



**HAL**  
open science

# Epidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique : Facteurs de risque, incidence et phénotypes

Bello Hamidou

► **To cite this version:**

Bello Hamidou. Epidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique: Facteurs de risque, incidence et phénotypes. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges, 2015. Français. NNT: 2015LIMO0062 . tel-01227811

**HAL Id: tel-01227811**

**<https://theses.hal.science/tel-01227811v1>**

Submitted on 12 Nov 2015

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

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

# UNIVERSITE DE LIMOGES

ECOLE DOCTORALE N°523 SCIENCES POUR L'ENVIRONNEMENT

FACULTE DE MEDECINE

UMR Inserm 1094 Neuroépidémiologie Tropicale

Institut d'Épidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale

Thèse

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Discipline / Spécialité: Santé Publique / Épidémiologie

présentée et soutenue par

Bello HAMIDOU

le 28 / 09 / 2015

**ÉPIDEMIOLOGIE DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE :**

Facteurs de risque, incidence et Phénotypes

Thèse codirigée par: Pr Philippe COURATIER et Dr Benoit MARIN

## **JURY :**

### **Rapporteurs**

Mme Annie LANNUZEL, Professeur de Neurologie (PU-PH), CHU de Pointe-à-Pitre ; BP 465 - 97159 Pointe-à-Pitre cedex

M. Philippe CORCIA, Professeur de Neurologie (PU-PH), CHU de Tours ; Centre expert pour la SLA et les maladies du motoneurone, CHU Tours, 2 Boulevard TONNELLE, 37044 Tours CEDEX1

### **Examineurs**

Mme Federica PISA, Professeur d'Épidémiologie, Department of Medical and Biological Sciences, University of Udine, Italy ; Institute of Hygiene and Clinical Epidemiology, University Hospital of Udine, via Colugna 40, 33100 Udine, Italy

M. Pierre Marie PREUX, Professeur d'Épidémiologie (PU-PH), Faculté de Médecine, CHU de Limoges ; Institut d'Épidémiologie Tropicale ; 2 rue du Dr Marcland ; 87025 Limoges

### **Directeurs**

M. Philippe COURATIER, Professeur de Neurologie (PU-PH), Faculté de Médecine, CHU de Limoges ; Service de Neurologie, CHU Limoges, 2 rue Martin Luther King 87042 Limoges

M. Benoît MARIN, MCU-PH d'Épidémiologie, Faculté de Médecine, CHU de Limoges ; Institut d'Épidémiologie Tropicale ; 2 rue du Dr Marcland ; 87025 Limoges

*Dédicace*

*Pour*

*Toi, ma mère bien aimée.*

*Toi, cher père qui n'est plus de ce monde depuis le vendredi 08 août 1980.*

*Toi, mon adorable femme et complice bien aimée.*

*Vous, mes très chers enfants, ce travail est aussi le vôtre. J'espère que vous feriez nettement  
mieux que votre mère et votre père.*

*Vous, mes biens aimés beaux-parents.*

*Vous, mes oncles et tantes*

*Vous, mes frères et sœurs, cousins, cousines, beaux-frères et belles sœurs.*

# Remerciement

Je remercie Dieu pour tous ses bienfaits sans limite sur moi.

J'adresse mes chaleureux remerciements à mes directeurs de thèse. Je vous dis sincèrement que je suis le plus chanceux des doctorants pour vous avoir comme directeurs de thèse:

- Au Professeur Philippe COURATIER pour avoir encadré ce travail et m'avoir soutenu tout au long de la thèse. Merci pour vos remarques très pertinentes. J'espère que beaucoup d'autres étudiants auront la chance de travailler avec vous. Très simple, très synthétique. Merci à vous, du fond de mon cœur, mon très cher professeur.
- Au Docteur Benoit MARIN pour avoir co-encadré ce travail de thèse. Merci pour vos conseils scientifiques très pertinents. J'ai toujours aimé la rigueur scientifique, et vous m'avez davantage fait aimer cette rigueur. L'étudiant que je suis vous dit que vous êtes un vrai scientifique. Très méthodique. Je vous remercie du fond du cœur.

Je tiens aussi à remercier :

- Le Professeur Pierre-Marie Preux, directeur de l'Institut de Neurologie Tropicale. Que serions-nous (les doctorants) sans vous ? Plus largement, que serait l'institut sans vous ? Je veux vous témoigner par ces quelques mots que je n'ai pas rencontré un seul doctorant qui n'est pas satisfait de vos faits et gestes.  
Vous, qui voyez toujours ce que les autres n'arrivent pas à voir. Cher professeur, comment se priver de votre coaching et de votre expérience ? En tout cas, je ne le ferai pas et ne souhaite aucunement le faire. Je sais que vous êtes chargés, mais c'est capital pour nous (les étudiants). Merci à vous, cher Professeur. Que ce travail soit le gage de ma très profonde reconnaissance.
- Le Professeur Gilles DREFFUS : Pourrais-je oublier le Professeur Gilles D. ? Non! C'est celui dont la simplicité et sa façon de dispenser ses cours m'ont profondément marqué, et m'ont donné plus d'envie et de courage à m'enraciner davantage dans mon petit bout de chemin. Sans le savoir, vous avez étendu votre influence sur ma personne. Merci à vous, cher Professeur.
- Le Professeur Michel DUMAS : « Qui passera dans cet institut et oublier le maître de mes maîtres ? » Je cite, le Professeur Michel Dumas. Un grand merci à vous de nous avoir ouvert cette porte à tous. Vous nous avez vraiment montré que l'expérience fait

réellement la différence et que la persévérance finit toujours par être récompensée.  
Merci à vous, cher Professeur.

Je tiens également à remercier les membres du jury :

- Le Professeur Annie LANNUZEL et le Professeur Philippe CORCIA pour avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse.
- Le Professeur Federica PISA pour avoir accepté d'être examinatrice de ma thèse.
- Soyez, ici, tous assurés de ma reconnaissance la plus sincère.

Je remercie aussi :

- Notre chère Dr Sophie PILLERON qui a accepté très gentilement de lire ce manuscrit. Je te suis sincèrement très reconnaissant.
- Farid, pour son soutien moral et son aide. Merci Farid.
- Le Professeur Marie Laure DARDE, recevez mes sincères considérations.
- Le Dr Aurelien MERCIER, recevez mes considérations les plus sincères distinguées.
- Le Dr Philippe VIGNOLES, merci pour vos encouragements.
- Le Dr Bertrand COURTIUUX, recevez mes sincères considérations.
- Elisabeth, celle qui m'a, en partie, aidé à trouver certains articles. Merci beaucoup.
- François DALMAY, chacun de passages dans la salle des étudiants, nous permet de « revivre ». Très sincèrement, je vous remercie et vous suis très reconnaissant.
- Marie NICOL, merci pour tout, sache que même si je remplis une page, je ne te remercierai pas assez!
- Pascale, et Charlotte très gentilles et très efficaces. Merci à vous deux.
- Mes chers collègues : Gbedécon (n'oublions pas les articles), Aurélie, Yessito, Harielle, Benjamin, Jeoffray (le patron), Paola, Julien, Émilie (des plantes), Émilie (parasitologie), Tic, Patcharie, Karim, Mandy, Happy, Brice, Hubert, Euloge, Gilles, Jeremy, pour leur gentillesse, leur bonne humeur et leur aide. J'aurai bien aimé écrire une phrase pour chacun (e), mais la liste est longue.
- À ma famille, particulièrement à ma très chère épouse.
- Tous ceux que j'aurais involontairement oubliés. Veuillez m'en excuser.
- Un grand merci à tous les neurologues qui ont accepté de participer au projet TROPALS, bien que cette partie n'ait pas pu être incluse dans cette thèse : Pr Atthanase Millogo, Pr. Mouhamadou Diagana, Imen Kacem, Pr MeriemTazir...

- Merci à tous les membres de l'institut sans exception aucune.
- Un grand merci aussi au conseil régional limousin et à l'INSERM qui ont financé cette thèse (2012-2015).
- Merci à l'École Doctorale Sciences pour l'Environnement de l'Université de Limoges, pour nous avoir créé les conditions favorables à la réalisation de cette thèse.

# Sommaire

|  |           |
|--|-----------|
| Abréviations .....   | 7         |
| <b>I- Contexte.....</b>  | <b>8</b>  |
| 1- Introduction .....  | 8         |
| 2- Caractéristiques cliniques et diagnostiques.....  | 13        |
| 3- Phénotypes .....  | 27        |
| 4- Pathogénèse.....  | 32        |
| 5- Traitement .....  | 36        |
| 6- Épidémiologie .....   | 41        |
| <b>II- Objectifs de la thèse .....</b>   | <b>69</b> |
| <b>III- Travaux réalisés.....</b>  | <b>70</b> |
| Etude 1 : Épidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) en population générale - le registre français de la SLA en Limousin (registre FRALim)..... | 70        |
| Étude 2: Caractéristiques cliniques des patients atteints de SLA, diagnostiqués dans 11 centres SLA français en 2012.....                                      | 75        |
| Etude 3: Evaluation du lien entre la sclérose latérale amyotrophique et l'activité physique / sport – une revue de littérature .....                           | 79        |
| <b>IV- Discussion générale.....</b>  | <b>84</b> |
| Synthèses des principaux résultats : .....   | 84        |
| IV.1 Exhaustivité et représentativité de nos échantillons d'étude .....  | 85        |
| IV.2 Comparaison des caractéristiques des patients (entre études et par rapport à la littérature).....   | 88        |
| IV.3 Qualité des données analysées .....   | 90        |
| IV.4 Intérêt clinique des conclusions de l'étude phénotypique .....  | 92        |

|  |            |
|--|------------|
| IV.5 Relation entre la sclérose latérale amyotrophique et l'activité physique / sport..... | 93         |
| <b>Perspectives générales.....</b>   | <b>98</b>  |
| <b>Conclusion générale .....</b>   | <b>101</b> |
| <b>Bibliographie.....</b>  | <b>103</b> |
| <b>Annexes .....</b>   | <b>147</b> |
| Annexe 1. Productions scientifiques .....  | 147        |
| Annexe 2 .....   | 150        |
| <b>Table des matières .....</b>  | <b>151</b> |
| <b>Table des illustrations .....</b>   | <b>156</b> |
| <b>Table des tableaux.....</b>   | <b>157</b> |



## Abréviations

|                 |  |
|-----------------|--|
| AMPA :          | $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-Méthyl-4-isoxazolePropionic Acide                        |
| ANG :           | Angiogenin   |
| CAH :           | Critères d' Airlie House   |
| CEE :           | Critères d'El Escorial   |
| Cu / Zn :       | copper-zinc  |
| C9orf72 :       | Chromosome 9 open reading frame 72 (phase ouverte de lecture 72 sur le chromosome 9) |
| DLFT :          | Dégénérescence Lobaire FrontoTemporale   |
| ENMG :          | ElectroNeuroMyoGraphie   |
| ECR :           | Essais cliniques randomisés  |
| IC :            | Intervalle de confiance  |
| IRM :           | Imagerie par résonance magnétique  |
| L-BMAA :        | $\beta$ -N-MethylAmino-L-Alanine   |
| MN :            | MotoNeurone  |
| MNC :           | Motoneurone Central  |
| MNP :           | Motoneurone Périphérique   |
| NMDA :          | N-méthyl-D-aspartate   |
| FAS:            | Flail arm syndrome   |
| FDA:            | U.S. Food and Drug Administration  |
| FLS :           | Flail leg syndrome   |
| FUS :           | Fused in Sarcoma   |
| HFE:            | High Iron Fe (de l'anglais High et du symbole de l'élément fer: Fe)                  |
| OPTN :          | Optineurin   |
| ORL :           | Oto-Rhino-Laryngologie   |
| SLA :           | Sclérose Latérale Amyotrophique  |
| SLAf :          | Sclérose Latérale Amyotrophique familiale  |
| SLAs :          | Sclérose Latérale Amyotrophique sporadique   |
| SNC :           | Système Nerveux Central  |
| SOD1 :          | SuperOxyde Dismutase 1   |
| TARDBP TDP-43 : | Transactive response DNA binding protein 43 kDa                                      |
| VIH-1 :         | Virus de l'immunodéficience humaine  |
| VNI :           | Ventilation NonInvasive  |

# I- Contexte

## 1- Introduction

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou maladie de Charcot, également connue sous le nom de maladie de Lou Gehrig, est une maladie neurodégénérative. Elle est la plus fréquente des maladies du motoneurone. Elle est caractérisée cliniquement par l'association à des degrés divers d'une paralysie progressive des muscles à innervation spinale et bulbaire, secondaire à une perte sélective et progressive des motoneurons centraux (MNC) et périphériques (MNP) (Swash, 2000; Weydt and Möller, 2005) dans le système nerveux central et la corne antérieure de la moelle épinière (Wijesekera and Leigh, 2009).

Toutefois, la présentation clinique est très hétérogène en fonction de la prédominance du type de neurone atteint, de la répartition topographique de l'atteinte, du mode évolutif et des signes associés. L'électromyographie, la biopsie musculaire, et l'estimation du nombre d'unités motrices, sont utiles pour évaluer le degré d'atteinte des MNP. Concernant les MNC, aucune technique radiologique et/ou électrophysiologique n'est utilisée en routine pour évaluer leur atteinte (Cudkowicz et al., 2004).

Divers processus physiopathologiques semblent contribuer à la dégénérescence des motoneurons, à savoir : des anomalies mitochondriales, une accumulation d'agrégats intracellulaires, une augmentation des radicaux libres, des défauts du transport axonal, l'excitotoxicité du glutamate et la pathologie des cellules gliales (Rothstein, 2009). La principale conséquence clinique liée à la dégénérescence des motoneurons est une faiblesse progressive des muscles et, au stade final de la maladie, une insuffisance respiratoire entraînant la mort dans un délai de 3 à 5 ans après le début des symptômes (Al-Chalabi and Hardiman, 2013; McGuire et al., 1996, Pastula et al., 2010) et d'environ 2 ans à partir du diagnostic (Mazzini et al., 2008). Elle constitue une cause importante de handicap sévère acquis non traumatique.

L'incidence de la SLA en Europe a été estimée à 2,16 pour 100 000 personnes année (PA) (Logroschino et al., 2010). Des études européennes et américaines ont rapporté des incidences similaires, allant de 1,5 à 2,5 cas pour 100 000 PA (Beghi et al., 2007; Forbes et al., 2007; Logroschino et al., 2005; McGuire et al., 1996; Piemonte and Valle d'Aosta Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis (PARALS), 2001). Le taux d'incidence est plus élevé chez les

hommes (3,0 pour 100 000 PA) que chez les femmes (2,4 pour 100 000 PA) (Logroscino et al., 2010).

Il reste difficile de savoir si dans les dernières décennies, il y a eu une réelle augmentation de la fréquence de la SLA ou une si cette variation n'est pas en fait liée à une modification des caractéristiques démographiques des populations étudiées, car les études de mortalité démontrent entre 1969 et 1998 une augmentation de 1.25 à 2.54 pour 100 000 personnes (Noonan et al., 2005; Sejvar et al., 2005; Seljeseth et al., 2000), alors que les études d'incidence rapportent une stabilité relative (Forbes et al., 2007).

L'âge moyen de l'apparition de la maladie se situe autour de 60 ans (Chiò et al., 2002; Pugliatti et al., 2013) et le plus souvent, la maladie se manifeste sporadiquement (SLAs) avec une étiologie indéterminée (Beghi et al., 2006), tandis que près de 5 à 10 % des patients ont une histoire familiale antérieure de maladie du motoneurone et/ou de démence fronto-temporale (Byrne et al., 2011b). Un nombre croissant de gènes ont été identifiés au cours des 20 dernières années, qui expliquent près de 70% des formes familiales (SLAf) alors qu'un pourcentage non négligeable de mutations sont décrites également chez les cas sporadiques : 7% de mutations C9ORF72 en Irlande ou 12% de mutations SOD1 en Italie) (Andersen and Al-Chalabi, 2011; Byrne et al., 2011b). Bien que la distinction entre SLAf et SLAs soit largement acceptée, plusieurs études suggèrent qu'elle est en fait artificielle (Al-Chalabi and Lewis, 2011; Talbot, 2011). En dehors des formes clairement autosomiques dominantes, la définition de SLAf n'est pas clairement établie, et des critères ont été récemment proposés qui intègrent les antécédents familiaux de maladies dégénératives mais aussi psychiatriques, voire rhumatologiques (maladie de Paget) et l'analyse de la transmission du trait génétique (Byrne et al., 2011a). Dans les formes sporadiques, plusieurs gènes de susceptibilité ont été identifiés mais leur rôle pathogène reste mal compris (Schymick et al., 2007).

Des études épidémiologiques indiquent que la SLA résulte probablement de l'interaction entre une susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux. Plusieurs facteurs de risque de la SLA ont été identifiés. La population caucasienne, les hommes, les personnes âgées de plus de 60 ans, et les antécédents familiaux de SLA sont des facteurs de risque clairement démontrés (Mitsumoto et al., 1998). L'exposition à certains agents infectieux, l'activité physique, les antécédents de traumatisme secondaire à une activité physique restent à ce jour des facteurs de risque possibles (Beghi et al., 2010; Fang et al., 2011; Kazushi

Okamoto et al., 2009; K. Okamoto et al., 2009; Piazza et al., 2004; Wang et al., 2011; Woolsey, 2008).

Aucun traitement curatif n'a été identifié à ce jour. Le riluzole est le seul médicament pour lequel la Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché le 10 juin 1996 (EMA, 2007). Le riluzole est capable de ralentir la progression de la SLA, mais toutefois, il n'augmenterait que très peu la durée de survie (Carlesi et al., 2011). Une dose quotidienne de 100 mg de riluzole prolonge la survie moyenne de quelques mois (Miller et al., 2012).

Le diagnostic repose sur les données cliniques et électroneuromyographiques. Les données d'imagerie sont utiles pour exclure les principaux diagnostics différentiels (myélopathie cervicarthrosique, neuropathie motrice multifocale, et maladie de Kennedy). Les critères d'El Escorial (CEE), basés sur les degrés d'association d'atteinte clinique des MNP et des MNC dans différents territoires permettent d'attribuer à chaque patient un degré de certitude diagnostique plus ou moins grand, variant de SLA suspectée, possible, probable, à certaine (Brooks et al., 2000; Mitsumoto et al., 1998). Ces critères sont utilisés surtout à des fins de recherche et ont été révisés en 1997 à Airlie House (Critères de Airlie House (CAH)).

La SLA est caractérisée par une hétérogénéité phénotypique qui est probablement sous tendue par des mécanismes physiopathologiques différents mais avec une voie finale commune conduisant à la mort des motoneurones (Kato et al., 2003). Les trois principales descriptions cliniques faites par Aran, Charcot, Duchenne, et d'autres auteurs au 19<sup>ème</sup> siècle étaient : la paralysie bulbaire progressive, la SLA classique débutant au niveau des membres, et une forme atteignant spécifiquement le MNP appelée atrophie musculaire progressive (AMP) (del Aguila et al., 2003; Logroscino et al., 2008; Visser et al., 2008). Cependant, ces trois catégories phénotypiques ne rendent pas compte pleinement du spectre de l'hétérogénéité clinique de la SLA. Ainsi, à ce jour, huit phénotypes cliniques distinctifs peuvent être décrits : la SLA classique à début spinal, la SLA à début bulbaire, les formes focalisées aux membres *flail arm, flail leg*, les formes spastiques pyramidales, les rares formes à début respiratoire, les formes pures d'atteinte du motoneurone périphérique (PMNP) et les formes pures d'atteinte du MNC (Gordon et al., 2009; Pringle et al., 1992; Sabatelli et al., 2009; Shoesmith et al., 2007; Tartaglia et al., 2007; Visser J et al., 2007; Wijesekera et al., 2009).

Les études qui colligent les données descriptives permettant une classification phénotypique représentent une base indispensable pour les études d'analyse génétique (Logroscino et al.,

2008). De plus, cette catégorisation phénotypique sera utile pour rechercher des associations spécifiques avec certains facteurs de risque environnementaux et habitudes de vie et d'évaluer dans ces différences formes les facteurs pronostiques et de survie.

Notre travail de thèse en épidémiologie s'est focalisé d'une part à l'étude de l'incidence de la SLA en France et plus particulièrement dans la région du Limousin et d'autre part à l'étude des caractéristiques phénotypiques des patients issus de plusieurs centres SLA français. Dans ce travail de thèse, nous nous sommes également intéressés au lien qui pourrait exister entre la survenue de la SLA et la pratique d'activités physiques qui a été considéré dans plusieurs travaux de la littérature comme un facteur de risque de la SLA.

Ce travail comporte trois travaux publiés, sous presse ou en cours de finalisation.

Travail 1 : Dans le cadre de l'étude de l'incidence de la SLA, le travail de recherche a été focalisé sur la description de l'incidence de la SLA en Limousin sur une période 12 années (2000–2011) (**Marin et al. 2014**).

Travail 2 : Dans le cadre de l'étude des phénotypes des patients français atteints de SLA, nous avons décrit le phénotype et les caractéristiques des patients atteints de SLA issus de 11 centres SLA français (**Hamidou et al.**).

Travail 3 : Le troisième travail est une revue de littérature ayant examiné la qualité méthodologique des études épidémiologiques sur la relation entre la pratique d'activités physiques et la survenue de la SLA (**Hamidou et al. 2014**).

Nous avons été le principal contributeur de deux de ces trois travaux :

- **Article 2** : Phénotype des patients français atteints de la SLA (11 centres français), pour lequel, en lien avec nos directeurs, nous avons formulé nos objectifs, réalisé l'extraction des données de la base de données cleanweb, réalisé le data management et la correction des données (en lien étroit avec l'attachée de recherche clinique du centre SLA), élaboré le plan d'analyse statistique, réalisé les analyses, l'interprétation des résultats et les opérations de valorisation.

- **Article 3** : Revue de littérature de l'étude sur la relation entre survenue de la SLA et activités physique : pour laquelle, en lien avec nos directeurs de thèse nous avons formulé nos

objectifs, réalisé la revue de littérature, l'analyse des articles, l'interprétation des résultats et les opérations de valorisation.

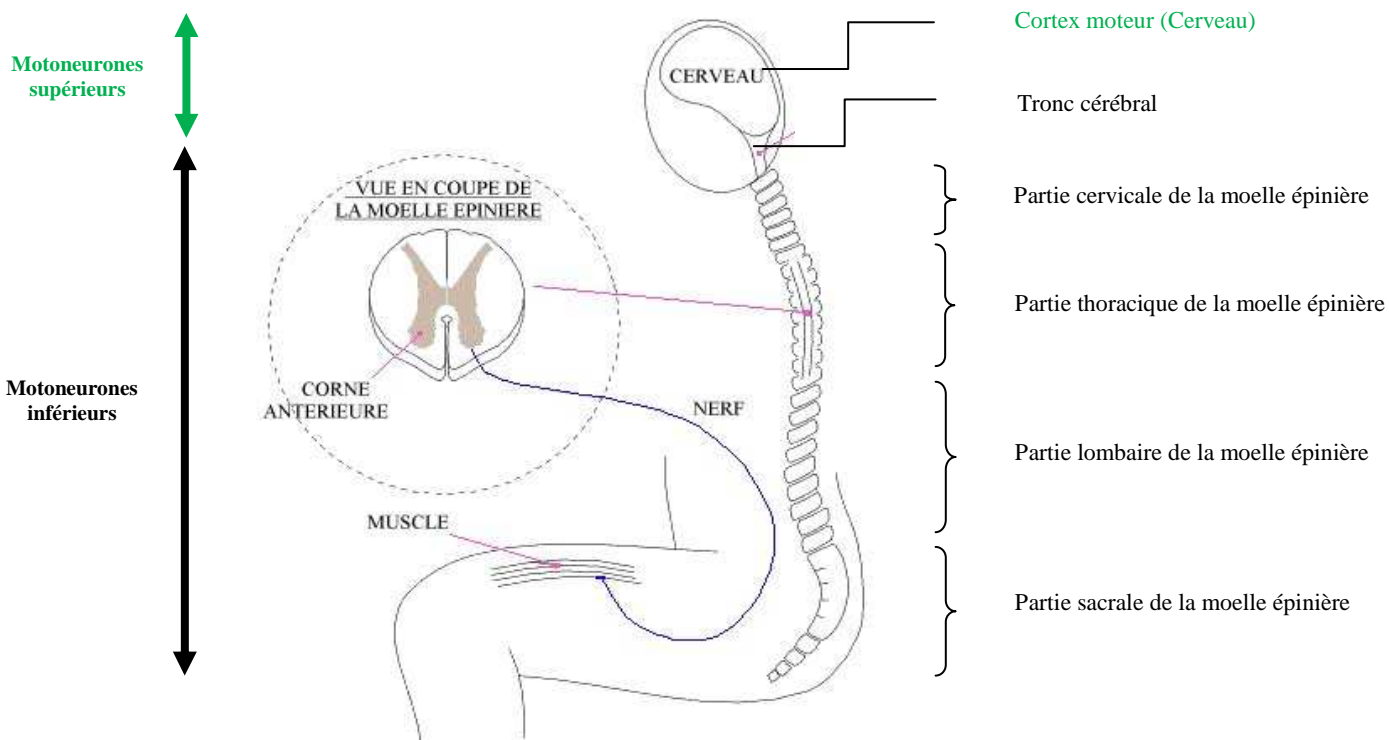
Concernant l'article 1 : incidence de la SLA en Limousin, nous avons contribué à l'analyse statistique des données, la rédaction du manuscrit et la valorisation.

Globalement, nos travaux nous ont permis de contribuer à la description de l'incidence et du phénotype de la SLA en France, mais aussi à étudier la nature réelle du lien entre l'activité physique et la SLA.

## 2- Caractéristiques cliniques et diagnostiques

La SLA est la plus fréquente des maladies du motoneurone chez l'adulte. On décrit d'autres maladies du motoneurone d'évolution plus lente comme la Sclérose Latérale Primitive (SLP) et la maladie de Kennedy. La SLP est caractérisée par une dégénérescence de MNC alors que la maladie Kennedy associe à une atteinte bulbo spinale des troubles sensitifs. La SLA offre la particularité d'associer une atteinte des MNP et des MNC (**Figure I**). Le diagnostic de la SLA repose sur la combinaison de signes cliniques traduisant cette double atteinte des motoneurons centraux, situés dans le cortex moteur et du faisceau cortico-bulbaire et spinal, et des motoneurons dits périphériques, situés dans la corne antérieure de la moelle épinière et du tronc cérébral (**Figure II A**) (Brooks et al., 2000; Mitsumoto et al., 1998; Rowland and Shneider, 2001; Talbot, 2002). La progression des symptômes au cours du temps est retenue comme un critère indispensable (Brooks et al., 2000). On ne sait pas toutefois si la propagation se fait du motoneurone central vers le neurone périphérique ou inversement (**Figure I**).

Les signes cliniques sont marqués par une faiblesse musculaire progressive conduisant à la mort, le plus souvent par insuffisance respiratoire. La médiane de survie varie de quelques mois à des décennies, mais en moyenne elle est de 19 mois à partir du diagnostic et de 30 mois à partir des premiers symptômes (Gordon et al., 2006; Logroscino et al., 2008). La variabilité de la progression rend difficile la prédiction de l'espérance de vie. Certains facteurs pronostiques ont été néanmoins identifiés. Un début de la maladie au niveau des membres, un jeune âge, une meilleure fonction motrice au diagnostic, une capacité respiratoire proche de la normale, l'absence de perte de poids au diagnostic, et un long intervalle entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic, sont associés à une survie plus longue (Gordon et al., 2012).



### Figure I: Présentation des neurones moteurs touchés dans la SLA

La SLA est une maladie neurodégénérative dans laquelle on observe une perte des neurones du cortex moteur appelés motoneurones centraux, et une perte des neurones du tronc cérébral et de la moelle épinière, appelés motoneurones périphériques. On distingue quatre parties de la moelle épinière : cervicale, thoracique, lombaire et sacrée.

Source : <http://www.daneverard.co.uk/dan/jtsma/sma/sma0.html> (après modifications)



## 2.1- Caractéristiques cliniques

### 2.1.1- Signes cliniques classiques de la SLA

La SLA est caractérisée par une faiblesse musculaire progressive. Les signes cliniques dépendent du siège de l'atteinte (**Tableau I**). Les symptômes révélateurs peuvent être bulbaires et ou spinaux cervicaux, thoraciques ou lombaires. L'évolution est très hétérogène entre les progressseurs rapides (patients devenant dépendant de la ventilation en quelques mois après le diagnostic) et les progressseurs lents (avec des patients vivant plus de 10 ans après le diagnostic).

**Tableau I: Manifestations cliniques de la sclérose latérale amyotrophique**

| <b>Systèmes impliqués</b>             | <b>Symptômes et signes</b>  |
|---------------------------------------|---|
| <b><i>Bulbaire</i></b>                | Dysarthrie<br>Dysphagie<br>Hypersialorrhée<br>Atrophie de la langue<br>Fasciculations de la langue  |
| <b><i>Motoneurones supérieurs</i></b> | Hyperéflexie<br>Spasticité<br>Signe de Babinski<br>Signe de Hoffmann<br>Réflexe mentonnier<br>Réflexe naso palpébral<br>Diffusion des réflexes ostéo-tendineux<br>Faiblesse motrice |
| <b><i>Motoneurones inférieurs</i></b> | Faiblesse musculaire<br>Atrophie musculaire<br>Crampes<br>Fasciculations  |

Dans sa forme classique, la SLA débute au niveau des membres, généralement les bras, dans environ deux tiers des cas. Les premiers symptômes sont le plus souvent unilatéraux et focaux. Les premières manifestations comprennent une perte de dextérité de la main ou une faiblesse lors des mouvements d'antépulsion ou d'abduction du bras. Aux membres inférieurs

le déficit le plus commun touche les releveurs du pied responsables d'un steppage. La progression du déficit soit dans le membre controlatéral, soit dans le membre ipsilatéral induit de manière progressive une incapacité motrice conduisant à un handicap (Gordon, 2013).

Les signes neurologiques résultant de l'atteinte des neurones contrôlant l'articulation, la mastication et la déglutition sont communément dénommés « signes bulbaires » (Mitsumoto et al., 1998). Les signes bulbaires proprement dits traduisent l'atteinte des motoneurones périphériques des noyaux du bulbe alors que les signes pseudo-bulbaires désignent l'atteinte des motoneurones centraux les contrôlant (exagération des réflexes nauséeux et masséterins, bâillements fréquents et rire et pleurer spasmodique). Ces deux atteintes peuvent être à l'origine de troubles de déglutition et de dysarthrie. La SLA à début bulbaire est plus fréquente chez les femmes âgées, et présente un pronostic plus péjoratif que les formes spinales (Chiò et al., 2008). Le premier symptôme est souvent une dysarthrie alors que la dysphagie est plus retardée. Il s'associe généralement une hypersialorrhée et une altération de l'état nutritionnel

Les formes axiales sont beaucoup plus rares réalisant un phénotype caractéristique de tête-tombante (dropped-head), qui est associé à une douleur des muscles cervicaux et à un trouble de l'équilibre.

Si l'atteinte respiratoire est habituelle dans l'évolution de la maladie, elle constitue un mode de révélation rare de la SLA (Norris et al., 1993). Les symptômes respiratoires de la SLA sont : la dyspnée à l'effort puis au repos, l'orthopnée et les signes d'hypoventilation alvéolaire nocturne (Lechtzin et al., 2002; Leigh et al., 2003). Ces derniers incluent des réveils nocturnes fréquents, des cauchemars, une asthénie, des céphalées matinales, une diminution de l'appétit et des troubles de la concentration (Bourke et al., 2003; Butz et al., 2003; Lechtzin et al., 2002; Leigh et al., 2003; Lyall et al., 2001)

Les troubles cognitifs dans la SLA ont été décrits par Pierre Marie au 19e siècle (Marie, 1892), mais ont été considérés comme rares jusqu'à récemment. Manifestement, la démence frontotemporale (DFT) survient chez environ 15 % des personnes atteintes de SLA, le plus souvent dans sa forme comportementale. De rares cas d'aphasie primaire ou de démence sémantique ont été décrits. Une atteinte cognitive modérée est retrouvée chez près de 50 % des patients sur les tests neuropsychologiques évaluant les fonctions exécutives et ou le langage (Gordon et al., 2011; Lomen-Hoerth et al., 2003). Les patients atteints de SLA

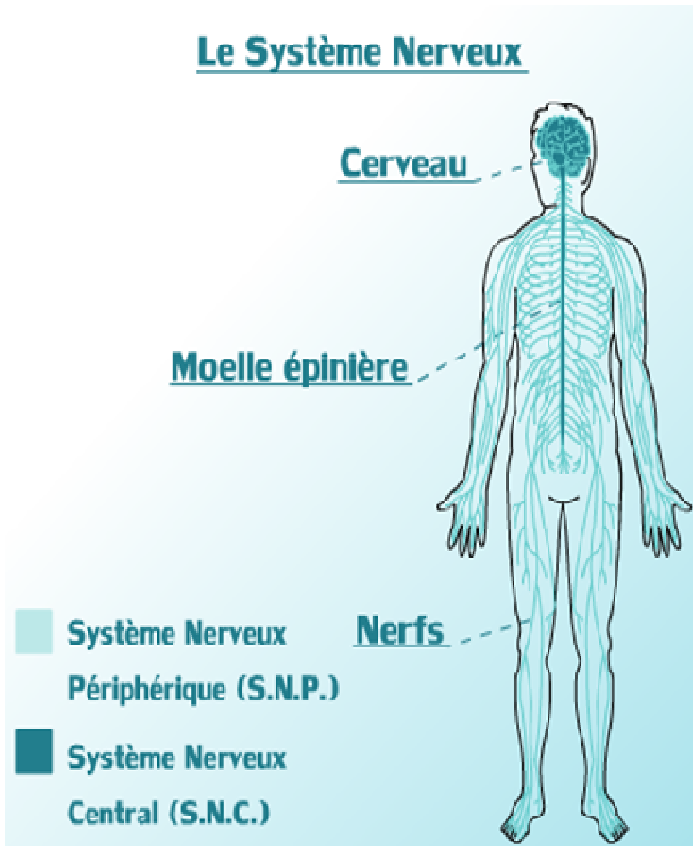
associés à des troubles cognitifs sans démence ont une survie plus courte, peut-être en raison de la difficulté à prendre des décisions et accepter certaines interventions thérapeutiques (Olney et al., 2005).

La dépression et l'anxiété peuvent survenir à tout stade de la maladie, au moment de l'annonce du diagnostic jusqu'au stade de l'insuffisance respiratoire. De façon étonnante le taux de dépression est plus faible que dans la majorité des autres maladies dégénératives (Rabkin et al., 2009). Lorsqu'ils sont présents, les symptômes émotionnels nuisent à la qualité de vie associés à un sentiment de désespoir (Lou et al., 2003).

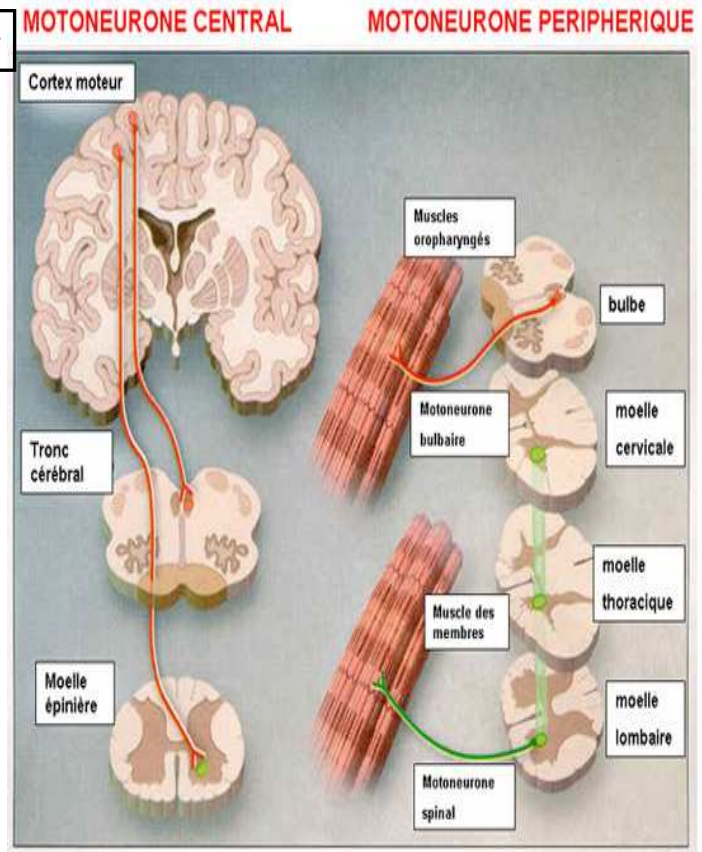
Il n'existe pas de test spécifique pour diagnostiquer la SLA. Comme les premiers symptômes peuvent être assez discrets (crampes, faiblesse de la main, modification de la voix), les médecins ont parfois du mal à faire le diagnostic. Ils doivent avant tout « éliminer » les maladies proches de la SLA. Pour ce faire, un électroneuromyogramme (ENMG) est effectué. L'EMG montre l'atteinte neurogène et l'absence d'anomalie de la stimulo détection confirme l'atteinte du MNP, mais aussi l'extension à des zones cliniquement préservées (Couratier et al., 2014).

Des critères diagnostiques de la SLA, notamment les critères diagnostiques d'El Escorial (Brooks, 1994) ont été révisés à Airlie House en 1998 (**Tableau I**) (Brooks et al., 2000). Les patients sont classés en fonction de la combinaison du siège des atteintes des MNP et des MNC dans différentes régions. Des modifications récentes ont été apportées par les critères d'Awaji qui intègrent les potentiels de fasciculation comme critère diagnostic (de Carvalho et al., 2011; Okita et al., 2011; Schrooten et al., 2011). Ces dernières modifications permettent d'améliorer la sensibilité du diagnostic, en particulier pour les patients aux stades très précoces (Carvalho and Swash, 2009).

A



B



**Figure II : Niveaux d'implication du système nerveux central et périphérique**

Source : [http://portail-sla.fr/popup/content/static%252Fpopups%252Fmal\\_def\\_5.htm](http://portail-sla.fr/popup/content/static%252Fpopups%252Fmal_def_5.htm)

### 2.1.2- Signes cliniques inhabituels de la SLA

Alors que les critères d'El Escorial excluaient la présence de troubles de la sensibilité, de signes extrapyramidaux ou de troubles cognitifs, leur présence possible a conduit à définir le cadre des SLA atypiques dénommées « SLA-plus » (Brooks B.R. and Group A.C.S., 2000; Davenport et al., 1996; Tomik et al., 2000a; Zoccollella et al., 2002). Comme signes inhabituels on peut noter :

- 1- **Troubles sensitifs** : Des troubles de la sensibilité subjective, comme des paresthésies ou des douleurs, peuvent être observés au cours de la SLA. Il n'existe toutefois pas de données précises permettant d'établir leur fréquence.
- 2- **Troubles sphinctériens** : Des troubles urinaires discrets, à type d'impériosités mictionnelles ou de dysurie, peuvent se rencontrer mais une incontinence est rarement observée (Mitsumoto et al., 1998). Ils semblent plus fréquemment rencontrés au cours des SLA liées à une mutation du gène codant pour la SOD1 (Andersen et al., 1996;

Camu et al., 1999; Jafari-Schluep et al., 2004; Kawata et al., 1997; Khoris et al., 2000). L'incontinence fécale est considérée comme très rare, bien qu'il n'y ait pas d'études systématiques concernant ce symptôme (Mitsumoto et al., 1998).

- 3- **Signes extrapyramidaux et cérébelleux** : La présence de signes parkinsoniens a été rapportée chez des patients présentant par ailleurs un tableau typique de SLA (Davenport et al., 1996; Eisen and Calne, 1992; Feriha et al., 2004; Mitsumoto et al., 1998; Verma and Bradley, 2001; Zoccolella et al., 2002). Les signes observés peuvent être une bradykinésie, un tremblement ou une hypertonie extrapyramidale. La survenue de troubles posturaux avec rétropulsion pourrait être parfois une manifestation précoce de la SLA (Desai and Swash, 1999). Il existe de rares observations de signes cérébelleux associés à un tableau de SLA typique (Davenport et al., 1996; Schimke et al., 2002).
- 4- **Troubles cognitifs** : Longtemps considérée comme rare, une atteinte cognitive est en fait relativement fréquente dans la SLA. Il s'agit de troubles cognitifs touchant particulièrement les fonctions exécutives, notamment révélés sur les épreuves de fluence verbale orale et écrite (Abrahams et al., 2005; Schreiber et al., 2005). Ces troubles cognitifs semblent apparaître précocement au cours de la maladie et sont d'aggravation lente, sans corrélation avec la progression de l'atteinte motrice (Abrahams et al., 2005; Schreiber et al., 2005). Ils sont plus fréquents dans les formes bulbaires de la maladie (Lomen-Hoerth et al., 2003; Schreiber et al., 2005).
- 5- **Troubles oculomoteurs** : Plusieurs études ont montré qu'il pouvait exister des anomalies infracliniques de la motricité oculaire au cours de la SLA (Cohen and Caroscio, 1983; Jacobs et al., 1981; Leveille et al., 1982; Ohki et al., 1994; Palmowski et al., 1995). Il s'agit de troubles d'origine supranucléaire, avec notamment un ralentissement des saccades et des mouvements de poursuite. D'autre part, les patients maintenus en vie sur de longues durées grâce à une ventilation mécanique peuvent développer des troubles oculomoteurs, comme une absence de fermeture volontaire des paupières ou une ophtalmoplégie complète (Hayashi, 1987).
- 6- **Dysautonomie** : Un syndrome algoneurodystrophique, pouvant être précoce dans l'évolution de la maladie, a rarement été rapporté chez des patients souffrant de SLA (de Carvalho et al., 1999). Dans un cas associé à une mutation de la SOD1, une atteinte motrice évoluée (« locked-in ») était associée à un syndrome dysautonomique ayant conduit à un arrêt cardiaque (Shimizu et al., 2000).

- 7- **Complications cutanées de décubitus** : Les complications cutanées liées au décubitus sont rarement observées au cours de la SLA, même à des stades tardifs (Mitsumoto et al., 1998; Swash, 2000).

## **2.2- Formes de débuts de la SLA (Formes cliniques)**

L'apparition d'un déficit moteur des membres, habituellement asymétrique, constitue le signe de début le plus fréquent de la maladie (Talbot, 2002; Traynor et al., 2000). Ces formes sont très variées, mais en fonction des localisations de début, le tableau clinique peut être facilement trompeur. La SLA peut se présenter sous deux formes principales : la forme «spinale» qui débute par l'atteinte d'un membre, et la forme «bulbaire» (**Figure II**).

### **2.2.1- Formes à début spinal**

Les crampes musculaires constituent un signe évocateur important et précoce. Elles s'associent le plus souvent à un déficit moteur mais peuvent être révélatrices de la maladie dans 10 % des cas. Les cliniciens désignent la faiblesse, l'atrophie musculaire et les fasciculations comme des signes ayant pour origine le motoneurone périphérique (MNP), alors que l'hyperreflexie et l'hypertonie indiquent l'implication du motoneurone central (MNC) (**Figure III**). Le déficit moteur d'un membre est fréquent et représente environ 70 % des cas. Il peut être bilatéral mais reste alors asymétrique. Le membre supérieur est plus souvent atteint que le membre inférieur. L'atteinte de la partie distale du membre est plus fréquente et se manifeste par un déficit des gestes fins de la main ou par un steppage (par la paralysie des muscles releveurs du pied et des orteils, notamment le muscle tibial antérieur, le muscle court extenseur des orteils et le muscle long extenseur des orteils) (**Figure IV**).

