotension orthostatique symptomatique (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Recherche d'hypotension orthostatique (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

(Chute tensionnelle >30 mmHg TAS/15 mmHg TAD)

Pollakiurie (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Mictions impérieuses (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Incontinence urinaire (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Impuissance (1) Oui (0) Non (8) Non Applicable (9) Inconnu

Oculomotricité (0) Normale (1) Anormale (9) Non faite

Si (1) anormale, ophtalmoplégie (1) complète (2) incomplète (9) Inconnu

Code du centre _ _	N° d'inclusion du patient _ _ _ _	Initiales du patient 1ère lettre du nom _ _ 1ère lettre du prénom _ _
-----------------------	--------------------------------------	---

EXPLORATIONS RESPIRATOIRES

CVF (1) Fait (0) Non fait
Date _ _ / _ _ / _ _ _ _ _ _
brut _ _ _ _ _ _
% de la théorique _ _ _ _ _ _

GDS (1) Fait (0) Non fait
Date _ _ / _ _ / _ _ _ _ _ _
pH _ _ . _ _
pO2 _ _ _ _ . _ _ _ _ (kpa) Valeur en mmhg :
pCO2 _ _ _ _ . _ _ _ _ (kpa) Valeur en mmhg :

Oxymétrie nocturne (1) Fait (0) Non fait
Date _ _ / _ _ / _ _ _ _ _ _
SaO2 moyenne _ _ _ _ . _ _ (%)
Temps passé sous 90 % _ _ _ _ (min)

Code du centre _ _	N° d'inclusion du patient _ _ _ _	Initiales du patient 1ère lettre du nom _ _ 1ère lettre du prénom _ _
-----------------------	--------------------------------------	---

SCORE ALS **FAIT** **NON FAIT**

<p>1 Parole <input type="checkbox"/> _ _</p> <p>4 – normale 3 – perturbations détectables 2 – intelligible avec répétition 1 – utilise occasionnellement une communication non verbale 0 – perte de la parole</p> <p>2 Salivation <input type="checkbox"/> _ _</p> <p>4 – normale 3 – hypersialorrhée discrète avec bavage nocturne 2 – hypersialorrhée modérée mais permanente 1 – hypersialorrhée gênante 0 – bavage continu nécessitant l'utilisation d'un mouchoir</p> <p>3 Déglutition <input type="checkbox"/> _ _</p> <p>4 – alimentation normale 3 – quelques fausses routes 2 – consistance des aliments modifiée 1 – suppléments alimentaires 0 – alimentation parentérale exclusive</p> <p>4 Écriture <input type="checkbox"/> _ _</p> <p>4 – normale 3 – lente et imprécise mais compréhensible 2 – tous les mots ne sont pas compréhensibles 1 – tient un stylo mais incapable d'écrire 0 – incapable de tenir un stylo</p> <p>5 Hygiène <input type="checkbox"/> _ _</p> <p>4 – normale 3 – autonome mais avec efficacité diminuée 2 – assistance occasionnelle ou substitution 1 – assistance d'une tierce personne requise 0 – assistance permanente totale</p> <p>6a Préparation des aliments <input type="checkbox"/> _ _</p> <p>4 – normale 3 – lente et maladroite mais seul 2 – aide occasionnelle pour couper les aliments 1 – les aliments sont préparés mais mange seul 0 – doit être nourri</p> <p>6b En cas de gastrostomie <input type="checkbox"/> _ _</p> <p>4 – utilisation normalement autonome 3 – maladroit mais toutes les manipulations sont effectuées seul 2 – aide nécessaire pour la mise en place 1 – fourni une aide minime aux soignants 0 – doit être nourri</p>	<p>7 Mobilisation au lit <input type="checkbox"/> _ _</p> <p>4 – normale 3 – lenteur et maladresse mais autonome 2 – ajuste les draps avec difficulté 1 – peut bouger mais pas se retourner dans le lit 0 – dépendant</p> <p>8 Marche <input type="checkbox"/> _ _</p> <p>4 – normale 3 – difficultés de déambulation 2 – marche avec assistance 1 – mouvements sans déambulation 0 – pas de mouvement des jambes</p> <p>9 Montée d'escaliers <input type="checkbox"/> _ _</p> <p>4 – normale 3 – lente 2 – fatigue 1 – aide nécessaire 0 – impossible</p> <p>10 Dyspnée <input type="checkbox"/> _ _</p> <p>4 – absente 3 – à la marche 2 – dans une ou plus des situations suivantes : repas, toilette, habillage 1 – au repos, difficultés respiratoires en position assise ou allongée 0 – difficulté importante, envisage l'utilisation d'un appareil de ventilation mécanique</p> <p>11 Orthopnée <input type="checkbox"/> _ _</p> <p>4 – absente 3 – quelques difficultés pour dormir la nuit en raison d'un souffle court, n'utilise habituellement pas plus de 2 oreillers 2 – besoin de plus de 2 oreillers pour dormir 1 – ne peut dormir qu'assis 0 – ne peut pas dormir</p> <p>12 Insuffisance respiratoire <input type="checkbox"/> _ _</p> <p>4 – absente 3 – utilisation intermittente d'une assistance ventilatoire 2 – utilisation continue d'une VNI la nuit 1 – utilisation continue d'une VNI jour et nuit 0 – ventilation mécanique invasive par intubation ou trachéotomie</p>
--	---