#### **❖ Début au membre supérieur**

Il est le plus fréquent (plus de 40 % des cas). Le début est en général très focal, en distalité à la main touchant soit la première loge interosseuse, soit l'éminence thénar. L'examen de la sensibilité devra être attentif, ainsi que la recherche d'une amyotrophie diffuse avec un déficit moteur touchant aussi bien le versant cubital que médian.

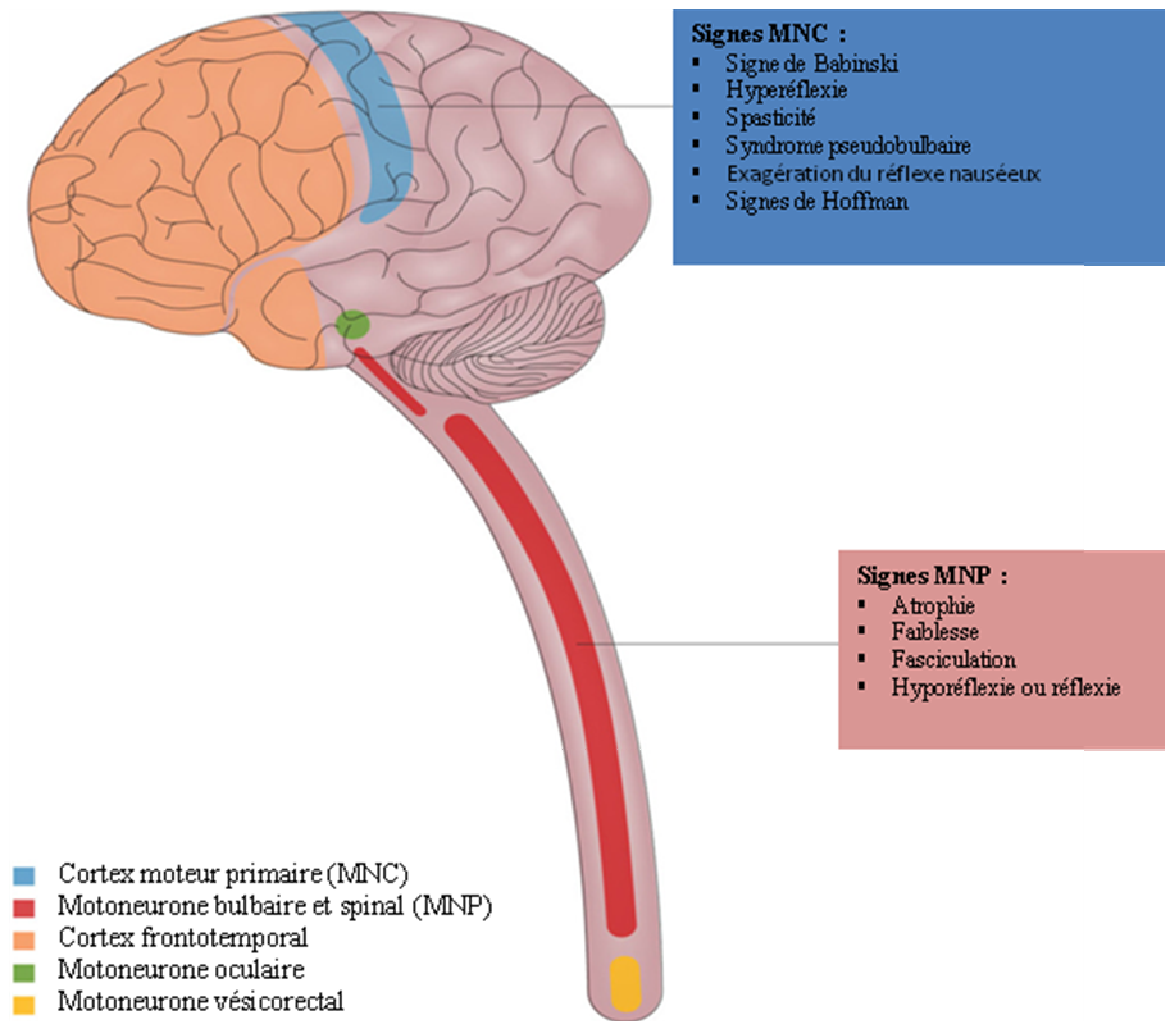
#### **❖ Début au membre inférieur**

Ce début de la SLA diffère du précédent selon deux points essentiels : d'une part un début plus volontiers purement périphérique et une évolution habituellement un peu plus longue, de 1 à 2 ans. C'est la troisième forme de SLA par ordre de fréquence, elle représente 20 à 25 % des cas.

### 2.2.2- Forme bulbaire

C'est la deuxième forme par ordre de fréquence, représentant 30 % des cas (Couratier et al., 2000; Traynor et al., 2010). Le début de la maladie est plus tardif, après 65 ans ; la prédominance féminine est nette, puisque cette forme touche deux à trois femmes pour un homme. L'évolution de cette forme est également plus rapide : la médiane de survie des patients atteints de forme bulbaire est en règle générale inférieure à 30 mois. Dans cette forme clinique, la faiblesse commence dans les muscles bulbaires, avec une dysarthrie, une dysphagie et les fasciculations de la langue (**Figure III et IV**).

Aux signes d'atteinte du MNP vont s'associer des signes d'atteinte centrale, en particulier une vivacité anormale du réflexe massétéрин. Enfin, le rire et pleurer spasmodique devront être précocement recherchés ; ces réactions se manifestent initialement par une simple hypersensibilité émotionnelle, puis à terme donnent des crises de rire ou de pleurs immotivées et parfois très difficiles à arrêter.



**Figure III: Sites préférentiels d'implication neuronale dans la SLA**

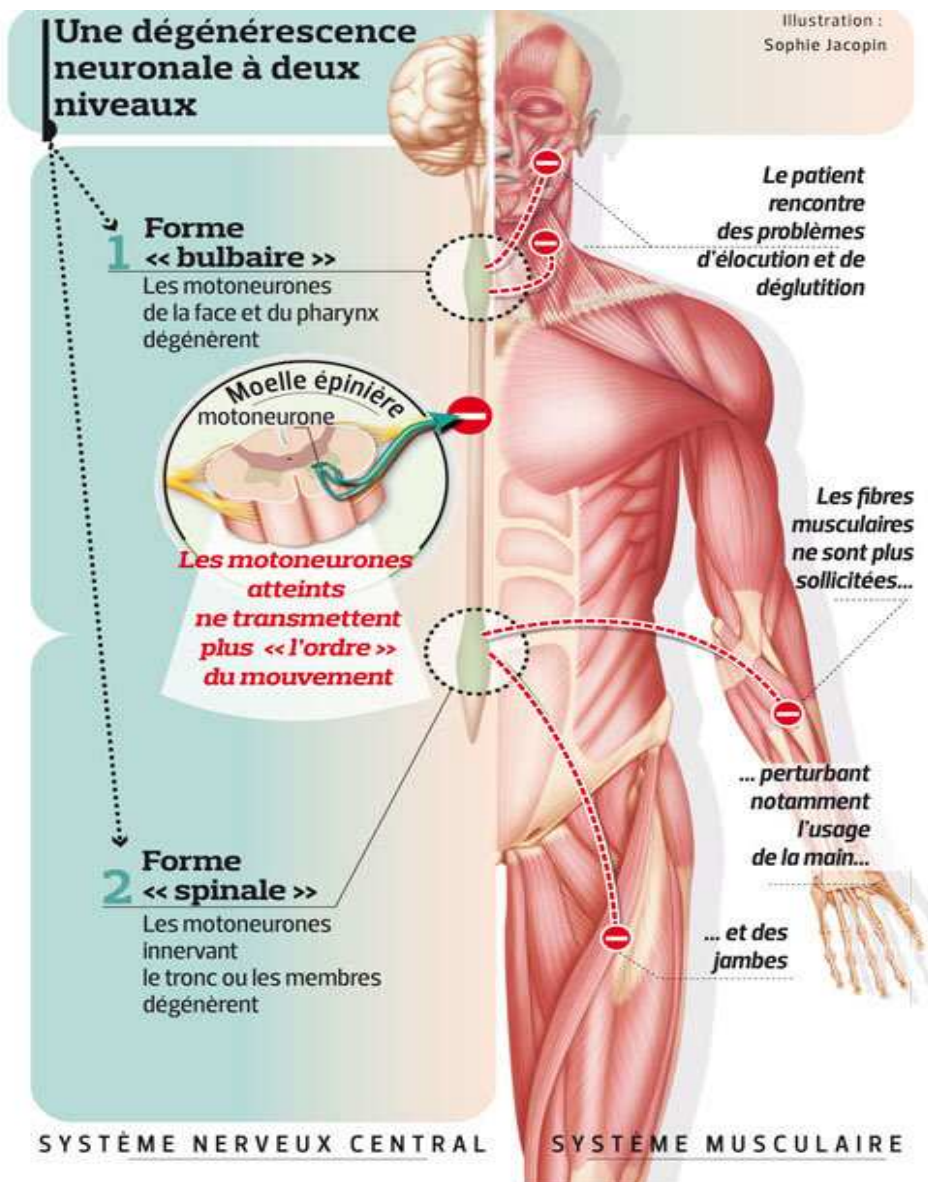
*Source: Bart Swinnen & Wim Robberecht, 2014: Nature Reviews Neurology 10, 661–670 (2014) doi:10.1038/nrneurol.2014.184. (Traduite de l'anglais au français)*

Les motoneurones dans le cortex primaire de moteur (**bleu**) et motoneurones bulbospinaux périphériques (**en rouge**) sont les sites préférentiellement touchés par la SLA. Les neurones dans le cortex fronto-temporale (**orange**), cependant, sont fréquemment impliqués ainsi le phénotype résultant sera dans le spectre de démence SLA-frontotemporale. La participation du neurone moteur oculaire (**vert**) et vesicorectal (**jaune**), est rare, et se produit surtout dans les cas de maladie de longue durée d'évolution.



### **2.2.3- Formes pyramidales**

Elles correspondent à la sclérose latérale primitive (Le Forestier et al., 2000). Celle-ci comporte un syndrome tétrapyramidal et pseudobulbaire. Elle est d'évolution très progressive, supérieure à 3 ans, date à laquelle l'atteinte du MNP se dévoile lentement, parfois sur les seules données électromyographiques.



**Figure IV : Niveaux de dégénérescence neuronale et implication des systèmes nerveux et musculaire**

*Source : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2010/10/17/10483-enquete-sur-maladie-charcot>*

#### 2.2.4- Arguments évolutifs

Les symptômes vont survenir de façon asymétrique, un seul membre étant touché au début de la maladie, et ceci parfois durant plusieurs mois. Les atteintes du MNC et du MNP seront également non proportionnelles, certains patients présentant un tableau surtout périphérique et d'autres présentant un tableau surtout central.

## 2.3-Diagnostic

Il n'existe pas de test spécifique pour diagnostiquer une SLA. Le diagnostic de la SLA repose sur un ensemble de caractéristiques cliniques et électrophysiologiques. La variabilité des résultats cliniques précoces au cours de la SLA et l'absence de marqueur biologique de diagnostic rendent difficile le diagnostic absolu et compromettent la certitude du diagnostic dans la pratique clinique (Behnia and Kelly, 1991; Brooks, 1994). A ce jour, un diagnostic de SLA est défini comme possible, probable, probable avec examens complémentaires ou certain à partir des critères diagnostiques révisés d'El Escorial (**Tableau II**) (Brooks et al., 2000). Ces critères se basent sur la mise en évidence de signes cliniques ou électrophysiologiques d'atteinte du MNC et MNP dans quatre différents territoires : bulbaire, cervical, thoracique et lombaire. C'est l'électromyogramme (EMG) qui apportera des arguments en faveur d'une atteinte du MNP en mettant en évidence la combinaison d'une dénervation en cours, ce qui impose l'enregistrement de fibrillations et de potentiels positifs et de signes de réinnervation sous la forme de potentiels d'unité motrice larges, instables s'associant à un appauvrissement du tracé. Le scanner cérébral et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) sont très souvent réalisés afin de vérifier l'intégrité de la moelle épinière et/ou du cerveau. L'analyse du liquide céphalo-rachidien n'est pas systématique et est surtout réalisée pour s'assurer de l'absence d'infection.

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

Le **tableau II** illustre les critères de diagnostic les plus utilisés (critères de diagnostic d'El Escorial et d'Airlie House) :

**Tableau II: Critères d'El Escorial et de Airlie House (El Escorial révisés)**

| Critères d'El Escorial (1991)                                  | Définition clinique  |
|--|--|
| SLA cliniquement certaine                                      | MNC + MNP bulbaire + MNP 2 autres régions ou MNC + MNP cervicaux, thoraciques et lombaires |
| SLA cliniquement probable                                      | MNC + MNP dans 2 régions   |
| SLA possible   | MNC + MNP dans 1 seule région ou MNC dans 2 régions  |
| SLA suspectée  | MNP dans 2 régions au moins  |
| Critères d'Airlie House (1998)                                 | Définition clinique  |
| SLA cliniquement certaine                                      | MNC + MNP bulbaire dans 3 régions spinales ou 2 régions spinales et bulbaires              |
| SLA cliniquement probable                                      | MNC + MNP dans 2 régions au moins avec MNC rostral/MNP                                     |
| SLA cliniquement probable étayée par des examens paracliniques | MNC + MNP dans 1 région ou MNC dans 1 région et MNP par ENMG dans au moins 2 membres       |
| SLA cliniquement possible                                      | MNC + MNP 1 région ou MNC dans 2 régions ou MNP rostral/MNC                                |
| SLA suspectée  | Exclue   |

*ENMG: ElectroNeuroMioGraphie; MNC = Motoneurone Central ; MNP = Motoneurone Périphérique; SLA: Sclérose Latérale Amyotrophique*

Les critères diagnostiques de la SLA les plus utilisés sont ceux de Airlie House (Brooks et al., 2000). Ces critères permettent de définir quatre degrés de certitude diagnostique (**Tableau II**), mais ces critères présentent un problème de sensibilité puisque près de 25 % des patients ne remplissent pas les critères de SLA certaine au moment du décès. Dans le but d'apporter une amélioration de leur sensibilité, de nouveaux critères ont été proposés à Awaji en 2008, à l'initiative de la Fédération Internationale de Neurophysiologie Clinique (de Carvalho et al., 2011). Il a été retenu que les potentiels de fasciculation, en présence de signes de dénervation chronique et dans un contexte clinique de la SLA, doivent être considérés comme équivalant à des signes de dénervation active telle que les fibrillations et ondes pointues positives.

En résumé :

- ❖ Trois critères cliniques doivent être présents chez un patient atteint de SLA :
  - Signes cliniques d'atteinte des MNC
  - Signes cliniques d'atteinte des MNP
  - Aggravation progressive de la maladie
- ❖ Des examens complémentaires sont souvent nécessaires :
  - EMG: Syndrome neurogène périphérique
  - IRM moelle épinière et encéphale : élimination d'autres affections

- Pas d'anomalies du LCR

## 2.4- Diagnostic différentiel

En raison du pronostic redoutable de cette affection, il faut toujours éliminer une autre étiologie curable. Les principaux diagnostics différentiels sont orientés par la clinique (Couratier et al., 2014). Parmi les signes atypiques qui devraient alerter le clinicien, on peut citer :

- **Devant une forme commune** : Myélopathie cervicarthrosique ou une Syringomyélie et Neuropathies motrices pures avec blocs de conduction en cas d'absence d'éléments pyramidaux et en cas d'altération de l'état général penser au syndrome paranéoplasique.
- **Devant une forme bulbaire** : Lésions tumorales, inflammatoires ou vasculaires du bulbe, myasthénie.
- **Devant une forme pseudopolynévritique** : Une polyneuropathie d'autre origine.

## 3- Phénotypes

Il apparaît de plus en plus évident d'essayer de caractériser le phénotype clinique des patients. Une meilleure connaissance de ces phénotypes permettra de mieux comprendre comment le processus pathogène se propage de région en région. D'autre part, le profil évolutif des différents phénotypes est variable et les échecs des différents essais ces 20 dernières années doivent amener les cliniciens à mieux caractériser leurs patients avant l'inclusion dans ces études. Les phénotypes de la SLA ont été reconnus et caractérisés par une participation variable des MNC et MNP bulbaires et spinaux (Ravits et al., 2007; Ravits and La Spada, 2009). Dans une étude en population générale, Chio et al ont trouvé que les taux d'incidence annuels moyens des phénotypes classique (0,94 [0,85-1,04]) et bulbaire (1,05 [0,96-1,15]) sont similaires (Chiò et al., 2011). Dans cette même étude, les taux d'incidence spécifiques étaient marqués par une prépondérance masculine dans les phénotypes classique (1,17 [1,03-1,32] contre 0,71 [0,61-0,83]), respiratoire (0,06 [0,03-0,10] contre 0,01 [0-0,03]), *flail arm* (0,28 [0,21-0,36] contre 0,07 [0,04-0,12]), et PMNP (0,11 [0,07-0,17] contre 0,05 [0,03-0,08]). Pour tous les autres phénotypes, les hommes et les femmes avaient des taux d'incidence similaires. L'âge au début de la maladie était significativement plus jeune pour les

formes pyramidales, PMNP, et PMNC) respectivement, et est plus élevé dans le phénotype bulbaire.

La plupart des études épidémiologiques ont montré que près de 35% des cas débutent au niveau des membres inférieurs, 30- 35% aux niveaux supérieurs, 3-5% au niveau du tronc et dans 18-33% la maladie débute comme une paralysie bulbaire progressive (PBP). Cette dernière est caractérisée par une prédominance féminine et un âge moyen de début significativement plus élevé par rapport aux autres formes cliniques (Haverkamp et al., 1995; Rosati et al., 1977). (Loureiro et al., 2012) ont montré que les formes les plus communes de SLA étaient classique (64,8%) et bulbaire (30,4%).

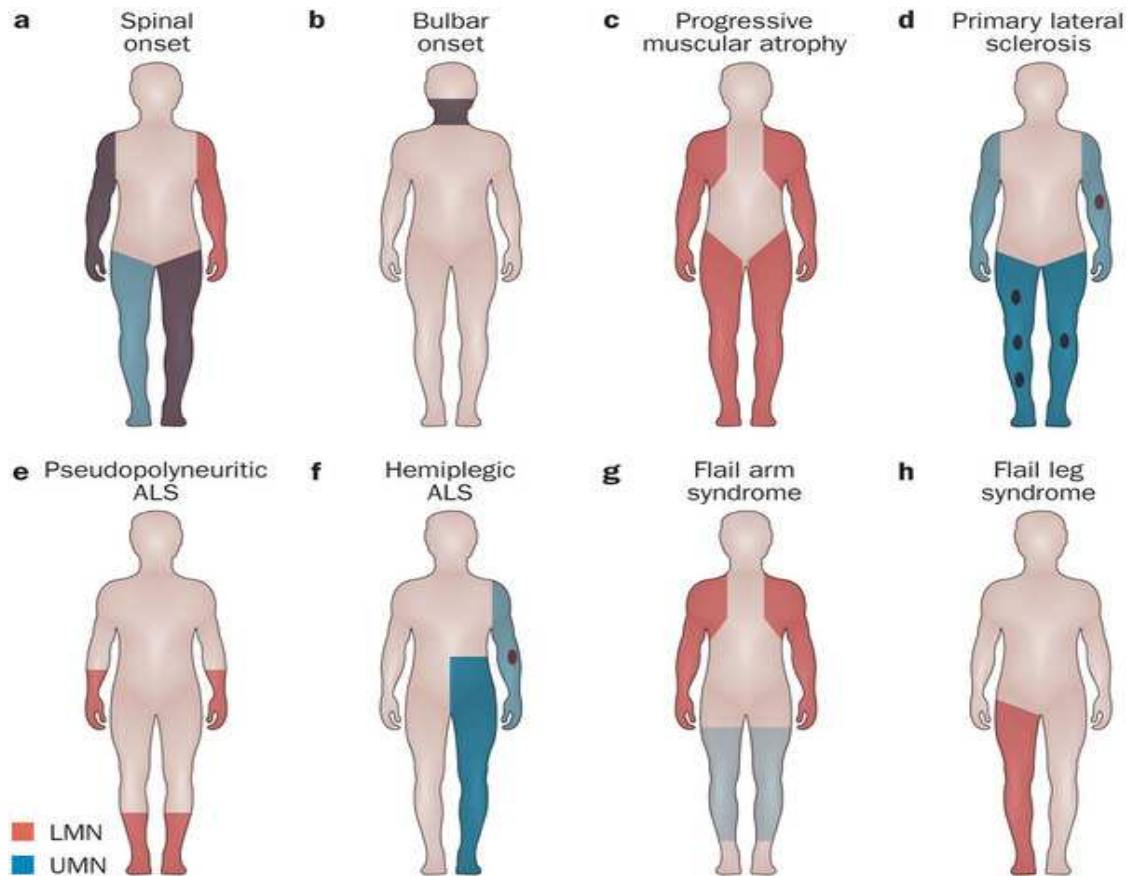
Huit phénotypes cliniques distincts sont reconnus dans la littérature: (1) classique, (2) bulbaire, (3) flail arm, (4) flail leg, (5) pyramidale, (6) respiratoire, (7) PMNP et (8) pur PMNC (P. H. Gordon et al., 2009; Pringle et al., 1992; Sabatelli et al., 2008; Tartaglia et al., 2007; Visser J et al., 2007; Wijesekera et al., 2009) (Tableau III).

**Tableau III: Différents phénotypes de la SLA et leurs caractéristiques**

| Phénotypes                                    | Caractéristiques  |
|---|---|
| Phénotype classique                           | Début des symptômes au niveau des membres supérieurs ou inférieurs, avec des signes pyramidaux clairs mais pas prédominants   |
| Phénotype bulbaire                            | Début bulbaire avec dysarthrie et/ou dysphagie, atrophie de la langue, fasciculation et <i>aucune atteinte rachidienne périphérique pour les 6 premiers mois après le début des symptômes</i> . Les signes pyramidaux ne sont pas tenus d'être évidents dans les 6 premiers mois, mais doivent l'être par la suite.   |
| Phénotype flail arm                           | Faiblesse et atrophie <i>progressive, principalement proximale</i> , au niveau des membres supérieurs / réflexes pathologiques profonds des tendons ou signe Hoffman dans les membres supérieurs à un certain moment au cours de la maladie, mais sans hypertonie ou clonus. <i>L'implication fonctionnelle devrait être limitée aux flail limbs pendant au moins 12 mois après l'apparition des symptômes.</i>   |
| Phénotype flail leg                           | Faiblesse et atrophie <i>progressive distale</i> , au niveau des membres inférieurs / réflexes pathologiques profonds des tendons ou signe de Babinski dans les membres inférieurs à un certain moment au cours de la maladie, mais sans hypertonie ou clonus. Les patients avec une atrophie et une faiblesse proximale commençant dans les jambes sans implication distale seraient classés comme SLA classique.  |
| Phénotype pyramidale (SLA à prédominance MNS) | Présence de manifestations cliniques dominés par des signes pyramidaux, principalement para/tétraparésie spastique sévère, associés à un ou plusieurs des signes suivants: signes de Babinski ou de Hoffmann, réflexes hyperactifs, réflexes cloniques mandibulaire, dysarthrie et syndrome pseudobulbaire. La parésie spastique pourrait être présente au début ou au stade avancé de la maladie. Ces patients présentent en même temps, une faiblesse et une atrophie musculaire, une dénervation chronique et active, lors de l'EMG dans au moins deux sites différents.                                     |
| Phénotype respiratoire                        | Insuffisance respiratoire répandue au début, définie comme une orthopnée ou dyspnée au repos ou à l'effort, <i>avec des signes spinaux ou bulbaires bénins dans les 6 premiers mois après le début</i> . Présence des signes d'atteinte du MNS.   |
| Phénotype PMNP                                | Preuves cliniques et électrophysiologiques d'une atteinte progressive du MNP. Sont exclus les patients avec: motor conduction block(s) on extensive standardised nerve conduction studies, signes cliniques d'atteinte du MNS, antécédents de maladie qui mime la maladie du motoneurone, antécédents familiaux de l'atrophie musculaire spinale hérité, délétion dans le gène de SMN1 ou l'expansion de la répétition CAG dans le gène du récepteur aux androgènes. La neuroimagerie permet d'écarter les lésions structurelles.   |
| Phénotype MNSP                                | Présence de signes cliniques d'atteinte du MNS, sévère para/tétraparésie spastique, signes de Babinski ou de Hoffmann, réflexes hyperactifs, réflexes mandibulaires cloniques, dysarthrie et syndrome pseudobulbaire. Sont exclus les patients présentant des signes cliniques (ou à l'EMG) d'atteinte du MNP, selon les critères El Escorial, au cours du suivi, et ceux avec des antécédents de maladie qui mime la maladie du motoneurone, des antécédents familiaux de para/tétraparésie spastique, et de mutation des gènes liés à la paraplégie spastique héréditaire (SPG3A, SPG4, SPG6, SPG7 et SPG20). |

Abréviations : SLA : sclérose latérale amyotrophique ; MNP : motoneurone périphérique ; MNC : motoneurone central ; PMNP : Pur motoneurone périphérique ; PMNC : Pur motoneurone central.

Swinnen et Robberecht (2014) quant à eux définissent ces 8 phénotypes comme suit (**Figure V**): A) SLA à début spinal, SLA à début bulbaire, Atrophie musculaire progressive, Sclérose latérale primaire, SLA pseudo polynévritique, SLA hémiplegique, *Flail arm syndrome*, *Flail leg syndrome*.



**Figure V: Schéma de la participation motoneurone dans différents phénotypes de la SLA**

Source: Bart Swinnen & Wim Robberecht, 2014: *Nature Reviews Neurology* 10, 661–670 (2014) doi:10.1038/nrneurol.2014.184

**Rouge** : implication du MNC, **Bleu** : participation du MNP. **Couleur plus foncée** indique une participation plus sévère. A) **SLA à début spinal** : une inégale participation du MNC et du MNP est observée au niveau de tous les membres. B) **SLA à début bulbaire** : la participation des MNP et MNC est observée dans les muscles bulbaire. C) **Atrophie musculaire progressive** : les motoneurons périphériques dans les bras et les jambes sont impliqués, souvent proximale. D) **Sclérose latérale primitive** : les MNC des bras et des jambes sont principalement impliqués, mais plus tard dans la maladie, une participation discrète du MNP peut être détectée. E) **SLA pseudo polynévritique** : seuls les motoneurons périphériques restreints aux membres distaux sont impliqués. F) **SLA hémiplegique** : participation unilatérale du MNC en épargnant le visage, et parfois une participation discrète du MNP peut être observée. G) **Flail arm syndrome** : la participation du MNP est limitée aux membres supérieurs, mais des légers signes du MNC peuvent être détectés au niveau des jambes. H) **Flail leg syndrome** : la participation du MNP est limitée aux membres inférieurs et est souvent asymétrique.

**Abréviations** : SLA : sclérose latérale amyotrophique ; MNP : motoneurone périphérique ; MNC : motoneurone central.



La situation clinique est rendue plus complexe du fait que certains phénotypes sont associés à des troubles cognitifs et ou psycho-comportementaux. Les troubles cognitifs se caractérisent essentiellement par une atteinte des fonctions exécutives d'intensité variable pouvant aller de simples anomalies aux tests neuropsychologiques à une véritable DFT (SLA/DFT) dans 15 à 20 % des cas (Strong et al., 2009). Un groupe d'experts (Pradat et al., 2010) a proposé une classification des tableaux cliniques associant une maladie du motoneurone aux troubles cognitifs et psychocomportementaux (**Tableau IV**).

**Tableau IV: Classification des troubles cognitifs et du comportement dans la SLA**

| SLA-DFT  | Caractéristiques  |
|--|---|
| <b>SLA-DFT (variante frontale)</b>                                     | Patient SLA remplissant les critères de Neary ou de Hodges pour la variante frontale de la DFT  |
| <b>SLA-APP</b>   | Patient SLA remplissant les critères de Neary pour l'APP  |
| <b>SLA-DS</b>  | Patient SLA remplissant les critères de Neary pour la DS  |
| <b>SLA avec troubles du comportement</b>                               | Patient SLA ayant des troubles du comportement, avec au moins deux des critères de Neary ou de Hodges   |
| <b>SLA avec troubles cognitifs</b>                                     | Patient SLA ayant des troubles cognitifs avec des anomalies à au moins deux tests neuropsychologiques évaluant les fonctions exécutives mais insuffisantes pour remplir les critères de DFT |
| <b>DFT et maladie du motoneurone</b>                                   | Diagnostic neuropathologique de DLFT avec des signes de dégénérescence des neurones moteurs mais insuffisants pour poser le diagnostic neuropathologique de SLA                             |
| <b>SLA et autres démences</b>  | Patient SLA en association avec une maladie d'Alzheimer<br>Patient SLA en association avec une démence vasculaire<br>Patient SLA en association avec une démence mixte                      |
| <b>Complexe SLA/Parkinson/démence dans les îles du pacifique Ouest</b> | SLA concomitante d'une démence et/ou d'un syndrome parkinsonien apparaissant dans des zones hyperendémiques du pacifique ouest  |

APP : aphasie primaire progressive ; DFT : démence frontotemporale ; DLFT : dégénérescence lobaire frontotemporale ; DS : démence sémantique.

Des auteurs se sont intéressés aux capacités d'introspection chez des patients ayant soit une SLA soit une SLA/DFT (Woolley et al., 2010). Ce travail a montré que les patients SLA/DFT présentaient une perte des capacités d'introspection contrairement aux autres patients de l'autre groupe. Les formes associées à une dégénérescence lobaire frontotemporale (DLFT) peuvent correspondre à une démence frontotemporale orbito frontale (DFT), à une aphasie non-fluente ou à une démence sémantique (Lomen-Hoerth et al., 2003; Neary et al., 2000; Ringholz and Greene, 2006; Strong et al., 1999).

## **4- Pathogénèse**

Bien que de grands progrès aient été réalisés dans la compréhension des causes de la SLA, en particulier génétiques et/ou environnementaux il n'existe pas encore de cause clairement identifiée.

### **4.1- SLA sporadiques**

La SLA n'a pas de cause définitive (Mitsumoto et al., 1998) dans plus de 90% des cas. Historiquement, l'association avec un facteur génétique a été observée dans les formes familiales par la mise en évidence d'une mutation sur le gène de la superoxyde dismutase 1 (SOD1) (Rosen et al., 1993). D'autres mutations ont été découvertes sur les gènes de C9orf72, de TARDBP TDP-43 et de « Fused in Sarcoma » (FUS) (Al-Chalabi et al., 2012; Battistini et al., 2005; DeJesus-Hernandez et al., 2011; Niemann et al., 2004). Bien que ces mutations aient été également retrouvées dans des cas dits sporadiques (Rosen et al., 1993; Sabatelli et al., 2013), le large consensus actuel est de plaider pour une interaction gène-environnement: les facteurs liés au mode de vie, les expositions environnementales, professionnelles ou chimiques, les agents infectieux, les apports nutritionnels, le degré d'activité physique, et la traumatologie (Mitsumoto et al., 1998) sont parmi les nombreux facteurs qui peuvent jouer un rôle dans l'apparition de la pathologie.

Parmi les facteurs liés au mode de vie, le tabagisme est le facteur le plus documenté et il est principalement associé à un risque plus élevé de SLA (Alonso et al., 2010a, 2010b; Das et al., 2012; de Jong et al., 2012; Gallo et al., 2009; Wang et al., 2011) alors que les consommations de café et d'alcool seraient considérées comme des facteurs protecteurs, mais d'autres études n'ont pas retrouvé cette association avec la SLA (Beghi et al., 2011; de Jong et al., 2012; Nelson et al., 2000b). D'autres associations ont été proposées comme l'exposition professionnelle aux champs électromagnétiques (Boumediène et al., 2011; Das et al., 2012; Johansen et al., 2011), le contact avec certains produits chimiques tels que les pesticides, le formaldéhyde, les solvants organiques et les métaux lourds (Das et al., 2012; Johnson and Atchison, 2009), un traumatisme crânien (Lehman et al., 2012; Turner et al., 2010). Une autre hypothèse controversée, souvent citée, est que l'activité physique (au travail ou de loisirs) est un facteur de risque de la SLA (Armon, 2007, 2003; Hamidou et al., 2014; Harwood et al.,

2009; Huisman et al., 2011; Mattsson et al., 2012). Cette théorie est essentiellement soutenue par les observations d'un risque plus élevé de SLA chez les footballeurs professionnels (Abel, 2007; Belli and Vanacore, 2005; Chiò et al., 2005; Lehman et al., 2012; Scarneas et al., 2002; Trojsi et al., 2012; Vanacore et al., 2006). L'hypothèse de l'implication du  $\beta$ -N-méthylamino-L-alanine (L-BMAA) dans la survenue de la SLA relève également d'une controverse (Delzor et al., 2014; Karamyan and Speth, 2008).

## 4.2- SLA familiales - Aspects génétiques

La séparation de la SLA, en sous-types familiaux et sporadiques a toujours été basée sur la présence d'une histoire de la SLA chez les autres membres de la famille (Kurland and Mulder, 1955). Environ 5-10 % des cas de SLA sont familiaux. À ce jour, 13 gènes et loci d'effet majeur ont été identifiés (Al-Chalabi et al., 2012; Maruyama et al., 2010). La SLA est cliniquement et génétiquement hétérogène avec plusieurs formes autosomiques dominantes et récessives. L'analyse génétique moléculaire de la SLA a conduit à la découverte de plusieurs gènes impliqués dans la SLA (**Tableau V**). Parmi les gènes connus, des mutations dans la SOD1 (Cu/Zn ion-binding superoxide dismutase), TARDBP (code pour la protéine de liaison TDP-43), FUS (code pour la protéine Fused in Sarcoma/Translocated in Sarcoma), ANG (code pour l'angiogénine, la ribonucléase, une famille de RNase A, 5), et OPTN (code pour l'optineurine), induisent un phénotype clinique relativement typique.

Les mutations dans SOD1 compte pour environ 20 % des cas familiaux de SLA (Rosen et al., 1993) et 5 % dans les cas sporadiques.

Les mutations TDP-43, FUS et ANG, comptent respectivement pour 5-10 %, 5 %, et environ 1 % des cas familiaux de SLA (Kiernan et al., 2011). L'implication de la protéine TDP-43 dans la physiopathologie de la SLA est suggérée par la présence d'agrégats de cette protéine dans les neurones des patients. Afin de mieux comprendre le rôle de cette protéine dans la dégénérescence des motoneurones, l'équipe de R. Baloh (St Louis, USA) a mis au point un modèle de souris exprimant un gène TARDBP humain muté (Wegorzewska et al., 2009). Les principaux résultats de cette étude sont les suivants. D'abord, une maladie des motoneurones survient chez cette souris. En effet, cette souris TDP-43 qui a une évolution normale jusqu'à l'âge de 3-4 mois développe ensuite des troubles de la marche. A 4,5 mois, elle présente une perte de poids importante. L'atteinte motrice va évoluer jusqu'à empêcher tout déplacement autrement qu'en rampant. Enfin, on retrouve dans les tissus des souris des fragments de la

protéine TDP-43. On ne sait pas encore le rôle de la protéine TDP43 mutée à savoir si elle est inactive (activité pathogène indirecte) ou si elle a une fonction nouvelle mais délétère (activité pathogène directe).

L'autre gène majeur étudié en 2009 était le gène FUS/TLS (FUsed in Sarcoma /Translated in LipoSarcoma). Ce gène code une protéine dont les fonctions sont similaires à celles de TDP43. Plusieurs équipes se sont intéressées en 2009 à la fréquence de la mutation FUS/TLS dans les SLA familiale et sporadique (Belzil et al., 2009; Blair et al., 2010; Corrado et al., 2010; Ticozzi et al., 2009). Les points d'accord entre ces différents travaux concernent la fréquence des mutations FUS qui sont plus souvent retrouvées dans les formes familiales et représentent moins de 1 % des formes sporadiques. Les patients atteints de SLA avec mutation FUS/TLS auraient en commun un début précoce, une atteinte symétrique et proximale des ceintures dès les stades précoces de la maladie et un début fréquent par un syndrome de la tête tombante.

Dans le cas du C9orf72, la mutation est d'un autre type : expansion par répétition. Il s'agit de la répétition de GGGGCC au début de ce gène, partie qui n'est pas transférée à la protéine. Lorsque la longueur de la chaîne de répétitions augmente, ceci entraîne une mutation allélique au niveau du gène C9orf72 qui serait lié au développement de formes héréditaires et dominantes de deux maladies neurodégénératives, la SLA et la dégénérescence lobaire fronto-temporale, une maladie neurodégénérative apparentée à la SLA (DeJesus-Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011a). Alors que les individus non affectés portent le plus souvent 2-8 répétitions (Rutherford et al., 2012), le nombre de répétitions chez les patients a été estimée entre 700 et 1600 (DeJesus-Hernandez et al., 2011). La fonction du gène C9orf72 est encore débattue à ce jour. La façon dont l'augmentation de la répétition GGGGCC provoque la SLA n'est également pas encore identifiée (Orr, 2013; Vatovec et al., 2014).

Les mutations du gène C9orf72 sont aussi constatées de manière très significative chez des patients atteints de SLA sans antécédents familiaux. Les causes possibles sont : le parent qui a transmis le défaut génétique est mort avant que la maladie ne se déclare chez lui, le père biologique n'est pas le père légal, l'apparition d'une nouvelle mutation absente chez les parents ou la maladie s'est produite chez l'un des enfants à un âge précoce, avant la déclaration de la maladie chez le parent. Toutes ces raisons justifient un test génétique aussi pour les patients sans antécédents familiaux.

**Tableau V: Génétique de la SLA**

| Classification                          | Gène  | Localisation | Hérédité | Références                                   |
|---|-------|--------------|----------|--|
| <b>Gènes majeurs</b>                    |       |              |          |  |
| ALS1                                    | SOD1  | 21q22        | AD/AR    | Orrell, 2000                                 |
| ALS2                                    | alsin | 2q33-34      | AR       | Hadano et al., 2001; Yang et al., 2001       |
| ALS3                                    |       | inconnu      | AD       |  |
| ALS4                                    |       | 9q34         | AD       | Rabin et al., 1999                           |
| ALS5                                    |       | 15q12-21     | AR       | Hentati et al., 1997                         |
| ALS6                                    |       | 18q21        | AD       | Cox et Zoghbi, 2000                          |
| DFTP                                    | tau   | 17q21.2      | AD       | Hutton et al., 1998; Wilhelmsen et al., 1994 |
| DFT                                     |       | 9q21-22      | AD       | Hosler et al., 2000                          |
| <b>Gènes de susceptibilité</b>          |       |              |          |  |
| Chaîne lourde de neurofilaments         | NF-H  | 22q12.2      |          | Figlewicz et al., 1994                       |
| Chaîne légère de neurofilaments         | NF-L  | 8p21         |          | Xu et al., 1993; Wong et al., 2000           |
| Peripherin                              | PRPH  | 12q12-13     |          | Corbo et al., 1992                           |
| transporteur du glutamate               | EAAT2 | 11p13-12     |          | Rothstein et al., 1995                       |
| Récepteur du glutamate                  | AMPA  | 5p33         |          | Carriedo et al., 1996                        |
| Apolipoprotéine E                       | ApoE  | 19q13.2      |          | Mui et al., 1995                             |
| Facteur neurotrophique Ciliairy         | CNTF  | 11q12.2      |          | Orrell et al., 1995                          |
| Debrisoquine hydroxylase                | CYP2D | 22q13.1      |          | James et al., 1994                           |
| Endonucléase apyrimidiniques apurinique | APEX  | 14q11-12     |          | Olkowski et al., 1998                        |
| Mitochondrial                           | DNA   | COX          |          | Vielhaber et al., 2000                       |
| Superoxyde dismutase de manganèse       | SOD2  | 6q25         |          | Van Landeghem et al., 1999                   |
| P2 groupe sanguin                       | P2    | 22q11        |          | Meyer et al., 1995                           |

AD, autosomal dominant; AR autosomal récessif; SOD, superoxyde dismutase; FTD, Démence frototemporale-ALS complexe; FTDP, Complexe Démence frototemporale et parkinson.

## 5- Traitement

### 5.1- Traitement médicamenteux

Il repose sur l'utilisation conjointe, deux fois par jour, du riluzole (Rilutek) et de la vitamine E dosée à 500 mg. Le riluzole est une benzothiazole fluorée qui module l'influx calcique secondaire à l'activation des récepteurs au glutamate de type NMDA mais également le canal sodium-dépendant de ce récepteur et augmente la synthèse de facteurs de croissance par les astrocytes. Le riluzole est un agent antiglutamate, capable de ralentir la progression de la SLA et d'améliorer la survie chez les patients (Bensimon et al., 1994). Cet effet reste très modeste évalué à trois mois en moyenne. La thérapeutique est globalement bien tolérée, malgré des nausées dans 10 à 20 % des cas mais qui disparaissent assez rapidement. Des élévations transitoires des transaminases sont rapportées en début de traitement.

Depuis 20 ans, de nombreuses autres molécules (**Tableau VI**) ont été testées sans succès au cours d'essais randomisés (Ropper et al., 2014).

**Tableau VI: Quelques molécules testées au cours des essais thérapeutiques**

|                |
|----------------|
| Talempanel     |
| VEGF           |
| Lithium        |
| AIMSPRO        |
| Ceftriaxone    |
| Topiramate     |
| Pentoxifylline |
| Minocycline    |
| Glatiramer     |
| Arimoclomol    |
| Pyriméthamine  |
| Memantine      |
| Thalidomide    |
| Olesoxime      |

Des travaux fondamentaux dirigés par le Pr Farinotti (faculté de pharmacie Chatenay Malabry) ont permis de comprendre pourquoi certaines molécules co-prescrits avec le riluzole sont peu actives au cours du temps. Le passage de la barrière hémato-encéphalique joue un rôle majeur. La pénétration du riluzole serait diminuée avec le temps, secondaire à l'expression de protéines de cette protéine qui empêcherait son passage.

Toute une recherche est effectuée pour trouver quelle molécule en association avec le riluzole permettrait d'améliorer le transport intrathécal du Riluzole (Neurosciences Letters, 2009)

## **5.2- Traitement non-pharmacologique et symptomatique**

### **5.2.1- Traitements symptomatiques**

Ces traitements visent à améliorer la qualité de vie des patients. Il sera important d'être réactif pour ne pas laisser s'installer des troubles trop sévères :

- la stase salivaire, traitée à l'aide d'antidépresseurs tricycliques, d'injection de toxine botulique (Costa et al., 2008), ou de patchs de scopolamine
- la constipation, à prévenir surtout, par une diététique adaptée
- les douleurs, parfois très invalidantes car insomniantes, justifiant alors l'usage rapide d'antalgiques parfois de morphiniques
- la spasticité, traitée par Baclofène (McClelland et al., 2008) ou Dantrolène
- les crampes sont bien calmées par l'Hexaquine® ou, au besoin, par Cordarone®
- le rire et pleurer spasmodique réagit bien en règle générale aux antidépresseurs, soit tricycliques soit inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
- Prévention de l'embolie pulmonaire chez les sujets paraplégiques par de l'héparine de bas poids moléculaire.