Code du centre _ _ _	N° d'inclusion du patient _ _ _ _ _	Initiales du patient _ _ _ 1ère lettre du nom 1ère lettre du prénom
-------------------------	--	--

ETAT NUTRITIONNEL

Dernier poids _ _ _ _ _ (en kg)

Etat nutritionnel du patient _ _

- (0) Non dénutri
- (1) Dénutri léger
- (2) Dénutri modéré
- (3) Dénutri sévère
- (9) Inconnu

Albuminémie _ _ _ _ _ (g/L)

CRP _ _ _ _ _ (mg/L)

Pré-albuminémie _ _ _ _ _ (g/L)

Code du centre _ _ _	N° d'inclusion du patient _ _ _ _ _	Initiales du patient _ _ _ 1ère lettre du nom 1ère lettre du prénom
-------------------------	--	--

PRISE EN CHARGE

Traitement médicamenteux

Rituzole (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si (1) Oui, Date de début _ _ _ / _ _ _ / _ _ _

En cours (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si (0) Non, Date de fin _ _ _ / _ _ _ / _ _ _

Raison de l'arrêt

Toco 500 (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Autre TTT vitaminiq (1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Si (1) Oui, précisions

Traitement symptomatique

Douleur (0) Aucun (1) Palier 1 (2) Palier 2 (3) Morphinique (9) Inconnu

Spasticité

Lioresal

(1) Oui (0) Non

Autre

(1) Oui (0) Non

Si Autre, précision

Hypersalivation

Scopoderme

(1) Oui (0) Non

Autre

(1) Oui (0) Non

Si Autre, précision

Digestif

Constipation

(1) Oui (0) Non

Autre

(1) Oui (0) Non

Si Autre, précision

Respiratoire

Ventilation

(1) Oui (0) Non (9) Inconnu

type de ventilation

(1) invasive (0) Non invasive (9) Inconnu

Oxygénothérapie

(1) Oui (0) Non (9) Inconnu

Code du centre	N° d'inclusion du patient	Initiales du patient
_____	_____	_____
		1ère lettre du nom
		1ère lettre du prénom

BILAN DE FIN D'ETUDE / ARRET PREMATURE

La feuille « Bilan de fin d'étude e/ou arrêt prématuré » est à renseigner :

- En cas d'arrêt prématuré de l'étude pour le patient.
- A la fin du suivi du patient après la dernière visite.

Le patient a-t-il été suivi pendant la totalité de l'étude : (1) Oui (0) Non
 Si Non, date de la dernière consultation : _____

Arrêt de la recherche le : _____

Cause de l'arrêt prématuré : 1 : Patient décédé
 2 : Déviation du protocole (changement de diagnostic,...)
 3 : Evénement indésirable
 4 : Retrait du consentement
 5 : Patient perdu de vue

Si (5) Patient perdu de vue, date des dernières nouvelles _____

Si (1) Patient décédé
 Date du décès _____

Cause du décès

Sédation programmée (1) Oui (0) Non

Lieu de décès

(1) Domicile

(2) Hôpital

(3) Autre

(9) Inconnu

Si (2) hôpital, passage en réa (1) Oui (0) Non

Si (3) Autre, précision

Commentaires de l'investigateur :