### **5.2.2- Kinésithérapie**

La kinésithérapie doit respecter la fatigabilité du patient. Il s'agit essentiellement d'une prise en charge musculaire de relaxation et de massages, sans travail actif et sans électrothérapie. À tous les stades de la SLA, la thérapie physique est utile pour le maintien de la mobilité. Une kinésithérapie régulière permet de prévenir l'algodystrophie<sup>1</sup> et la thrombose veineuse.

### **5.2.3- Ergothérapie**

Une prise en charge spécialisée permet de préserver et de développer l'indépendance et l'autonomie des patients dans leur environnement quotidien.

---

<sup>1</sup> L'algodystrophie (ou algoneurodystrophie) est le syndrome douloureux des articulations secondaires à un traumatisme (Ex : fracture). Il s'agit d'une maladie très handicapante, car très douloureuse et difficile à soigner.

#### 5.2.4- Ventilation non invasive (VNI)

L'interrogatoire doit systématiquement rechercher une dyspnée d'effort ou de repos, mais également une orthopnée qui suffisent à poser l'indication d'une VNI dans la SLA (Bourke et al., 2006, 2003). Son objectif est de suppléer à la défaillance des muscles respiratoires. Elle devrait idéalement être initié dans le cadre du suivi trimestriel, au moment où les critères de mise en route d'une VNI sont remplis (**Tableau VII**) ("Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report," 1999). Trop souvent, l'initiation de la VNI est retardée (Miller et al., 1999). La VNI est pourtant extrêmement efficace lors de SLA. A titre d'exemples, Bach et al rapporte une survie pouvant atteindre 114 mois chez certains de leurs patients sous ventilation (Bach, 2002). Kleopa et al, sur 122 patients, notent une survie de quatorze mois chez des patients ventilés contre trois mois chez les patients non ventilés (Kleopa et al., 1999).



**Tableau VII: Critères de mise en route d'une ventilation non invasive**

I. Symptômes (fatigue, dyspnée, céphalées matinales, etc.)

Et au moins un élément suivant :

II. A)  $\text{PaCO}_2 > 6 \text{ kPa}$  (45 mmHg)

B) Saturation en oxygène  $< 88 \%$  pendant 5 minutes consécutives sur une oxymétrie nocturne

C) Capacité vitale  $< 50 \%$  de la valeur prédite ou pression au cours d'une inspiration maximale  $< 60 \text{ cm de H}_2\text{O}$

### **5.2.5- Orthophonie**

Elle est utilisée pour lutter contre les troubles dysarthriques<sup>2</sup> et de déglutition. Elle a pour objectif de maintenir une phonation efficace et une déglutition satisfaisante. Celle-ci doit être systématiquement proposée en présence de signes bulbaires.

### **6.2.7- Prise en charge nutritionnelle**

La dénutrition est un facteur de mauvais pronostic et elle impacte notamment le capital musculaire du patient et par conséquent son autonomie et sa qualité de vie. L'objectif d'un dépistage précoce est de sensibiliser le patient et son entourage aux recommandations nutritionnelles ainsi qu'aux conséquences des troubles sous-jacents (fausses routes, constipation, déshydratation, etc.). Une adaptation de la texture des repas peut se révéler nécessaire pour minimiser le risque de fausse-route et permettre le maintien d'une ration calorique suffisante. La décision de gastrostomie par voie percutanée est prise quand les troubles bulbaires sont sévères ou quand l'état nutritionnel du patient se dégrade (perte de poids  $> 10\%$  du poids du corps). Son effet sur la survie reste débattu dans la littérature

### **5.2.8- Prise en charge psychologique**

La SLA peut s'accompagner de troubles du contrôle émotionnel qui doivent être expliqués au patient et surtout à son entourage. Il s'agit d'une simple baisse du seuil émotionnel ou de phénomènes de pleurs ou de rires réflexes. Un syndrome dépressif peut y être associé.

---

<sup>2</sup> La dysarthrie est un trouble de l'articulation de la parole d'origine centrale suite à une lésion du système nerveux.

L'utilisation de certains médicaments psychotropes (*Amitryptiline, antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine*) est souvent utile. Ces signes ne doivent pas être confondus avec d'authentiques troubles cognitifs modifiant le comportement dont la prise en charge est différente. La pathologie étant évolutive, elle nécessite une adaptation continuelle à la progression du handicap du patient.

### **5.2.9- Prise en charge en soins palliatifs**

Les soins palliatifs sont à considérer tout au long de la maladie depuis le diagnostic jusqu'à l'accompagnement terminal. Une planification permettant de rassurer la patient et sa famille jusqu'au stade terminal de la maladie doit être mise en place (HAS, 2006).

## **5.3- Contexte Français**

La prise en charge pluridisciplinaire, standardisée et graduée a progressé avec la création, en 2003, des centres « experts SLA » régionaux (18, à ce jour), tous réunis au sein de la coordination nationale des centres SLA. Deux centres de référence SLA ont été labellisés à Paris et en région PACA. Tous ces centres coordonnent des consultations pluridisciplinaires trimestrielles, en lien avec une prise en charge et un suivi sur le lieu de vie, par des contacts réguliers avec les acteurs de proximité, libéraux ou hospitaliers. Les centres SLA apportent aux malades une assistance dans leur prise en charge globale en améliorant l'accès au diagnostic et à l'accompagnement, en réunissant et en organisant l'interdisciplinarité, en assurant le transfert de compétences auprès des acteurs de terrain, en mettant en œuvre les moyens nécessaires sur le lieu de vie. Ils permettent de dédramatiser la prise en charge de cette maladie en favorisant l'information et la formation des intervenants.

## **6- Épidémiologie**

### **6.1- Prévalence**

Du fait de l'absence de guérison dans cette pathologie, la prévalence de la SLA est conditionnée par l'incidence de la maladie et la durée de survie des patients. Celle-ci varie beaucoup selon les études. La prévalence est en générale proche de 2,5 à 3 fois l'incidence de la maladie. La prévalence de la SLA varie en général entre 0,7 (Cronin et al., 2007) et 9,9 (Doi et al., 2014) pour 100 000 personnes avec un pic pour la tranche d'âge 60-75 ans.

Pour l'Europe, les données variaient par le passé entre 1,07 (Alcaz et al., 1996) et 7,1 (Ahlström et al., 1993) pour 100 000 personnes. Les données les plus récentes issues de registres font état de prévalences comprises désormais entre 3,3 et 7,9 pour 100 000 personnes (K. Abhinav et al., 2007; Chiò et al., 2009a; Donaghy et al., 2010; Forbes et al., 2007; Johnston et al., 2006; Traynor et al., 1999).

Les données de prévalence pour les autres zones géographiques sont les suivantes : pour l'Amérique du Nord entre 3,0 (Annegers et al., 1991) à 4,9 (Hudson et al., 1986), pour l'Amérique du Sud entre 0,7 (Galdames et al., 1980) à 5,2 (Dietrich-Neto et al., 2000), pour la population générale des Etats-Unis d'Amérique 3,9 (Mehta et al., 2014), pour l'Asie 0,9 (Fong et al., 1996) à 9.9 (Doi et al., 2014) enfin pour le continent africain 3,5 (Radhakrishnan et al., 1986), 5,0 (Tekle-Haimanot et al., 1990) et 15 (Osuntokun et al., 1987), pour 100 000 personnes.

### **6.2- Incidence**

Dans le monde à ce jour, l'incidence de la SLA est évaluée selon les études entre 0,4 et 2,6 pour 100 000 PA (Beghi et al., 2006) ou encore 1-3 cas pour 100 000 personnes (Bastos et al., 2011).

#### **6.2.1- Distribution au niveau mondial**

En occident, l'incidence brute la plus élevée rapportée de la SLA était de 2,6 pour 100.000 PA (Forsgren et al., 1983) et le plus bas rapporté était de 0,4 (Alcaz et al., 1996). La plupart des études occidentales ont observé une incidence brute supérieure à 1 par 100 000 PA.

L'incidence de la SLA apparaît relativement stable dans les populations caucasiennes d'Europe et d'Amérique du Nord où elle est comprise entre 1,5 et 2,5/100 000 PA (Logroscino et al., 2010; McGuire et al., 1996). Le consortium EURALS, sur la base des registres Italiens, Irlandais, et Anglais, a rapporté une incidence de 2,16 pour 100 000 PA (Logroscino et al., 2010). En Allemagne, dans une étude en population générale récente utilisant une source d'identification multiple, l'incidence brute de la SLA a été estimée à 2,6/100 000 PA (Uenal et al., 2014).

Les registres de population basés sur l'identification des cas par de multiples sources ont par ailleurs largement contribué à l'amélioration de la description du profil épidémiologique de la maladie (Beghi et al., 2006).

Les études épidémiologiques réalisées en dehors de ces zones font habituellement état d'une incidence inférieure (Couratier et al., 2014) à 1 cas pour 100 000 PA (Cronin et al., 2007).

### **6.2.2- Cas particulier du Limousin**

Dans le cas particulier du Limousin, Preux et al ont rapporté une incidence brute moyenne annuelle assez élevée de 3,2 cas pour 100 000 personnes pour la période 1994-1995 avec un ratio homme/femme de 2 :1 (Preux et al., 2000). Cependant, Marin et al, pour la période 1997-2007 et sur la base de données hospitalières, ont rapporté une incidence brute annuelle observée de 2,5 pour 100 000 habitants avec un ratio homme/femme de 1,1 :1 pour cette même région (Marin et al., 2009).

### **6.2.3- Variabilité des données**

Ces chiffres révèlent, d'une part, une faible incidence de la maladie, facteur limitant des études épidémiologiques (d'où la nécessité d'étudier des populations de tailles significatives et sur une longue période), et d'autre part, une grande variabilité de l'incidence selon les études. Plusieurs points peuvent expliquer cette variabilité. Les raisons évoquées pour expliquer les différences d'incidence entre les zones géographiques tiennent aux variabilités méthodologiques ou contextuelles des études et parmi lesquelles on peut citer l'utilisation de critères diagnostiques différents, la prise en compte ou l'exclusion de certaines formes de la maladie la taille des populations étudiées. Les variations pourraient également être liées à l'origine ethnique des populations. Une autre raison évoquée touche aux différents niveaux d'exhaustivité dans l'identification des cas, (parfois faibles) (Beghi et al., 2006; Logroscino et al., 2008). Cronin et al (2007) (Cronin et al., 2007) ont ainsi identifié les différentes méthodes

et sources d'identification des cas. Ces études utilisaient une ou plusieurs sources d'identification des cas : 1) données médico-administratives d'un seul hôpital, 2) données médico-administratives de plusieurs hôpitaux, 3) neurologues, 4) archives de services d'électromyographie, 5) médecins de services de santé primaire, 6) registres de pathologies à déclaration obligatoire, 7) certificats de décès, 8) données d'assurance ou de pension, 9) institutions ou services publics, 10) données *post-mortem*.

#### **6.2.4- Sex ratio**

Parmi les facteurs de risque reproductibles pour la SLA on peut citer : l'augmentation de l'âge, les antécédents familiaux et le sexe masculin. Le sex-ratio (SR) homme / femme a été rapporté comme étant compris entre 1 et 3 (Manjaly et al., 2010). Par exemple, en Europe les hommes ont une incidence de SLAs de 3,0 cas pour 100 000 PA, Intervalle de Confiance (IC) à 95 % [2,8-3,3]) et les femmes 2,4 cas pour 100 000 PA; IC à 95 % [2,2-2,6]. Soit un SR de 1,2. L'incidence des hommes et des femmes serait sensiblement la même dans la SLAf (Beghi et al., 2006).

Dans les travaux plus anciens le SR étaient proche de 2 (Preux et al., 2000), et plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer la prédominance masculine qui était alors observée : activité physique, traumatismes physiques, influences hormonales et expositions professionnelles. Cependant, les études plus récentes rapportent une convergence progressive vers un sex ratio homme / femme de 1 : 1 (Logroscino et al., 2010; Mandrioli et al., 2014; Sorenson et al., 2002; Uenal et al., 2014; Wolf et al., 2014). Une des explications avancées pour expliquer la large prédominance masculine dans les études plus anciennes est une sous-identification précédente des cas de SLA féminins. De nos jours, du fait d'une modification des habitudes de vie et professionnelles, une augmentation d'exposition aux facteurs de risque ou comportements à risque chez les femmes pourrait avoir modifié l'incidence chez les femmes et donc le SR.

#### **6.2.5- Incidence âge spécifique**

Les données publiées à partir des registres européens et d'Amérique du Nord montrent que l'incidence de la SLA augmente à partir de l'âge de 40 ans. Dans la majorité des études menée en population, on observe un pic d'incidence dans la tranche d'âge de 65 à 75 ans à la fois pour les hommes et les femmes, Pour Marin et al, ce pic est retrouvé dans une tranche d'âge plus âgée qui varie de 75 à 85 ans (Marin et al., 2009). Ce pic est retrouvé pour une

tranche d'âge plus jeune (55–60 ans) dans les études issues de centres spécialisés (Gunnarsson et al., 1991; Kurtzke, 1991). Cette différence pourrait être le reflet d'un biais de sélection, les sujets atteints plus jeunes pouvant être adressés plus facilement à un centre spécialisé contrairement aux personnes plus âgées pour lesquels des difficultés d'accès aux soins ont été identifiées. Au-delà de 75 ans, on observe un déclin rapide de l'incidence. Ceci peut être lié à un sous-diagnostic chez des sujets âgés présentant des comorbidités, à un accès plus difficile aux services spécialisés, ou à l'existence de formes d'évolution plus rapide conduisant au décès avant que le diagnostic ne soit certain. Une autre hypothèse serait qu'il est possible que les sujets qui survivent au-delà de 80 ans seraient protégés contre les dommages des neurones moteurs, soit parce qu'ils sont génétiquement insensibles à l'influence causale putative ou encore que l'exposition aurait eu lieu après un âge critique (Beghi et al., 2006)

#### **6.2.6- Cas particuliers : l'Île de Guam, péninsule de Kii et Nouvelle-Guinée**

L'incidence de la SLA est globalement homogène en Europe et aux États-Unis. Cependant, il existait trois foyers historiques de très forte incidence de la SLA dans le Pacifique Ouest (**Figure VI**) : l'île de Guam, la péninsule de Kii au Japon et les régions ouest de la Nouvelle-Guinée (Gajdusek and Salazar, 1982; Mulder and Kurland, 1987). Il a par exemple été rapporté une incidence annuelle de 147,0 nouveaux cas pour 100 000 habitants en Nouvelle-Guinée. Rodgers-Johnson et al ont rapporté une incidence de 55,0 cas pour 100 000 habitants dans l'île de Guam (Rodgers-Johnson et al., 1986). Il s'agissait d'une forme particulière où la SLA est associée à une maladie de Parkinson et/ou une démence, appelé complexe SLA/Parkinson/démence. Mais les incidences dans ces zones ont régressé (Spencer et al., 2005). Des études ont montré que l'incidence de la SLA dans l'île de Guam (Garruto et al., 1985; Plato et al., 2003) et l'archipel des Iles Mariannes a diminué rapidement (Garruto et al., 1985). Selon les résultats de l'étude de Plato et al, l'incidence de la SLA a constamment diminué au cours des 40 dernières années à partir de 1999 jusqu'à atteindre 3/100,000 PA dans les périodes plus récentes. La baisse rapide de l'incidence ne devrait pas être due à des facteurs génétiques. Au lieu de cela, il est plus susceptible d'être le résultat de changements socio-économiques, ethnographiques et écologiques radicales apportées par l'occidentalisation rapide de Guam (Plato et al., 2003). Une constatation similaire a été faite sur la péninsule kii ou en Nouvelle-Guinée occidentale (Spencer et al., 2005).

## **6.3- Registres**

### **6.3.1 Fondements méthodologiques**

L'incertitude quant à l'incidence et la prévalence de la SLA, ainsi que le manque de connaissances sur le rôle des expositions environnementales dans l'étiologie de la maladie, a conduit à un besoin de collecte de données structurées. Ainsi la nécessité de mis en place de registre en population générale s'est imposée. Les buts des études de registres en population générale sont multiples: (1) évaluer l'incidence et la prévalence, (2) évaluer la répartition géographique de la SLA, (3) quantifier la prise en charge et ses conséquences socioéconomiques, (4) contribuer à la connaissance clinique de la SLA, (5) examiner les facteurs de risque de la SLA et (6) décrire les caractéristiques démographiques des patients atteints de SLA (Beghi et al., 2006). Les sources d'information concernant la maladie sont multiples : files actives hospitalières, archives des neurologues, des neurophysiologistes ou des généralistes, certificats de décès, données administratives hospitalières, données de centres spécialisés de SLA. L'utilisation de ces sources multiples est indispensable pour optimiser le nombre de patients inclus. La méthode de capture recapture permet d'évaluer l'exhaustivité et identifier un éventuel biais de recrutement. Plusieurs études de registres à travers le monde ont été réalisées : aux États-Unis (Malek et al., 2014b), en Uruguay (Vázquez et al., 2008), en Angleterre (K. Abhinav et al., 2007), en Irlande (O'Toole et al., 2008), en Italie (Lombardie) (Beghi et al., 2007), en Ecosse (Forbes et al., 2007), en Italie (Puglia) (Logroscino et al., 2005), aux USA (Sorenson et al., 2002), Italie (Piémont et Val d'Aoste) (Piemonte and Valle d'Aosta Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis (PARALS), 2001). En Europe, les registres collaborent au sein du consortium EURALS (Logroscino et al., 2010).



**Figure VI: Localisation de l'île de Guam, la plus grande des îles Mariannes, Kii et Nouvelle guinée occidentale (Toutes sont indiquées par des points rouges sur la carte)**

Source: <http://fr.academic.ru/dic.nsf/frwiki/812695>



### 6.3.2- Méthode d'évaluation de l'exhaustivité : capture-recapture

Pour évaluer l'exhaustivité de l'identification des cas de SLA plusieurs études épidémiologiques ont utilisé la méthode de capture recapture (Annegers et al., 1991; Delzor et al., 2014; Forbes et al., 2007; Huisman et al., 2011; McCarty et al., 1993; Preux et al., 2000; Uenal et al., 2014; Vázquez et al., 2008; Wittie et al., 2013).

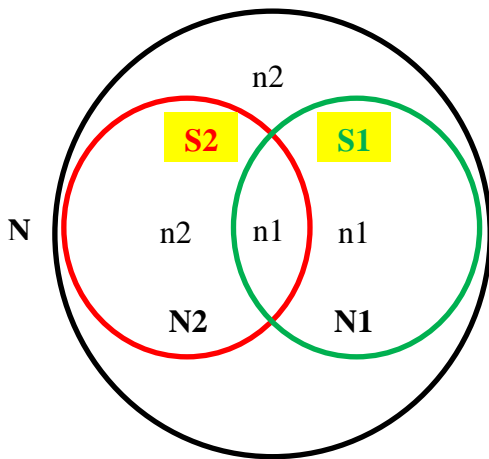
#### 6.3.2.1- Principe

La méthode de Capture-recapture permet d'estimer la taille d'une population en croisant les données issues de plusieurs sources d'information distinctes. Après la zoologie (Cormack, 1968) et la démographie (Sekar and Deming, 1949), l'épidémiologie s'est appropriée cette technique depuis une vingtaine d'années (Bernillon et al., 2000; Cormack et al., 2000; Egeland et al., 1995; Faustini et al., 2000; Hook et al., 1980; Hook and Regal, 1992; Hubert and Desenclos, 1993; LaPorte et al., 1992; Preux et al., 2000). En épidémiologie, son application date des années 1970. La méthode capture-recapture peut être utilisée quand au moins deux sources indépendantes d'informations permettent d'identifier les cas d'une même maladie dans une population et sur une période de temps donnée (Gallay et al., 2002). Elle convient particulièrement à l'évaluation d'exhaustivité de systèmes de surveillance épidémiologique. Pour les études d'incidence ou de prévalence, elle est particulièrement indiquée pour le travail sur les populations difficiles d'accès ou « marginales ».

#### 6. 3.2.2- Méthode

##### Cas de deux sources de données

Soit une population  $N$  à estimer (**Figure VII**). Pour l'estimer, on dispose de deux sources :  $S1$  et  $S2$ . Par convention, l'indice 1 signifie présence dans la source et l'indice 2, absence dans cette source. Le premier indice concerne la source 1, le deuxième la source 2. Dans la source  $S1$ , il y a  $N1$  cas, qui sont les  $n12$  cas uniquement retrouvés dans la source  $S1$ , et les  $n11$  cas présents dans les deux sources (cas communs, ou doublons). De même, dans la source  $S2$ , il y a  $N2$  cas, qui sont les  $n21$  cas uniquement retrouvés dans la source  $S2$  et les  $n11$  cas présents dans les deux sources (cas communs, ou doublons). Enfin, la population  $N$  comprend des individus qui n'ont été recensés par aucune des deux sources, ce sont les individus  $n22$ . On a donc :  $N = n21 + n12 + n22 + n11$ .



$N_1 = n_{12} + n_{11}$   
 $N_2 = n_{21} + n_{11}$   
 $n_{11}$  = nombre d'individus communs à S1 et S2  
 $n_{22}$  = nombre d'individus inconnus  
 $N = n_{21} + n_{12} + n_{22} + n_{11}$

**Figure VII: Modèles de capture-recapture : deux-sources**

Les *taux d'exhaustivité* de la source 1 ( $P_1$ ) et 2 ( $P_2$ ) sont :

$$P_1 = \frac{N_1}{N} \quad P_2 = \frac{N_2}{N}$$

Le *taux d'exhaustivité* des deux systèmes combinés est :

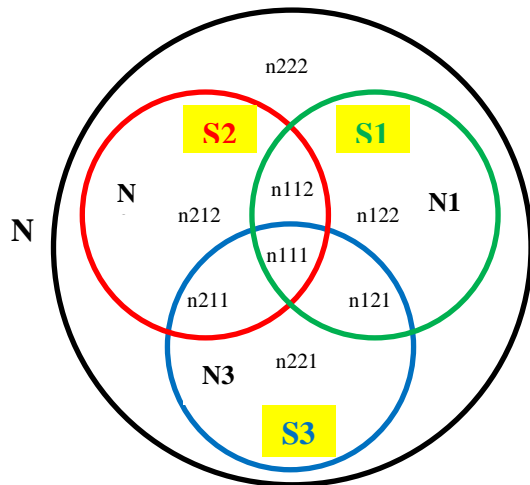
$$P_{12} = \frac{N_1 + N_2 - x_{11}}{N}$$

La validité des résultats est conditionnée à certaines conditions (LOT et al., 2009) :

- 1- tous les cas identifiés sont des vrais cas ;
- 2- les cas sont recensés sur la même période et la même zone géographique pour les deux sources ;
- 3- la population étudiée est close ;
- 4- tous les vrais cas communs et seulement les vrais cas communs aux sources sont identifiés ;
- 5- les sources sont indépendantes ;
- 6- et tous les cas de la population ont la même probabilité d'être identifiés au sein d'une même source (homogénéité de capture).

### Cas de trois sources et modélisation log-linéaire

Pour trois sources (**Figure VIII**), il existe, pour un individu, huit possibilités de présence ou d'absence (voir tableau) : présence simultanée dans les trois sources ( $n_{111}$ ) présence simultanée dans deux des trois sources ( $n_{121}$ ,  $n_{211}$ ,  $n_{112}$ ), présence dans une seule des trois sources ( $n_{221}$ ,  $n_{122}$ ,  $n_{212}$ ) et enfin absence des trois sources ( $n_{222}$ ).



$$\begin{aligned}
 N1 &= n121 + n111 + n122 + n112 \\
 N2 &= n211 + n111 + n212 + n112 \\
 N3 &= n211 + n111 + n121 + n221 \\
 n111 &= \text{nombre d'individus communs à S1, S2 et S3} \\
 n222 &= \text{nombre d'individus inconnus} \\
 N &= n221 + n121 + n211 + n111 + n122 + n212 + n112
 \end{aligned}$$

**Figure VIII: Modèles de capture-recapture : Multiple-liste (dans ce cas trois sources)**

À partir des données recueillies, il est possible de savoir combien de personnes répondent aux différentes possibilités, sauf celle de l'absence de toutes les sources ( $n_{222}$ ).

Si l'on dispose de trois sources, il est possible de réaliser des estimations à partir de modèles log-linéaires. On attribue un zéro structurel à l'absence de toutes les sources ( $n_{222}$ ) et on utilise les sept autres possibilités pour réaliser la modélisation. La variable dépendante est le nombre de personnes pour chacune des sept possibilités, et les variables indépendantes sont la présence ou l'absence dans chacune des sources.

Dans le cas de trois sources, il y a donc plusieurs solutions pour prendre en compte la condition d'indépendance des sources entre elles :

- 1- la combinaison des deux systèmes 2 à 2 et comparaison des estimations ;
- 2- le calcul des odds ratios et le test de signification selon la méthode de Wittes détaillée plus bas (paragraphe « estimation des odds ratios et regroupements de sources ») ;
- 3- la modélisation log-linéaire qui permet de prendre en compte les interactions entre les sources et dans certains cas l'hétérogénéité de capture dans la population étudiée. Ainsi, il n'est pas nécessaire de disposer de sources indépendantes entre elles.

## 6.5- Potentiels facteurs de risque de la SLA

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

Les discordances des résultats peuvent être liées à la nature des facteurs de risque investigués, aux échantillons de patients étudiés et aux biais méthodologiques des études. Les études analytiques sont représentées majoritairement par les études cas-témoins en raison de la faible incidence de la maladie. Cela rend l'évaluation rétrospective des expositions complexe alors que la nature même des facteurs potentiellement impliqués est parfois floue. D'autres limites peuvent être liées aux biais de sélection entachant la constitution des échantillons d'études et au manque de puissance en raison d'échantillons limités (Couratier et al., 2014).

Les principaux facteurs de risque potentiels sont présentés dans le **tableau VIII**.

**Tableau VIII: Principaux potentiels facteurs de risques pour la SLA**

| <b>Facteurs de risque environnementaux</b>             |
|--|
| 1- $\beta$ -methylaminoalanine (BMAA)                  |
| 2- Métaux lourds                                       |
| <i>Plomb</i>   |
| <i>Fe</i>  |
| <i>Cuivre, mercure</i>                                 |
| <i>Sélénium</i>  |
| <i>Aluminium</i>                                       |
| <i>Cadmium</i>   |
| 3- Insecticides et fertilisants                        |
| 4- Exposition électrique                               |
| 5- Exposition aux solvants                             |
| 6- Infection virale                                    |
| <b>Modes de vie</b>                                    |
| 1- Activité physique / sport                           |
| 2- Traumatismes physiques                              |
| 3- Tabagisme   |
| 4- Service militaire                                   |
| 5- Habitudes alimentaires                              |
| <b>Lipides sanguins et profil de risque vasculaire</b> |

### **6.5.1- Facteurs de risque environnementaux**

#### **6.5.1.1- Rôle toxique de la $\beta$ -methylaminoalanine (BMAA)**

La BMAA analogue du glutamate a été initialement décrite comme étant présente dans les graines de cycas (Marler et al., 2010; Snyder and Marler, 2011; Vega and Bell, 1967). Ces graines étaient utilisées pour la fabrication de farine par les indiens Chamorro. La BMAA n'est pas directement synthétisée par la plante. Une biomagnification<sup>3</sup> sera en cause au niveau des racines de cycas, à partir du développement symbiotique de cyanobactéries (cyanophycées ou algues bleues vertes) produisant la toxine. Les cyanobactéries sont capables de produire plusieurs substances neurotoxiques regroupées en trois familles : les anatoxines, les saxitoxines et la BMAA qui aurait un effet excitotoxique par son action agoniste du récepteur au glutamate. Ceci explique l'intérêt pour cette cyanobactérie dans la compréhension de la physiopathologie de la SLA.

---

<sup>3</sup> La biomagnification ou bioamplification, est l'augmentation de concentration d'un polluant au sein d'organismes du bas vers le haut de la chaîne trophique (ou alimentaire). Ce phénomène survient pour les produits qui ne sont dégradés ni dans l'environnement ni (ou très peu) dans le corps des organismes dans lesquels il se trouve. Les exemples classiques sont les polluant organiques (pesticides, PCB...) et les métaux lourds (mercure, plomb...).

L'attention autour de la BMAA s'est accrue au cours des dernières années. Il a été découvert qu'elle est produite par des cyanobactéries procaryotes, y compris les cyanobactéries vivant en symbiose avec les cycas (Bergman et al., 2008; Cox et al., 2005, 2003), comme par les cyanobactéries non symbiotiques (Cox et al., 2005; Esterhuizen and Downing, 2008; Faassen et al., 2009; Jiao et al., 2014; Metcalf et al., 2008), et plus récemment par les eucaryotes photoautotrophes comme les diatomées (Jiang et al., 2014) et les dinoflagellés (Lage et al., 2014).

La BMAA est considérée comme étant un facteur crucial dans la physiopathologie du syndrome de Guam (SLA-démence-maladie de Parkinson). Cette maladie a été observée parmi la population native Chamorro de Guam (dans l'ouest de l'océan Pacifique) et serait causée par l'ingestion d'aliments contenant du BMAA comme la farine de cycas et les chauves-souris qui se nourrissaient de graines de cycas (Banack et al., 2006; Spencer et al., 1987).

Peut-être que l'observation la plus notable qui suggère un lien entre la BMAA et la neurodégénérescence humaine est la présence de BMAA dans le système nerveux central (SNC) des patients décédés de la SLA, tandis qu'elle n'a pas été détectée chez les témoins (Cox et al., 2003; Murch et al., 2004a, 2004b; Pablo et al., 2009). Cependant, d'autres études n'ont trouvé de la BMAA dans le SNC que ce soit chez des patients atteints de SLA ou des témoins (Combes et al., 2014; Kushnir and Bergquist, 2009; Montine et al., 2005; Snyder et al., 2010, 2009a, 2009b).

### **6.5.1.2- Métaux lourds**

Le lien entre la survenue de SLA et les métaux lourds a été largement étudié. Cependant, la plupart des études sont des cas isolés rapportés, des études rétrospectives, et des études cas-témoins en milieu hospitalier avec une exposition auto-déclarée; très peu d'entre eux ont estimé la durée d'exposition (Sutedja et al., 2009a; Sutedja et al., 2009b).

Parmi les métaux lourds étudiés, plusieurs travaux semblent indiquer un lien entre le plomb et la SLA (Armon et al., 1991; Kamel et al., 2005; Qureshi et al., 2006). Certaines études ont évalué la durée d'exposition au plomb et le risque de développer une SLA. Dans l'étude de Kamel et al. (2002), les sujets dont la durée d'exposition était supérieure à 2000 jours avaient un risque 2,3 fois supérieur de développer une SLA par rapport aux sujets non exposés (Kamel et al., 2002). Une association entre la survenue d'une SLA et le gène *HFE* (de l'anglais High et du symbole de l'élément fer : Fe) issu du polymorphisme de H63D a été fréquemment rapportée (Nandar and Connor, 2011; Schymick et al., 2007). En effet la

protéine *HFE* mutée serait associée à un déséquilibre de la quantité du fer, une augmentation du stress oxydatif, une phosphorylation de la protéine tau et à l'altération de la réponse inflammatoire (Nandar and Connor, 2011). L'identification d'un taux de fer élevé dans les neurones moteurs spinaux de patients atteints de SLA confirme l'implication de déséquilibre des ions métalliques dans la SLA (Kasarskis et al., 1995).

Les résultats des études portant sur d'autres métaux lourds tels que le cuivre, le mercure (Felmus et al., 1976; Khare et al., 1990; Moriwaka et al., 1993), le sélénium (Bergomi et al., 2002; Moriwaka et al., 1993; Nagata et al., 1985; Vinceti et al., 2000, 1997, 1996), l'aluminium (Bergomi et al., 2002; Kasarskis et al., 1995; Sood et al., 1990; Yasui et al., 1991), le cadmium (Bar-Sela et al., 2001; Vinceti et al., 1997) sont discordants.

Capozzella et al, dans une méta-analyse ont conclu qu'il y avait une association entre la survenue de la SLA et certains métaux lourds (chrome et plomb) plus forte chez les femmes que chez les hommes (Capozzella et al., 2014)

### **6.5.1.3- Insecticides et fertilisants**

Les résultats des études sont contradictoires. McGuire et al. (1997) ont montré que les hommes exposés aux insecticides et aux fertilisants avaient une augmentation du risque de SLA (OR = 2,4 ; IC à 95 % [1,2–4,8]). Le risque était plus élevé pour de forts niveaux d'exposition et des durées d'exposition longues (15 à 20 ans) (McGuire et al., 1997). Morahan et al ont montré que l'incidence de la SLA était plus élevée chez des patients exposés aux herbicides et pesticides industriels (OR = 5,6 ; IC à 95 % [2,1–15,6]) et elle était corrélée au niveau d'exposition (Morahan et al., 2007). Cependant, pour Capozzella et al, l'association entre l'exposition aux pesticides et la SLA dans son ensemble est faible et non significative. Dans une récente méta-analyse (Kamel et al., 2012), la SLA a été associée à l'utilisation de pesticides en général (1,9 ; IC à 95 % [1,1-3,1]). Cependant, chez les agriculteurs, aucune association entre la SLA et les pesticides en général n'a été mise en évidence : les OR décrivant l'association entre la SLA et les insecticides organochlorés (1,6 ; IC à 95 % [0,8-3,5]), les pyréthroïdes (1,4 ; IC à 95 % [0,6-3,4]), les herbicides (1,6 ; IC à 95 % [0,7-3,7]), et les fumigènes (1,8 ; IC à 95 % [0,8-3,9]) étaient non significatifs. Les odds ratio étaient élevés pour l'utilisation quotidienne de l'aldrine organochlorés (2,1 ; IC à 95 % [0,8-5,1]), la dieldrine (2,6 ; IC à 95 % [0,9-7,3]) et le toxaphène (2,0 ; IC à 95 % [0,8-4,9]), mais aucune de ces associations n'était statistiquement significative. Une autre étude récente a montré une association entre la SLA et les pesticides chez les hommes mais pas chez les femmes, avec une relation dose-réponse (Capozzella et al., 2014).

#### **6.5.1.4- Exposition électrique**

Les données sur le traumatisme électrique sont largement basées sur des cas rapportés (Kumar Abhinav et al., 2007). La première observation de SLA apparue après une électrocution a été rapportée en 1968 chez un patient âgé de 67 ans électrocuté au membre supérieur droit par une ligne haute tension de 18 000 volts (Farrell and Starr, 1968). À partir de ces observations cliniques, plusieurs études cas-témoins ont analysés les antécédents d'électrocutions (Deapen and Henderson, 1986; Gunnarsson et al., 1992; Noonan et al., 2002; Savitz et al., 1998). Deapen et Henderson, en évaluant les professions de 518 cas de SLA et de 518 témoins, ont trouvé que les professions à risque d'électrocution étaient beaucoup plus retrouvées chez les patients atteints de SLA (OR = 3,8 ; IC 95% [1,4–13,0]) (Deapen and Henderson, 1986). Par la suite d'autres cas de SLA suite à une électrocution ont été rapportés (Gallagher and Talbert, 1991; Sirdofsky et al., 1991). Toutes ces études ont rapporté l'électrocution comme étant un facteur de risque de la SLA. Cependant d'autres études cas-témoins n'ont pas retrouvé d'association significative entre la survenue de la SLA et une électrocution (Cruz et al., 1999; Kondo and Tsubaki, 1981; Strickland et al., 1996). Enfin dans une méta-analyse, il est conclu que « les études choisies ont montré un faible niveau d'association entre la SLA et les champs électromagnétiques » (Capozzella et al., 2014).

#### **6.5.1.5- Exposition aux solvants**

Les résultats des études évaluant sur cette exposition sont également contradictoires. Alors que certaines études ont mis en évidence une association positive entre la survenue de la SLA et l'exposition aux solvants (Chancellor et al., 1993; Chió et al., 1991; Gunnarsson et al., 1992; McGuire et al., 1997; Morahan and Pamphlett, 2006), d'autres n'ont cependant pas retrouvé de lien (Deapen and Henderson, 1986; Granieri et al., 1988; Qureshi et al., 2006; Savettieri et al., 1991). Enfin, dans certaines études le risque de développer une SLA serait légèrement augmenté suite à une exposition aux solvants, en particulier chez les femmes (Capozzella et al., 2014).

#### **6.5.1.6- Infection virale.**

Il y a eu des rapports faisant état d'un syndrome de la maladie du motoneurone suite à une infection au Virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), mais les données sont encore rares. Mais le syndrome de SLA, associée au VIH diffère de la SLA classique dans quelques aspects (Anand et al., 2014)



Berger et al (2000) ont détectés de l'ARN des entérovirus dans la moelle épinière de patients atteints de SLA (Berger et al., 2000), mais Walker et al (2001) n'ont pas pu confirmer leur rapport (Walker et al., 2001). Un petit nombre de patients infectés par le VIH a développé une maladie du neurone moteur impossible à distinguer de la SLA (Moulinier et al., 2001). Cependant, une étude contrôlée n'a révélé aucune présence significative de la transcriptase inverse dans le liquide céphalo-rachidien de patients séronégatifs atteints de SLA (MacGowan et al., 2007).

## **6.5.2- Modes de vie**

### **6.5.2.1- Activité physique / sport**

#### **6.5.2.1.1- Activité physique comme facteur de risque**

Depuis de très nombreuses années, une activité physique intense est soupçonnée de favoriser la survenue de la SLA (Patel and Hamadeh, 2009; Roelofs-Iverson et al., 1984) en soumettant au stress oxydant des motoneurons déjà vulnérables.

Des populations incluant par exemple des joueurs de football, des coureurs de marathon et des vétérans de la guerre du Golfe ont été décrites comme des populations à risque (Belli and Vanacore, 2005; Huisman et al., 2013; McCrate and Kaspar, 2008). Une étude antérieure avait montré une augmentation significative de développer une SLA chez les footballeurs professionnels italiens (Chiò et al., 2005). Quatre années plus tard, grâce à un suivi prospective de la cohorte originale et en la comparant à deux autres cohortes d'athlètes professionnels (basketteurs et cyclistes) Chiò et al confirment le risque significativement élevé de développer une SLA chez les footballeurs (Chiò et al., 2009a). Dans cette étude les auteurs concluent qu'au vu de l'absence de cas de SLA parmi les basketteurs et les cyclistes la SLA ne serait pas directement liée à l'intensité de l'activité physique.

Plusieurs hypothèses physiologiques ont été proposées pour expliquer cette association : (1) une amplification de l'excitotoxicité glutamatergique (de Almeida et al., 2012; Patel and Hamadeh, 2009; Pupillo et al., 2014a), (2) un dysfonctionnement mitochondrial (de Almeida et al., 2012), (3) une production accrue de radicaux libres (de Almeida et al., 2012; Lui and Byl, 2009; Patel and Hamadeh, 2009; Pupillo et al., 2014a). Le stress oxydatif serait particulièrement marqué lors des exercices intenses, majorant en particulier les lésions mitochondriales neuronales et amenant à la formation d'un œdème extracellulaire, ainsi que

de lésions des cellules endothéliales vasculaires associées aux neurones (Lui and Byl, 2009; Patel and Hamadeh, 2009)

#### **6.5.2.1.2- Activité physique comme facteur protecteur**

Bien que certaines études aient montré un lien entre activité physique et survenue d'une SLA, d'autres études à l'inverse n'ont pas trouvé cette relation. Dans une étude cas-témoins, il n'a pas été retrouvé d'association entre la SLA et l'activité physique de manière globale (Veldink et al., 2005). Plus récemment, Pupillo et al (2014), dans une étude cas-témoins européenne portant sur 625 patients et 1160 sujets contrôles montraient qu'aussi bien l'activité physique prise globalement que l'activité liée au travail ou l'activité sportive étaient des facteurs protecteurs de la survenue de SLA (Pupillo et al., 2014a). Cette conclusion ne fait que renforcer la théorie selon laquelle l'exercice physique pourrait favoriser lors de la SLA la production de multiples facteurs de croissance à effets neuroprotecteur et neurogénétique (Lui and Byl, 2009; McCrate and Kaspar, 2008; Patel and Hamadeh, 2009). En fin une autre étude cas-témoins japonaise suggère que les effets de l'activité physique pourraient être modifiés par d'autres habitudes de styles de vie telle qu'une ingestion faible d'antioxydants dans l'alimentation (Kazushi Okamoto et al., 2009).

La conférence de consensus française de 2006 portant sur la prise en charge de la SLA indiquait dans sa recommandation longue finale (HAS, 2006b) qu'une activité physique pouvait être pratiquée, dont les modalités devaient être adaptées à chaque patient en fonction du stade évolutif de la maladie. Au stade initial, l'activité physique devait s'attacher à assurer l'entretien des territoires sains, et à un stade plus avancé à lutter contre les complications musculaires, articulaires et respiratoires. Néanmoins, il était clairement signalé que ces recommandations n'étaient que subjectives, à cause de l'insuffisance des études sur le sujet.

#### **6.5.2.2- Indice de masse corporelle et l'aptitude (forme) physique**

Il y a une forte impression clinique selon laquelle les patients atteints de SLA auraient un niveau élevé de forme physique (physical fitness) et un faible indice de masse corporelle (IMC) par rapport à la moyenne (Turner, 2013). Des études de cohortes longitudinales ont suggéré qu'un IMC prémorbide faible serait associée à un risque de SLA et une mortalité par SLA, élevés (Gallo et al., 2013; O'Reilly et al., 2013). Une étude longitudinale suédoise basée sur un grand échantillon, a montré qu'une aptitude physique élevée, mais pas la force

musculaire, mesurée à l'âge de 18 ans était associé à un risque plus élevé de SLA quelques décennies plus tard (Mattsson et al., 2012).

### **6.5.2.3- Traumatismes physiques**

Plusieurs études ont évalué la relation entre la survenue de SLA et les traumatismes physiques. La plupart des études publiées, cependant, souffrent d'un grand manque, y compris une faible puissance, un biais de rappel, des témoins inadéquats, et une mauvaise définition du traumatisme, de sorte qu'aucune conclusion ne peut être confirmée (Armon, 2003) de façon ferme.

### **6.5.2.4- Tabagisme**

La fumée de cigarette contient un certain nombre de substances chimiques toxiques qui pourraient avoir un effet neurotoxique direct sur les motoneurones ou augmenter le stress oxydatif chez des individus présentant une susceptibilité génétique (Sutedja et al., 2007).

Les premières études ne rapportaient aucune association entre la survenue d'une SLA et la tabac, probablement du fait de petits échantillons et de cas prévalent (Soriani and Desnuelle, 2009). Par la suite le tabagisme est le seul facteur de qui a été classé comme facteur de risque probable de SLA (Armon, 2009, 2003), mais cette conclusion ne fait l'unanimité. Plusieurs études cas-témoins et cohortes ont indiqué que le tabac augmenterait le risque de SLA d'un facteur de 1,5 ou 2 (Gallo et al., 2009; Kamel et al., 1999; Nelson et al., 2000a; Sutedja et al., 2007; Weisskopf et al., 2004). Dans une étude cas-témoins, il y avait pas de différence significative ( $p = 0,56$ ) entre les cas et les témoins par rapport au tabagisme (Malek et al., 2015). Curieusement, selon d'autres études le tabagisme pourrait être un facteur de risque chez les femmes, en particulier les femmes post-ménopausées (Gallo et al., 2009; Weisskopf et al., 2004), mais pas chez les hommes (Fang et al., 2006).