Code du centre	N° d'inclusion du patient	Initiales du patient
_____	_____	_____
		1ère lettre du nom
		1ère lettre du prénom

EVENEMENTS INDESIRABLES

N°	Evénement	Type 1 : non grave 2 : grave attendu 3 : grave inattendu	Relation avec l'étude 1 : non suspectée 2 : peu probable 3 : probable 4 : non évaluable	Date de début	Date de fin ou en cours*	Action entreprise 1 : aucune 2 : traitement symptomatique 3 : hospitalisation 4 : autre (préciser)
1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	____/____/____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	____/____/____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	____/____/____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	____/____/____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	____/____/____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	____/____/____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	____/____/____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	____/____/____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	____/____/____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	____/____/____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	____/____/____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	____/____/____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	____/____/____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	____/____/____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* Cocher la case si l'événement est en cours

Si le type d'événement est «grave inattendu» (code 3), compléter et faxer au promoteur la «fiche de déclaration d'événement indésirable grave».

ANNEXE 3 : SCORES NEUROCOGNITIFS

MMSE

Un score MMSE (Mini Mental State Examination) anormal était défini en fonction de l'âge et du niveau de socio-culturel (NSC) des patients selon les dernières normes émises par le GRECO (Groupe de Réflexion sur les Évaluations Cognitives).

La version consensuelle du GRECO, et largement répandue est utilisée pour notre étude : <http://demencecliv.fr/docs/MMSE.pdf>, et <http://demencecliv.fr/docs/ImpressionsMMSE.pdf>

Les tableaux annexes 2 et 3 suivants présentent les seuils pathologiques utilisés dans notre étude ainsi que les définitions des niveaux socio-culturel selon GRECO

Tableau annexe 2 : Seuil MMSE Pathologique selon GRECO 2008

Seuils pathologiques (5 ^e Percentile)	NSC < 3	NSC de 3 à 5 (Primaire ou CEP)	NSC 6 (≥ BAC ou secondaire)
Age de moins de 80ans	22	23	26
Age de 80 à 84ans	21	22	25
Age de plus de 85ans	20	21	24

Tableau annexe 3 : Définition des niveaux socio-culturels (NSC) selon GRECO 2008

NSC	Nombre d'années d'études	
NSC 1		Illettré
NSC 2	< 5 ans	Sait lire, écrire, compter
NSC 3	5 ans (5-8)	Niveau de fin d'études de premier cycle. Pour les métiers manuels, niveau CAP sans spécialisation
NSC 4	9 ans (9-10)	Niveau de brevet d'études de premier cycle
NSC 5	11-12 ans	Niveau classe terminale (fin de deuxième cycle secondaire) Pour les métiers manuels, niveau ouvrier ou artisan avec responsabilités techniques ou de gestion
NSC 6	12-14 ans	Niveau baccalauréat ou métiers manuels hautement qualifiés
NSC 7	> 14 ans	Niveau diplôme universitaire

BREF

Une BREF (Batterie Rapide d'Efficiency Frontale) anormale se rapportait à un score inférieur à 16 pour des individus scolarisés au moins au collège, inférieur à 15 dans le cas contraire. Selon les normes émises par le GRECO.

La version qui est utilisée est disponible sur le site : <https://demencecliv.fr/docs/la-bref.pdf>

ECAS

La version française 2016 du de l'ECAS (Echelle cognitive et comportementale d'Edimbourg) était utilisée : https://portail-sla.fr/wp-content/uploads/2019/12/ECAS_version-française_2016.pdf.

Les modalités de passation du test sont disponibles sur https://ecas.psy.ed.ac.uk/wp-content/uploads/2017/11/ECAS_consignes_2016.pdf.

Un score ECAS anormal correspondait à un score total inférieur à 105/136, ou un score spécifique SLA inférieur à 77/100, ou à un score non spécifique inférieur à 24/36 [21] conformément aux critères « Strong 2017 » [21].