La controverse concernant le rôle du tabagisme dans la SLA semble restée en suspens (Malek et al., 2014a; Yu et al., 2014) et est un domaine de recherche intéressant pour les études épidémiologiques (Factor-Litvak et al., 2013).

### **6.5.2.5- Activité militaire**

Des études ont suggéré que le service ou l'activité militaire peut être un facteur de risque de développer une SLA. Deux études épidémiologiques en 2003 (Haley, 2003; Horner et al., 2003) et un e en 2005 (Coffman et al., 2005) faisaient état d'une augmentation de l'incidence de la SLA au sein des vétérans de la guerre du Golfe. Parmi les facteurs de risque potentiel,

l'exposition à des organophosphorés ou à des agents chimiques et des vaccinations multiples ou l'activité physique ont été évoqués. Weisskopf et al (2004) ont évalué la relation entre le service militaire aux États-Unis à tout moment et la mortalité liée la SLA dans une grande cohorte (Weisskopf et al., 2004). Plus de 500.000 hommes ont été suivis de 1989 à 1998. Soixante-trois décès liés à la SLA sont survenus chez 126 414 hommes qui n'ont pas servi au sein l'armée par rapport à 217 décès parmi les 281 874 hommes qui ont servis au sein de l'armée. Le risque relatif ajusté sur âge et le tabagisme était de 1,58 (IC 95% 1.14 à 2.19). Plus récemment, Horner et al (2008) ont analysé les données concernant 2,5 millions de personnels militaires en activité en 1991 : 124 sujets ont développé une SLA dont 84 dans la région du Golfe Persique durant la guerre. L'étude du ratio standardisé d'incidence a montré que, parmi le personnel déployé dans le Golfe, il existait un pic d'incidence en 1996 avec une diminution de l'incidence dans les années suivantes alors que le risque restait constant pour le personnel non déployé dans le Golfe (Horner et al., 2008). La nature réelle du risque de SLA suite à un service ou une activité militaire, si celui ci existe reste à identifier.

#### **6.5.2.6- Habitudes alimentaires**

Certaines habitudes alimentaires ont été également incriminées dans la survenue de la SLA. L'impact des habitudes alimentaires sur la SLA a été suspecté et des travaux récents ont analysé certains aspects dont l'effet d'une alimentation riche en graisses ou en fibres, ainsi que l'effet plus spécifique des acides gras polyinsaturés, du glutamate, du calcium, des vitamines C ou E. Seules deux études ont utilisé un questionnaire sur l'alimentation afin d'obtenir des informations détaillées sur la prise des nutriments. L'une a rapporté une augmentation du risque de SLA (OR = 2,7 ; IC à 95 % [0,9–8,0]) pour un régime riche en graisses (Nelson et al., 2000a), l'autre étude n'a montré aucune association significative en analyse multivariée (Morozova et al., 2008). Dans une étude publiée par Nelson et al, la consommation de glutamate serait aussi associée à une augmentation du risque de SLA (OR = 3,2 ; IC à 95 % [1,2–8,0]). Quant au calcium, il ne constituerait pas un facteur de risque de SLA, alors que le magnésium et les lycopènes auraient un faible effet protecteur (Longnecker et al., 2000).

La consommation de vitamines anti-oxydantes ne modifiait pas le risque de SLA. Cependant il a été rapporté que les compléments vitaminiques E, diminueraient le risque de décès par SLA (Ascherio, 2005; Veldink et al., 2007). L'utilisation de vitamines C ou A n'avait, en revanche, aucun effet (Ascherio, 2005; Veldink et al., 2007) dans la survenue de la SLA.

### **6.5.3- Lipides sanguins et profil de risque vasculaire**

L'évaluation du profil lipidique d'une série de patients atteints de SLA a révélé que la fréquence de l'hyperlipidémie était deux fois plus élevée chez les malades que chez les témoins et les patients atteints de SLA avec un taux de LDL (low-density lipoprotein) anormalement élevée (Dupuis et al., 2008).

Toutefois, une étude a révélé que les patients avec une SLA avaient tendance à présenter un meilleur profil de risque vasculaire que les témoins : ils utilisaient moins fréquemment des agents hypocholestérolémiants, et avaient un taux de LDL plus bas (Sutedja et al., 2011).

### **6.5.4- Facteurs de risque génétiques**

Les modes de transmission de la SLA varient en fonction de la mutation, mais il y a souvent une forme mendélienne et une pénétrance<sup>4</sup> forte dans la SLA familiale. Les deux contributeurs génétiques majeurs à la SLA connus à ce jour sont le gène C9ORF72 et le gène SOD1, mais il existe d'autres gènes associés à la survenue de la SLA (Base de la génétique de la SLA en ligne : <http://alsod.iop.kcl.ac.uk/>).

Il a été rapporté dans des études américaines, européennes et asiatiques, qu'une mutation dans le gène C9ORF72 aurait un lien à la fois avec la survenue de la SLA et celle de la DFT (DeJesus-Hernandez et al., 2011; Gijssels et al., 2012; Millecamps et al., 2012; Renton et al., 2011).

Des mutations dans le gène SOD1 ont été trouvées dans 10% à 20% des cas de SLA familiale et dans 1% à 5% des cas de SLA sporadique (Andersen et al., 1998).

Le gène TARDBP serait également impliqué dans la survenue de la SLA suite à une mutation de la protéine de l'ARN de liaison (protéine codée par ce même gène). À ce jour, 30 mutations de ce gène ont été trouvées dans environ 5% des patients atteints de SLA familiale et 1% des patients atteints de SLA sporadique (Kabashi et al., 2008; Mackenzie et al., 2010; Rutherford et al., 2008; Sreedharan et al., 2008; Tan et al., 2007; Van Deerlin et al., 2008; Yokoseki et al., 2008). Par ailleurs, il a été montré que la TDP-43 mutée est clivée et anormalement phosphorylée, et est accumulée dans les motoneurons de patients atteints de SLA familiale, sporadique, ou DFT (Arai et al., 2009; Neumann et al., 2006).

---

<sup>4</sup> Pourcentage des membres d'une famille dont le patrimoine génétique comporte une mutation dominante et qui expriment celle-ci dans leur phénotype

### **6.5.5- Cancer**

Des études de séries de cas cliniques et des études de cas ont suggéré une association positive entre SLA et cancer (Brain et al., 1965; Mitchell and Olczak, 1979; Sadot et al., 2007). Mais la plupart des études épidémiologiques ont réfuté l'existence de ce lien (Chiò et al., 1988; Fois et al., 2010; Freedman et al., 2013, 2005). Il existerait, cependant un risque élevé de SLA au cours de la première année après un diagnostic de leucémie (Freedman et al., 2014). Le mélanome aurait également une implication dans la survenue d'une SLA (Baade et al., 2007; Freedman et al., 2013, 2005; Seelen et al., 2014), mais, cela a été contredit par de récentes études longitudinales (Fang et al., 2013; Freedman et al., 2014).

### **6.6- Facteurs pronostiques de la SLA**

D'importants indicateurs pronostiques de survie ont été mis en évidence grâce à des études en population générale mais aussi grâce à des études de cohorte en population hospitalière

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

**Tableau IX: Principaux facteurs pronostiques de la SLA**

| Facteur                         | Associés avec une longue survie  | Associés avec une courte survie  |
|---------------------------------|--|--|
| Phénotype                       | Variante "Flail leg" (Vucic and Kiernan, 2007b), Prédominance MNP de la maladie (Talbot, 2009a), Prédominance MNS de la maladie (Sabatelli et al., 2011), long délai de diagnostic (Haverkamp et al., 1995, p. 1995), SLA à début spinale (Pupillo et al., 2014b), AMP et flail arm (Preux et al., 1996) | SLA à début bulbaire (Chiò et al., 2002; Fujimura-Kiyono et al., 2011; Georgouloupoulou et al., 2013; Scotton et al., 2012), SLA à début respiratoire (Bourke et al., 2006), troubles cognitifs (Elamin et al., 2011; Hu et al., 2013, p. 20), altération de l'état nutritionnel (Desport et al., 1999, p. 1; Marin et al., 2011), atteinte du cou (Nakamura et al., 2013) |
| Caractéristiques démographiques | Jeune âge au diagnostic (Georgouloupoulou et al., 2013; Traxinger et al., 2013)  | Âge avancé au moment du diagnostic (Georgouloupoulou et al., 2013; Traxinger et al., 2013), faible statut économique (Lee et al., 2013), tabagisme (de Jong et al., 2012; Traxinger et al., 2013)  |
| Influences génétiques           | Mutations E21G, G37R, D90A G93C, et I113T dans <i>SOD1</i> (Weisskopf et al., 2004, p. 199), expression du gène "reduced <i>KIFAP3</i> " (Landers et al., 2009); expression du gène "reduced <i>EPHA4</i> " (Van Hoecke et al., 2012)  | Mutation A4V dans <i>SOD1</i> (Juneja et al., 1997), mutation <i>FUS</i> avec inclusions de basophiles (Bäumer et al., 2010)   |
| Traitement                      | Riluzole (Lee et al., 2013; Scotton et al., 2012), ventilation noninvasive (Bourke et al., 2006; Pinto et al., 2003), alimentation entérale (Spataro et al., 2011), exercice modéré (Dal Bello-Haas and Florence, 2013), soins de clinique multidisciplinaire (Traynor et al., 2003)                     | Topiramate (Cudkowicz et al., 2003)  |
| Autres                          | Sexe masculin, SLA suspecte (Pupillo et al., 2014b)  | Perte de poids supérieure à 5% du poids pré morbide au diagnostic (Marin et al., 2011), diminution de l'angle de phase (Desport et al., 2008) et la masse maigre (Roubeau et al., 2015), carence en vitamine D (Camu et al., 2014)   |

## 6.6.1- Facteurs sociodémographiques

### 6.6.1.1- Âge de début

La plupart des études, qu'elles soient fondées sur une approche populationnelle (Chiò et al., 2002; del Aguila et al., 2003; Forbes et al., 2004; Georgouloupoulou et al., 2013; Millul et al., 2005) ou hospitalière (Kollewe et al., 2008; Lee et al., 1995; Louwerse et al., 1997; Preux et al., 1996; Stambler et al., 1998; Traxinger et al., 2013; Tysnes et al., 1994), ont identifié l'âge des patients, aux premiers symptômes ou au diagnostic, comme étant un facteur pronostique important, avec une survie plus courte associée à un âge plus avancé. Une étude issue d'un registre de population a rapporté une médiane de survie de 52 mois pour les patients âgés de moins de 55 ans; de 48,5 mois pour les patients âgés de 55 à 74 ans et 16,4 mois pour les patients âgés de plus de 74ans, ( $p < 0,0005$ ), lors des premiers symptômes (Millul et al., 2005).

Une étude rétrospective portant sur 1034 patients suivis dans un centre de référence a montré que l'âge de début était un facteur prédictif de survie indépendant avec un Hazard Ratio (HR) égal à 1.0 par année supplémentaire (IC à 95% [1.0 - 1.1] ;  $p < 0.001$ ), en analyse multivariée (Czaplinski et al., 2006), en effet 60 % des patients plus jeunes (âgés de moins de 40 ans) ont survécu au moins 5 ans après le début de la maladie contre seulement 8% des patients plus âgés. D'autres études ont rapportées des résultats identiques (Juan Gil et al., 2007; Zoccolella et al., 2008).

#### **6.6.1.2- Sexe**

Le sexe n'a pas été identifié comme un facteur pronostique de survie des patients, à l'exception de Pupillo et al qui ont trouvé que le sexe masculin serait lié à une survie plus longue (Pupillo et al., 2014b)

#### **6.6.1.3- Origine ancestrale**

L'étude de l'influence de l'origine ethnique et du patrimoine génétique sur la survenue de la SLA suscite un intérêt grandissant (Cronin et al., 2007). Concernant le lien entre l'origine ethnique et la survie, les résultats publiés restent contradictoires. Lee et al (1995) ont identifié aux États-Unis une évolution différente en fonction de l'ethnicité, avec une médiane de survie de 18,8 mois pour les sujets caucasiens, de 21,2 mois pour les sujets hispaniques et de 49,8 mois pour les sujets afro-américains (Lee et al., 1995). Une étude réalisée en Angleterre n'a pas mis en évidence de différence de survie entre Blancs et Noirs, 38 mois Vs 34 mois (Tomik et al., 2000b). D'autres travaux ont identifié une survie plus courte des sujets non caucasiens (del Aguila et al., 2003) ou issus de l'Afrique du nord ou des Balkans (Drory and Artmonov, 2007) par rapport aux sujets caucasiens. Toutefois, ces études restent limitées par les outils utilisés (modalités de détermination des origines ethniques, de classification de sujets caucasiens/afro-américains) et la possibilité d'un accès différentiel des groupes ethniques aux soins.

### **6.6.2- Facteurs cliniques**

#### **6.6.2.1- Formes bulbaires**

Le début bulbaire de la maladie est associé avec un pronostic péjoratif par rapport à un début spinal (Chiò et al., 2002; del Aguila et al., 2003; Forbes et al., 2004; Juan Gil et al., 2007; Kollwe et al., 2008; Lee et al., 1995; Preux et al., 1996). Bien que certaines études n'aient



pas mis en évidence de relation entre la forme de début et la durée de survie (Eisen et al., 1993; Haverkamp et al., 1995; Norris et al., 1993), Gil et al ont montré que les formes à début bulbaire étaient associées à une progression clinique plus rapide (RR = 3,9 ; IC à 95 % [2,5-6,0]) (Juan Gil et al., 2007) et de nombreuses publications ont rapporté que l'existence de signes d'atteinte bulbaire dès le début de la maladie était un facteur de mauvais pronostic (Chiò et al., 2003, 2002; Czaplinski et al., 2006; del Aguila et al., 2003; Millul et al., 2005; Preux et al., 1996; Zoccolella et al., 2008). Récemment des résultats identiques ont été publiés par Gonzalez-Bermejo et al, avec un HR = 4.31 ; IC à 95% [1.7-10.8] (Gonzalez-Bermejo et al., 2013). La plupart des auteurs affirment que l'âge de début de la maladie et les formes bulbaires sont indépendants, alors que d'autres expliquent le pronostic plus grave des formes bulbaires par un âge d'apparition des symptômes plus tardif (Eisen and Krieger, 1993; Norris et al., 1993). Dans le cas de la paralysie bulbaire pure (affectant généralement les femmes âgées de plus de 65 ans, avec une localisation à la musculature oropharyngée à prédominance des caractéristiques MNC), le pronostic est mauvais.

#### **6.6.2.2- Autres formes de la SLA**

Certains sous-types de SLA ont tendance à être associés à un meilleur pronostic. Plus précisément, la variante *flail-limb* de la SLA et l'atrophie musculaire progressive (ces deux formes, principalement MNP) sont caractérisées par une progression plus lente que les autres formes de la SLA (Vucic and Kiernan, 2007a). En outre, les patients atteints de sclérose latérale primitive progressent plus lentement que ceux atteints de la forme classique de la SLA (Talbot, 2009b).

La progression anatomique des signes moteurs est hétérogène et certains patients meurent sans développer une atteinte dans les deux régions, spinale et bulbaire (forme certaine selon les CEE). À l'opposé d'autres études, Chio et al ont montré que le stade atteint au diagnostic serait directement lié au taux de progression de la maladie (Chiò et al., 2002).

#### **6.6.2.3- Délai de diagnostic (délai entre les 1<sup>er</sup> symptômes et le diagnostic)**

Un court délai de diagnostic serait associé à un mauvais pronostic des patients (del Aguila et al., 2003; Louwerse et al., 1997). Dans une étude publiée en 2006, la survie des patients dont le délai diagnostique était supérieur à 12 mois était significativement supérieure à celle des patients ayant un délai inférieur (4,0 et 2,6 ans , respectivement;  $p < 0,001$ ) (Czaplinski et al.,

2006). En analyse multivariée, ce délai restait significativement et indépendamment associé à la survie, probablement parce que la maladie se présente d'emblée et rapidement grave. Dans une autre étude en population générale comparant la survie des patients avec un délai diagnostique supérieur à 9 mois Vs inférieur à 9 mois, il a été rapporté qu'un délai diagnostique plus long était un facteur prédictif significatif d'une survie plus longue (OR = 7,9 ; IC à 95% [1,3-47,0]) (Zoccolella et al., 2008).

Un plus long délai entre la date des premiers symptômes et la date de diagnostic est associé à un meilleur pronostic (Beghi et al., 2008; del Aguila et al., 2003; Haverkamp et al., 1995; Louwerse et al., 1997; Millul et al., 2005). Enfin, une étude plus récente en population générale a confirmé ces résultats (Scotton et al., 2012). Dans cette étude le délai de diagnostic serait significativement associé à la survie des patients ( $p < 0,001$ ). Les résultats de ces travaux montrent que les patients qui ont un délai de diagnostic supérieur à 18 mois avaient une médiane de survie de 113 mois, alors que cette médiane était de 48 mois quand le délai diagnostique était compris entre 8 et 18 mois et était de seulement 37 mois pour ceux qui ont un délai inférieur à 18 mois.

#### **6.6.2.4- SLA familiale et sporadique**

Des études sur les formes familiales génétiques ont été aussi rapportées (Andersen and Al-Chalabi, 2011). Dans les formes familiales, la durée de survie diffère selon les mutations. Les mutations C9ORF72 et FUS sont associées à une durée de survie plus courte. Parmi les mutations SOD1, la mutation Ala4Val dans le gène de la SOD1 est associée à une évolution rapide par comparaison aux mutations D90A. Par exemple, des mutations dans le gène (FUS) sont associées à des maladies à début précoce avec une atteinte bulbaire importante et une progression rapide. La variante récessive Asp90Ala dans le gène de la SOD1 est associée à une évolution lente, parfois avec une implication sensorielle. L'expansion de la répétition hexanucléotidique récemment décrite dans C9ORF72 est fréquemment associée à des changements comportementaux et cognitifs, à une survie plus courte et à des maladies neuropsychiatriques (Byrne et al., 2012).

#### **6.6.2.5- Stade de la maladie au diagnostic**

Les critères d'El Escorial et leur révision sous la forme de critères de Airlie House (**Tableau II**) ont été développés pour définir le niveau de certitude d'un diagnostic, afin de standardiser

les modalités d'inclusion de patients dans les essais cliniques et les études observationnelles. Plusieurs études de population ont évalué le rôle pronostique du stade de la maladie au diagnostic (Chiò et al., 2002; Millul et al., 2005; Traynor et al., 2000; Zoccolella et al., 2008). Mais les résultats de ces travaux sont contradictoires. Chio et al ont rapporté une médiane de survie significativement plus courte (23 mois) pour un stade certain, comparativement aux autres stades (probable (34 mois), possible (35 mois) et suspecté (58 mois)). Ces résultats ont été confirmés par Millul et al (Millul et al., 2005). Par contre ces résultats n'ont pas pu être confirmés par Zoccolella et al (Zoccolella et al., 2008). Ces résultats confortent la conclusion de Traynor et al (Traynor et al., 2000), selon laquelle le stade de la malade au diagnostic n'était pas un facteur prédictif de survie.

#### **6.6.2.6- Statut respiratoire**

Le statut respiratoire initial évalué par la mesure de la capacité vitale forcée (exprimée en pourcentage de la valeur théorique) (Chiò et al., 2002; Kollwe et al., 2008; Shoesmith et al., 2007; Stambler et al., 1998) est également un facteur pronostique important (Armon et al., 2000; Chiò et al., 2002; de Carvalho et al., 1996; Kollwe et al., 2008; Louwerse et al., 1997; Magnus et al., 2002; Stambler et al., 1998; Thijs et al., 2000). Kollwe et al (2008) ont rapporté une augmentation significative du risque de décès chez les patients présentant une capacité vitale initiale inférieure à 80 % (HR = 1,99 ; IC à 95% [1,4-2,9]). Gil et al (2007) ont rapportés des résultats identiques ont été rapportés avec un RR = 2,3 (IC à 95% [1,5-3,5]). Une étude récente rapporte quant à elle un HR = 3.5 [1.3-9.7] (Gonzalez-Bermejo et al., 2013).

La mort devient imminente lorsque les patients développent une dyspnée au repos. L'affaiblissement progressif des muscles respiratoires entraîne une insuffisance respiratoire, souvent provoquée par une pneumonie (Kiernan et al., 2001).

Le déclin respiratoire qui a été décrit comme un phénomène linéaire au cours de la SLA est également significativement associé à la survie dans différentes populations issues de registres (Chiò et al., 2002), de centre spécialisés (Magnus et al., 2002) ou inclus dans des essais cliniques (Armon et al., 2000; Armon and Moses, 1998). D'autres mesures telles que le pourcentage prédit de la capacité vitale (Chiò et al., 2002), la mesure de la pression inspiratoire nasale lors d'un effort de reniflement maximum (*sniff nasal inspiratory pressure*) (Schiffman and Belsh, 1993), de même que les pressions inspiratoire maximale et expiratoire maximale ont été identifiés comme associés à la survie des patients (Schmidt et al., 2006). La

mesure de l'effort de reniflement maximum dans la phase précoce de la maladie peut contribuer à identifier les patients à haut risque de mortalité ou d'intubation (Capozzo et al., 2015).

#### **6.6.2.7- Score fonctionnel**

Le score fonctionnel *amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised* (ALSFRS-R) est un outil sensible et largement utilisé permettant d'évaluer l'état fonctionnel du patient et la progression de la maladie sur 12 critères cotés de 0 à 4 (Kaufmann et al., 2005). Un score ALSFRS-R élevé au moment du diagnostic serait corrélé à une survie plus longue (Kaufmann et al., 2005; Kimura et al., 2006; Kollwe et al., 2008). Un score plus faible d'ALSFRS-R ou une pente plus importante de perte d'ALSFRS-R sont associés à une survie plus courte (Kimura et al., 2006; Kollwe et al., 2008). Kollwe et al (2008) en comparant le taux de mortalité des patients dont le score ALSFRS-R initial était supérieur ou inférieur à 39/48, ont montré que le score ALSFRS-R restait un facteur prédictif de survie (HR = 4,9 ; IC à 95% [3-8]).

#### **6.6.2.8- Etat nutritionnel**

Au cours de l'évolution de la SLA, 16 à 50% des patients présentent un déclin de l'état nutritionnel (Desport et al., 2000). Cette dénutrition, définie par un IMC inférieur à 18,5–20kg/m<sup>2</sup>, peut s'expliquer par l'intrication de plusieurs facteurs, en particulier la dysphagie, les troubles de la sécrétion salivaire et l'anorexie secondaire à la détresse psychologique. Un hypermétabolisme pourrait également être impliqué. Desport et al ont rapporté une augmentation du risque relatif de décès (RR=7,7 ; IC à 95% [3,0–20,2]) chez les patients ayant un IMC inférieur ou égal à 18,5kg/m<sup>2</sup> (Desport et al., 1999). Une autre étude plus récente a confirmé ces résultats en mettant en évidence une association entre la perte de poids, la perte d'IMC, la dénutrition et la survie des patients (Marin et al., 2011). Dans cette étude, les auteurs ont mis en évidence un risque accru de décès de 30%, pour une baisse de 5% du poids habituel au moment du diagnostic (RR = 1,3; IC à 95% [1,1-1,6]). Au cours du suivi, ils ont aussi mis en évidence un risque accru associé au décès, (1) à chaque diminution de 5% du poids habituelle (34% ; IC à 95% [18,0-51,0]) et (2) à chaque baisse d'une l'unité d'IMC (24%, IC à 95% [13,0-36,0]) ; (p <0,0001). Une dénutrition au cours de la maladie était liée à une survie plus courte (p = 0,01), et le niveau de la masse grasse a été associé à un meilleur pronostic (RR = 0,9 pour une augmentation de 2,5 kg de masse grasse) (Marin et al., 2011).

### **6.6.2.9- Facteurs psychosociaux**

Quelques études ont permis de montrer l'association entre un état psychologique altéré (stress, dépression, colère, manque d'espoir) et une survie plus courte. Ainsi, par rapport au groupe de patients défini par un score psychologique compris dans le tertile élevé (absence d'atteinte), les patients avec une atteinte psychologique (score psychologique dans le tertile le plus bas) avaient un RR de décès de 2,2 (1,1–4,6) ( $p=0,02$ ) après ajustement sur les facteurs pronostiques habituels. Dans une autre population, une humeur dépressive était également associée avec une progression plus rapide et une survie plus courte (Johnston et al., 1999). De même, parmi les huit dimensions et les deux scores synthétiques du questionnaire de qualité de vie SF36, trois dimensions étaient significativement associées à la survie de patients atteints de SLA : la santé générale, les limitations (du rôle) liées à la santé physique, le fonctionnement ou bien-être social (del Aguila et al., 2003).

### **6.6.2.10- Interventions thérapeutiques**

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

## **6.7- Taux de mortalité**

La mortalité de la SLA n'est pas homogène dans tous les pays. Depuis quelques années, de nombreux auteurs ont retrouvé une augmentation de ces taux dans les pays occidentaux (Annegers et al., 1991; Seljeseth et al., 2000). Une des hypothèses formulées par les auteurs est l'expression de la maladie chez des patients survivants d'affections cardio-vasculaires autrefois létales.

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

## **6.8- Survie**

La médiane de survie (sans trachéotomie) varie selon les études de 23 à 36 mois par rapport au début des symptômes et de 12 à 23 mois par rapport au diagnostic (Chiò et al., 2002; Christensen et al., 1990; del Aguila et al., 2003; Traynor et al., 2003; Tysnes et al., 1994).

## **II- Objectifs de la thèse**

### **Objectif principal :**

L'objectif général de cette thèse est de contribuer à l'amélioration de la description des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients atteints de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ainsi que des facteurs de risque de la maladie.

### **Objectifs spécifiques:**

- Déterminer les caractéristiques épidémiologiques de la SLA en Limousin sur la période 2000-2011
- Décrire les caractéristiques cliniques des patients atteints de SLA, diagnostiqués dans 11 centres SLA français en 2012
- Déterminer le sens de la relation entre la survenue de la SLA et les activités physiques et sportives.

Dans ce manuscrit, nous avons présenté chaque partie (les objectifs spécifiques) avec sa justification suivie d'une copie de l'article publié ou soumis. Chaque partie a été discutée dans la partie « Discussion générale ». Puis nous avons présenté les perspectives pour chaque partie dans la partie « Perspective générale ».

### **III- Travaux réalisés**

Cette thèse se place dans le cadre de l'étude de l'épidémiologie et des caractéristiques cliniques de la SLA.

#### **Etude 1 : Épidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) en population générale - le registre français de la SLA en Limousin (registre FRALim)**

Des études prospectives européennes et américaines ont rapporté des taux d'incidence de la SLA similaires, compris entre 1,5 et 2,5 cas pour 100.000 PA (Logroscino et al., 2010; McGuire et al., 1996). Ces données ont été confirmées par une étude européenne menée à partir des données issues de registres irlandais, anglais et italiens et comprenant une population de référence de 24 millions de personnes. D'autres études prospectives européennes retrouvaient des incidences comparables. L'une a été réalisée en Italie (Piémont et Val d'Aoste, bassin de population de 4 330 000 habitants) à partir des données de différents sources et ayant inclus 1260 cas de SLA entre 1995 et 2004 (Chiò et al., 2009b). L'incidence standardisée était de 2,6 cas pour 100 000 PA, sans variation importante sur la période étudiée. L'incidence annuelle standardisée était de 2,0 cas pour 100 000 (IC 95 % [1,8-2,3]) et donc similaire à celle rapportée par les études européennes.

L'incidence de la maladie est très faible en dessous de 40 ans, puis augmente rapidement après cet âge pour atteindre un pic d'incidence entre 65 et 75ans (Logroscino et al., 2008). Le sex-ratio décrit dans les études les plus récentes est en faveur d'une légère prédominance masculine (1,5/1) (Logroscino et al., 2010, 2008).

Les études épidémiologiques réalisées en dehors des zones, européenne et d'Amérique du Nord font habituellement état d'une incidence inférieure. Outre de possibles différences de susceptibilité liées aux origines ethniques ou de possibles différences d'exposition aux facteurs exogènes, les méthodes épidémiologiques employées pourraient expliquer ces résultats (Cronin et al., 2007).

Une étude rétrospective italienne portant sur les années 1992-2005 dans le district de Padoue (bassin de population de 883 000 habitants) ayant inclus 182 cas de SLA, suggérait une



augmentation du taux d'incidence de 1,3 cas pour 100 000 PA (1992-1994) à 1,9 cas pour 100 000 PA (2004-2005) (Cima et al., 2009). En Suède, l'analyse des cas incidents issus d'un registre hospitalier sur une période de 15 ans (1991-2005) suggérait une augmentation proche de 2 % par an du taux d'incidence standardisé de SLA, qui est passé de 2,3 cas pour 100 000 PA entre 1991 et 1993 à 3,0 cas pour 100 000 PA entre 2003 et 2005 (Fang et al., 2009). Enfin, une étude prospective a été menée en Nouvelle-Zélande sur une population de 400 000 habitants, de 1985 à 2006 incluant 237 patients (Murphy et al., 2008). L'incidence est passée de 1,6 cas pour 100 000 PA en 1985 à 3,3 cas pour 100 000 PA en 2006. Plusieurs facteurs peuvent cependant avoir contribué à cette variation, notamment la taille de la population étudiée. Cependant, la variabilité méthodologique des études est la raison la plus vraisemblable pour expliquer les disparités entre les données d'incidence qui fluctuent dans un rapport de 1 à 4.

Bien que la SLA soit connue de longue date (depuis le 19<sup>ème</sup> siècle), l'estimation de certains paramètres épidémiologiques de la SLA (comme par exemple l'incidence, la prévalence, le sex-ratio...) en France, était basé majoritairement jusqu'à ce jour sur des données issues de centre de référence et/ou de centres hospitaliers, ce qui soulève un problème de biais de sélection qui affecte ces estimations. En France, Preux et al grâce à un système multiple source et à la méthode capture-recapture ont estimé une incidence brute moyenne annuelle assez élevée (3,2 cas pour 100 000 personnes pour la période 1994-1995) avec un ratio homme/femme de 2 :1 pour la région du Limousin (Preux et al., 2000). Marin et al , pour la période 1997-2007 et sur la base de données hospitalières ont rapporté une incidence brute annuelle observée de 2,5 cas pour 100 000 personnes avec un ratio homme/femme de 1,1 :1 pour cette même région (Marin et al., 2009). Cependant cette dernière étude était basée sur des données issues d'un centre de référence SLA.

Afin de promouvoir l'étude de l'incidence de la maladie, des registres de population ont été progressivement constitués en Europe (Italie, République d'Irlande, Écosse, Angleterre) et aux États-Unis. Ces registres de population basés sur l'identification des cas par de multiples sources ont par ailleurs largement contribué à l'amélioration de la description du profil épidémiologique de la maladie (Beghi et al., 2006).

Jusqu'à récemment, il n'existait pas de registre des cas de SLA en France. La description de la maladie dans notre pays était donc basée uniquement sur des études hospitalières, et ainsi exposée à un important biais de recrutement. Pour renforcer notre approche épidémiologique,

vérifier si l'incidence de la SLA en France (en particulier le Limousin) diffère ou non de celles décrites par les autres registres de population, et éviter les biais de sélection, il apparaît nécessaire de réaliser ces estimations sur des données issues d'un registre en population générale française, d'où la mise en place en Limousin du registre FRALim. L'objectif principal de ce travail était d'estimer l'incidence des cas de SLA diagnostiqués sur une période de 12 années (2000-2011) dans la région du Limousin. Les objectifs secondaires étaient d'estimer l'exhaustivité de la méthode utilisée pour dénombrer les cas et de décrire les caractéristiques des patients diagnostiqués.

**Article 1: Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe - the French register of ALS in Limousin (FRALim)**

# Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe – the French register of ALS in Limousin (FRALim register)

B. Marin<sup>a,b,c</sup>, B. Hamidou<sup>a,b</sup>, P. Couratier<sup>a,b,d</sup>, M. Nicol<sup>a,b,d</sup>, A. Delzor<sup>a,b</sup>, M. Raymondeau<sup>a,b,c</sup>, M. Druet-Cabanac<sup>a,b</sup>, G. Lautrette<sup>d</sup>, F. Boumediene<sup>a,b</sup> and P. M. Preux<sup>a,b,c</sup> on behalf of the French register of ALS in Limousin (FRALim)

<sup>a</sup>INSERM UMR1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges; <sup>b</sup>Université de Limoges, School of Medicine, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, CNRS FR 3503 GEIST, Limoges; <sup>c</sup>CHU Limoges, Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique, Limoges; and <sup>d</sup>CHU Limoges, Service de Neurologie, Centre SLA, Limoges, France

## Keywords:

amyotrophic lateral sclerosis, epidemiology, France, incidence, population register

Received 31 January 2014

Accepted 22 April 2014

**Background and purpose:** The main objective of establishing the French register of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the Limousin region (FRALim), was to assess the incidence of ALS, in this ageing region of Europe, over a 12-year period (2000–2011).

**Methods:** Patients were included if they lived in Limousin at the time of diagnosis of ALS according to El Escorial revised criteria and were identified by at least one of the following sources: (i) the French national body coordinating ALS referral centres; (ii) public and private hospitals in the region; (iii) health insurance data related to long-term diseases.

**Results:** The FRALim register identified 279 incident cases (2000–2011). The crude and European population standardized incidences of ALS were as high as 3.19/100 000 person-years of follow-up (95% CI 2.81–3.56) and 2.58/100 000 person-years of follow-up (95% CI 2.27–2.89) respectively. Median age at onset was 70.8 years (interquartile range 63.1–77.1). The standardized sex incidence ratio (male/female) was 1.3 overall, but 1.1 under the age of 65 years, 1.7 between 65 and 75 years and 1.9 above 75 years. The exhaustiveness of the register has been estimated at 98.4% (95% CI 95.6–99.4) by capture–recapture analysis.

**Conclusion:** It was possible for the first time in France to monitor accurately the incidence of ALS over a long time period. It appears to be in the upper range of data reported in western countries. Patterns displayed here might anticipate the epidemiology of ALS in ageing western countries.

## Introduction

Previously published work concerning amyotrophic lateral sclerosis (ALS) registers in the USA and Europe reported a nearly stable incidence [1,2] of around 2.0 to 2.5/100 000 person-years of follow-up (PYFU). Preux *et al.* [3] reported a fairly high incidence of ALS in the Limousin region of France. After correction using the capture–recapture method, and standardization on the French population, the incidence was estimated to be 3.8/100 000 PYFU for the period 1994–1995.

More recently, the incidence and the characteristics of incident ALS cases diagnosed between 1997 and 2007 were reported [4]. These data, based on information from the Limousin ALS referral centre, revealed a markedly lower incidence of 2.0/100 000 inhabitants. However, due to fact that this work was hospital-based only, the findings are subject to bias [5].

In order to strengthen our epidemiological approach, avoid selection bias in future and determine whether the pattern of ALS in this region differs from those described elsewhere in Europe, it was decided to establish a population-based register. The main objective of establishing the French register of ALS in Limousin (FRALim), the first register of ALS in France, was to assess the incidence over a 12-year period (2000–2011) in this region characterized by an ageing population

Correspondence: B. Marin, INSERM U1094, Tropical Neuroepidemiology, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex, France (tel.: +33(0)5 55 43 59 61; fax: +33(0)5 55 05 58 20; e-mail: benoit.marin@unilim.fr).



(28.8% of inhabitants older than 60 years). Another aim was to evaluate the exhaustiveness of case ascertainment and accurately describe the specific characteristics of ALS patients diagnosed in this part of France. By using an appropriate methodology, it was expected that a higher incidence than previously reported in France would be revealed and that the profile of ALS patients in this area would be accurately described.

## Methods

The study was performed in Limousin, a region of France covering 16 942 km<sup>2</sup> and comprising three counties: Haute Vienne, Corrèze and Creuse. The study period was the 12 years from 1 January 2000 to 31 December 2011. During that time, the population evolved from 714 012 to 741 082 according to the Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (Insee) [6]. A total of 8 757 265 PYFU was then under surveillance.

### Register methodology

#### *Inclusion criteria*

Patients were included in the FRALim register if they lived in the Limousin region at the time of diagnosis of definite, probable, probable laboratory-supported or possible ALS according to El Escorial revised criteria (EERC) [7] and if they were identified by at least one of the sources below.

The register used multiple sources of case ascertainment to identify incident cases. Diagnosis of ALS was made on clinical data and results from electroneuromyography, which was systematically performed at the time of diagnosis. Case definition of ALS was uniform across sources thanks to the review of all information by the same neurologist. The latter made the EERC ascertainment.

*The French national body coordinating ALS referral centres* (source 1) was asked to identify in its database, used for daily routine practice, all ALS patients living in Limousin and diagnosed in one of the 18 ALS tertiary centres in France. Patients can be referred to an ALS referral centre by their general practitioner (GP), neurologist or another practitioner.

*Public and private hospitals in the region* (source 2) were asked to identify inpatients with a G12.2 code according to the International Classification of Disease (ICD) 10th version at any place in their diagnosis-related group. Fifteen of 25 institutions participated. They were hospitals involved in medical or surgical acute care, rehabilitation and domestic hospitalization. These data are generated by hospitals to receive funds from the national health system. G12.2

includes all motor neuron disease (subtypes of ALS, progressive muscular atrophy, progressive bulbar palsy, primary lateral sclerosis, others) but excludes the spinal type of muscular atrophy. These medico-administrative data were used to identify ALS patients only, and the diagnosis (according to EERC) and date were verified from medical records, which also allowed medical data to be collected.

*Health insurance data* (source 3) identified patients with a declared long-term disorder [Affection de Longue Durée (ALD) no. 9 related to ALS]. GPs are responsible for declaring ALD to health insurance bodies in order to obtain exemptions from health fees for their patients. The most important sources were (i) the 'Régime Général' or general scheme for employees and the unemployed covering 75% of the French population, (ii) the 'Régime Agricole, Mutualité Sociale Agricole' covering people involved in agriculture, (iii) the 'Régime Social des Indépendants', dealing with artisans, traders, self-employed professionals, and (iv) the 'Caisse Nationale Militaire de Sécurité Sociale' for military employees. The diagnosis of ALS (and its date) for subjects identified in this way were verified by contacting the GP who declared the ALD no. 9 and the neurologist of the patient.

### Data collection

For each case, demographic and clinical characteristics were collected, including date of birth, gender, date of onset and of diagnosis, type of onset, manual muscular testing (MMT) and ALS Functional Rating Scale – Revised (ALSFRS-R) evaluated at diagnosis, and EERC assessed at diagnosis and at latest follow-up. Diagnosis of ALS for subjects with possible ALS according to EERC was revised after 4 years of stable possible ALS and amended to progressive lateral sclerosis (not included in the register).

### Regulatory and ethical issues

This initiative was approved by the CCTIRS (Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, authorization no. 10487bis) on 20 January 2011, the CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, authorization no. 911038) on 27 May 2011 and by an ethics review board (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest Outre Mer) on 10 February 2011.

### Statistical analyses

All analyses were performed using SAS enterprise guide v5.1 (SAS institute, Cary, NC, USA). Missing

data were not replaced. Quantitative variables were expressed as median and interquartile range (IQR). Qualitative variables were described using frequencies and percentages. Incidence density rates were calculated using yearly estimations of the Limousin population provided by Insee [6]. Crude incidences per 100 000 PYFU were calculated and a Poisson distribution was assumed for calculation of 95% CI. Direct age standardized incidences were based on the 2010 French population [8], 2010 European population [9], 2010 US population [10] and 2010 world population [9].

A capture–recapture method was used to assess the exhaustiveness of case ascertainment [11]. The total number of ALS cases and the independence of different sources were estimated by log-linear model analyses under the Poisson distribution using PROC GENMOD [12]. Regarding the three sources, the model considered best was that with the fewest interaction terms and that best fitted the observed data [the lowest log-likelihood ratio statistic  $G^2$ , Akaike information criterion [13] and Bayesian information criterion (BIC)] [14]. The weighted BIC, in which the estimate of each model is weighted using the corresponding BIC [15], was also calculated. Calculations were performed overall and stratified by period (2000–2005 and 2006–2011). Based on a description of the characteristics of subjects identified or not for each source, it was possible to postulate potential differences in likelihood of ascertainment by the sources depending on demographic or disease characteristics. This was taken into account in the best model by introducing interaction terms between sources and characteristics of the subjects (stratified analysis) [16]. Finally, corrected ALS incidence and estimations of the exhaustiveness of the different sources were calculated using the number of new cases of ALS during the study period estimated not to have been identified by any source.

## Results

### Number of subjects, demographic and clinical characteristics at diagnosis

Using multiple sources over 12 years, the French ALS register in Limousin identified 279 incident cases (157 male, 122 female, sex ratio 1.3). A median of 8.0 months after onset (IQR 5.0–12.7), subjects were diagnosed at a median age of 70.8 years (IQR 63.1–77.1). Onset was bulbar in 33.1%. At the time of diagnosis, 17.6% were classified as definite ALS and most patients were classified as probable and probable laboratory-supported ALS (33.7% and 16.1%); 32.6%

were classified as possible. At the latest available follow-up, the figures were 46.0%, 40.4%, 6.8% and 6.8%, respectively. The clinical status of subjects at time of diagnosis was recorded in most cases: median ALSFRS-R was 33.0 (IQR 28.0–37.0) and median MMT was 132.0 (IQR 116.0–150.0) for subjects with available data. Table S1 shows ALS patients' characteristics stratified by age group, gender and type of onset. It appears that the bulbar form was commoner in females (41.8%) than males (26.3%) ( $P = 0.01$ ) and that the proportion of bulbar cases doubled after 65 years ( $P = 0.0006$ ).

### Incidence of ALS in Limousin

The crude ALS incidence in Limousin was 3.19/100 000 PYFU (95% CI 2.81–3.56). After standardization on the European population, the incidence was 2.58/100 000 PYFU (95% CI 2.27–2.89) and the standardized incidence sex ratio was 1.3 (Tables 1 and 2).

ALS incidence showed a progressive rise with age culminating in a large peak between 65 and 85 years of more than 10/100 000 PYFU. The highest value was seen in the 75–79 years age band (11.53/100 000 PYFU; Fig. 1a). Female and male incidences did not evolve in parallel ways; the sex incidence ratio was 1.3 overall, but 1.1 under the age of 65 years, 1.7 between 65 and 75 years and 1.9 above 75 years (Table 2). Overall, after 50 years of age, type of onset distribution (bulbar/spinal) appeared quite stable within age bands (Fig. 1b) and, when stratified by gender, the age-specific incidences of the bulbar form in men and in women appeared quite similar with the exception of the oldest men [overall age standardized bulbar incidence in males and females, respectively, 0.67 (0.47–0.89) and 0.92 (0.66–1.17)], in contrast to the incidence of the spinal form in men which appeared far higher [Fig. 1c; overall age standardized spinal incidence in males and females, respectively, 2.18 (1.77–2.58) and 1.33 (1.02–1.65)].

### Exhaustiveness of case ascertainment

Source 1 (ALS referral centres) identified 246 cases, source 2 (private and public hospitals) 249 and source 3 (health insurance) 152. The median number of sources per subject was two (IQR 2–3); 129 cases were simultaneously reported by all three information sources (Fig. 2).

The goodness of fit of different log-linear models and estimates of the total number of new cases are summarized in Table 3. Analysis of the log-linear models revealed that the best model was that with two interaction terms (between S1 and S3, and

**Table 1** Crude and age standardized incidence of ALS in the Limousin region of France, French register of ALS in Limousin 2000–2011

|         | Frequency | Overall crude incidence/100 000 PYFU | Age standardized incidence/100 000 PYFU |                     |                  |                    |
|---------|-----------|--------------------------------------|---|---------------------|------------------|--------------------|
|         |           |                                      | France <sup>a</sup>                     | Europe <sup>b</sup> | USA <sup>c</sup> | World <sup>b</sup> |
| Male    | 157       | 3.71 (3.13–4.30)                     | 2.98 (2.51–3.45)                        | 2.85 (2.40–3.31)    | 2.52 (2.11–2.93) | 1.66 (1.37–1.94)   |
| Female  | 122       | 2.70 (2.21–3.17)                     | 2.21 (1.81–2.61)                        | 2.25 (1.85–2.66)    | 1.88 (1.53–2.23) | 1.26 (1.02–1.51)   |
| Overall | 279       | 3.19 (2.81–3.56)                     | 2.56 (2.26–2.87)                        | 2.58 (2.27–2.89)    | 2.19 (1.92–2.45) | 1.48 (1.26–1.63)   |

<sup>a</sup>Insee [8]; <sup>b</sup>US Census Bureau [9]; <sup>c</sup>US Census Bureau [10].

**Table 2** Crude and age standardized incidence of ALS in the Limousin region of France by gender and age groups, French register of ALS in Limousin 2000–2011

| Age groups  | Frequency | Crude incidence/100 000 PYFU |                     |                   | Age standardized incidence/100 000 PYFU, Europe <sup>a</sup> |                    |                  |
|-------------|-----------|------------------------------|---------------------|-------------------|--|--------------------|------------------|
|             |           | Overall                      | Male                | Female            | Overall  | Male               | Female           |
| <65 years   | 82        | 1.21 (0.95–1.48)             | 1.27 (0.89–1.64)    | 1.16 (0.80–1.63)  | 1.32 (1.03–1.61)   | 1.37 (0.96–1.77)   | 1.27 (0.87–1.67) |
| 65–75 years | 99        | 10.53 (8.45–12.60)           | 13.96 (10.43–17.49) | 7.63 (5.24–10.03) | 8.63 (6.93–10.33)  | 10.84 (8.10–13.59) | 6.44 (4.42–8.46) |
| ≥75 years   | 98        | 9.18 (7.36–11.00)            | 13.52 (9.91–17.12)  | 6.59 (4.64–8.53)  | 5.65 (4.53–6.77)   | 7.86 (5.77–9.87)   | 4.20 (2.96–5.44) |
| Overall     | 279       | 3.19 (2.81–3.56)             | 3.71 (3.13–4.30)    | 2.70 (2.21–3.17)  | 2.58 (2.27–2.89)   | 2.85 (2.40–3.31)   | 2.25 (1.85–2.66) |

<sup>a</sup>US Census Bureau [9].

between S2 and S3). The estimated number of subjects not identified by the multiple sources was 4.6 (95% CI 2.4–8.8). For the period 2000–2005 it was 2.8 (95% CI 1.1–7.4) and for 2006–2011 1.9 (95% CI 0.7–4.7). BIC weighted estimate was 2.6.

#### Demographic and clinical characteristics of patients according to source

Compared with subjects referred to an ALS centre, subjects not identified through source 1 were significantly older ( $P < 0.0001$ ) and had been diagnosed more recently ( $P = 0.048$ ) (Table 4). The proportion of males was significantly higher amongst subjects not identified by source 2 ( $P = 0.02$ ). Lastly, significant differences were noticed in the distribution of EERC between subjects identified through a source, whatever that source. Non-referred subjects were systematically and significantly at a higher stage of EERC ( $P = 0.04$ ,  $P < 0.0001$  and  $P = 0.02$ , for S1, S2 and S3, respectively).

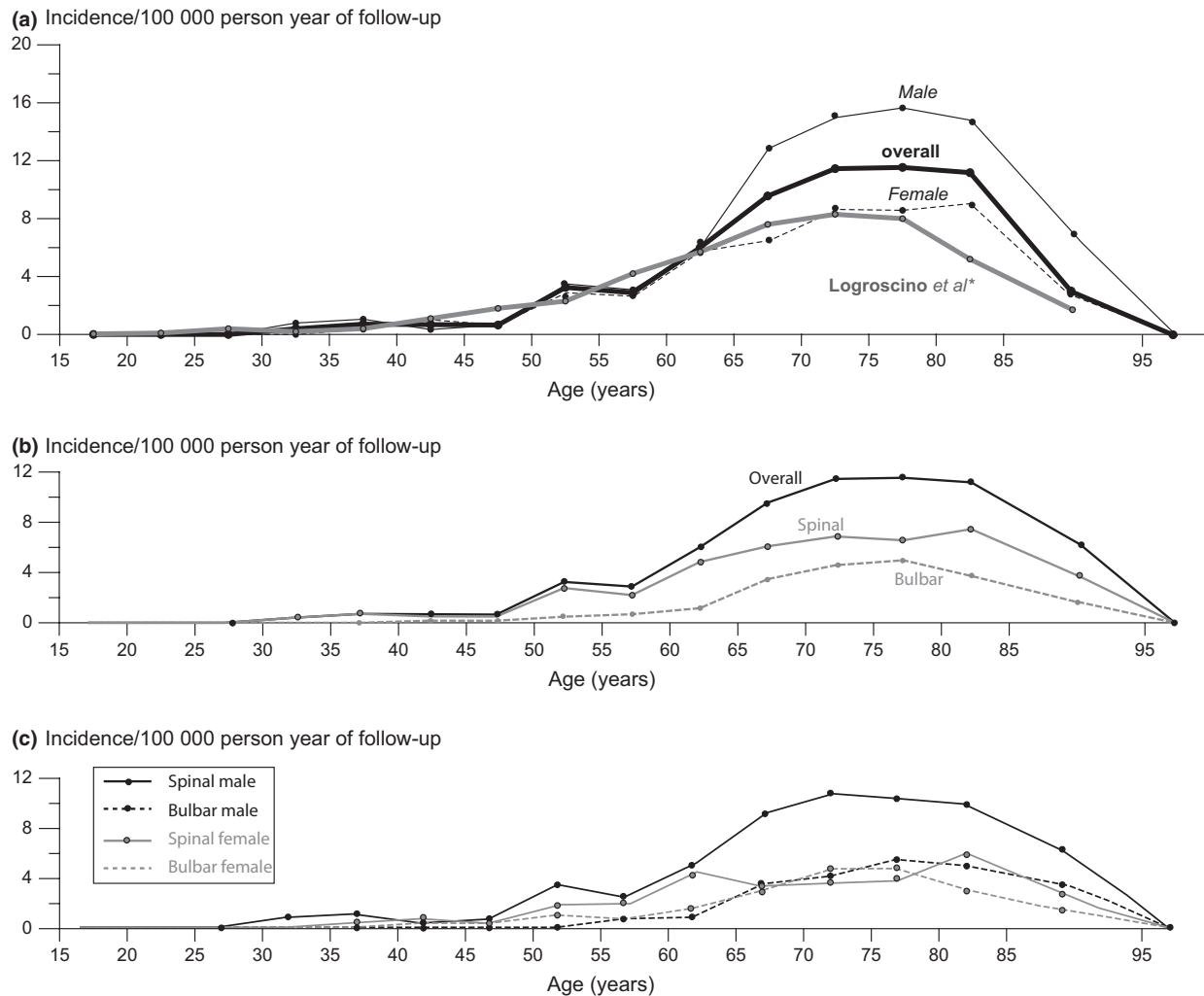
Based on these results and in order to adjust for differences in 'catchability', five terms of interaction in the best model of capture–recapture, S1 \* age, S1 \* EERC, S2 \* sex, S2 \* EERC, S3 \* EERC, were introduced. Because the model with the term S2 \* EERC did not converge, only the four remaining interaction terms were maintained in the final model and induced an improvement in the goodness of fit of estimation. In this final stratified model allowing adjustment for heterogeneity of capture, the estimated

number of subjects not identified by the multiple sources was 4.6 (95% CI 1.7–12.9). This leads to a corrected number of 284 (95% CI 278–292) subjects developing ALS in Limousin over the study period and a corrected crude incidence of 3.24/100 000 PYFU.

Within this final model, the exhaustiveness of the register was estimated at 98.4% (95% CI 95.6–99.4). For sources 1, 2 and 3 the exhaustiveness was, respectively, 86.7% (95% CI 84.3–87.6), 87.8% (95% CI 85.3–88.7) and 53.6% (95% CI 52.1–54.1). The ALS referral centre of Limoges had an exhaustiveness of 82.2% (95% CI 79.8–83.0).

#### Discussion

Thanks to the establishment of this register, it appears that the crude incidence of ALS in Limousin is the highest ever identified in a western country, for such a population and for the long period of time, and that the standardized incidence is in the upper range of data reported to date [1,2]. Whilst the standardized incidence sex ratio was in accordance with recent reports [1,5], it appeared to be widely influenced by age group, with a value of 1.1 before 65 years and higher than 1.7 thereafter. This pattern was not identified in other European registers [2]. Type of onset followed an expected distribution, as did the bulbar specific incidence by age in males and females; similarly, the incidence of the spinal form was higher for males in all age groups [2].



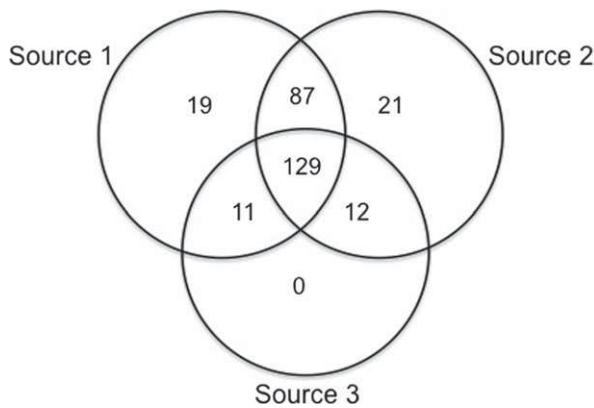
**Figure 1** Crude incidence per 100 000 inhabitants by age group and gender (a), by type of onset (b), by type of onset and gender (c), French register of ALS in Limousin 2000–2011. \*Data from Logroscino *et al.* [2].

Median age at diagnosis in our population is 5 years higher than in other reports [1,2]. The peak of the age-specific incidence is also right deviated by about 5 years compared with other European registers [2]. Subjects with ALS aged 85 years and older in the FRALim register represented 16.8% of cases, far higher than the 6.6% in other registers from EURALS (pan European consortium of ALS registers) [2]. This might be explained by the demographics of the Limousin population, with 28.8% of inhabitants older than 60 years [6]. Another explanation may be the high level of exhaustiveness of our ascertainment, even of the oldest patients. According to the capture–recapture results, nearly all ALS cases were identified. It could be postulated that in epidemiological studies of ALS, even population-based ones, a large proportion of missing cases are accounted for by the oldest subjects, in whom diagnosis and identification

through registers is more challenging. It has been reported that people older at onset are less likely to see a neurologist and to be prescribed disease-modifying treatment, and die faster [17]. This issue will progressively increase as western populations get older and needs to be accounted for by population-based studies.

In this work, it was found that 6.5% of cases are familial ALS cases, in agreement with previous population-based studies (5.1% in the Netherlands [18], 6.2% in Ireland [19], 6.5% in southern England [20] and 7.6% in Italy [21]). Thus it is unlikely that clusters of familial ALS cases could explain the high incidence identified here. A limitation of this work relates to missing information, as it was not possible to ascertain the presence of familial antecedents of ALS in 21 patients. Furthermore, information about genetic mutations is not yet available in the register.





**Figure 2** Number of ALS incident cases in Limousin, cross-matched between three sources: source 1, French ALS referral centres; source 2, public and private hospitals; source 3, health insurance data (long duration affection), French register of ALS in Limousin 2000–2011.

It is not possible to exactly compare ALS diagnosis categories with other reports because EERC was used and most registers use El Escorial; nevertheless, the low proportion of definite incident cases and the far higher figure for possible cases (vs. 43.7% and 9.2% of definite and suspected cases in other European registers [2]) can lead to the suggestion that our register is characterized by a rapid identification of cases after onset, an argument reinforced by the low median diagnosis delay of 8 months.

Previous data from France about ALS incidence were solely reported for the region of Limousin and by our team. The incidence of ALS in Limousin for the period 1994–1995 was assessed using three sources (ALS referral centre, hospitals, private neurologists).

The exhaustiveness was estimated to be 65.7%, and using capture–recapture the 1994–1995 incidence was corrected and estimated at 3.8/100 000 PYFU after standardization on the French population [3]. In contrast, more recent work reported the incidence in 1997–2007 to be 2.0/100 000 PYFU after standardization on the French population [4]. The former study was based only on the database of the ALS referral centre of Limousin, whose exhaustiveness was estimated at 80% in the current work.

The results of the FRALim register fall between those in the two previous studies. It may be postulated that the methods used (multiple sources) explain the differences from the 1997–2007 pattern. Natural variations in the number of cases in a fairly small population may explain differences compared with 1994–1995.

Gordon *et al.* [22] conducted an age–period–cohort analysis of the change in mortality of motor neuron disease (MND) in France (1968–2007). It reported 268 deaths from ALS in Limousin between 1997 and 2007, giving a 3.2/100 000 crude mortality rate – which is very close to the crude incidence rate reported here. The similarity in numbers might be perceived as validating the use of mortality data to assess the incidence of ALS in Limousin and maybe in France. However, before taking that step, various hypotheses must be verified [23] and the accuracy of death certificates (DCs) for MND/ALS in France has to be assessed including the assessment of the percentage of false negative and false positive cases. This has been done in other European countries, with inconsistent results [24–29], but not yet in France. Finally, DCs could not be considered as a possible source of

**Table 3** Estimation of the number of subjects not identified by the three sources, log-linear models (models based on the three sources individually and stratified models), French register of ALS in Limousin 2000–2011

|                      | Models  | G <sup>2</sup> | AIC          | BIC          | d.f.     | Estimated <i>n</i> | 95% CI          |
|----------------------|---|----------------|--------------|--------------|----------|--------------------|-----------------|
| Three sources models | S1 S2 S3 S1S2 S2S3 S1S3   | 0              | 45.27        | 44.89        | 0        | 0                  | 0–ne            |
|                      | <b>S1 S2 S3 S2S3 S1S3*</b>  | <b>1.8</b>     | <b>45.15</b> | <b>44.83</b> | <b>1</b> | <b>4.6</b>         | <b>2.4–8.8</b>  |
|                      | S1 S2 S3 S1S2 S1S3  | 5.6            | 48.93        | 48.61        | 1        | 0                  | 0–ne            |
|                      | S1 S2 S3 S1S2 S2S3  | 6.3            | 49.59        | 49.27        | 1        | 0                  | 0–ne            |
|                      | S1 S2 S3 S1S2   | 10.6           | 51.89        | 51.62        | 2        | 0                  | 0–ne            |
|                      | S1 S2 S3 S1S3   | 8.7            | 49.98        | 49.71        | 2        | 2.8                | 1.6–4.9         |
|                      | S1 S2 S3 S2S3   | 9.4            | 50.65        | 50.38        | 2        | 2.8                | 1.6–4.9         |
|                      | S1 S2 S3  | 15.2           | 54.50        | 54.28        | 3        | 1.8                | 1.1–3.0         |
| Stratified models    | S1 S2 S3 age sex EERC S2S3 S1S3   | 145.3          | 357.0        | 386.9        | 1        | 4.6                | 2.3–9.3         |
|                      | <b>S1 S2 S3 age sex EERC S2S3 S1S3</b><br><b>S1age, S1EERC, S2sex, S3EERC**</b> | <b>102.5</b>   | <b>330.2</b> | <b>381.9</b> | <b>1</b> | <b>4.6</b>         | <b>1.7–12.9</b> |

G<sup>2</sup>, deviance; AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; d.f., degrees of freedom; Estimated *n*, estimated number of subjects not identified by the register; 95% CI, 95% confidence interval; S, source; S1, French ALS referral centres; S2, public and private hospitals; S3, health insurance (long duration affection); ne, not estimated; age, ≤70 or >70 years; EERC, El Escorial revised criteria (possible, probable, probable laboratory-supported, definite). \**P* for interaction terms S1S3, 0.006; S2S3, 0.009. \*\**P* for interaction terms S1S3, 0.007; S2S3, 0.009; S1age, 0.0002; S1EERC, 0.03; S2sex, 0.01; S3EERC, 0.02. Bold values indicate the best models.

**Table 4** Characteristics of ALS incident cases included in the register, described globally and by source of case ascertainment, French register of ALS in Limousin 2000–2011

| Characteristics  | Sources of case ascertainment |                |                     |                     |                |                              |                     |                     |                |                         |   |                    |                |                         |  |
|--|-------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|----------------|------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|---|--------------------|----------------|-------------------------|--|
|  | French ALS referral centres   |                |                     |                     |                | Public and private hospitals |                     |                     |                |                         | Health insurance (long duration affliction) |                    |                |                         |  |
|  | Overall                       | Missing values | Yes 246 (88.2%)     | No 33 (11.8%)       | Missing values | P                            | Yes 249 (90.2%)     | No 30 (9.8%)        | Missing values | P                       | Yes 152 (54.5%)                             | No 127 (45.5%)     | Missing values | P                       |  |
| Median age at diagnosis (years), IQR                     | 70.8 (63.1–77.1)              | 0              | 69.8 (62.5–75.8)    | 76.9 (72.5–80.8)    | 0/0            | <0.0001 <sup>a</sup>         | 71.2 (63.9–77.1)    | 68.2 (60.8–92.7)    | 0/0            | 0.35 <sup>a</sup>       | 70.5 (62.5–93.1)                            | 71.2 (63.7–78.7)   | 0/0            | 0.21 <sup>a</sup>       |  |
| Median diagnosis delay (months), IQR                     | 8.0 (5.0–12.7)                | 7              | 8.1 (5.1–13.0)      | 6.0 (4.6–9.9)       | 1/6            | <b>0.048<sup>a</sup></b>     | 8.0 (5.0–12.6)      | 8.8 (5.0–23.1)      | 7/0            | 0.39 <sup>a</sup>       | 7.3 (4.9–11.7)                              | 9.0 (5.4–15.8)     | 3/4            | <b>0.02<sup>a</sup></b> |  |
| Gender, n (%)  |                               |                |                     |                     |                |                              |                     |                     |                |                         |   |                    |                |                         |  |
| Female   | 122 (43.7)                    | 0              | 106 (43.1)          | 16 (48.5)           | 0/0            | 0.55 <sup>b</sup>            | 115 (46.2)          | 7 (23.3)            | 0/0            | <b>0.02<sup>b</sup></b> | 65 (42.8)                                   | 57 (44.9)          | 0/0            | 0.72 <sup>b</sup>       |  |
| Male   | 157 (56.3)                    |                | 140 (56.9)          | 17 (51.5)           |                |                              | 134 (53.8)          | 23 (76.7)           |                |                         | 87 (57.2)                                   | 70 (55.1)          |                |                         |  |
| Type of ALS, n (%)                                       |                               |                |                     |                     |                |                              |                     |                     |                |                         |   |                    |                |                         |  |
| Sporadic   | 240 (86.0)                    | 0              | 226 (91.9)          | 14 (42.4)           | 0/0            | <0.0001 <sup>c</sup>         | 213 (85.5)          | 27 (90.0)           | 0/0            | 0.83 <sup>c</sup>       | 136 (89.5)                                  | 104 (81.9)         | 0/0            | 0.18 <sup>b</sup>       |  |
| Familial   | 18 (6.5)                      |                | 18 (7.3)            | 0 (0.00)            |                |                              | 16 (6.4)            | 2 (6.7)             |                |                         | 8 (5.3)                                     | 10 (7.9)           |                |                         |  |
| Unknown  | 21 (7.5)                      |                | 2 (0.8)             | 19 (57.6)           |                |                              | 20 (8.0)            | 1 (3.3)             |                |                         | 8 (5.3)                                     | 13 (10.2)          |                |                         |  |
| Type of onset, n (%)                                     |                               |                |                     |                     |                |                              |                     |                     |                |                         |   |                    |                |                         |  |
| Bulbar   | 92 (33.1)                     | 1              | 83 (33.7)           | 9 (28.1)            | 0/1            | 0.09 <sup>e</sup>            | 85 (34.3)           | 7 (23.3)            | 1/0            | 0.41 <sup>c</sup>       | 46 (30.4)                                   | 46 (36.2)          | 1/0            | 0.27 <sup>f</sup>       |  |
| Spinal   | 182 (65.5)                    |                | 161 (65.5)          | 21 (65.6)           |                |                              | 159 (64.1)          | 23 (76.7)           |                |                         | 104 (68.9)                                  | 78 (61.4)          |                |                         |  |
| Respiratory  | 4 (1.4)                       |                | 2 (0.8)             | 2 (6.3)             |                |                              | 4 (1.6)             | 0 (0.0)             |                |                         | 1 (0.7)                                     | 3 (2.4)            |                |                         |  |
| EI Escorial revised criteria at time of diagnosis, n (%) |                               |                |                     |                     |                |                              |                     |                     |                |                         |   |                    |                |                         |  |
| Definite   | 49 (17.6)                     | 0              | 42 (17.1)           | 7 (21.9)            | 0/0            | <b>0.04<sup>b</sup></b>      | 35 (14.1)           | 14 (46.7)           | 0/0            | <0.0001 <sup>b</sup>    | 17 (11.1)                                   | 32 (25.2)          | 0/0            | <b>0.02<sup>b</sup></b> |  |
| Probable   | 94 (33.7)                     |                | 81 (32.9)           | 13 (40.6)           |                |                              | 90 (36.1)           | 4 (13.3)            |                |                         | 55 (36.12)                                  | 39 (30.7)          |                |                         |  |
| Probable + lab   | 45 (16.1)                     |                | 36 (14.6)           | 9 (28.1)            |                |                              | 45 (18.1)           | 0 (0.0)             |                |                         | 27 (17.8)                                   | 18 (14.2)          |                |                         |  |
| Possible   | 91 (32.6)                     |                | 87 (35.4)           | 3 (9.4)             |                |                              | 79 (31.7)           | 12 (40.0)           |                |                         | 53 (34.9)                                   | 38 (29.9)          |                |                         |  |
| Median ALSFRS-R, IQR                                     | 33.0 (28.0–37.0)              | 51             | 33.0 (28.0–37.0)    | No data available   | 18/33          | ND                           | 33.0 (28.0–37.0)    | 33.0 (23.5–37.5)    | 45/6           | 0.65 <sup>a</sup>       | 33.0 (28.0–37.0)                            | 33.0 (27.0–37.0)   | 19/32          | 0.64 <sup>a</sup>       |  |
| Median MMT, IQR  | 132.0 (116.0–150.0)           | 47             | 132.0 (117.0–144.0) | 109.5 (104.0–115.0) | 16/31          | ND                           | 132.0 (116.0–144.0) | 130.0 (109.0–142.0) | 46/1           | 0.52 <sup>a</sup>       | 130.0 (117.0–144.0)                         | 133. (114.0–143.5) | 16/31          | 0.95 <sup>a</sup>       |  |

IQR, interquartile range; AFSFRS-R, ALS Functional Rating Scale Revised; MMT, Manual Muscular Testing; ND, not done. <sup>a</sup>Mann–Whitney test; <sup>b</sup>chi-squared test; <sup>c</sup>Fisher exact test. Bold values indicate significant P-values.

case ascertainment as it is not possible in France to obtain nominative information about dead subjects with a mention of ALS in the DC.

Estimations of subjects not identified by any source were based on a capture–recapture analysis – an approach previously used in the ALS field [3,18,30]. This allowed us to evaluate the exhaustiveness of our register and to correct our crude incidence. Sources 1 and 2 (ALS referral centres and hospitals, respectively) displayed exhaustiveness close to 85%, vs. 57% with health insurance. The latter result may be due, for example, to errors in administrative coding for ‘long affection duration’ leading to underestimation of cases recognized in the files. Also, a subject already registered with a ‘long affection duration’ of another nature will not be registered if another disease such as ALS is present. It appears that the number of ALS subjects not identified is very low and that the exhaustiveness of the register is between 95.6% and 99.4%. The fairly small study population is probably implicated in an easier establishment of the register and in these results.

The accuracy of capture–recapture analysis depends on respecting six mandatory underlying assumptions [11]. These are listed in italics and their validity and how failure to respect them was addressed are described. (i) *All cases were true ALS*; all diagnoses were based on EERC centrally certified by a neurologist who examined the clinical information collected in medical charts (particularly necessary for medico-administrative sources). (ii) *The register had clear geographical and time-scale coverage*. Respect for this assumption appears to be reinforced by the uniform quality of case ascertainment for periods 2000–2005 and 2006–2011. (iii) *All duplicate cases were identified* thanks to the use of nominative data, which were rendered anonymous before analysis. (iv) *The population under study must be stable*. This is the case overall in Limousin, a rural region in the centre of France with a low migration rate, a relatively stable number of inhabitants and a mean annual variation of population between 1999 and 2010 of +0.4% [31]. Even if the migration rate in Limousin was considered significant, this would have led to an overestimation of the number of non-identified subjects (a number which is low in our results). (v) *Theoretically, the sources have to be independent*, but thanks to the use of log-linear models it was taken into account that this was not the case here. Two significant positive interactions were identified: hospital identification and health insurance, ALS tertiary centre and health insurance. These interactions are not surprising considering that practitioners in ALS centres or hospitals who diagnose ALS refer the patient concerned to his or her GP, who then makes an administrative declaration to the health

insurer allowing the patient to be 100% reimbursed for the costs of care. (vi) *The assumption of the same probability of ascertainment for each patient by a given source* was not verified in our data. This has been accounted for by stratification of the model (introduction of interaction terms between sources and age, sex, EERC) [16].

To conclude, using multiple sources of case ascertainment, it was possible for the first time in France to monitor accurately the incidence of ALS over 12 years. The incidence appears to be amongst the highest ever identified in a western country through a register, for such a large population and over such a long period. It appears also that age at diagnosis in our population is considerably higher than in other reports. Due to the age structure of our region, our work could thus give a good picture of the ALS profile in western countries in the coming years.

This work is based on the first ALS register in France, the exhaustiveness of which has been estimated at 98%, adding to the originality of the paper. The difference between ALS patients followed in an ALS tertiary centre and those not (‘referral bias’) was previously described [32,33] and is well illustrated by our results. These data plead for a careful methodological approach using capture–recapture and stratification of models in order to take into account the heterogeneity of capture.

A further objective of the FRALim register is to help identify clusters of ALS cases in order to investigate environmental risk factor hypotheses [34,35]. It will also contribute to the description of the prognoses of patients and the identification of prognostic markers, e.g. in the nutritional field. Finally, it is hoped that this first ALS register in France will be extended progressively to cover other geographical areas of France.

## Acknowledgements

French national body coordinating ALS referral centres. ALS referral centres of Paris (Pr Meininger, Dr Salachas), Clermont-Ferrand (Pr Clavelou and Dr Guy), Toulouse (Dr Cintas), Bordeaux (Dr Lemasson). Health insurance; Régime Général Limousin (Mme Gassimbala, Dr Duroux, Dr Farraud), Régime Social des Indépendants Limousin (Mme Sale, Dr Flahou), Mutualité Sociale Agricole Limousin (M Martin, Mme Blet, Mme Reilhac, Dr Russel), Caisse Nationale Militaire de Sécurité Sociale (M Barrandon, Dr Desjeux, Dr Thevenin-Garron, Dr Marsan). Directors and those responsible for medical information systems in private and public hospitals in Limousin: CHU Limoges, Clinique du Colombier, Clinique

des Emailliers, Hôpital Intercommunal du Haut Limousin, Etablissement hospitalier St Junien Rochechouard, Centre hospitalier Jacques Boutard, Centre hospitalier de Tulle, Clinique de la croix blanche Moutier, Clinique de la Marche, Clinique des Cèdres, Clinique St Germain, Hôpital Monts et Barrages, Centre hospitalier Bernard Desplas. Private neurologists in Limousin: Dr Boukhris, Dr Croguennec, Dr Golfier-Pichon, Dr Leman, Dr Milor, Dr Tabaraud, Dr Lubeau, Dr Chazot. We thank Pr Ettore Beghi and Pr Giancarlo Logroscino for their valuable comments and advice whilst preparing the manuscript. We thank William Francis who reviewed the manuscript. Funding was provided by Association de Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique (ARSLA), projet BMAALIM.

### Disclosures of conflicts of interests

The authors declare no financial or other conflicts of interest.

### Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

**Table S1.** Characteristics of ALS patients stratified by age, gender, type of onset and El Escorial criteria revised, French register of ALS in Limousin 2000–2011.

## References

- Chio A, Logroscino G, Traynor BJ, *et al.* Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 2013; **41**: 118–130.
- Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, *et al.* Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; **81**: 385–390.
- Preux PM, Druet-Cabanac M, Couratier P, *et al.* Estimation of the amyotrophic lateral sclerosis incidence by capture–recapture method in the Limousin region of France. *J Clin Epidemiol* 2000; **53**: 1025–1029.
- Marin B, Gil J, Preux PM, *et al.* Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Limousin region of France, 1997–2007. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; **10**: 216–220.
- Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, *et al.* Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79**: 6–11.
- Insee. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Estimation de la population au 1er janvier par région, département (1975–2012), sexe et âge. 2013. Available at: [http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref\\_id=estim-pop&reg\\_id=99](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=estim-pop&reg_id=99) (accessed 22/11/2013).
- Brooks BR, Miller RG, Swash M, *et al.* El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; **1**: 293–299.
- Insee. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Populations légales 2010. 2012. Available at: [http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref\\_id=estim-pop&reg\\_id=99](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=estim-pop&reg_id=99) (accessed 22/11/2013)
- US Census Bureau. US Census Bureau. International Data Base. 2010. Available at: <http://www.census.gov/population/international/data/idb/region.php?N=%20Results%20&T=10&A=aggregate&RT=0&Y=2014&R=130&C=> (accessed 26/03/2013)
- US Census Bureau. US Census Bureau. 2010 Census Data Products: United States. 2010. Available at: <https://www.census.gov/population/www/cen2010/glance/> (accessed 22/11/2013)
- Hook EB, Regal RR. Capture–recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev* 1995; **17**: 243–264.
- Orton H, Rickard R, Gabella B. Capture–recapture estimation using statistical software. *Epidemiology* 1999; **10**: 563–564.
- Sakamoto Y, Ishiguro M, Kitigawa G. *Akaike Information Criterion Statistics*. Tokyo, Japan: KTK Scientific, 1986.
- Schwarz G, Schwarz G. Estimating the dimension of a model. *Ann Stat* 1978; **6**: 461–464.
- Draper D. Assessment and propagation of a model uncertainty. *J R Stat Soc* 1995; **57**: 78–79.
- Gallay A, Nardone A, Vaillant V, *et al.* [The capture–recapture applied to epidemiology: principles, limits and application]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002; **50**: 219–232.
- Forbes RB, Colville S, Swingler RJ. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over. *Age Ageing* 2004; **33**: 131–134.
- Huisman MH, De Jong SW, Van Doormaal PT, *et al.* Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using capture–recapture methodology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 1165–1170.
- O’Toole O, Traynor BJ, Brennan P, *et al.* Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79**: 30–32.
- Abhinav K, Stanton B, Johnston C, *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis in south-east England: a population-based study. The south-east England register for amyotrophic lateral sclerosis (SEALS Registry). *Neuroepidemiology* 2007; **29**: 44–48.
- Chio A, Calvo A, Mazzini L, *et al.* Extensive genetics of ALS: a population-based study in Italy. *Neurology* 2012; **79**: 1983–1989.
- Gordon PH, Artaud F, Aouba A, *et al.* Changing mortality for motor neuron disease in France (1968–2007): an age-period-cohort analysis. *Eur J Epidemiol* 2011; **26**: 729–737.
- Marin B, Couratier P, Preux PM, *et al.* Can mortality data be used to estimate amyotrophic lateral sclerosis incidence? *Neuroepidemiology* 2011; **36**: 29–38.
- Ragonese P, Filippini G, Salemi G, *et al.* Accuracy of death certificates for amyotrophic lateral sclerosis varies significantly from north to south of Italy: implications for mortality studies. *Neuroepidemiology* 2004; **23**: 73–77.
- Ragonese P, Salemi G, Aridon P, *et al.* Accuracy of death certificates for motor neuron disease and multiple sclerosis in the province of Palermo in southern Italy. *Neuroepidemiology* 2002; **21**: 148–152.
- O’Malley F, Dean G, Elian M. Multiple sclerosis and motor neurone disease: survival and how certified after death. *J Epidemiol Community Health* 1987; **41**: 14–17.
- Yeo L, Lynch C, Hardiman O. Validating population-based registers for ALS: how accurate is death certification? *J Neurol* 2010; **257**: 1235–1239.
- Dean G, Quigley M, Goldacre M. Motor neuron disease in a defined English population: estimates of incidence and mortality. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 450–454.
- Buckley J, Warlow C, Smith P, *et al.* Motor neuron disease in England and Wales, 1959–1979. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; **46**: 197–205.
- Wittie M, Nelson LM, Usher S, *et al.* Utility of capture–recapture methodology to assess completeness of amyotrophic lateral sclerosis case ascertainment. *Neuroepidemiology* 2013; **40**: 133–141.
- Insee. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Chiffres clés Évolution et structure de la population. Région du Limousin. 2012. Available at: [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau\\_local.asp?ref\\_id=POP&millesime=2010&nivgeo=REG&codgeo=74](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau_local.asp?ref_id=POP&millesime=2010&nivgeo=REG&codgeo=74) (accessed 22/11/2013)
- Lee JR, Annegers JF, Appel SH. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis and the effect of referral selection. *J Neurol Sci* 1995; **132**: 207–215.
- Traynor BJ, Alexander M, Corr B, *et al.* Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996–2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**: 1258–1261.

34. Boumediene F, Druet-Cabanac M, Marin B, *et al.* Contribution of geolocalisation to neuroepidemiological studies: incidence of ALS and environmental factors in Limousin, France. *J Neurol Sci* 2011; **309**: 115–122.
35. Delzor A, Marin B, Boumediene F, *et al.* BMAALS: a French national project searching for a link between amyotrophic lateral sclerosis and the neurotoxic amino acid L-BMAA. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014; **15**: 155–156.



## **Étude 2: Caractéristiques cliniques des patients atteints de SLA, diagnostiqués dans 11 centres SLA français en 2012**

La SLA est une maladie des motoneurones touchant les adultes et caractérisée par une médiane de survie 24 mois après le diagnostic (Logroscino et al., 2015).

Elle est caractérisée par l'implication progressive des MNC et MNP. Dans 5 à 10% des cas, la SLA est dite familiale. Cependant, dans la plupart des cas, la cause de la SLA reste inconnue. Il est une notion généralement acceptée que le spectre clinique de la SLA comprend des phénotypes différents marqués par une implication variable des MNC et MNP (Ravits and La Spada, 2009). En conséquence, huit phénotypes cliniques distincts sont reconnus dans la littérature: classique, bulbaire, flail arm, flail leg, pyramidal, respiratoire, pur MNP et pur MNC (Gordon et al., 2009; Pringle et al., 1992; Sabatelli et al., 2008; Shoesmith et al., 2007; Tartaglia et al., 2007; Visser et al., 2008; Wijesekera et al., 2009). Une discussion a récemment été soulevée sur la possibilité que les phénotypes de la SLA aient différentes étiologies. Il a été aussi supposé que les facteurs sous-jacents peuvent être d'ordre génétique ou environnemental ou encore à la fois génétique et environnemental. Ces facteurs modifieraient le phénotype des patients. Cependant, à l'heure actuelle en France, aucune étude n'a été conduite jusqu'alors pour déterminer les phénotypes des patients SLA, en utilisant une approche épidémiologique.

Par ailleurs, à ce jour aucun traitement efficace de la SLA n'a été trouvé. Seul le riluzole a montré un effet partiel sur la survie (Miller et al., 2012). L'échec répété des essais contrôlés randomisés (ECR) au cours des vingt dernières années à trouver un traitement efficace pourrait être partiellement expliqué par (i) l'inclusion de patients atteints de SLA à un stade avancé, (ii) la diversité et l'hétérogénéité de la maladie, et (iii) un déséquilibre des caractéristiques des patients entre les groupes.

Si l'objectif de ces ECR est d'empêcher l'extension du processus dégénératif, il y a un réel intérêt à proposer l'inclusion de patients très tôt après le diagnostic. À cet égard, la plupart ECR définissent des critères d'admissibilité basés sur (1) le délai entre les premiers symptômes ou le diagnostic et l'inclusion et (2) les CDAH. Il y a habituellement aucune restriction sur l'âge, le sexe et le phénotype. Un délai de diagnostic court (Zoccolella et al., 2008) et une forme certaine de la maladie à l'inclusion sont connus pour être des mauvais



facteurs pronostiques (Chen et al., 2015). L' ALSFRS-R (Cedarbaum et al., 1999) a une bonne sensibilité relative pour l'évaluation du déclin fonctionnel. La variation du score ou la pente d'ALSFRS-R est considérée comme un critère de jugement acceptable dans les ECR (EMA, 2013). Au moment du diagnostic, la pente du ALSFRS-R (Kimura et al., 2006) pourrait être un meilleur reflet que le score ALSFRS-R, de l'hétérogénéité de l'évolution entre les patients atteints de SLA.

Les objectifs de cette étude descriptive ont été de : 1) décrire l'hétérogénéité phénotypique des patients atteints de SLA diagnostiqués en 2012 dans 11 centres de référence SLA français, 2) examiner les associations entre le score / pente ALSFRS-R au moment du diagnostic avec le délai de diagnostic, les phénotypes de la SLA et les CDAH, 3) analyser ces associations après l'application d'une discrimination sur le délai de diagnostic et / ou CDAH.

**Article 2: Diagnosis delay and Airlie House diagnostic criteria at time of diagnosis, are useful for planning ALS clinical trials**

**Diagnosis delay and Airlie House diagnostic criteria at time of diagnosis are useful for planning ALS clinical trials**

Authors : Bello HAMIDOU (Msc) <sup>1,2</sup>, Benoit MARIN (MD, PhD) <sup>1,2,3</sup>, Marie NICOL (Msc) <sup>1,4</sup>, William CAMU (MD, Prof) <sup>7</sup>, Philippe CORCIA (MD, Prof) <sup>5</sup>, Marie-Christine ARNES-BES <sup>6</sup>, Christine TRANCHANT (MD, Prof) <sup>8</sup>, Pierre CLAVELOU (MD, Prof) <sup>9</sup>, Didier HANNEQUIN <sup>10</sup>, Maurice GIROUD (MD, Prof) <sup>11</sup>, Katell BEAUVAIS (MD) <sup>11</sup>, Jean-Christophe ANTOINE (MD, Prof) <sup>12</sup>, Alain DESTEE (MD, Prof) <sup>13</sup>, Fausto VIADER (MD, Prof) <sup>14</sup>, Pierre-Marie PREUX (MD, Prof) <sup>1,2,3</sup>, Philippe COURATIER (MD, Prof) <sup>1,2,4</sup>

**Affiliations** : <sup>1</sup>INSERM UMR1094, Neuroépidémiologie Tropicale, Limoges; <sup>2</sup>Université de Limoges, Faculté de Médecine, Institut d'Epidémiologie neurologique et Neurologie Tropicale, CNRS FR 3503 GEIST, Limoges; <sup>3</sup>CHU Limoges, Centre d'Epidémiologie de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche, Limoges; <sup>4</sup>CHU Limoges, Service de Neurologie, Centre SLA, Limoges ; <sup>5</sup>Centre SLA de Tours, <sup>6</sup>Centre SLA de Toulouse, <sup>7</sup>Centre SLA de Montpellier, <sup>8</sup>Centre SLA de Strasbourg, <sup>9</sup>Centre SLA de Clermont-FD, <sup>10</sup>Centre SLA de Rouen, <sup>11</sup>Centre SLA de Dijon, <sup>12</sup>Centre SLA de Saint-Etienne, <sup>13</sup>Centre SLA de Lille, <sup>14</sup>Centre SLA de Caen

Corresponding author : [philippe.couratier@unilim.fr](mailto:philippe.couratier@unilim.fr)

## **Abstract**

**Objective** : i) Describe the phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients diagnosed in 2012 in 11 French referral ALS centers, ii) Look at the associations between ALSFRS-R slope at time of diagnosis with diagnosis delay, ALS phenotypes and Airlie House diagnosis criteria (AHDC), iii) Analyse these associations after applying restriction on diagnosis delay and/or AHDC.

**Methods** : This observational cross sectional study involved 11/18 French ALS centers. Patients diagnosed during 2012 according to AHDC were included. We calculated the disease progression (ALSFRS-R slope =  $\Delta$ FS) as follows:  $\Delta$ FS = (48 - ALSFRS-R at "time of diagnosis")/duration from onset to diagnosis (months).

**Results** : At time of diagnostic 476 patients were classified into eight phenotypes: bulbar (33.0%), spinal lumbar (28.2), spinal cervical (23.1%), flail leg (4.4%), ALS/FTD (4.2%), possible flail arm (4.0%), respiratory (2.1%), dropped-head (1.0%).

The overall median of the  $\Delta$ FS was 1.0 [0.5-2.0].  $\Delta$ FS was significantly associated with AHDC ( $p = 0.009$ ) and diagnosis delay ( $p = 0.006$ ), but not with clinical phenotype at time of diagnosis ( $p = 0.902$ ).

**Conclusions** : Our study confirmed the heterogeneity of phenotype of ALS patients. On the basis of  $\Delta$ FS, it is possible to constitute three homogenous groups of patients.

**Keywords :** Amyotrophic lateral sclerosis, ALS phenotype, France, ALSFRS-R slope, diagnosis delay

## **Introduction**

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is the most devastating motorneuron disease in adults with a 24 months median survival from diagnosis (1). Only riluzole has shown a partial effect on survival (2). In the last twenty years, the repeated failure of randomized controlled trials (RCT) may be partially explained by enrolment of ALS patients at an advanced stage, the disease diversity and heterogeneity, and an imbalance of patients between groups.

If the goal of these RCT is to prevent the extension of the degenerative process, there is a real interest to propose the inclusion of patients very early after time of diagnosis. In this regard, most RCT define eligibility criteria based on delay from first symptoms or time of diagnosis to time of inclusion and Airlie House Diagnostic Criteria (AHDC). There is usually no restriction on age, sex and phenotype. A short diagnosis delay (3) and a definite form at inclusion are known to be worse prognostic factors (4). The ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) (5) has a relative good sensitivity for evaluating the functional decline. ALSFRS-R score variation or ALSFRS-R slope are considered as acceptable main outcomes in RCT. At time of diagnosis, slope of ALSFRS-R (6) could be a better reflect than ALSFRS-R score of the heterogeneity of evolution between ALS patients.

The aims of this descriptive study was: i) to describe the phenotypic heterogeneity of ALS patients diagnosed in 2012 in 11 French referral ALS centers, ii) to look at the associations between ALSFRS-R score and ALSFRS-R slope at time of diagnosis with

diagnosis delay, ALS phenotypes and AHDC, iii) to analyse these associations after applying restriction on diagnosis delay and/or AHDC.

## **Patients and Methods**

### ***Design and inclusion criteria***

This observational cross sectional study involved 11 over 18 ALS centers from France. ALS patients were diagnosed in those centers during 2012, according to Airlie House Criteria (AHDC) (7). The diagnosis of ALS was based on clinical data and results from electroneuromyography, allowing classification in definite, probable, probable lab-supported and possible forms. A detailed attempt was made to exclude patients in whom symptoms were caused by conditions other than ALS (ie, ALS-mimic syndromes).