SCORES		
LANGAGE	Dénomination, compréhension, orthographe	/ 28
FLUENCES	Fluence M, fluence T	/ 24
F° EXECUTIVES	Empan inversé, alternance, complètement de phrases, cognition sociale	/ 48
EVALUATION SPECIFIQUE SLA		/100
MEMOIRE	Rappel immédiat, score de rétention, reconnaissance	/ 24
VISUOSPATIAL	Comptage de points, de cubes, position de chiffres	/ 12
EVALUATION NON SPECIFIQUE SLA		/ 36
SCORE TOTAL ECAS		/ 136

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

NOM ET PRENOM : BRIEND Yoann

SUJET DE LA THÈSE : Caractéristiques et prise en charge de la sclérose latérale amyotrophique dans une cohorte bicentrique aux Antilles Françaises.

THÈSE : MEDECINE

QUALIFICATION : Médecine Spécialisée (Médecine Générale)

ANNÉE : 2023

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2023ANTI0941

MOTS CLEFS : Sclérose latérale amyotrophique ; Guadeloupe ; Martinique ; Antilles françaises ; Maladies neurodégénératives ; Maladies rares ; Maladie de Parkinson ; Prise en charge personnalisée du patient ; Prise en charge de la maladie, Études de cohortes ; Épidémiologie ; Incidence ; Prévalence ; Facteur de risque.

RÉSUMÉ :

La Sclérose Latérale Amyotrophique, est une pathologie peu étudiée aux Antilles Françaises. Une seule étude rétrospective s'est intéressée aux caractéristiques épidémiologiques et cliniques. Il n'y existe pas de données prospectives ou de données de prises en charge à ce jour. Parallèlement, d'autres maladies neurodégénératives (maladie de Parkinson) ont fait l'objet de recherches concernant l'implication de facteurs environnementaux et/ou génétiques spécifiques à ces territoires. L'objectif était d'étudier de manière prospective les données épidémiologiques de la SLA aux Antilles françaises, et de décrire les caractéristiques cliniques, environnementales et de prise en charge des patients.

Étude de cohorte observationnelle descriptive bicentrique prospective ayant inclus tous patients âgés de plus de 18 ans nouvellement diagnostiqués d'une SLA entre le 01/01/2013 et le 31/12/2019 avec une période de suivi de 36 mois. Le critère de jugement principal était le taux d'incidence et de prévalence. Les critères de jugement secondaires portaient sur des critères cliniques, pronostiques, et l'évaluation d'éventuels facteurs de environnementaux.

51 cas incidents de SLA ont été diagnostiqués aux Antilles Françaises. L'incidence était de 0,95/100 000 hab/an, la prévalence de 3,7/100 000 habitants. La population était majoritairement féminine (sex-ratio H/F 0,76), d'origine afro-caribéenne (76,5%), d'un âge médian au diagnostic de 63 ans, avec une médiane de survie de 3,2 ans. La répartition phénotypique comprenait 72% de sous-groupe spinal, 22% de sous-groupe bulbaire et 6% de SLA-Parkinson. La proportion de patients exposés à des toxiques industriels (pesticides ou solvants) était de 50%, 33% aux annonacées, 30% au tabac et à l'alcool. À l'inclusion, 61,5% des patients avaient déjà une indication de VNI, 61% des troubles de la déglutition, 45% une dénutrition dont 77% d'entre eux une dénutrition sévère.

Cette étude prospective bicentrique a permis pour la première fois d'obtenir des données épidémiologiques et cliniques fiables sur la SLA aux Antilles Françaises. Les données de suivi, parfois manquantes, dans un contexte de pathologie rapidement sévère, handicapante et mortelle, nous poussent à accentuer encore nos efforts dans l'harmonisation des pratiques et procédures entre la multitude d'acteurs impliqués. Cette étude a aussi permis de soulever des questions étiopathogéniques aux Antilles, à savoir un possible lien entre pathogènes infectieux, exposition à des toxiques et spécificités génétiques.

JURY : Président :Mme la Professeure LANNUZEL Annie

Juges :Mme la Professeure GANE-TROPLENT Franciane

Juges :Mme la Docteure LALANNE-MISTRICH Marie-Laure

Juges :Mme la Docteure DAVILLE-BLICQ Raphaëlla

Directeur :Mr le Docteur CHAUMONT Hugo