### ***Data collection and phenotype classifications***

#### ***- Data collection***

Clinical and paraclinical data from French ALS referral centers were extracted from the French centralized national database. This database was approved by the “Commission Nationale de l’Informatique et Libertés” in 2008. The French national body coordinating ALS referral centres was asked to make data extraction.

Details of patients’ initial clinical features were obtained either by review of their complete medical records or medical examination. For each case, demographic and clinical characteristics were collected, including age at onset, date of onset and of diagnosis, diagnosis delay (calculated as the time between the first symptoms and the diagnosis), and type of onset, ALSFRS-R, and AHDC. A senior neurologist (PC) reviewed all charts for Airlie House validation and phenotype classification. Duplicates of patients were checked and removed



In case of missing data it was difficult for the senior neurologist to validate AHDC at time of diagnosis. When it was impossible to find complementary information the patient was excluded.

- ***Phenotype classification***

The classification was based on clinical data, which were prospectively collected. It was established by the senior neurologist after review of all medical charts. Patients were classified into eight phenotypes of ALS: (1) bulbar phenotype: the site of symptom's onset is bulbar (dysarthria, swallowing disorders), (2) spinal cervical phenotype: the site of symptom's onset is a deficit of the upper limb(s), unilateral or bilateral, (3) spinal lumbar phenotype: the site of symptom's onset is a deficit of the lower limb(s), unilateral or bilateral, (4) dropped-head phenotype: the site of symptom's onset is a deficit of neck muscles causing a dropping head, (5) flail leg phenotype: the site of symptom's onset is a distal deficit of the lower limbs. In this category, patients with pathological deep tendon reflexes or Babinski sign in the lower limbs were included but without hypertonia. Patients with wasting beginning proximally in the legs without distal involvement were classified as spinal lumbar (6) possible flail arm phenotype: the site of symptom's onset is a proximal deficit of the upper limbs. In this category, patients with pathological deep tendon reflexes or Hoffman sign in the upper limbs but without hypertonia were included (7) respiratory phenotype: the site of symptom's onset is respiratory defined as orthopnea or dyspnoea at rest or during exertion, (8) ALS/FTD phenotype: patient with any type of onset associated with a cognitive and or behavioral fronto-temporal dementia.

- ***Evaluation criteria on the ALSFRS-R slope or progression rate ( $\Delta FS$ )***

The ALSFRS-R (5) is a simple, easy to administer, disease specific scale consisting of 12 items assessing bulbar (3 items), arm (3 items), leg (3 items) and respiratory (3 items) functions resulting in a total score ranging from 0 to 48. ALSFRS-R is considered as an acceptable main outcome (8–11) in RCT (12). The ALSFRS-R was recorded at “time of diagnosis”. Furthermore, we calculated the disease progression (ALSFRS-R slope =  $\Delta FS$ ) as follows:  $\Delta FS = (48 - \text{ALSFRS-R at “time of diagnosis”}) / \text{duration from onset to diagnosis (months)}$  (6). The calculation of this ALSFRS-R slope allows us to compare the median ALSFRS-R slope of our study population to the 1-point decline per month generally accepted as the average rate for the ALS population as a whole (13).  $\Delta FS$  and ALSFRS-R score were compared between ALS patients according to their phenotypes, diagnosis delay and AHDC. At time of diagnosis, we looked at  $\Delta FS$  and ALSFRS-R score after applying a restriction on AHDC by excluding the possible forms (to avoid misdiagnosis of ALS) and/or on diagnosis delay by excluding patients with a delay  $\geq 12$  months (as diagnosis delay is associated with survival). This double restriction allowed us to verify if the excluded population is more homogenous than the whole ALS population according to ALSFRS-R score or  $\Delta FS$ .(1).

***Statistical Analyses***

We calculated descriptive statistics for the clinical and demographic variables of interest. We report mean ( $\pm$  standard deviation), median (range) and the proportion for each variable of interest. Difference of frequencies between two groups was assessed by Chi-square test or Fisher-exact test. Difference of means between two groups was assessed

by Student test or Mann-Whitney test, according to the application conditions. *P-values* < 0.05 were considered to be statistically significant. Calculations were performed using the statistical software Stata 12.

In order to verify the robustness of the inclusion criteria in clinical trials, we conducted analyzes on ALSFRS-R score and  $\Delta$ FS according to diagnostic delay and ALS phenotype after the exclusion of AHDC possible forms, and/or the exclusion of patients with a diagnosis delay  $\geq$  12 months.

## Results

### *Clinical phenotypes*

During 2012, a total of 476 incident ALS cases were included in 11 different ALS centers. The clinical features of the whole ALS population according to sex are shown in **table 1**. The overall male/female sex ratio was 1.13. Females were significantly older as compared with males, at age of onset and age of diagnosis (respectively  $p = 0.007$  and  $p < 0.001$ ). Mean diagnostic delay did not differ between sex ( $p = 0.114$ ) but at time of diagnosis, females appeared more severely affected as compared with males according to the ALSFRS-R score ( $38.6 \pm 6.8$  vs  $36.3 \pm 7.8$ ,  $p = 0.002$ ) without significant difference in  $\Delta$ FS ( $p = 0.507$ ). The AHDC were not different between males and females ( $p = 0.107$ ). Table 1 shows that the sex ratio was in favor of females: i) when age at diagnosis was  $> 75$  years, ii) when the diagnosis delay exceeded 18 months, iii) when site at onset was bulbar or associated with a fronto-temporal dementia, iv) when ALS was diagnosed as definite according to AHDC.

Table 2 displays the clinical features of the 8 ALS phenotype groups at time of diagnosis. The decreasing order of frequency was: 33.0% (bulbar phenotype), 28.2% (spinal lumbar phenotype), 23.1% (spinal cervical phenotype), 4.4% (flail leg phenotype), 4.2% (ALS/FTD phenotype), 4.0% (possible flail arm phenotype), 2.1% (respiratory phenotype) and finally 1% (dropped-head phenotype). Age at onset and diagnostic delay were significantly different between phenotype groups (respectively,  $p = 0.013$  and  $0.024$ ). Dropped head and flail leg phenotypes had the longest diagnostic

delay. The median age at onset was earlier in spinal cervical, flail leg and ALS/FTD phenotype groups.

### ***Functional disability***

The overall median of the  $\Delta$ FS was 1.0 [0.5-2.0] (Table 1), with a distribution very closed to 1 for most phenotypes, except for the dropped-head 0.7 [0.5-1.0]) and ALS/FTD (2.0 [1.7-2.3]) (Table 2). Figure 1 clearly demonstrated that  $\Delta$ FS was significantly associated with AHDC ( $p = 0.009$ ) and diagnosis delay ( $p = 0.006$ ), but not with clinical phenotype at time of diagnosis ( $p = 0.902$ ).  $\Delta$ FS was higher in patients with a diagnosis delay  $< 12$  months as compared to those with a delay comprised between 12-18 months ( $p = 0.006$ ) and  $> 18$  months ( $p = 0.008$ ).  $\Delta$ FS was also significantly higher in definite forms as compared to probable forms ( $p = 0.047$ ). No difference was observed between the other forms.

The overall median for the ALSFRS-R score was 39.0 [33.0-43.0] (Table 1). The lowest median scores were observed in respiratory, ALS/FTD and bulbar phenotype groups (Table 2). No significant difference was identified between the different phenotypes ( $p = 0.926$ ).

### ***Functional disability with exclusion of possible ALS and patients with diagnostic delay upper than 12 months***

When patients were compared according to the diagnosis delay ( $< 12$  Vs  $\geq 12$  months), there was a significant difference between the two groups according to the phenotype ( $p = 0.013$ ) and  $\Delta$ FS ( $p < 0.001$ ).

When patients were compared according to AHDC (possible Vs definite/probable/probable lab-supported), we demonstrated a significant difference for ALSFRS-R score ( $p < 0.001$ ) and  $\Delta$ FS ( $p < 0.001$ ).

When we applied a restriction on diagnosis delay (exclusion of delay  $\geq 12$  months) and AHDC (exclusion of possible forms), the significant differences were observed for the phenotype classification ( $p = 0.009$ ) and  $\Delta$ FS ( $p < 0.001$ ).

It is possible to differentiate three groups of homogeneous ALS patients according to their  $\Delta$ FS as showed in figure 2.

## **Discussion**

### ***Heterogeneity of ALS phenotypes***

This study confirms in a population of 476 patients recruited in 11 tertiary ALS centers in 2012 the heterogeneity of phenotypes at time of diagnosis. According to the site at onset and the overlap of upper and lower motor neuron signs, it is possible to differentiate 8 phenotypes. Age at diagnosis has an influence on phenotypes, as reported by other studies (14,15). The whole ALS population has a mean age at onset and diagnosis, respectively:  $64.3 \pm 12.4$  and  $65.3 \pm 12.4$  years. The bulbar phenotype represents 10% of cases under 40 year age group, and increases up to more than 39% in patients aged more than 65 years, with a more marked trend among females. Spinal forms have a lower age at onset, compared to bulbar onset with a difference more than 4 years. Sex ratio (M:F) is in favor of male in three phenotypes: spinal cervical (2,0), respiratory (9.0) and possible flail arm (2.8). On the other hand, there is a female predominance for bulbar (0.8), head dropped (0.7) and ALS/FTD phenotypes (0.8), as previously reported (14,16,17). Chio et al. (14) considered that the predominance of females is related to an older age at onset. This study shows that the number of ALS females increases: i) with age and it could be partially explained by a longer life expectancy as compared to males; ii) an increase in diagnosis delay for all phenotypes, except for flail arm and flail leg. This could suggest that females have a less access to care as compared to males; iii) the certainty of ALS diagnosis according to AHDC from possible to definite forms, suggesting a delayed diagnosis as compared to males.

### ***Functional decline and diagnosis delay***

In this study, the median of  $\Delta$ FS (1.0 point/month) is the same than the 1-point decline generally accepted as the average rate for the ALS population as a whole (13,18). There is no significant difference between males and females, although mean ALSFRS-R score at time of diagnosis was greater. Combined effects of an older age at onset (median: 66.3 Vs 63.9) and diagnosis for females (67.4 Vs 64.9) and a longer delay of diagnosis (median: 9.1 Vs 8.1) may explain the absence of difference in functional decline. In overall,  $\Delta$ FS and ALSFRS-R score are not associated with clinical phenotypes although some of them (spinal lumbar, flail arm, flail leg and dropped-head) display a slower functional decline, marked by a  $\Delta$ FS <1.

The diagnosis delay is in overall associated with  $\Delta$ FS ( $p = 0.006$ ). This difference is mainly explained when the diagnosis delay is lower than 12 months as compared to upper value. The difference in  $\Delta$ FS is huge as patients lost more than 2 points per month when the diagnosis is made within the first year from onset as compared with a longer delay of diagnosis. Phenotypes differ accordingly to the diagnosis delay with a shorter median for bulbar (8.1), spinal cervical (8.1) and ALS/FTD (6.1) as compared with the other phenotypes. The median of the whole ALS population (9.1) is in agreement with previous studies.

### ***Functional decline and AHDC***

There is no significant difference between possible ALS form and the others (definite, probable and probable with laboratory supported) according to gender, phenotypes, age at onset and age at diagnostic. This shows that the possible form of ALS, cannot be discriminated from other forms of ALS based on these criteria. This shows that, the possible form of ALS cannot be discriminated from other forms of ALS based only on these criteria. But this discrimination is possible based on the score ( $p=0.001$ ) and



ALSFRS-R slope ( $p < 0.001$ ). It is noted that the possible forms (loss of 0.6 points per month) evolve more slowly than other forms (loss of 2.3 points per month) as know in the literature.

Usually subjects with the most rapid decline of ALSFRS-R scores have the shortest survival (19). Slopes of ALSFRS-R over time have greater correlation with survival than slopes of the others scale and are now frequently used (6,13,20–27). Most previous ALS trials have used the ALSFRS-R score/slope as primary (23,28–35) or secondary (27,36,37) outcomes measurement. In addition early data suggest that the telephonic administration of the ALSFRS-R will further reduce subject dropout by providing data from patients unable to attend trial evaluations in person (31,40–42). This could minimize in part the double level of selection bias that affects clinical trials: (1) First level of bias, patients are usually hospital patients and therefore unrepresentative of all ALS cases; (2) The second bias level, in these patients unrepresentative of all cases. a choice is made to exclude others patients (including ALS possible forms).

This is, of an original study that corresponds to clinical practice: Originality is to show that this ALSFRSR slope could be used as criteria for inclusion of patients in clinical trials as mention below.

The decline relative to the  $\Delta FS$  is not linear in time or homogeneous. The variability of the evolutionary status of patients with ALS is however not well explained or simply poorly exploited, so that his knowledge could be used in the selection of patients to be included in clinical trials.

In our study figure 2 shows that after the application of a dual restriction (restriction on AHDC and a restriction on the diagnostic delay) it would be possible to form three types

of homogeneous groups of patients for randomized clinical trials: slow progressors (loss of less than 0.5 points per month), intermediates progressors (loss [0.5-1 [points per month) and rapid progressors (loss of atleast 1 point per month). As a result,  $\Delta$ FS at the time of diagnosis in each patient appears more closely associated with future progression.

The limitations of this study can be related to sample selection and size. Only those subjects who attended the 11/18 ALS centers were included. Others important ALS center (such as Paris, Lyon, Marseille...) which have large numbers of patients, have not been included in this study unfortunately. Nevertheless, this study represents the largest investigation undertaken in the phenotype description of French ALS patients, and serves to extend our understanding of the phenotype aspects of ALS in France.

**Acknowledgments and/or Disclosure of Interest**

## References

1. Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, Vassallo E, Oliveri G, Nasuelli N, et al. Stem cell treatment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Sci.* 2008;265(1–2):78–83.
2. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD001447.
3. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, et al. Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Sci.* 2008;268(1-2):28–32.
4. Chen L, Zhang B, Chen R, Tang L, Liu R, Yang Y, et al. Natural history and clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis in China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 29 juin 2015;
5. 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. *J Neurol Sci.* 31 oct 1999;169(1–2):13–21.
6. Kimura F, Fujimura C, Ishida S, Nakajima H, Furutama D, Uehara H, et al. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. *Neurology.* 24 janv 2006;66(2):265–7.
7. Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, Mitsumoto H, Newman D, Sufit R, et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology.* 22 avr 1999;52(7):1311–23.
8. Cudkowicz M, Qureshi M, Shefner J. Measures and markers in amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRx J Am Soc Exp Neurother.* avr 2004;1(2):273–83.

9. A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS: The BDNF Study Group (Phase III). *Neurology*. 22 avr 1999;52(7):1427-33.
10. A double-blind placebo-controlled clinical trial of subcutaneous recombinant human ciliary neurotrophic factor (rHCNTF) in amyotrophic lateral sclerosis. ALS CNTF Treatment Study Group. *Neurology*. mai 1996;46(5):1244-9.
11. Groeneveld GJ, Veldink JH, van der Tweel I, Kalmijn S, Beijer C, de Visser M, et al. A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. avr 2003;53(4):437-45.
12. Committee for Medicinal Product for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis [Internet]. European Medicines Agency. 2013 [cité 24 avr 2015]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/ema/doc\\_index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500147005&murl=menus/document\\_library/document\\_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500147005&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc)
13. Rudnicki SA, Berry JD, Ingersoll E, Archibald D, Cudkowicz ME, Kerr DA, et al. Dexampramipexole effects on functional decline and survival in subjects with amyotrophic lateral sclerosis in a Phase II study: subgroup analysis of demographic and clinical characteristics. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. janv 2013;14(1):44-51.
14. Chiò A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G, PARALS study group. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2011;82(7):740-6.
15. Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Tanaka F, Tamakoshi A, Nakano I, et al., Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan. Age at onset influences on wide-ranged

clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 15 janv 2009;276(1-2):163-9.

16. Hu MT, Ellis CM, Al-Chalabi A, Leigh PN, Shaw CE. Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 1998;65(6):950-1.

17. Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology.* 24 mars 2009;72(12):1087-94.

18. Castrillo-Viguera C, Grasso DL, Simpson E, Shefner J, Cudkovicz ME. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2010;11(1-2):178-80.

19. Kaufmann P, Levy G, Thompson JLP, Delbene ML, Battista V, Gordon PH, et al. The ALSFRS-R predicts survival time in an ALS clinic population. *Neurology.* 11 janv 2005;64(1):38-43.

20. Kollewe K, Mauss U, Krampfl K, Petri S, Dengler R, Mohammadi B. ALSFRS-R score and its ratio: a useful predictor for ALS-progression. *J Neurol Sci.* 15 déc 2008;275(1-2):69-73.

21. Gordon PH, Cheung Y-K, Levin B, Andrews H, Doorish C, Macarthur RB, et al., Combination Drug Selection Trial Study Group. A novel, efficient, randomized selection trial comparing combinations of drug therapy for ALS. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* août 2008;9(4):212-22.

22. Yoshino H, Kimura A. Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study). *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* déc 2006;7(4):241-5.

23. Messina P, Beghi E. Modeling drop-outs in amyotrophic lateral sclerosis. *Contemp Clin Trials*. janv 2012;33(1):218-22.
24. Cudkowicz M, Bozik ME, Ingersoll EW, Miller R, Mitsumoto H, Shefner J, et al. The effects of dexamipexole (KNS-760704) in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Med*. déc 2011;17(12):1652-6.
25. Maier A, Holm T, Wicks P, Steinfurth L, Linke P, Münch C, et al. Online assessment of ALS functional rating scale compares well to in-clinic evaluation: a prospective trial. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. févr 2012;13(2):210-6.
26. Shefner JM, Wolff AA, Meng L. The relationship between tirasemtiv serum concentration and functional outcomes in patients with ALS. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. déc 2013;14(7-8):582-5.
27. Lenglet T, Lacomblez L, Abitbol JL, Ludolph A, Mora JS, Robberecht W, et al., Mitotarget study group. A phase II-III trial of olesoxime in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. mars 2014;21(3):529-36.
28. Abe K, Itoyama Y, Sobue G, Tsuji S, Aoki M, Doyu M, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 6 oct 2014;15(7-8):610-7.
29. Cudkowicz ME, van den Berg LH, Shefner JM, Mitsumoto H, Mora JS, Ludolph A, et al., EMPOWER investigators. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. nov 2013;12(11):1059-67.

30. Nefussy B, Artamonov I, Deutsch V, Naparstek E, Nagler A, Drory VE. Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor administration for treating amyotrophic lateral sclerosis: A pilot study. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2010;11(1-2):187-93.
31. Gordon PH, Moore DH, Miller RG, Florence JM, Verheijde JL, Doorish C, et al., Western ALS Study Group. Efficacy of minocycline in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a phase III randomised trial. *Lancet Neurol.* déc 2007;6(12):1045-53.
32. Bauer M, Czell D, Hartmann S, Goldman B, Müller D, Weber M. Limitations of sniff nasal pressure as an outcome measurement in amyotrophic lateral sclerosis patients in a clinical trial. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2012;84(4):306-11.
33. Cudkowicz ME, Titus S, Kearney M, Yu H, Sherman A, Schoenfeld D, et al. Safety and efficacy of ceftriaxone for amyotrophic lateral sclerosis: a multi-stage, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* nov 2014;13(11):1083-91.
34. Di Lazzaro V, Pilato F, Profice P, Ranieri F, Musumeci G, Florio L, et al. Motor cortex stimulation for ALS: a double blind placebo-controlled study. *Neurosci Lett.* 16 oct 2009;464(1):18-21.
35. Miller R, Bradley W, Cudkowicz M, Hubble J, Meininger V, Mitsumoto H, et al., TCH346 Study Group. Phase II/III randomized trial of TCH346 in patients with ALS. *Neurology.* 21 août 2007;69(8):776-84.
36. Querin G, D'Ascenzo C, Peterle E, Ermani M, Bello L, Melacini P, et al. Pilot trial of clenbuterol in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology.* 4 juin 2013;80(23):2095-8.



37. Saccà F, Quarantelli M, Rinaldi C, Tucci T, Piro R, Perrotta G, et al. A randomized controlled clinical trial of growth hormone in amyotrophic lateral sclerosis: clinical, neuroimaging, and hormonal results. *J Neurol*. janv 2012;259(1):132-8.
38. Traynor BJ, Zhang H, Shefner JM, Schoenfeld D, Cudkovicz ME, NEALS Consortium. Functional outcome measures as clinical trial endpoints in ALS. *Neurology*. 23 nov 2004;63(10):1933-5.
39. Brinkmann JR, Andres P, Mendoza M, Sanjak M. Guidelines for the use and performance of quantitative outcome measures in ALS clinical trials. *J Neurol Sci*. 20 mars 1997;147(1):97-111.
40. Brooks BR. Functional scales: summary. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. 2002;3 Suppl 1:S13-8.
41. Kasarskis EJ, Dempsey-Hall L, Thompson MM, Luu LC, Mendiondo M, Kryscio R. Rating the severity of ALS by caregivers over the telephone using the ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. mars 2005;6(1):50-4.
42. Kaufmann P, Levy G, Montes J, Buchsbaum R, Barsdorf AI, Battista V, et al., QALS study group. Excellent inter-rater, intra-rater, and telephone-administered reliability of the ALSFRS-R in a multicenter clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. 2007;8(1):42-6.

**Table 1. Clinical features of ALS population according to gender**

|  | Overall |           |                  | Men |           |                  | Women |           |                  | p-Value (means comparison)    | Sex ratio (Men/Women) |
|--|---------|-----------|------------------|-----|-----------|------------------|-------|-----------|------------------|-------------------------------|-----------------------|
|  | N       | %/Mean±SD | Median           | N   | %/Mean±SD | Median           | N     | %/Mean±SD | Median           |                               |                       |
| <b>Gender (n=476)</b>                    |         |           |                  | 252 | 52.9      |                  | 224   | 47.1      |                  |                               | 1.13                  |
| <b>Age at onset (years) (n=475)</b>      |         | 64.3±12.4 | 65.1 [57.0-73.3] | 252 | 62.6±13.0 | 63.9 [55.0-72.2] | 223   | 66.3±11.4 | 66.3 [58.3-74.3] | <b>0.007<sup>MW</sup></b>     |                       |
| <b>Age at diagnosis (n=476)</b>          |         | 65.3±12.4 | 66.2 [57.6-74.4] | 252 | 63.5±12.9 | 64.9 [56.2-73.2] | 224   | 67.4±11.4 | 67.4 [59.4-75.5] | <b>&lt;0.001<sup>ST</sup></b> |                       |
| ≤40                                      | 20      | 4.2       |                  | 16  | 6.4       |                  | 4     | 1.8       |                  |                               | 4.00                  |
| ]40-55]                                  | 66      | 13.9      |                  | 42  | 16.7      |                  | 24    | 10.7      |                  |                               | 1.75                  |
| ]55-65]                                  | 132     | 27.7      |                  | 69  | 27.4      |                  | 63    | 28.1      |                  | <b>0.018<sup>C2</sup></b>     | 1.10                  |
| ]65-75]                                  | 149     | 31.3      |                  | 76  | 30.1      |                  | 73    | 32.6      |                  |                               | 1.04                  |
| >75                                      | 109     | 22.9      |                  | 49  | 19.4      |                  | 60    | 26.8      |                  |                               | 0.82                  |
| <b>Diagnostic delay (Months) (n=474)</b> |         | 11.5±11.5 | 9.1 [5.1-12.1]   | 251 | 11.1±11.6 | 8.1 [5.0-12.6]   | 223   | 11.7±11.4 | 9.1 [6.0-14.1]   | 0.114 <sup>MW</sup>           |                       |
| <12months                                | 293     | 61.9      |                  | 161 | 64.1      |                  | 132   | 59.2      |                  |                               | 1.22                  |
| ]12-18 months [                          | 110     | 23.2      |                  | 57  | 22.7      |                  | 53    | 23.8      |                  | 0.423 <sup>C2</sup>           | 1.08                  |
| ≥18months                                | 71      | 14.9      |                  | 33  | 13.2      |                  | 38    | 17.0      |                  |                               | 0.87                  |
| <b>ALSFRR-R (n=404)</b>                  |         | 37.5±7.4  | 39.0 [33.0-43.0] | 207 | 38.6±6.8  | 40.0 [34.0-44.0] | 197   | 36.3±7.8  | 38.0 [30.0-43.0] | <b>0.002<sup>MW</sup></b>     |                       |
| <b>ΔFS (n=401)</b>                       |         | 2.1±5.9   | 1.0 [0.5-2.0]    | 208 | 2.0±5.3   | 1.0 [0.5-2.0]    | 194   | 2.3±6.5   | 1.0 [0.5-2.0]    | 0.507 <sup>MW</sup>           |                       |
| <b>Onset forms (n=475)</b>               |         |           |                  |     |           |                  |       |           |                  |                               |                       |
| Spinal                                   | 283     | 59.6      |                  | 164 | 65.0      |                  | 119   | 53.4      |                  |                               | 1.38                  |
| Bulbar                                   | 162     | 34.1      |                  | 70  | 27.8      |                  | 92    | 41.3      |                  | <b>0.001<sup>C2</sup></b>     | 0.76                  |
| Respiratory                              | 10      | 2.1       |                  | 9   | 3.6       |                  | 1     | 0.4       |                  |                               | 9                     |
| ALS-FTD                                  | 20      | 4.2       |                  | 9   | 3.6       |                  | 11    | 4.9       |                  |                               | 0.82                  |
| <b>AHDC (n=463)</b>                      |         |           |                  |     |           |                  |       |           |                  |                               |                       |
| Definite                                 | 179     | 38.7      |                  | 83  | 33.7      |                  | 96    | 44.2      |                  |                               | 0.86                  |
| Probable                                 | 159     | 34.3      |                  | 88  | 35.8      |                  | 71    | 32.7      |                  | 0.107 <sup>C2</sup>           | 1.24                  |
| Probable Lab-supported                   | 75      | 16.2      |                  | 44  | 17.9      |                  | 31    | 14.3      |                  |                               | 1.42                  |
| Possible                                 | 50      | 10.8      |                  | 31  | 12.6      |                  | 19    | 8.8       |                  |                               | 1.63                  |

MW : Mann-Whitney test; ST : Test T-Student; FE : Fisher's exact test; C2 : Pearson chi2 test; ALSFRR-R : ALS Functional Rating Scale-Revised; ΔFS = (48 - ALSFRR-R; at "time of diagnosis") / duration from onset to diagnosis (months); AHDC : Airlie House diagnosis criteria; N: number of available data; Bold values are significant at 0.05 level

Table II. Clinical features of ALS phenotypes at time of diagnosis

|                                       | Age at onset (years) | Age at diagnostic (years) | Diagnostic delay (Months) | ΔFS             | ALSFRS-R           |
|---------------------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|--------------------|
| <b>Bulbar, n=157 (33.0%)</b>          |                      |                           |                           |                 |                    |
| n                                     | 157                  | 157                       | 156                       | 131             | 131                |
| Median [IQR25 - IQR75]                | 68.2 [61.6 - 74.6]   | 68.8 [61.9 - 75.8]        | 8.1 [5.1 - 12.1]          | 1.1 [0.6 - 2.0] | 38.0 [32.0 - 43.0] |
| <b>Spinal Cervical, n=110 (23.1%)</b> |                      |                           |                           |                 |                    |
| n                                     | 110                  | 110                       | 110                       | 92              | 92                 |
| Median [IQR25 - IQR75]                | 62.3 [53.3 - 71.5]   | 63.7 [54.4 - 72.6]        | 8.1 [5.0 - 12.6]          | 1.1 [0.5 - 2.3] | 39.5 [34.0 - 44.0] |
| <b>Spinal Lumbar, n=134 (28.2%)</b>   |                      |                           |                           |                 |                    |
| n                                     | 134                  | 134                       | 134                       | 120             | 120                |
| Median [IQR25 - IQR75]                | 68.2 [61.5 - 74.6]   | 64.6 [56.6 - 73.9]        | 10.5 [5.1 - 16.1]         | 0.8 [0.4 - 1.6] | 40.0 [33.0 - 43.0] |
| <b>Flail leg, n=21 (4.4%)</b>         |                      |                           |                           |                 |                    |
| n                                     | 21                   | 21                        | 21                        | 17              | 17                 |
| Median [IQR25 - IQR75]                | 61.2 [51.7 - 78.4]   | 65.4 [53.8 - 71.5]        | 12.1 [7.0 - 16.1]         | 0.8 [0.4 - 1.2] | 40.0 [35.0 - 42.0] |
| <b>Flail arm, n=19 (4.0%)</b>         |                      |                           |                           |                 |                    |
| n                                     | 19                   | 19                        | 19                        | 15              | 15                 |
| Median [IQR25 - IQR75]                | 67.6 [63.3 - 73.5]   | 68.0 [63.6 - 73.8]        | 8.1 [5.0 - 12.1]          | 0.9 [0.4 - 1.4] | 41.0 [35.0 - 45.0] |
| <b>ALS/FTD, n=20 (4.2%)</b>           |                      |                           |                           |                 |                    |
| n                                     | 20                   | 20                        | 19                        | 13              | 14                 |
| Median [IQR25 - IQR75]                | 63.0 [58.2 - 69.7]   | 65.0 [59.6 - 71.4]        | 6.1 [3.9 - 12.1]          | 2.0 [1.7 - 2.3] | 37.5 [28.0 - 45.0] |
| <b>Respiratory, n=10 (2.1%)</b>       |                      |                           |                           |                 |                    |
| n                                     | 10                   | 10                        | 10                        | 9               | 9                  |
| Median [IQR25 - IQR75]                | 72.9 [66.0 - 76.9]   | 74.0 [66.1 - 77.6]        | 10.1 [2.1 - 14.1]         | 1.0 [0.8 - 2.1] | 34.0 [27.0 - 41.0] |
| <b>Dropped-head, n=15 (1.0%)</b>      |                      |                           |                           |                 |                    |
| n                                     | 5                    | 5                         | 5                         | 4               | 4                  |
| Median [IQR25 - IQR75]                | 66.1 [45.3 - 68.6]   | 68.4 [47.0 - 78.8]        | 20.13 [4.03 - 28.13]      | 0.7 [0.5 - 1.0] | 39.5 [35.5 - 44.0] |
| <i>P-Value</i>                        | <b>0.013</b>         | 0.060                     | <b>0.024</b>              | 0.902           | 0.926              |

ALSFRS-R, ALS Functional Rating Scale-Revised;  $\Delta$ FS = (48-ALSFRS-R at "time of diagnosis")/duration from onset to diagnosis (months); AHDC: Airlie House diagnosis criteria; FE: Fisher's exact test; \*, significant ( $p < 0.05$ ); **Bold values are significant at 0.05 level**

Table III. Comparison of potential patients for clinical trials and often excluded patients

|                         | Diagnosis delay |                  |                              | AHDC   |                 |                              | Exclusion of possible ALS and diagnosis delay $\geq 12$ months |                 |                              |
|-------------------------|-----------------|------------------|------------------------------|--|-----------------|------------------------------|--|-----------------|------------------------------|
|                         | < 12 months     | $\geq 12$ months | p-Value                      | Definite/probable/<br>probable-lab-<br>supported | Possible        | p-Value                      | Yes  | No              | p-Value                      |
|                         |                 |                  |                              |  |                 |                              |  |                 |                              |
| <b>Gender</b>           |                 |                  |                              |  |                 |                              |  |                 |                              |
| Men                     | 161 (55.1%)     | 90(49.4%)        | 0.228 <sup>C2</sup>          | 221(51.9%)                                       | 31(62.0%)       | 0.175 <sup>C2</sup>          | 105(50.7%)   | 147(54.6%)      | 0.395 <sup>C2</sup>          |
| Women                   | 185(44.9%)      | 92(50.6%)        |                              | 205(48.1%)                                       | 19(38.0%)       |                              | 102(49.3%)   | 122(45.4%)      |                              |
| <b>Total</b>            | <b>292</b>      | <b>182</b>       |                              | <b>426</b>                                       | <b>50</b>       |                              | <b>207</b>   | <b>269</b>      |                              |
| <b>Phenotype</b>        |                 |                  |                              |  |                 |                              |  |                 |                              |
| Bulbar                  | 111(38.0%)      | 45(24.7%)        |                              | 144(33.8%)                                       | 13(26.0%)       |                              | 55(26.6%)  | 102(37.9%)      |                              |
| Spinal Cervical         | 70(24.0%)       | 40(22.0%)        |                              | 101(23.7%)                                       | 9(18.0%)        |                              | 43(20.8%)  | 67(25.0%)       |                              |
| Spinal Lumbar           | 71(24.3%)       | 63(34.6%)        |                              | 117(27.5%)                                       | 17(34.0%)       |                              | 71(34.3%)  | 63(23.4%)       |                              |
| Flail leg               | 8(2.7%)         | 13(7.1%)         | <b>0,013</b> <sup>FE</sup>   | 17(4.0%)   | 4(8.0%)         | 0.097 <sup>FE</sup>          | 14(6.8%)   | 7(2.6%)         | <b>0.009</b> <sup>FE</sup>   |
| Flail arm               | 12(4.1%)        | 7(3.8%)          |                              | 15(3.5%)   | 4(8.0%)         |                              | 8(3.9%)  | 11(4.1%)        |                              |
| ALS/FTD                 | 13(4.5%)        | 6(3.3%)          |                              | 19(4.5%)   | 1(2.0%)         |                              | 7(3.4%)  | 13(4.8%)        |                              |
| Respiratory             | 5(1.7%)         | 5(2.8%)          |                              | 10(2.3%)   | 0(0.0%)         |                              | 5(2.4%)  | 5(1.9%)         |                              |
| Dropped-head            | 2(0.7%)         | 3(1.7%)          |                              | 3(0.7%)  | 2(4.0%)         |                              | 4(1.9%)  | 1(0.4%)         |                              |
| <b>Total</b>            | <b>292</b>      | <b>182</b>       |                              | <b>426</b>                                       | <b>50</b>       |                              | <b>207</b>   | <b>269</b>      |                              |
| <b>Age at onset</b>     | 64.8 $\pm$ 12.1 | 64.3 $\pm$ 12.4  | 0.286 <sup>ST</sup>          | 64.3 $\pm$ 12.2                                  | 64.6 $\pm$ 14.0 | 0.862 <sup>ST</sup>          | 64.3 $\pm$ 12.4  | 64.6 $\pm$ 12.2 | 0.531 <sup>ST</sup>          |
| <b>Age at diagnosis</b> | 65.3 $\pm$ 12.1 | 65.3 $\pm$ 12.8  | 0.967 <sup>ST</sup>          | 65.2 $\pm$ 12.2                                  | 66.2 $\pm$ 13.1 | 0.620 <sup>ST</sup>          | 65.5 $\pm$ 12.6  | 65.2 $\pm$ 12.2 | 0.782 <sup>ST</sup>          |
| <b>ALSFRS-R slope</b>   | 3.0 $\pm$ 7.4   | 0.7 $\pm$ 0.6    | < <b>0.001</b> <sup>MW</sup> | 2.3 $\pm$ 6.11                                   | 0.60 $\pm$ 0.9  | < <b>0.001</b> <sup>MW</sup> | 0.7 $\pm$ 0.7  | 3.2 $\pm$ 7.6   | < <b>0.001</b> <sup>MW</sup> |
| <b>ALSFRS-R</b>         | 37.9 $\pm$ 7.2  | 36.7 $\pm$ 7.7   | 0.120 <sup>ST</sup>          | 36.9 $\pm$ 7.3                                   | 43.6 $\pm$ 4.8  | < <b>0.001</b> <sup>ST</sup> | 37.5 $\pm$ 7.4   | 37.4 $\pm$ 7.1  | 0.936 <sup>ST</sup>          |

C2: Chi-2 test; FE: Fisher exact test; ST: student test; MW: Mann and Withney test; #: Here, we consider all patients who have a form "possible" of the disease and / or those with a diagnosis delay  $\geq 18$  months, as patients who are often excluded from clinical trials; ¥: p-value comparing all patients (excluded + non excluded) to the excluded patient

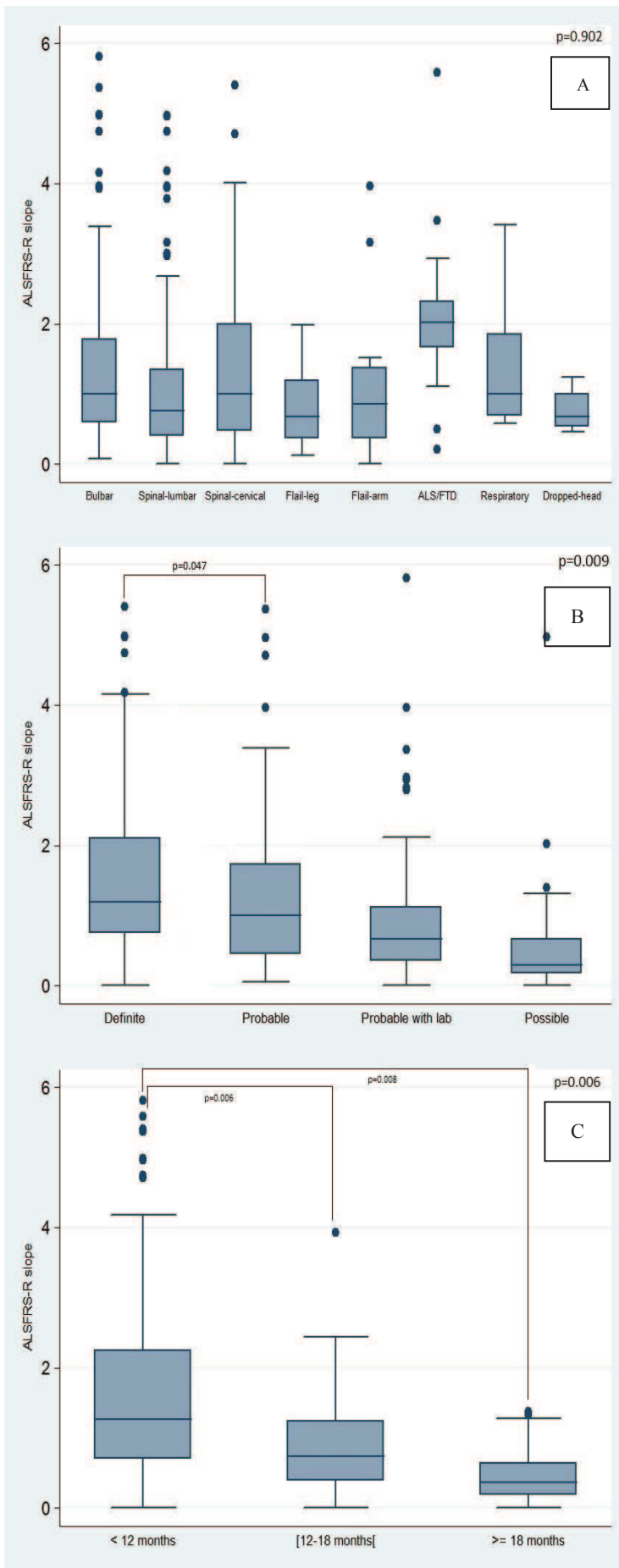


Figure I. Distribution of ALSFRS-R slope by : (A) phenotype, (B) Airline House diagnosis criteria, (C) diagnosis delay (All the outliers are not presented here )

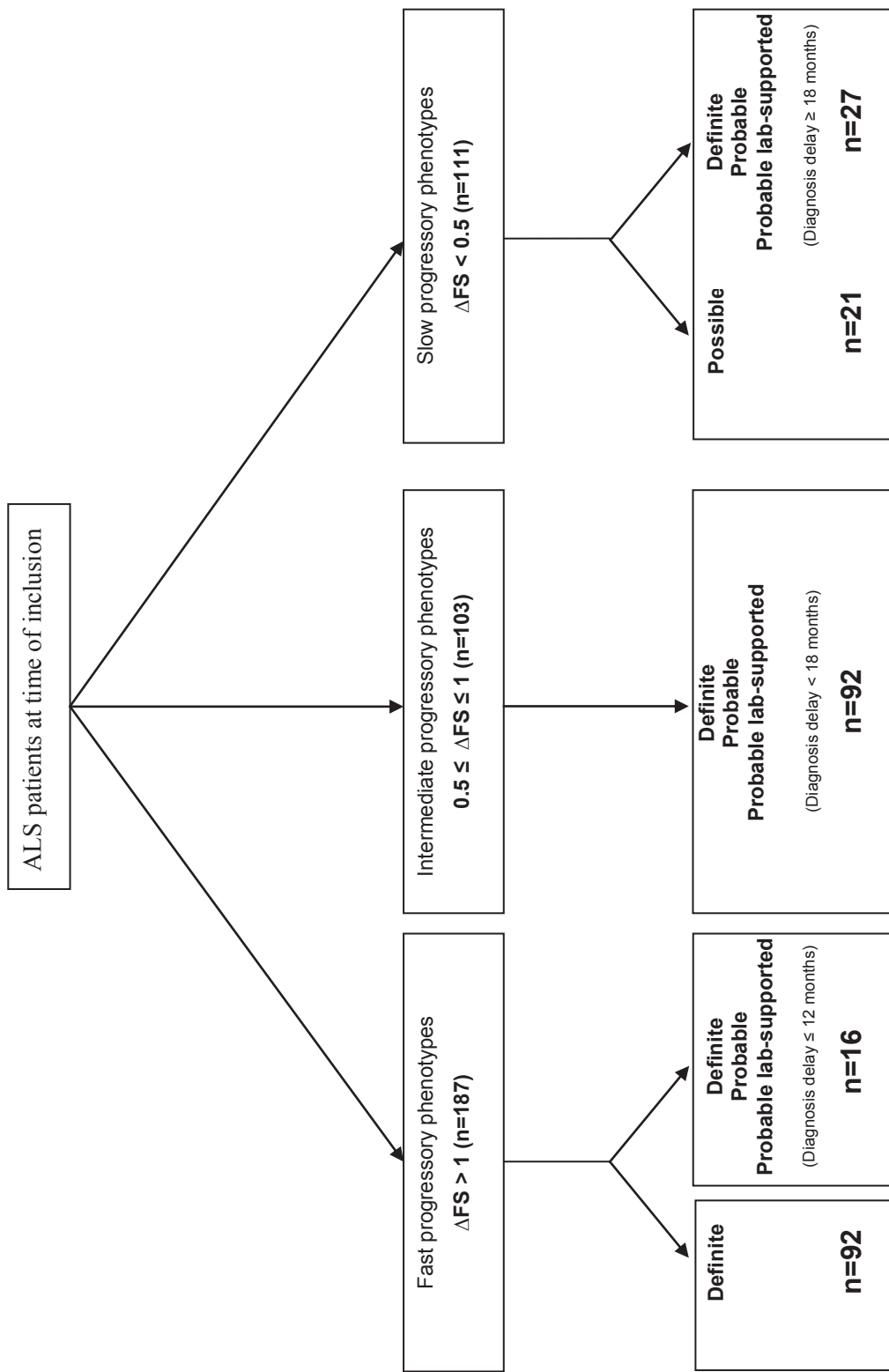


Figure II. Flow chart of ALS patients' selection at time of inclusion closed to diagnosis





### **Etude 3: Evaluation du lien entre la sclérose latérale amyotrophique et l'activité physique / sport – une revue de littérature**

À ce jour aucune association entre un facteur de risque et la SLA n'a pu être démontré de manière convaincante et reproductible. Parmi les facteurs de risque incriminés, on peut citer l'activité physique pour laquelle il existe de nombreuses contradictions entre les différents travaux conduits dans ce domaine.

Une activité physique intense est soupçonnée de favoriser la survenue d'une SLA (Patel and Hamadeh, 2009). Des populations incluant des joueurs de football, des coureurs de marathon et des vétérans de la guerre du Golfe ont été décrites comme des populations à risque (Belli and Vanacore, 2005; Huisman et al., 2013; McCrate and Kaspar, 2008). Les célébrités victimes de cette maladie comme Lou Gehrig (joueur de base-ball aux USA), Ezzard Charles (champion de boxe poids lourd), Catfish Hunter (joueur de baseball), Jacob Javits (sénateur américain, fervent joueur de tennis), Dimitri Chostakovitch et Charles Mingus (grands joueurs d'instruments de musique) n'ont fait que renforcer l'idée qu'il existe peut-être une association entre SLA et activité physique. Chiò et al. avait montré une augmentation significative du risque de développer une SLA chez les footballeurs professionnels italiens (Chiò et al., 2005). Les auteurs ont poursuivi leur étude en suivant cette cohorte (n=7325) et en la comparant à deux autres groupes d'athlètes professionnels (1973 basketteurs et 1701 cyclistes) (Chiò et al., 2009a). Les résultats confirment le risque plus élevé de SLA chez les footballeurs, avec un risque supérieur pour les carrières de plus de cinq ans et un âge moyen de début précoce (41,6 ans).

D'autre part, plusieurs études cas-témoins n'ont pas permis de mettre en évidence une telle association (Qureshi et al., 2006; Sutedja et al., 2007; Valenti et al., 2005; Veldink et al., 2005). En plus, il a été démontré que l'exercice pourrait favoriser la production de multiples facteurs de croissance à effets neuroprotecteur et neurogénétique lors de la SLA (Lui and Byl, 2009; McCrate and Kaspar, 2008; Patel and Hamadeh, 2009; Pupillo et al., 2014a). Enfin, des effets positifs de l'exercice physique sur la qualité de vie, l'autonomie et l'intégration sociale des personnes atteintes de SLA ont été suggérés (Lui and Byl, 2009). Bien que plusieurs études épidémiologiques fassent état d'une association entre activité physique intense et risque de SLA (Bracco et al., 1979; Palo and Jokelainen, 1977; Roelofs-Iverson et al., 1984; Rosati et al., 1977), des études plus récentes n'ont pas permis de confirmer ces résultats

(Pupillo et al., 2014a; Huisman et al., 2013; Beghi et al., 2010; Armon, 2007; Veldink et al., 2005; Armon, 2003; Longstreth et al., 1998; Armon et al., 1991).

Précédemment des revues de littérature sur le sujet ont été conduites. L'étude de Harwood et al (2009) a considéré les données publiées entre 1995 et 2009 et a analysé les différents articles relevant du domaine sans pour autant véritablement conclure sur la question avec une évaluation classifiée du niveau de preuve des études et de leurs enseignements (Harwood et al., 2009). Deux ans plus tôt Armon mettait à jour un de ses précédents travaux, il a pris alors en compte les articles publiés entre 2002 et 2007. Il a abouti à la conclusion, après application d'une grille de classification du niveau de preuve puis de synthèse de la preuve que « L'activité physique n'est probablement pas un facteur de risque de SLA », niveau C de preuve (Armon, 2007).

Toutefois depuis cette date un certain nombre de nouvelles données épidémiologiques ont été produites. Il convient alors d'examiner tous les éléments de preuve disponibles dans la littérature sans restriction de date. En outre la définition de l'activité physique prise en compte pour aboutir à cette conclusion était hétérogène. C'est dans cette logique que s'intègre notre travail dont l'objectif général était de réaliser une revue de la littérature épidémiologique existante sur l'association entre l'activité physique et sportive et la sclérose latérale amyotrophique. Les objectifs spécifiques étaient de rechercher les études épidémiologiques originales, de déterminer leur niveau de preuve, de synthétiser l'information disponible et de conclure sur le lien éventuel.

**Article 3: Epidemiological evidence that physical activity is not a risk factor for ALS**

# Epidemiological evidence that physical activity is not a risk factor for ALS

Bello Hamidou · Philippe Couratier ·  
Cyril Besançon · Marie Nicol · Pierre Marie Preux ·  
Benoit Marin

Received: 13 February 2014 / Accepted: 26 May 2014 / Published online: 2 July 2014  
© Springer Science+Business Media Dordrecht 2014

**Abstract** To elucidate whether physical activity (PA) and sport increase the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis (ALS), a literature review of epidemiological studies was conducted according to the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology guidelines. Six databases (Pubmed, Scopus, ScienceDirect, IngentaConnect, Refdoc and the Cochrane database) were searched to April 2014. Experts were asked to identify studies in press. Studies of interest were examined for their level of evidence and synthesized using Armon's classification for exogenous risk factors for ALS. Of 37 epidemiological works included in the review, two (5.5 %) provided class I evidence, and five (13.5 %) class II. Others offered evidence of class III (n = 8, 21.6 %), IV (n = 16, 43.2 %) and V (n = 6, 16.2 %). Results were stratified according to type of exposure: (1) PA related to sport and work (n = 14), (2)

soccer and American football (n = 9), (3) occupation (n = 12), (4) proxies of PA (n = 2). Among articles which considered "PA related to sport and work", two class I studies and one class II study concluded that PA is not a risk factor for ALS. This evidence establishes (level A) that PA is not a risk factor for ALS. As regards "occupational related activity" a level of evidence of U was obtained (it is unknown whether the professional category "physical worker" is a risk factor for ALS). Football/soccer may be considered as a possible risk factor for ALS (level C) and there is a need for further research taking into account the numerous confounding factors that may arise in this field.

**Keywords** Amyotrophic lateral sclerosis · Motor neuron disease · Physical activity · Sports · American football · Soccer players

## Abbreviations

|      |                                 |
|------|---------------------------------|
| ALS  | Amyotrophic lateral sclerosis   |
| EEDC | El escorial diagnostic criteria |
| MeSH | Medical subject headings        |
| MET  | Metabolic equivalents           |
| PA   | Physical activity               |

## Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare neurodegenerative disorder with a devastating course. Five to 10 % of cases involve subjects with familial antecedents, and the other 90–95 % are considered as sporadic [1]. Sporadic ALS is of unknown origin but could be related to gene-environment interaction [2].

In 2007, Armon et al. [3] published a review involving critical examination of checklist items and synthesis of the

---

The Groupe « Bibliographie de la coordination des centres SLA français ».

---

B. Hamidou · P. Couratier · C. Besançon · M. Nicol ·  
P. M. Preux · B. Marin (✉)  
INSERM UMR1094, Tropical Neuroepidemiology, Faculté de  
Médecine, 2 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges Cedex, France  
e-mail: benoit.marin@unilim.fr

B. Hamidou · P. Couratier · C. Besançon ·  
P. M. Preux · B. Marin  
Univ Limoges, School of Medicine, Institute of  
Neuroepidemiology and Tropical Neurology, CNRS FR 3503  
GEIST, Limoges, France

P. Couratier · M. Nicol  
CHU Limoges, Service de Neurologie, Centre SLA, Limoges,  
France

P. M. Preux · B. Marin  
CEBIMER, CHU Limoges, Limoges, France

level of evidence; they concluded that physical activity (PA) is probably not a risk factor for ALS (level B). In 2009, Harwood et al. [4] discussed articles published since 1995 and concluded that evidence for PA as a risk factor in MND was limited and conflicting. Since then, new insights have been published; in addition previous reviews were limited regarding publication period. An up-to-date critical appraisal of the epidemiological evidence is mandatory to enable research to progress. With that purpose in mind, we reviewed the epidemiological literature published on the topic. We used the tool developed by Armon et al. [5], in 2003, to classify the level of evidence and synthesize the evidence. This grid is specifically designed to ascertain the level of evidence in the search for ALS exogenous risk factors and is now accepted by numerous experts in ALS [6]. It allows for classification of the quality of evidence in the published literature and for conclusions to be drawn from that evidence. It is a detailed grid that includes the items for critical review of articles reporting other systems of classification of evidence; for example, it includes the elements included in the tool elaborated by the American Academy of Neurology [7]. This grid has been used in previous reviews of evidence about ALS and exposures, hence allowing us to directly compare our conclusions with those of previous authors.

## Methods

The methodology and results are presented according to the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) guidelines [8].

### Search strategy

First, a systematic search was conducted to identify reports of the association between ALS and PA and sport. The search was unlimited with regard to date of publication but was restricted to articles in French or English. The following databases were searched to April 2014: PubMed (MEDLINE), SCOPUS, ScienceDirect (Elsevier), IngentaConnect, Refdoc (the INIST/CNRS), and the Cochrane database. The keywords consisted of a combination of medical subject headings (MeSH) and textwords (Table 1). Reference lists of articles were also examined, and experts in the field were contacted to identify studies in press. All reports identified as relevant were imported into the bibliographic management tool Zotero-3-0-11 and duplicates were deleted.

### Inclusion criteria

We included all original epidemiological reports, meaning that the following were excluded: (1) meta-analyses/

**Table 1** Research in context

The terms defining disease on one hand and the terms defining physical activity and sport on the other hand were combined by the Boolean operator AND. The different terms defining disease or physical activity and sport were combined by the Boolean operator OR.

#### Mesh terms in English (Pubmed)

**Defining disease:** :”Amyotrophic Lateral Sclerosis” [Mesh],”bulbar Palsy, Progressive” [Mesh], “Motor Neuron Disease” [Mesh], “Muscular Atrophy, Spinal” [Mesh]

**Defining physical activity and sport:** :”Agriculture” [ Mesh], “Agricultural Workers’ Diseases” [Mesh], “Athletes” [Mesh], “ Athletic Injuries “[Mesh],”Athletic Performance” [Mesh], “Basketball “[Mesh],” Baseball “[ Mesh], “ Bicycling “[Mesh],”Doping in Sports “[Mesh],”Employment” [Mesh], “Exercise” [Mesh],”Football” [Mesh], “Job Application” [Mesh],”Occupational Diseases” [Mesh], “Physical Exertion “[Mesh],” Physical Exertion” [Mesh],”Physical Fitness” [Mesh], Resistance Training “[Mesh],”Soccer” [Mesh], “Social Work” [Mesh], “Sport” [Mesh],”Women, Working” [Mesh], “Work Simplification” [Mesh],”Work” [Mesh], “Workplace” [Mesh]

#### Textwords in English (Pubmed and other databases)

**Defining disease:** “Amyotrophic Lateral Sclerosis”, “ALS”, “bulbar Palsy”, “Charcot’s disease”, “Lou Gehrig’s disease”, “MND”, “Motor Neuron Disease”, “Muscular Atrophy”, “Progressive”, “Spinal

**Defining physical activity and sport:** :”Agriculture”, “Athletes”, “Athletic Injuries”, “Athletic Performance”, “Baseball”, “Basketball”, “Bicycling”, “Diseases Agricultural Workers”, “Doping in Sports”, “Employment”, “Exercise”, “Football”, “Handball”, “Job Application”, “Manpower”, “Occupational Diseases”, “Physical Exertion”, “Physical Fitness”, “Physical Exertion”, “Resistance Training”, “Soccer”, “Sports”, “Sports and Traumatism”, “Social Work”, “Work”, “Work Simplification”, “Working”, “Workplace”, “Women”

#### Textwords in French

**Defining disease:** “Maladie de Charcot”, “Maladie de Lou Gehrig”, “Maladie du motoneurone”, “Maladie Neurodégénérative”, “Sclérose Latérale Amyotrophique”, “SLA”

**Defining physical activity and sport:** “Activité physique”, “Athlètes”, “Activité sportive”, “Baseball”, “Basketball”, “Blessures”, “Cyclisme”, “Dopage”, ”“Exercice physique”, “fitness”, “Football, handball”, “Sport”, “Sport et traumatisme

literature reviews of epidemiological studies; (2) editorials, letters to the editor; (3) works in vitro, in vivo on animal or cell models; (4) proceedings of conferences.

### Study selection

First, all titles were examined and some reports were excluded on this basis (stage 1); second, abstracts were read (stage 2). These steps were performed by one author (BH) and validated by another (BM). Third, full texts of reports that complied with the inclusion criteria

**Table 2** Summary of the level of evidence based on the number of studies and their class

| Evidence level  | Characteristics   |
|---|---|
| Level A—established                                     | 2 Class I OR 1 class I + 2 class II OR 3 class II, without contradiction + causality criteria   |
| Level B—probable  | a) 1 class I OR 2 class II, without contradiction + causality criteria<br>b) 2 class I OR 1 class I + 2 class II OR 3 class II with contradiction |
| Level C—possible  | 1 class II OR several class III with or without contradiction   |
| Level U—unknown whether this is or is not a risk factor | Conflicting results, lack of studies class I, II, III, results from studies of class IV and V   |

Table based on Armon (2003)<sup>6</sup>

were examined (stage 3). In order to avoid bias, full texts were read without knowledge of the journal or of the author.

#### Data extraction

Full copies of all selected reports were examined by two reviewers (BH and BM), who assessed their eligibility and extracted data independently. Data were recorded independently using an ad hoc system: Investigators, year of publication, type of study, number of subjects analyzed, country, study period, exposure measurement, definition of the disease, results (measure of association, incidence, SMR, other), and level of evidence.

#### Classification of evidence and level of evidence

We used Armon's system to classify the evidence of the studies selected [5]. This tool includes general methodological criteria and some ALS-specific criteria.

Classes of evidence range from class I (highest) to class V (lowest). Data from class I, II and III studies can lead to the following levels of evidence that a factor is or is not associated with risk: A (established), B (probable), or C (possible). The other classes (IV and V) can lead to evidence of level U (unknown relationship) (Table 2).

Classification of the evidence, and assessment of the level of evidence were carried out independently by two reviewers (BH and BM) using studies providing evidence of class IV and higher (class V studies were considered insufficiently accurate at this point). Discrepancies between reviewers were discussed with a third reviewer (PMP) to achieve a consensus.

## Results

### Literature identification

Of 562 articles identified in the preliminary search, 73 were duplicates. After comprehensive screening (title, abstract and full text), 464 articles were excluded, leaving only 25 eligible studies. Eleven additional publications were found by hand searching within the reference lists of articles, and one article in press was identified by an expert, giving 37 articles to be included in the review. Figure 1 shows the flowchart of data selection for analysis.

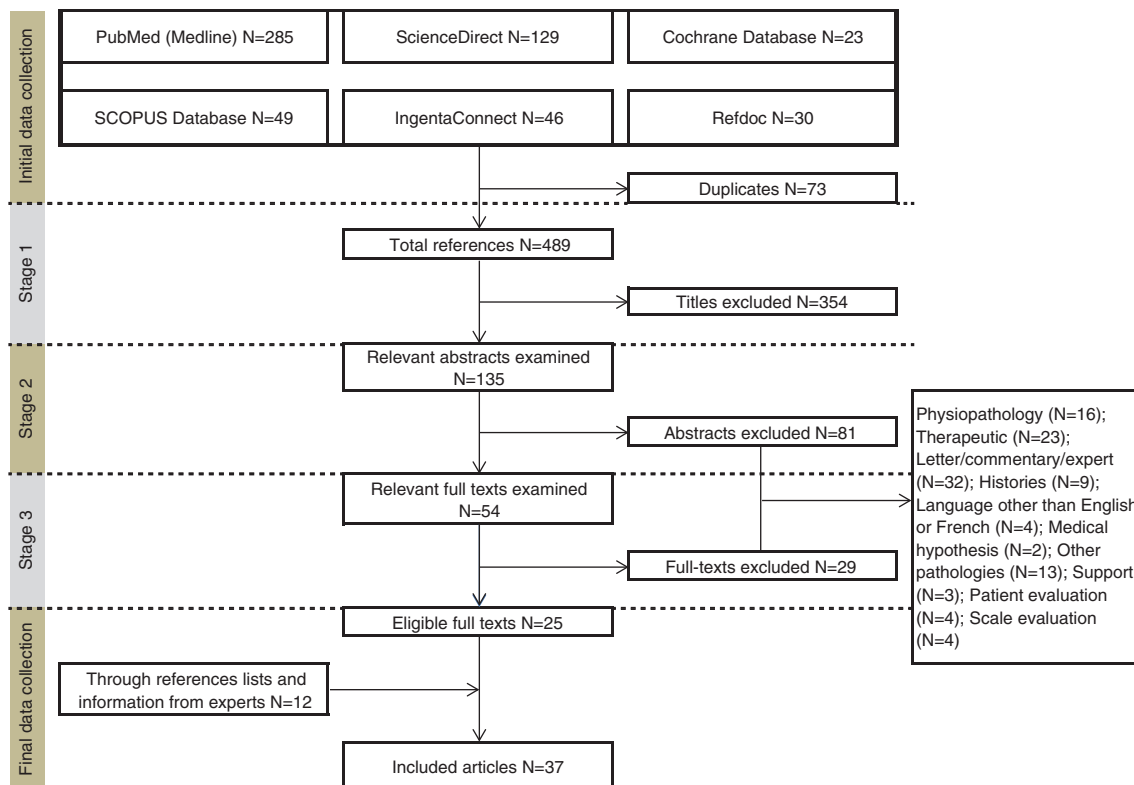
### Main characteristics of the studies

Table 3 shows the main characteristics of the studies included. Thirteen of the 37 articles were cohort studies [9–21], 21 were case–control studies [22–42], and three were case-series reports [43–45]. One cohort study was of the exposed-unexposed type [10]. The other cohorts compared the incidence of ALS with a reference value. Seventeen studies [11, 12, 22, 23, 25–33, 35, 43–45] defined ALS using El escorial diagnostic criteria (EEDC) and ten studies [10, 19, 34, 36–42] defined it in terms of a clinical diagnosis by a neurologist.

The heterogeneity of how “PA” was defined was important: (1) Thirteen studies focused on PA related to sport and/or work [11, 22, 25, 28, 31–37, 40, 41], but it was evaluated in more or less accurate ways, including metabolic equivalents (MET) in five studies [21, 23, 27, 31, 33], (2) Nine studies focused on sports such as soccer and American football [9, 10, 13–16, 18, 44, 45], (3) Twelve studies measured occupation-related activity (farmers, foresters, fishermen, and masons) [11, 17, 19–21, 26, 27, 29, 30, 39, 42, 43], (4) Two other studies used a proxy of past PA (no coronary history, and fitness measured during military service) [12, 35].

### Classification of the evidence

Two of the 37 studies (5.4 %) were categorized as class I [22, 23], 5 (13.5 %) as class II [10, 18, 25, 31, 32], 8 (21.6 %) as class III [9, 13, 15, 17, 24, 34, 39], 16 (43.3 %) as class IV [12, 14, 19–21, 26, 27, 29, 30, 33, 35, 38, 41, 42] and 6 (16.2 %) as class V [11, 28, 40, 43–45]. About seventy percent of the studies showed a significant positive association (as a risk factor) between PA and ALS, but most of them provided low level evidence (seven class III [9, 13, 15, 16, 24, 34, 39] and 13 class IV [12, 14, 19, 21, 26, 27, 29, 33, 35, 36, 38, 41, 42] (Table 4). Given the heterogeneity of PA measures, it was decided to stratify the results by type of exposure:



**Fig. 1** Flow diagram outlining the identification and screening of articles

### Occupation-related activity

We identified 12 studies, including 11 with levels of evidence higher than V. Eight of them (one class III [39] and seven class IV [19, 21, 26, 27, 29, 38, 42] supported a link between an occupation demanding physical work and ALS. This then led to evidence of level U, meaning that it is unknown whether the professional category “physical worker” is a risk factor for ALS (Table 4).

### Soccer and American football

We identified nine studies: two class V [44, 45] and seven higher than V [9, 10, 13–16, 18]. Six of them (one class II [18] four class III [9, 13, 15, 16] and one class IV [14] showed a significant positive relationship (risk factor) between football and ALS. Football/soccer may therefore be considered a possible risk factor for ALS (level C). It was not possible to reach a higher level of evidence due to the lack of at least one class I study (Table 4).

### PA related to sport and work

Six of 14 published studies supported a positive association (one class II [25] one class III [34] and four class IV [33,

35, 36, 41]). One class II [31] showed a protective effect of PA. Nevertheless, three studies (one each of class I [23] class II [32] and class IV [37] identified no association between ALS and sport and PA. In addition, taking into account the conclusion of Pupillo et al. (In press, *Annals of Neurology*, class I) [22] that PA is not a risk factor for ALS but may be protective, we can conclude that it is established that PA is not a risk factor for ALS (level A).

### Discussion

Elucidation of the putative environmental risk factors of ALS is an important issue for epidemiologists and neurologists, not least because advances in this area could impact on therapy for ALS. Since it was first suggested that sport and PA may be a risk factor for ALS, numerous studies have been performed in the epidemiological field as well as using animal models or cell cultures.

Veldink [32], Armon [3] and Harwood [4] published reviews of the epidemiological work. Armon concluded in 2003 [5] and then confirmed in 2007 [3] that PA and sport “is probably not a risk factor for ALS”. Since then, as new insights emerged, epidemiologists reconsidered the hypothesis and the evidence published to date. After collecting relevant research and stratifying data on exposure,



**Table 3** Summary of the included studies that investigate physical activity and sport as risk factors for ALS

| References          | Study design         | Study period/<br>country                       | Type of<br>exposure<br>definition | Detailed exposure definition   | Disease<br>definition | Main result   | Level of<br>evidence/<br>association | Comments   |
|---------------------|----------------------|--|-----------------------------------|--|-----------------------|---|--------------------------------------|--|
| Pupillo et al. [22] | Case-control (CC)    | France, Ireland, Italy, United Kingdom, Serbia | PA (including equivalent of MET)  | Having spent time doing activities which caused an individual to breathe hard at least once a month. Sport-related and work-related PE were quantified using metabolic equivalents (MET) | EEDC                  | Overall: aOR 0.65 (0.48–0.89); Linked to work: aOR 0.56 (0.36–0.87), organized sports: aOR 0.49 (0.32–0.75) | I/Protective                         | Population-based registries CC study, large sample size (652 patients/1166 controls), matched for gender, residence and age ( $\pm 2.5$ years); with multivariate analysis, adjusted for age, country, trauma and job-related physical activity). Accurate exposure measurement (MET). Quantification of exposure for dose response evaluation. Risk factor precedes the biological onset. Uniform effort to gather information equally in cases and controls, ALS diagnosis based on accepted criteria (EEDC)                                 |
| Huisman et al. [23] | Case-control         | 2006–2010/<br>Netherlands                      | PA (including equivalent of MET)  | Lifetime history of occupational and leisure time activities, and their metabolic equivalent (MET); vigorous PA, marathon, triathlon, ice skating tours (>200 km)                        | EEDC                  | Vigorous PA: aOR 1.24 (0.96–1.61); Marathon: aOR 1.15 (0.58–2.29); Triathlon: aOR 1.21 (0.29–4.98)          | I/NS                                 | Population based CC study, large sample size (636 cases/2166 controls), matched for gender and age ( $\pm 5$ years); with multivariate analysis, adjusted for gender, age, level of education, premorbid body mass index, current alcohol consumption and current smoking status. Accurate exposure measurement (MET). Quantification of exposure for dose response evaluation. Risk factor precedes the biological onset. Uniform effort to gather information equally in cases and controls, ALS diagnosis based on accepted criteria (EEDC) |
| Lehman et al. [9]   | Retrospective cohort | 1959–1988/<br>USA                              | American football                 | At least five pension-credited playing seasons (professional American football)  | CoD/CID               | SMortR 4.31 (1.73–8.87)   | III/Risk factor                      | Large study of 3,439 national league football players (7 ALS patients) adjusting for race, age ( $\pm 5$ years), and calendar years ( $\pm 5$ years) with SMortR calculation. Method of measuring exposure less accurate (American football practice). No unexposed group. ALS diagnosis based on non-recognized criteria (death certificate). Little or no exposure quantification (speed/non speed); no discussion about sources of bias   |

Table 3 continued

| References              | Study design            | Study period/<br>country                            | Type of<br>exposure<br>definition                                   | Detailed exposure definition   | Disease<br>definition | Main result   | Level of<br>evidence/<br>association | Comments  |
|-------------------------|-------------------------|---|---|--|-----------------------|---|--------------------------------------|---|
| Mattsson<br>et al. [24] | Case-control            | 2006/Sweden   | Approximation<br>(strength<br>maintained<br>on a braked<br>bicycle) | Streight maintained on a braked<br>bicycle for 60 revolutions per minute<br>(physical fitness) | CoD ICD               | OR 1.98 (1.32–2.97)   | III/Risk<br>factor                   | Multicenter CC study (85 cases/2531<br>controls), matched according to<br>conscription office, county, year of<br>conscription and date of birth; with<br>univariate regression analysis.<br>Method of measuring exposure less<br>accurate (proxy of physical exercise).<br>Appropriate matched control group.<br>Data collection identical in cases and<br>controls. Meticulous attention to<br>avoid recall bias. ALS diagnosis<br>based on non-recognized criteria<br>(death certificate). Possible selection<br>bias (men only). No taking into<br>account of potential confounding<br>factors (coffee, tobacco, for example) |
| Savica et al.<br>[10]   | Retrospective<br>cohort | 1946–1956/<br>USA                                   | American<br>football  | Football players and non-football<br>players (band, glee club, choir)                          | Neurologist           | HR 0.52 (0.05–5.68)   | II/NS                                | Population-based cohort study (512<br>football players (2 patients) and 203<br>non-football players (1 case)); with<br>univariate analysis. Method of<br>measuring exposure less accurate<br>(type of activity). Unexposed cohort<br>appropriate. ALS diagnosis based on<br>reviews of medical charts by a<br>neurologist. No exposure<br>quantification to determine the dose-<br>response relationship. Possible lack<br>of power   |
| Trojsi et al.<br>[11]   | Descriptive<br>cohort   | 1990–2009/<br>Italy                                 | PA at work<br>and/or leisure  | Exposure was defined in term of<br>occupation (agriculture, forestry...)                       | EEDC                  | 14.8 % cases athletes,<br>11.8 % agricultural<br>occupation, forestry,<br>fishing | V                                    | Retrospective cohort (395 patients),<br>with descriptive analysis. Method of<br>measuring exposure less accurate<br>(occupation). Not possible to test the<br>association with ALS  |
| Turner et al.<br>[12]   | Cohort                  | 1963–1998<br>and<br>1999–2008/<br>United<br>Kingdom | Approximation<br>(No coronary<br>antecedent)                        | No history of coronary disease.  | EEDC                  | RR 1.32 (0.97–1.82); RR<br>1.57 (1.06–2.38); RR 1.14<br>(1.05–1.22)               | IV/Risk<br>factor                    | Multicenter hospital study (ORLS 1:<br>128899 (53 incidents)/559536 (205<br>incidents); ORSL 2: 115082 (40<br>incidents)/308905 (77 incidents);<br>ENC 2760677 (1313 incidents)/<br>5835276 (1,351 incidents)), with<br>univariate analysis. No adjustment<br>for all other potential risk factors<br>(coffee, tobacco...). Method of<br>measuring exposure less accurate (no<br>coronary history/proxy of physical<br>exercise). No exposure quantification<br>to determine the dose-response<br>relationship. ALS diagnosis based on<br>accepted criteria (EEDC)  |

Table 3 continued

| References           | Study design            | Study period/<br>country             | Type of<br>exposure<br>definition          | Detailed exposure definition  | Disease<br>definition  | Main result  | Level of<br>evidence/<br>association                                      | Comments  |
|----------------------|-------------------------|--------------------------------------|--|---|--|--|---|---|
| Beghi et al.<br>[25] | Case-control            | Ireland, Italy,<br>United<br>Kingdom | PA at work<br>and/or leisure               | Occupation, PA and sport  | EEDC   | Blue collar: OR 4.27<br>(1.68–10.88); duration<br>exercise: OR 1.03<br>(1.00–1.05) | II/Risk factor  | Population-based CC study (61 cases/<br>112 controls), with multivariate<br>analysis adjusted for age, sex,<br>country. Appropriate matched<br>control group. Uniform effort to<br>gather information equally in cases<br>and controls. Meticulous attention to<br>avoid recall bias. ALS diagnosis<br>based on accepted criteria (EEDC).<br>Exposure quantification to determine<br>the dose-response relationship. No<br>taking into account potential<br>confounding factors (coffee, tobacco,<br>for example)                       |
| Furby et al.<br>[26] | Case-control<br>(CC)    | 2006–2008/<br>France                 | Occupation                                 | The longest occupation during the<br>subject's lifetime (coded using the<br>latest ICSO-88 ). For farmers, they<br>completed the data with farm size<br>and cattle number | EEDC   | OR 2.91 ( $p = 0.01$ )   | IV/Risk<br>factor   | Hospital-based CC study (108 patients/<br>122 controls) matched on sex; with<br>multivariate analysis adjusted on<br>smoking status, head trauma. ALS<br>diagnosis based on accepted criteria<br>(EEDC). Method of measuring<br>exposure less accurate (occupation).<br>No exposure quantification to<br>determine the dose-response<br>relationship. Possible selection bias.<br>Hospitalized control group. No<br>information about efforts for similar<br>data collection in cases and controls<br>or attention to avoid recall bias |
| Chiò et al.<br>[13]  | Retrospective<br>cohort | 1970–2002/<br>Italy                  | Football<br>(soccer)<br>(+other<br>sports) | Professional athletics, soccer,<br>basketball, and cycling  | Neurologist,<br>death<br>certificate,<br>media, self,<br>patient<br>organization | Football: SMR 6.45<br>(2.78–12.70); cycling and<br>basketball NS                   | III/Risk<br>factor<br>(football);<br>NS<br>(cycling<br>and<br>basketball) | Large study of three cohort (7325<br>football players, 8 ALS patients),<br>1973 basketball players (0 ALS<br>patients), 1701 cyclists (0 ALS<br>patient). Statistical analysis consisted<br>of calculation of SMRs. Method of<br>measuring exposure less accurate<br>(type of sport). No quantification of<br>degree of exposure. Appropriate<br>unexposed cohort. Well matched.<br>ALS diagnosis based on non-<br>recognized criteria (death<br>certificate...)  |

Table 3 continued

| References          | Study design         | Study period/<br>country | Type of<br>exposure<br>definition | Detailed exposure definition  | Disease<br>definition | Main result  | Level of<br>evidence/<br>association | Comments  |
|---------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------|--|--------------------------------------|---|
| Fang et al. [27]    | Case-control         | 1993–1996/<br>USA        | Occupation                        | Kinds of jobs helds (agriculture, forestry, fishing, and mason) for at least 2 years since age 19, with the average hours worked per week   | EEDC                  | Farming, forestry and fishing: OR 1.0 (0.2–4.2); masonry: OR 2.9 (1.2–7.2)                               | IV/Risk factor                       | Hospital CC study (109 cases/253 controls) matched on sex, age, and region; with multivariate analysis, adjusted for age, sex, and area of residence. Method of measuring exposure less accurate (occupation). Possible lack of power and selection bias. ALS diagnosis based on accepted criteria (EEDC). No exposure quantification to determine the dose–response relationship                         |
| Okamoto et al. [28] | Case-control         | 2000–2005/<br>Japan      | PA (including equivalent of MET)  | Any such activity requiring 6 MET or greater increase above the resting metabolic rate: jogging, running, cycling, lap swimming, and playing tennis more than three times per week during leisure time  | EEDC                  | OR 2.0 (1.0–4.0)   | V                                    | Multicenter hospital CC study (183 cases/306 controls) matched on sex and age ( $\pm 2$ years); with multivariate analysis, adjusted for age, sex. No exposure quantification to determine the dose–response relationship. High risk of selection bias (low % of response for eligible cases (85 %) and controls (58 %). Risk of reverse causation (lifestyle in the 3 years before ALS onset)            |
| Abel [14]           | Cohort (Descriptive) | Before 1960/USA          | American football                 | Players in first season of play in the National Football League   | Internet              | Prevalence 206/100,000 PA Football vs 5/100,000 GP ( $p < 0.001$ )                                       | IV/Risk factor                       | Descriptive cohort study (3,891 players (8 ALS patients), with prevalence comparison  |
| Kihira et al. [29]  | Case-control         | 1999–2004/<br>Japan      | Occupation                        | Occupation: (1) primary (agriculture, forestry, and fishing), (2) secondary (ironwork, construction, chemical handling, traffic work, and transport work), (3) tertiary (service businesses and office work except for programming work, and (4) housework and others | EEDC                  | Primary sector: OR = 2.69 (1.40–5.16); Secondary S: OR 2.81 (1.45–5.46); Tertiary S: OR 0.54 (0.30–0.98) | IV/Risk factor                       | Hospital CC study (108 patients/302 controls), matched on sex and age with multivariate analysis adjusted for sex and age. Possible selection bias. Method of measuring exposure less accurate (type of occupation) No information about meticulous attention to avoid recall bias. No exposure quantification to determine the dose–response relationship. No identification of possible sources of bias |

Table 3 continued

| References              | Study design             | Study period/<br>country  | Type of<br>exposure<br>definition | Detailed exposure definition  | Disease<br>definition | Main result  | Level of<br>evidence/<br>association | Comments   |
|-------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------|--|--------------------------------------|--|
| Sutedja et al. [30]     | Case-control             | 2001–2005/<br>Netherlands | Occupation                        | The longest occupation during the subject's lifetime (coded using the latest ICSO-88). Farmers completed the data with farm size and cattle numbers | EEDC                  | No significant results   | IV/NS                                | Hospital CC study (364 cases/392 controls) matched on sex, age ( $\pm 5$ years); with multivariate analysis, adjusted for age, smoking, level of education, and ICSO major group. Possible selection bias. No information about meticulous attention to avoid recall bias. Method of measuring exposure less accurate (occupation). No exposure quantification to determine the dose-response relationship. No identification of sources of bias |
| Taioli [15]             | Cohort (mortality study) | 1975–2003/<br>Italy       | Football (soccer)                 | Being A or B professional leagues soccer players  | CoD ICD               | SMorR 18 18 (5.00–46.55)   | III/Risk factor                      | Large mortality study (5,389 soccer players (4 ALS patients) with calculation of SMorR. Method of measuring exposure less accurate (A and B league players). Unexposed cohort may be inappropriate (comparison with U.S population). ALS diagnosis based on non-recognized criteria (death certificate). Possible confusion bias   |
| Werneck et al. [43]     | Case series (CS)         | 1977–2004/<br>Brazil      | Occupation                        | Types of activity performed (agriculture, forestry, fishing, senior members of public authorities...)   | EEDC                  | 23.11 % forest farmers, fishermen vs. 12.23 expected; SMorR 1.89 | V                                    | CS study of some ALS patients cases (251 ALS patients), with frequency comparison. Not possible to test the association with ALS   |
| Wicks et al. [45]       | Case series              | 2007/United Kingdom       | Football (soccer)                 | Amateur playing soccer  | EEDC                  | 3 cases  | V                                    | CS study of some ALS patients cases (3 ALS patients), with simple description. Not possible to test the association with ALS   |
| Vanacore et al. [44]    | Case report              | 2004/Italy                | Football (soccer)                 | Professional playing soccer   | EEDC                  | 1 case   | V                                    | CS study, with simple description. Not possible to test the association with ALS   |
| Belli and Vanacore [16] | Retrospective cohort     | 1960–1996/<br>Italy       | Football (soccer)                 | Being A, B or C professional leagues soccer players   | CoD ICD               | SPMIR 11.58 IC95 % (6.72–19.98)                                  | III/Risk factor                      | Large mortality study (24,000 soccer players (8 ALS patients) with calculation of SPMIR. ALS diagnosis based on non-recognized criteria (death certificate). Mortality data not available for 25 deaths (6.66 %). Method of measuring exposure less accurate (A, B or C leagues player). No exposure quantification to determine the dose-response relationship. No clear discussion of sources of bias. Possible confusion bias                 |

Table 3 continued

| References             | Study design            | Study period/<br>country  | Type of<br>exposure<br>definition      | Detailed exposure definition  | Disease<br>definition                                       | Main result   | Level of<br>evidence/<br>association | Comments   |
|------------------------|-------------------------|---------------------------|--|---|---|---|--------------------------------------|--|
| Chiò et al.<br>[18]    | Prospective<br>cohort   | 1970–2001/<br>Italy       | Football<br>(soccer)                   | Being A or B professional leagues<br>soccer players and had played at least<br>one official match | Neurologist,<br>DC, media,<br>self, patient<br>organization | SMorb R 6.5 (2.1–15.1)  | II/Risk factor                       | Large population morbidity study<br>7,325 soccer players (5 ALS<br>patients) with calculation of SMorb<br>R. No measurement of all potential<br>confounders. Method of measuring<br>exposure less accurate (A and B<br>leagues player) No unexposed<br>cohort. Quantification of exposure to<br>determine the dose–response<br>relationship  |
| Govoni et al.<br>[21]  | Retrospective<br>cohort | 1964–1998/<br>Italy       | Occupation                             | Agriculture employment  | Unspecified   | 22 cases (95 %CI<br>12.8–32.3)/6 cases<br>expected  | IV/Risk<br>factor                    | Incident population-based study with<br>calculation of expected cases with<br>agricultural work and comparison<br>with observed cases (univariate<br>analysis). Method of measuring<br>exposure less accurate (occupation).<br>Possible confusion bias   |
| Valenti et al.<br>[31] | Case–control<br>(CC)    | 2002–2003/<br>Italy       | PA at work<br>and/or leisure           | Practice of sport(s)  | EEDC  | Football: OR 0.40<br>(0.17–0.86); sports (no<br>soccer): OR 0.35<br>(0.19–0.59); all sports: OR<br>0.38 (0.24–0.57) | II/Protective                        | Multicenter CC hospital study (300<br>cases/300 controls) matched on sex,<br>age ( $\pm 3$ years), and region; with<br>univariate analysis or multivariate<br>analysis without specification of<br>adjustment variables. No information<br>on the sampling of the control group.<br>No exposure quantification to<br>determine the dose–response<br>relationship   |
| Veldink et al.<br>[32] | Case–control            | 2001–2002/<br>Netherlands | PA (including<br>equivalent of<br>MET) | Practice of PA/Sport(s), with<br>calculation of MET   | EEDC  | Sport early age: OR 1.0<br>(0.6–1.5); adulthood OR<br>1.3 (0.8–2.1); intense<br>activity OR 1.2 (0.6–2.3)           | II/NS                                | Multicenter CC hospital-based study<br>(219 patients/254 controls) matched<br>on sex, age ( $\pm 5$ years), and marital<br>status; with multivariate analysis<br>(adjusted for sex, age, level of<br>education, body mass index, alcohol<br>use, and smoking). Appropriate<br>paired control group. Identical data<br>collection in cases and controls;<br>Meticulous attention to avoid recall<br>bias. Accurate exposure<br>measurement (MET). Quantification<br>of exposure to determine the dose–<br>response relationship |

Table 3 continued

| References                | Study design          | Study period/<br>country | Type of<br>exposure<br>definition      | Detailed exposure definition  | Disease<br>definition | Main result  | Level of<br>evidence/<br>association | Comments   |
|---------------------------|-----------------------|--------------------------|--|---|-----------------------|--|--------------------------------------|--|
| Weisskopf<br>et al. [17]  | Prospective<br>cohort | 1989–2002/<br>USA        | Occupation                             | Types of activity performed (farming,<br>forestry, fishing, wood work...)   | CoD ICD               | Agriculture, forestry and<br>fishing activity: OR 0.77<br>(0.50–1.19); masonry: OR<br>0.96 (0.48–1.93) | III/NS                               | Multicenter cohort study of 1,200,000<br>participants (937 ALS patients); with<br>multivariate analysis, adjusting for<br>age, smoking, education, alcohol<br>intake, and, among men military<br>service and further adjustment for<br>use of vitamin E. Method of<br>measuring exposure less accurate<br>(occupation). No exposure<br>quantification to determine the dose-<br>response relationship. ALS diagnosis<br>based on non-recognized criteria<br>(death certificate)            |
| Scarmeas<br>et al. [33]   | Case-control          | 1992–2000/<br>USA        | Varsity athlete                        | Being APA in high school, college, or<br>thereafter   | EEDC                  | OR 1.89 (1.05–3.40)  | IV/Risk<br>factor                    | Hospital CC study (279 cases/152 un-<br>matched controls), with multivariate<br>analysis adjusted on age at symptom<br>onset, sex. Possible recruitment bias.<br>No adjustment for all potential risk<br>factors. Risk factor precedes<br>biological onset. No information<br>about meticulous attention to avoid<br>recall bias. No exposure<br>quantification to determine the dose-<br>response relationship. No discussion<br>of bias sources  |
| Longstreth<br>et al. [34] | Case-control          | 1990–1993/<br>USA        | PA (including<br>equivalent of<br>MET) | (1) Sedentary activities (sitting,<br>standing, or driving); (2) walking; (3)<br>doing light physical work (without<br>sweating); (4) doing moderate<br>physical work (with heavy breathing<br>or sweating); and (5) doing heavy<br>physical work (with heavy breathing<br>or sweating); with MET calculation | Neurologist           | University Sports: OR 1.52<br>(1.03–2.25)  | III/Risk<br>factor                   | Population-based multicenter CC study<br>(174 cases/348 controls) matched on<br>sex, age ( $\pm 5$ years); with<br>multivariate analysis (adjustment on<br>education was included in all the<br>multivariate models). No information<br>about exhaustiveness. Absence of<br>control of alpha risk inflation. Other<br>confounding factor not included in<br>analysis. Accurate exposure<br>evaluation (MET). Quantification of<br>exposure to determine the dose-<br>response relationship |
| Strickland<br>et al. [35] | Case-control          | 1996/USA                 | Sweating in<br>sport and/or<br>work    | PA at work and played sport,<br>frequency of sitting, standing,<br>walking, lifting heavy loads, being<br>tired, and sweating...  | EEDC                  | Leisure PA: OR 1.6<br>(1.1–2.5); sweat at work:<br>OR 1.6 (1.1–2.4)                                    | IV/Risk<br>factor                    | Hospital-based CC study (25 prevalent<br>ALS cases/25 $\times$ 2 controls (hospital<br>based)) matched on sex, age<br>( $\pm 5$ years), and residence; with<br>multivariate analysis (adjustment has<br>not been specified). No exposure<br>quantification to determine the dose-<br>response relationship. Discussion of<br>sources of bias   |

Table 3 continued

| References                      | Study design      | Study period/<br>country | Type of<br>exposure<br>definition | Detailed exposure definition  | Disease<br>definition | Main result  | Level of<br>evidence/<br>association | Comments  |
|---------------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------|--|--------------------------------------|---|
| Gregoire and Serratrice [36]    | Case-control      | 1991/France              | PA at work and/or leisure         | Practice of sport and types of activity performed (agriculture, artisans, fishing, woodwork...) | Neurologist           | 61 % cases sporting vs. 31 % controls, $p < 0.02$  | IV/Risk factor                       | Hospital-based CC study (35 cases/35 controls) matched on sex, age ( $\pm 2$ years); with simple description. Risk of selection, and memorization bias. Risk factor precedes the biological onset. No information about meticulous attention to avoid recall bias. No exposure quantification to determine the dose-response relationship |
| Armon et al. [37]               | Case-control (CC) | Unspecified/<br>USA      | PA at work and/or leisure         | Athletic prowess/hard physical labor  | Neurologist           | Comparison case/control $p = 0.49$   | IV/NS                                | Hospital-based CC study (74 cases/73 controls); with 2 controls groups (matched and unmatched group); with univariate analysis  |
| Provinciali and Giovagnoli [38] | Case-control      | 1979-1989/<br>Italy      | PA at work and/or leisure         | Hard labor/athletic activities  | Neurologist           | PW: RR 2.4 ( $p = 0.05$ ); AA RR ( $p > 0.05$ )  | IV/Risk factor                       | Hospital-based CC study (77 cases/80 controls); matched on sex, age, regional origin, life-style, and cultural background; with univariate analysis. No exposure quantification to determine the dose-response relationship. Risk of selection bias. Risk factor precedes biological onset. I   |
| Gramieri et al. [39]            | Case-control      | 1964-1982/<br>Italy      | Occupation                        | Agricultural Professional activity or intense physical occupation                               | Neurologist           | Farming: OR 1.8 (1.0-3.2) $p < 0.05$ ; IPL: OR 2.0 (1.1-3.6)                                     | III/Risk factor                      | Population-based CC (72 ALS cases/216 controls) nested in a cohort; univariate analysis. Method of measuring exposure less accurate (occupation). No exposure quantification to determine the dose-response relationship. Risk factor precedes biological onset. Meticulous attention to avoid recall bias                                |
| Gallagher and Sanders [40]      | Case-control      | 1986/USA                 | PA at work and/or leisure         | Football, soccer, rugby, and heavy labor  | Neurologist           | 135 cases (63 men: 62 % sporting, 57 % PA)   | V                                    | CS study (135 ALS cases) with simple description. Not possible to test the association with ALS   |
| Bracco et al. [19]              | Cohort            | 1967-1976/<br>Italy      | PA at work and/or leisure         | Physical labor (HPW, medium heavy work, and light work)   | Neurologist           | Incid. 5-6/1,00,000PA (PW) versus incid. 15.3 (HPW) and versus Incid. 13.5 (PW), ( $p < 0.001$ ) | IV/Risk factor                       | Incidence study in the province of Florence with identification of 102 ALS patients; not population-based. With univariate analysis. Method of measuring exposure less accurate (occupation)  |



Table 3 continued

| References             | Study design            | Study period/<br>country | Type of<br>exposure<br>definition | Detailed exposure definition  | Disease<br>definition | Main result   | Level of<br>evidence/<br>association | Comments   |
|------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------|---|--------------------------------------|--|
| Brody et al.<br>[20]   | Cohort<br>(descriptive) | 1945–1954/<br>Guam       | Occupation                        | Former construction workers   | CoD ICD               | Mason MR 4.51<br>(65–74 years) 4.25<br>(54–64 years), 1.61<br>(45–54 years)/1,00,000<br>PA versus USA. M 4.3<br>(65–74 years), 3.0<br>(54–64 years), 1.3<br>(45–54 years) | IV/NS                                | Mortality study about 10,049 subjects<br>(3 ALS patients); with descriptive<br>analysis. No unexposed group. No<br>exposure quantification to determine<br>the dose–response relationship.<br>Method of measuring exposure less<br>accurate (occupation). ALS<br>diagnosis based on non-recognized<br>criteria (death certificate) |
| Felmus et al.<br>[41]  | Case–control            | 1975/USA                 | Varsity athlete                   | Athletic participation  | Neurologist           | 52 % sporting cases versus<br>28 % control 1 ( $p < 0.01$ )<br>and versus 24 % control 2<br>( $p < 0.005$ )   | IV/Risk<br>factor                    | Hospital-based study (25 ALS patients/<br>$25 \times 2$ controls) matched on sex,<br>age ( $\pm 7$ years); with univariate<br>analysis. No exposure quantification<br>to determine the dose–response<br>relationship   |
| Breland et al.<br>[42] | Case–control            | 1956–1967/<br>Canada     | PA at work<br>and/or leisure      | Occupational categories: light work,<br>medium work, and heavy work | Neurologist           | 66 % cases were PW vs.<br>34 % controls ( $p < 0.01$ )  | IV/Risk<br>factor                    | Hospital-based case–control (55<br>patients/344 controls), with<br>univariate analysis. Method of<br>measuring exposure less accurate<br>(occupation)  |

*Risk factor* significant association (a risk factor is any attribute, characteristic or exposure of an individual that increases the likelihood of developing a disease), *Non-significant* no significant relationship (no link), *Protective* significant association (a protective factor is any attribute, characteristic or exposure of an individual that reduces the likelihood of developing a disease.)

PA physical activity, PE physical exercises, MET metabolic equivalent of task, EEDC El escorial diagnostic criteria, aOR adjusted odds ratio, NS not significant, CoD ICD international classification of diseases, cause of death, SMOR standardized mortality ratio, OR odds ratio, HR hazard ratios, RR risk ratio, ISCO-88 international standard classification of occupations 88, SMORR standardized morbidity ratio, GP general population, SPMIR specific standardized mortality ratio, DC death certificate, APA athletic physical activity, PW physical work, AA athletic activities, HPW hard physical work, Incid incidence, MR mortality rate, MMR men mortality rate

we conclude from our review that sport/PA is not a risk factor for ALS (level A of evidence). Hence our results strengthen the previous findings [5, 34, 37].

In contrast to previous work in this area [3, 4] our review considered six databases, i.e. it was not based on pubmed alone. We made this choice in order to take a wider view and avoid missing important work. After removing duplicates, we obtained 221/489 references with other databases (ScienceDirect: 108, Refdoc: 28, SCOPUS: 25, IngentaConnect: 41, and Cochrane: 19). We also used various strategies for searching reports including relevant MeSH terms as well as text words. In addition, experts in the field were contacted, allowing us to identify one of the two class I (in press) studies i.e. among those of the highest

class of evidence ever conducted [22]. In addition, we avoided any limitation in terms of date of publication in order to perform an up-to-date review. The reviewing process was carried out independently by two epidemiologists and included a meeting with a third senior epidemiologist to allow consensual evaluation of the evidence supplied by each article.

As we used a formerly proposed tool for assessment of the level of evidence on the association between risk factor and ALS, we were able to compare our results to those previously presented by Armon [3]. We excluded articles published in languages other than English and French ( $n = 7$ ), but verified a posteriori that they were not relevant to our review.

In the context of previous work, our review provides additional qualitative and quantitative information. In brief, compared with the publications from Armon (2003), Armon (2007) and Harwood et al. (2009) we included 35, 31 and 22 more studies respectively including the only two class I studies [22, 23] published to date. This is due to the fact that previous works were limited regarding the period of publication (1991–2002, 2002–2006 and 1995–2009 respectively) and because numerous relevant articles have been published on this topic in recent years (12 studies since 2009, date of publication of the review by Harwood et al.). Furthermore, in our work, the synthesis of the literature was stratified by definition of PA. This sharply increased the relevance of the results and the interpretations that could be made.

Globally, there is a marked lack of good quality studies of the association between ALS and PA and sport. In this review, only seven studies were class II or better (18.9 % of studies) [10, 18, 22, 23, 25, 31, 32] with only two class I studies [22, 23]. Also, unadjusted analyses or irrelevant controls limit the results based on class IV or V studies.

Some studies utilized data, the validity of which to identify ALS cases was not ensured (e.g. death certificates, media). For example, misclassification of cases of chronic traumatic encephalopathy cannot be excluded in the cohort of athletes if cases were defined from death certificates. Furthermore, great heterogeneity in the measures of PA used may help explain observed differences in the results of studies. It appears clear that approximate measurement of PA (football or classification by occupation) may be a major source of information bias in exposure measurement. Types of sport (soccer, American football) and occupation (farmer, etc.) are proxies of PA that could imply other exposures that need to be taken into account. Examples for football or soccer include trauma, possible use of drugs (anabolic steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs), drugs of abuse (cocaine, methamphetamine), dietary supplements (branched amino acids), exposure to toxins on the pitch (e.g. pesticides). Among examples for agriculture are

**Table 4** Evidence level of studies

|   | I   | II   | III  | IV   | V    | Total | %    |
|---|---|------|------|------|------|-------|------|
| <i>Global results</i>   |   |      |      |      |      |       |      |
| Total   | 2   | 5    | 8    | 16   | 6    | 37    |      |
| Total %   | 5.4   | 13.5 | 21.6 | 43.2 | 16.6 |       |      |
| Risk factor   | 0   | 3    | 7    | 13   |      | 23    | 74.2 |
| Non-significant   | 1   | 2    | 1    | 3    |      | 8     | 25.8 |
| Protective  | 1   | 0    | 0    | 0    |      | 0     | 0.0  |
| <i>Professional activity (agriculture, forestry, fishing and mason)</i> |   |      |      |      |      |       |      |
| Total   | 0   | 0    | 3    | 8    | 1    | 12    |      |
| Total %   | 0.0   | 0.0  | 25.0 | 66.7 | 8.3  |       |      |
| Risk factor   | 0   | 0    | 2    | 6    |      | 8     | 72.7 |
| Non-significant   | 0   | 0    | 1    | 2    |      | 3     | 27.3 |
| Protective  | 0   | 0    | 0    | 0    |      | 0     | 0.0  |
| Evidence level  | Level U of evidence—unknown whether this is a risk factor                                 |      |      |      |      |       |      |
| <i>Football and soccer</i>  |   |      |      |      |      |       |      |
| Total   | 0   | 2    | 4    | 1    | 2    | 9     |      |
| Total %   | 0.0   | 22.2 | 44.4 | 11.2 | 22.2 |       |      |
| Risk factor   | 0   | 1    | 4    | 1    |      | 6     | 85.7 |
| Non-significant   | 0   | 1    | 0    | 0    |      | 1     | 14.3 |
| Protective  | 0   | 0    | 0    | 0    |      | 0     | 0.0  |
| Evidence level  | Level C of evidence—possible risk factor  |      |      |      |      |       |      |
| <i>Physical activity</i>  |   |      |      |      |      |       |      |
| Total   | 2   | 3    | 1    | 5    | 3    | 14    |      |
| Total %   | 14.3  | 21.4 | 7.2  | 35.7 | 21.4 |       |      |
| Risk factor   | 0   | 1    | 1    | 4    |      | 6     | 54.5 |
| Non-significant   | 1   | 1    | 0    | 1    |      | 3     | 27.3 |
| Protective  | 1   | 1    | 0    | 0    |      | 2     | 18.2 |
| Evidence level  | Level A of evidence—it is established that physical activity is not a risk factor for ALS |      |      |      |      |       |      |

*Risk factor* significant association (a risk factor is any attribute, characteristic or exposure of an individual that increases the likelihood of developing a disease), *Non-significant* no significant relationship (no link), *Protective* significant association (a protective factor is any attribute, characteristic or exposure of an individual that reduces the likelihood of developing a disease.)

trauma, pesticides, and exposure to toxins. Overall, these specific potential confounding factors were often not addressed sufficiently carefully. This was also the case in some studies of non-specific factors such as age, sex, and use of tobacco, alcohol, and coffee. Lack of adjustment for all these factors means that no conclusions can be drawn from the studies concerned about the association between PA and ALS.

It should be noted that three studies focused on American football, which is played differently from soccer. Two, a class III study [9] and a study with low level evidence (class IV) [14] supported a positive association. The third, a class II study, found no statistically significant association between ALS and playing football [10]. Given the small number of studies, we cannot make a synthesis finding for this type of sport. However, it must be noted that the only class II study found no link between ALS and American football.

If PA is not a risk factor for ALS, what could the link between them be? Huisman et al. [23] suggest that a common factor could underlie both physical and cardiovascular fitness and the risk of ALS. The most promising hypothesis is that interactions between an individual's genetic profile and exogenous factors may determine both physical fitness and ALS susceptibility. Furthermore, based on the results of Huisman et al. [23] particularly concerning the form of the relationship between quartiles of leisure time activity and risk of ALS, we might postulate a J shape in the association. In other words, a small amount of PA could be protective against ALS (which is the result seen for the second quartile of PA versus the first quartile) whereas more PA could suppress the protective effect or even be a risk factor (the tendency seen for the third and fourth quartiles). The risk associated with greater PA could be linked to PA per se or may be due to coincidental exposure (drugs, pesticides, etc.) leading to confusion bias in results if those other exposures are not measured and accounted for. The protective effect of PA, as appears in work by Pupillo et al. where confounding factors were accurately controlled, is consistent with this hypothesis. If such a J shaped form is real, some precautions are necessary when conducting statistical analyses. Considering PA as a binary variable (PA yes/no) during analysis would be inappropriate and could lead to non-significant results with a risk close to 1, and considering PA as a continuous variable in models with calculation of a risk for one more unit of PA would be misleading. Categorization of this variable using accurate thresholds would appear to be the most relevant approach.

Four studies reported an association between the level of PA and an earlier onset of the disease [13, 23–25]. So, we can also hypothesize that rather than being a risk factor for ALS as such, PA may accelerate the occurrence of the disease in genetically predisposed subjects [23]. This specific point needs to be addressed.

In conclusion, it is apparent that PA is not a risk factor for ALS (level A evidence). However, the nature of the relationship between PA and ALS remains to be fully elucidated. Our review suggests that football may be a risk factor for ALS, but the impact of confounding factors needs to be better evaluated. It is therefore important to obtain more evidence with at least one class I study on this specific subject, closely investigating exposure of soccer and football players to other relevant factors.

**Acknowledgments** We thank Prof Ettore Beghi, Chairman of EURALS consortium (pan-European consortium for the epidemiological study of ALS) for his opinions as an expert in the field and for his comments on the manuscript. We thank William Francis for reviewing the manuscript in English. Hamidou Bello is sponsored by a scholarship from the Regional Council of Limousin Region and Inserm.

**Conflict of interest** We confirm that there is no conflict of interest associated with this publication.

#### Appendix: Groupe « Bibliographie de la coordination des centres SLA français »

- Biologists
  - Séverine Boilée (Paris)
  - Luc Dupuis (Strasbourg)
  - Franck Letournel (Angers)
  - Stéphanie Millecamps (Paris)
- Epidemiologist
  - Benoît Marin (Limoges)
- Clinicians
  - Pneumologists
    - Jésus Gonzalez (Paris)
    - Capucine Morelot (Paris)
    - Thierry Perez (Lille)
  - Neurologists
    - Sharam Attarian (Marseille)
    - Jean-Philippe Camdessanché (St-Etienne)
    - Laurence Carluer (Caen)
    - Pascal Cintas (Toulouse)
    - Philippe Corcia (Tours)
    - Véronique Danel-Brunaud (Lille)
    - Andoni Echaniz-Laguna (Strasbourg)
    - Nathalie Guy (Clermont Ferrand)
    - Nadine Le Forestier (Paris)
    - Julien Cassereau
    - Pierre-François Pradat (Paris)
    - Marie-Hélène Soriani (Nice)
    - Nadia Vandenberghe (Lyon)

- Annie Verschuere (Marseille)
- Sophie Pittion (Nancy)
- Raoul Morales (Montpellier)

## References

- Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011;377(9769):942–55.
- Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(11):617–28.
- Armon C. Sports and trauma in amyotrophic lateral sclerosis revisited. *J Neurol Sci*. 2007;262(1–2):45–53.
- Harwood CA, McDermott CJ, Shaw PJ. Physical activity as an exogenous risk factor in motor neuron disease (MND): a review of the evidence. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(4):191–204.
- Armon C. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2003;22(4):217–28.
- Chiò A, Traynor BJ. Identifying potential risk factors for developing amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Manag*. 2011;1(6):463–71.
- Ashman EJ, Gronseth GS. American Academy of Neurology. Level of evidence reviews. Three years of progress. *Neurology*. 2012;79:13–4.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA J Am Med Assoc*. 2000;283(15):2008–12.
- Lehman EJ, Hein MJ, Baron SL, Gersic CM. Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology*. 2012;79(19):1970–4.
- Savica R, Parisi JE, Wold LE, Josephs KA, Ahlsgog JE. High school football and risk of neurodegeneration: a community-based study. *Mayo Clin Proc Mayo Clin*. 2012;87(4):335–40.
- Trojsi F, Sagnelli A, Vanacore N, Piccirillo G, Daniele L, Izzo F, et al. Clinical features and lifestyle of patients with amyotrophic lateral sclerosis in Campania: brief overview of an Italian database. *Ann Ist Super Sanita*. 2012;48(3):287–91.
- Turner MR, Wotton C, Talbot K, Goldacre MJ. Cardiovascular fitness as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: indirect evidence from record linkage study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(4):395–8.
- Chiò A, Calvo A, Dossena M, Ghiglione P, Mutani R, Mora G. ALS in Italian professional soccer players: the risk is still present and could be soccer-specific. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(4):205–9.
- Abel EL. Football increases the risk for Lou Gehrig's disease, amyotrophic lateral sclerosis. *Percept Mot Skills*. 2007;104(3 Pt 2):1251–4.
- Taioli E. All causes of mortality in male professional soccer players. *Eur J Public Health*. 2007;17(6):600–4.
- Belli S, Vanacore N. Proportionate mortality of Italian soccer players: is amyotrophic lateral sclerosis an occupational disease? *Eur J Epidemiol*. 2005;20(3):237–42.
- Weisskopf MG, McCullough ML, Morozova N, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A. Prospective study of occupation and amyotrophic lateral sclerosis mortality. *Am J Epidemiol*. 2005;162(12):1146–52.
- Chiò A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain J Neurol*. 2005;128(Pt 3):472–6.
- Bracco L, Antuono P, Amaducci L. Study of epidemiological and etiological factors of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Florence, Italy. *Acta Neurol Scand*. 1979;60(2):112–24.
- Brody JA, Edgar AH, Gillespie MM. Amyotrophic lateral sclerosis: no increase among US construction workers in Guam. *JAMA J Am Med Assoc*. 1978;240(6):551–60.
- Govoni V, Granieri E, Fallica E, Casetta I. Amyotrophic lateral sclerosis, rural environment and agricultural work in the Local Health District of Ferrara, Italy, in the years 1964–1998. *J Neurol*. 2005;252(11):1322–7.
- Pupillo E, Messina P, Giussani G, Logroscino G, Zoccolella S, Chiò A, et al. Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: a European population-based case-control study. *Ann Neurol*. 2014. doi: 10.1002/ana.24150.
- Huisman MHB, Seelen M, de Jong SW, Dorresteyn KRIS, van Doormaal PTC, van der Kooij AJ, et al. Lifetime physical activity and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(9):976–81.
- Mattsson P, Lönnstedt I, Nygren I, Askmark H. Physical fitness, but not muscle strength, is a risk factor for death in amyotrophic lateral sclerosis at an early age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(4):390–4.
- Beghi E, Logroscino G, Chiò A, Hardiman O, Millul A, Mitchell D, et al. Amyotrophic lateral sclerosis, physical exercise, trauma and sports: results of a population-based pilot case-control study. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11(3):289–92.
- Furby A, Beauvais K, Kolev I, Rivain J-G, Sébille V. Rural environment and risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *J Neurol*. 2010;257(5):792–8.
- Fang F, Quinlan P, Ye W, Barber MK, Umbach DM, Sandler DP, et al. Workplace exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Environ Health Perspect*. 2009;117(9):1387–92.
- Okamoto K, Kihira T, Kondo T, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, et al. Lifestyle factors and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study in Japan. *Ann Epidemiol*. 2009;19(6):359–64.
- Kihira T, Kanno S, Miwa H, Okamoto K, Kondo T. The role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007;8(3):150–6.
- Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Wokke JHJ, Huisman MHB, et al. Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS. *Neurology*. 2007;69(15):1508–14.
- Valenti M, Pontieri FE, Conti F, Altobelli E, Manzoni T, Frati L. Amyotrophic lateral sclerosis and sports: a case-control study. *Eur J Neurol*. 2005;12(3):223–5.
- Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Titulaer MJ, Wokke JHJ, van den Berg LH. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology*. 2005;64(2):241–5.
- Scarmeas N, Shih T, Stern Y, Ottman R, Rowland LP. Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. *Neurology*. 2002;59(5):773–5.
- Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD, Wang Y, van Belle G. Risk of amyotrophic lateral sclerosis and history of physical activity: a population-based case-control study. *Arch Neurol*. 1998;55(2):201–6.
- Strickland D, Smith SA, Dolliff G, Goldman L, Roelofs RI. Physical activity, trauma, and ALS: a case-control study. *Acta Neurol Scand*. 1996;94(1):45–50.
- Gregoire N, Serratrice G. Risk factors in amyotrophic lateral sclerosis. First results in 35 cases. *Rev Neurol*. 1991;147(11):706–13.
- Armon C, Kurland LT, Daube JR, O'Brien PC. Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1991;41(7):1077–84.

38. Provinciali L, Giovagnoli AR. Antecedent events in amyotrophic lateral sclerosis: do they influence clinical onset and progression? *Neuroepidemiology*. 1990;9(5):255–62.
39. Granieri E, Carreras M, Tola R, Paolino E, Tralli G, Eleopra R, et al. Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964–1982. *Neurology*. 1988;38(10):1604–8.
40. Gallagher JP, Sanders M. Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a report of 78 patients. *Acta Neurol Scand*. 1987;75(2):145–50.
41. Felmus MT, Patten BM, Swanke L. Antecedent events in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1976;26(2):167–72.
42. Breland AE Jr, Currier RD. Multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis in Mississippi. *Neurology*. 1967;17(10):1011–6.
43. Werneck LC, Bezerra R, da Silveira Neto O, Scola RH. A clinical epidemiological study of 251 cases of amyotrophic lateral sclerosis in the south of Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(2A):189–95.
44. Vanacore N, Binazzi A, Bottazzi M, Belli S. Amyotrophic lateral sclerosis in an Italian professional soccer player. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(5):327–9.
45. Wicks P, Ganesalingham J, Collin C, Prevett M, Leigh NP, Al-Chalabi A. Three soccer playing friends with simultaneous amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007;8(3):177–9.





## IV- Discussion générale

### Synthèses des principaux résultats :

Etude 1 : Incidence de la sclérose latérale amyotrophique en LIMOUSIN (2000 -2011):  
Résultats du premier registre français des cas de SLA (registre de FRALim)

Le registre de FRALim a identifié 279 cas incidents (2000-2011). Les incidences brute et standardisée sur la population européenne de 2010, étaient estimées à 3,2 pour 100 000 personnes-années (PA), (Intervalle de Confiance (IC) à 95% [2,8-3,6] et 2,6 pour 100 000 PA (IC à 95% [2,3-2,9]) respectivement. L'âge médian au début de la maladie était de 70,8 ans (Intervalle interquartile [63,1-77,1]). Le mode de début de la maladie était bulbaire dans 33,1% des cas. Le sex-ratio d'incidence standardisé était globalement de 1,3. L'exhaustivité du registre a été estimée à 98,4% (IC95% de [95,6-99,4]) par la méthode de capture-recapture.

Etude 2: Caractéristiques cliniques des patients atteints de SLA, diagnostiqués dans 11 centres SLA français en 2012

Du 1er et le 31 décembre 2012, 476 cas de SLA incidents ont été diagnostiqués dans les centres participant. Le sex-ratio homme/femme était de 1, 1. L'âge median au diagnostic était de 66,2 [57,6-74,4]. Il y avait une différence significative entre homme et femme par rapport l'âge au début ( $62,6 \pm 13,0$  vs  $66,3 \pm 11,4$  ans,  $p = 0,007$ ) et l'âge au diagnostic ( $63,5 \pm 13,0$  vs  $67,4 \pm 11,4$  ans,  $p < 0,001$ ). Environ trente trois pourcent avaient un phénotype bulbaire, 134 (28,1 %) phénotype spinal lombaire, 110 (23,1 %) phénotype spinal cervical, 21 (4,4 %) phénotype flail leg, 19 (4,0 %) phénotype flail arm, 20 (4,2 %) phénotype SLA/DFT, 10 (2,1 %) phénotype respiratoire, et 5 (1,1 %) phénotype « dropped-head ».



### Etude 3: Revue de la littérature : relation entre la sclérose latérale amyotrophique et l'activité physique / sport

Dans le cadre de l'étude de la revue de littérature, 37 études ont été incluses. Parmi les 37 études épidémiologiques incluses dans l'analyse, deux (5,5%) ont fourni des preuves de classe I, et cinq (13,5%) de classe II. D'autres ont offert des preuves de classe III (n = 8, 21,6%), IV (n = 16, 43,2%) et V (n = 6, 16,2%). Les résultats ont été stratifiés en fonction du type d'exposition: (i) l'activité physique (AP) lié au sport et le travail (n = 14), (ii) soccer et de football américain (n = 9), (iii) l'activité professionnelle (n = 12), (iv) des variables qui peuvent être considérées comme des approximations du niveau d'AP (n = 2). Parmi les articles qui estimaient " AP lié au sport et au travail ", deux études de classe I et une étude de classe II ont conclu que l'AP n'est pas un facteur de risque pour la SLA. Cette preuve établit (niveau A) que l'AP n'est pas un facteur de risque pour la SLA. Concernant l'activité liée au travail 'un niveau de preuve de U a été obtenu (on ignore si la catégorie professionnelle' 'des travailleurs physique' 'est un facteur de risque pour la SLA). Le Football / soccer peut être considéré comme un facteur de risque possible pour la SLA (niveau C) et il ya une nécessité de poursuivre la recherche en tenant compte des nombreux facteurs de confusion qui peuvent survenir dans ce domaine.

## **IV.1 Exhaustivité et représentativité de nos échantillons d'étude**

Un recrutement purement hospitalier de patients atteints de SLA, s'il n'est pas exhaustif concernant une zone géographique, conduit à une sous-estimation de l'incidence calculée sur cette zone et à une distorsion de la description des caractéristiques des patients.

### **IV.1.1 Etude d'incidence**

Les registres en population générale constituent actuellement les meilleures sources de données pour la mise en place d'études descriptives et analytiques indemnes de biais de sélection. Parmi les éléments méthodologiques fondamentaux d'un registre en population générale mentionnés plus haut, y figurent aussi une définition correcte de la population à risque, la sélection des sources appropriées de cas, et le choix des critères diagnostiques corrects.

L'estimation précise de l'incidence de la maladie (état clinique cible) par les registres dépend surtout de la méthode utilisée pour identifier les patients afin de ne ni sous-estimer ni surestimer cette dernière. L'utilisation de plusieurs sources d'information permet de favoriser une bonne exhaustivité de recrutement des patients. La méthode capture-recapture permet, en croisant plusieurs sources d'informations issues d'une même population, d'estimer l'exhaustivité générale du registre, l'exhaustivité de chaque source.

Un travail réalisé dans le cadre de notre thèse était basé sur les données issues du premier registre SLA français. Dans cette partie nous avons estimé l'incidence de la SLA en Limousin. Nous avons eu recours de multiples sources d'identification des cas (*la coordination nationale française des centres SLA, les hôpitaux public ou privés de la région (PMSI) et l'assurance maladie - affection de longue durée 9 (ALD) : code G12 pour la SLA*). Nous avons également utilisé la méthode de capture recapture pour en estimer l'exhaustivité. Ainsi un recueil rétrospectif le plus exhaustif possible des cas de SLA domiciliés dans les trois départements de la région du Limousin diagnostiqués entre (2000-2011) a été mené. Le registre poursuit ses travaux de manière prospective depuis l'année 2011. L'exhaustivité de l'identification des cas est élevée dans cette notre étude (98,4%) contre environ 66% dans l'étude de Preux et al (Preux et al., 2000).

## IV.1.2 Etude phénotypique

Les résultats de ce travail étaient basés sur des données issues de centres de références. Il est donc possible de se poser la question concernant la représentativité des patients inclus dans notre étude par rapport à l'ensemble des patients qui peuvent potentiellement provenir des 11 centres experts (**Figure IX**) et par rapport à l'ensemble des cas SLA français.

À ce jour la France compte 18 centres de compétence. Onze de ces 18 centres ont participé à cette étude, ce qui nous donne un pourcentage de participation des centres de 61,1%. Parmi les sept centres qui n'ont pas pu être inclus, on peut compter les trois plus grands centres SLA français à savoir, le centre SLA de la région parisienne, de la région de PACA (principalement Marseille) et de la région lyonnaise.

Ceci a donc impacté le nombre de sujets inclus dans l'étude et potentiellement les caractéristiques phénotypiques décrites.

La création des centres de référence SLA, où les patients SLA sont systématiquement référencés pour une prise en charge globale, a permis d'obtenir un recrutement important des patients atteints de SLA, ainsi qu'un recueil prospectif des données évolutives dans des bases de données. Mais, les données issues de centres de référence peuvent être en effet entachées d'un biais de sélection (Logroschino et al., 2008) ou d'admission (*referral bias*). En effet, les centres en question ne recrutent pas de façon exhaustive l'ensemble des cas de SLA des zones géographiques dans lesquelles ils sont implantés. Par exemple l'exhaustivité du centre SLA de Limoges est de 87% par rapport aux patients SLA en Limousin.

En plus, dans le cas particulier de notre étude, du fait de la participation de 11 centres sur 18 ; sur une période de 12 mois, nous n'avons pu inclure que 476 patients, alors que sur une année sur la base de 2.5/100,000 PA et plus 65 millions d'habitants on attend au moins 1500 nouveaux cas SLA français.

Donc notre échantillon de travail pour cette étude n'est pas représentatif de l'ensemble des patients qui pouvaient être inclus et encore moins représentatif de l'ensemble des patients SLA français. Ce biais d'admission (« *referral bias* »), lié aux centres de référence, peut ainsi entraîner la description d'un échantillon de malades auto-sélectionnés non représentatif de la population des malades (Logroschino et al., 2008). Les patients participant à ces études n'ont

donc pas été échantillonnés au hasard. Ainsi les données d'évolution et de description issues des bases de données hospitalières doivent-elles être interprétées avec prudence. Ceci soulève des questions quant à la validité des conclusions tirées dans notre travail. Les patients qui ont recours aux centres de référence tendent en effet à être plus jeunes (Lee et al., 1995; Traynor et al., 2003). En plus, les cas de SLA présentant des antécédents familiaux sont plus fréquents dans les centres de référence.

Il pourrait aussi avoir un impact sur le profil des patients recrutés du point de vue phénotypique, cependant nous ne disposons pas de suffisamment d'éléments nous permettant de discuter ce point de vue.

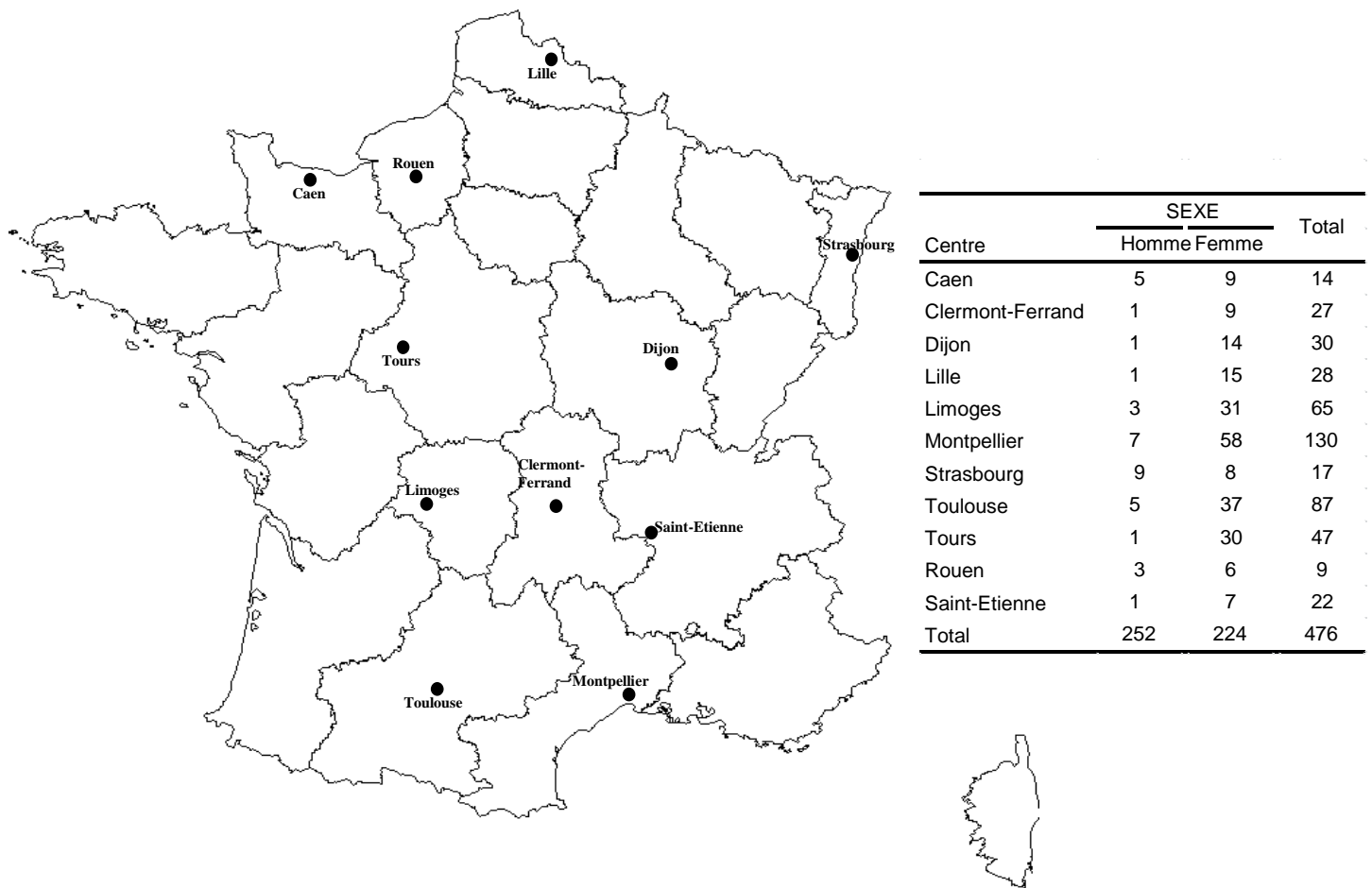


Figure IX: Les centres experts SLA français ayant participé à l'étude

## IV.2 Comparaison des caractéristiques des patients (entre études et par rapport à la littérature)

La comparaison des principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude d'incidence et l'étude phénotypique peut permettre d'illustrer l'impact des méthodologies employées pour le recrutement (En population générale vs données de file active de centres SLA). Toutefois les éventuelles différences pourraient également être liées aux différences des populations étudiées (Limousin, précédemment décrite comme la région française la plus âgée vs bassin de recrutement des centres SLA participant à l'étude phénotypique) (**Tableau X**). En outre il est à ce stade intéressant de confronter ces données à la littérature

**Tableau X : Comparaison de quelques caractéristiques des patients entre les deux études (Incidence et phénotypes)**

|  | Étude d'incidence | Étude du phénotype |
|--|-------------------|--------------------|
| Age médian au diagnostic                     | 70,8 [63,1-77,1]  | 66,2 [57,6-74,4]   |
| Sex-ratio                                    | 1,3               | 1,1                |
| CDAH   |                   |                    |
| <i>Certaine</i>                              | 17,6%             | 38,7%              |
| <i>Probable</i>                              | 33,7%             | 34,3%              |
| <i>Probable avec examens complémentaires</i> | 16,1%             | 16,2%              |
| <i>Possible</i>                              | 32,6%             | 10,8%              |

On notera que l'âge médian au début de la maladie en population générale du Limousin (étude d'incidence) était d'environ 5 ans plus élevé que celle l'étude phénotypique et de celles rapportées dans les autres études européennes (Chiò et al., 2013; Logroscino et al., 2010). Cette différence pourrait être en partie expliquée par la structure démographique de l'âge de la population du Limousin par rapport aux autres populations. Environ 17% de la population est âgé de plus de 85 ans contre seulement 7% dans EURALS (Logroscino et al., 2010). Près de 29% de la population Limousine est âgée de plus de 60 ans. Une autre explication possible serait l'exhaustivité élevée du recrutement même au sein de la population âgée.

Dans nos travaux sur l'incidence, il existait une légère prédominance masculine (1,3) pour l'incidence de cas de SLA, alors dans nos travaux sur les phénotypes des patients, cette légère prédominance masculine disparaît. Ces sex-ratios homme/femme dans nos études restent tout de même inférieurs à ceux des études antérieures (Preux et al., 2000). Ils sont proches de 1 comme dans la plus part des études récentes études européennes. Cette inversion de tendance

pourrait en partie être expliquée par le changement de mode de vie chez les femmes. En effet les femmes tendant à avoir les mêmes styles de vie que les hommes.

Le début de la maladie était bulbaire dans environ 33% des cas dans les deux travaux, ce qui correspond à la fréquence de 1/3 généralement admise pour cette forme de début de la SLA.

Les travaux sur les phénotypes des patients atteints de SLA confirment dans une population de 476 patients inclus, l'hétérogénéité du phénotype au moment du diagnostic. Selon le site de début et le chevauchement des signes MNC et MNP, il nous a été possible de différencier huit phénotypes. L'âge au moment du diagnostic a une influence sur les phénotypes, tel que rapporté par d'autres études (Atsuta et al., 2009; Chiò et al., 2011). L'âge moyen au début et au diagnostic, de la maladie, étaient respectivement:  $64,3 \pm 12,4$  et  $65,3 \pm 12,4$  années chez les hommes et chez les femmes, respectivement. Le phénotype bulbaire représente 10% des cas dans le groupe d'âge de 40 ans, et augmente jusqu'à plus de 39% chez les patients âgés de plus de 65 ans, avec une tendance plus marquée chez les femmes. Le Sex-ratio (homme/femme) est en faveur des hommes dans trois phénotypes: spinal cervical (2,0), respiratoire (9,0) et le flail arm possible (2,8). D'autre part, il y a une prédominance féminine pour le phénotype, bulbaire (0,8), tête tombante (0,7) et SLA / DFT (0,8), comme indiqué dans d'autres études (Chiò et al., 2011; Hu et al., 1998; Wijesekera et al., 2009).

Dans cette étude, la médiane de la progression de la maladie (perte de 1,0 point / mois) est le même que la baisse de 1 point généralement acceptée (Castrillo-Viguera et al., 2010; Rudnicki et al., 2013).

### **IV.3 Qualité des données analysées**

#### **IV.3.1 Caractère rétrospectif des études**

Le registre SLA 2000-2011 était basé sur une collecte rétrospective des 3 sources de données. L'étude phénotypique menée dans les 11 centres SLA était également rétrospective et valorisait des données cliniques collectées prospectivement dans le cadre de la prise en charge de routine.

Dans ces travaux le maximum d'effort a été fourni pour que les informations recueillies (déclaration de la maladie, enregistrement, classification diagnostique, âge au début de la maladie, âge au diagnostic, le site de début...) sur les patients soient le plus complètes et

exactes que possible. Toutefois le caractère rétrospectif des 2 travaux a pu impacter la qualité des informations utilisées pour nos analyses.

Par exemple dans certains cas les informations cliniques relatives aux cas incidents de SLA dans le registre FRALim étaient manquantes (ALSFRS-R et testing musculaire). Ceci a également été le cas pour l'étude phénotypique. La quantité importante de données manquantes nécessaires pour participer à l'étude nous a certainement fait perdre des centres SLA importants tel que le centre de Paris (497 patients potentiels) et de Lyon (88 patients potentiels), qui ont accepté initialement de participer à l'étude phénotypique, mais qui n'ont pas pu donner suite aux multiples relances dans le but de compléter les données manquantes respectives et/ou de corriger les données aberrantes. Pour les centres ayant répondu aux demandes de correction, le délai moyen de réponse a dépassé 6 mois. Plusieurs de ces centres n'ont pas pu compléter des données importantes comme la date des premiers symptômes et/ou de diagnostic, la confirmation du diagnostic pour la période de l'étude, mais aussi le site de début de la maladie.

### **IV3.2 Des données standardisées et validées**

Concernant le registre des cas de SLA, une vérification a été réalisée systématiquement concernant la véracité du diagnostic de SLA. Pour les patients connus d'un centre SLA c'est le diagnostic mentionné par le neurologue qui était pris en compte. Pour les patients non identifiés par les neurologues (PMSI ou données d'assurance maladie), un recours au dossier médical a permis la collecte d'informations nécessaires à la validation par un neurologue sénior du diagnostic de SLA et à la détermination des critères El Escorial. Les données ont ensuite été saisies dans une base de données sécurisée et des tests de cohérence ont été réalisés avant analyse.

Concernant l'étude phénotypique, les données source étaient issues de la base données nationale des centres SLA ("CleanWeb") qui est une base structurée et bien organisée pour recueillir de façon standardisée les informations sur les données cliniques et paracliniques des patients enregistrés dans cette dernière. Cette standardisation est une force pour notre description.

Des vérifications des données phénotypiques ou El Escorial ont été réalisées soit par l'examen de leurs dossiers médicaux complets ou, si possible, l'examen du patient. Parmi les problèmes habituellement rencontrés dans l'identification des patients et surtout des patients issus des

études multicentriques, on peut citer entre autres, l'utilisation de différents critères diagnostiques, et l'inclusion ou l'exclusion des variantes de la maladie. Le fait que "CleanWeb" soit une base de données standardisée permet à notre étude d'être à l'abri des problèmes cités plus haut.

Avant l'analyse des données, un neurologue senior (PC) a examiné et validé pour tous les patients inclus dans notre étude (patients diagnostiqués en 2012), les CDAH (Certaine, probable, probable avec éléments paracliniques et possible) et la classification du phénotype. Nous avons également pris le soin de détecter les doublons et de les supprimer. Ce qui en résumé nous permet d'être raisonnablement confiants concernant la validité des données analysées.

### **IV.3.3 Autorisations réglementaires**

D'un point de vue réglementaire, la base de données du registre a été approuvée sur le plan réglementaire par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche (CCTIRS). Sur le plan éthique, elle a été approuvée par le Comité de protection des personnes (CPP) sud-ouest outre-mer IV en configuration de comité d'éthique.

Concernant la base de données CleanWeb, celle-ci est également autorisée par la CNIL.

### **IV.4 Intérêt clinique des conclusions de l'étude phénotypique**

Dans cette étude nous avons pu pour la première fois proposer des groupes homogènes de patients atteints de SLA en vue d'une inclusion dans les ECR.

Il s'agit de la première étude épidémiologique multicentrique décrivant les phénotypes des patients SLA français, mais aussi la première étude visant à montrer une possible utilisation de la pente ALSFRS-R afin de discriminer les patients en des groupes homogènes dans le cadre d'un ECR. En effet, il est possible que les résultats négatifs obtenus par les essais cliniques soient liés au fait que les patients inclus dans ces essais soit très hétérogènes. Ces patients présentent diverses formes de la maladie (Certaine, probable et probable avec examens complémentaires) associées à un délai de diagnostic très variable. Les ECR peuvent inclure des patients profil différent. Ainsi, il serait possible de trouver dans une même ECR,



(1) des patients avec une forme certaine et/ou un délai de diagnostic court (synonyme de mauvais pronostic) et (2) des patients avec une forme probable avec examens complémentaires et/ou un délai de diagnostic long sur lesquels l'efficacité d'un traitement expérimental est testée.

## **IV.5 Relation entre la sclérose latérale amyotrophique et l'activité physique / sport**

Notre travail était une revue de la littérature avec évaluation de la qualité des différents travaux sur le lien existant entre l'activité physique et la survenue d'une SLA.

Nous avons conduit cette revue sans limitation de date en anglais et en français, ce qui nous a permis de colliger l'ensemble des travaux publiés dans le domaine et dans les deux langues précitées, de façon exhaustive.

Afin de classer le niveau de preuve des études, nous avons utilisé la grille de cotation proposée par Armon (Armon, 2003), et qu'il a lui-même appliquée pour la réalisation de la revue de littérature qu'il a publié en 2007 (Armon, 2007). La démarche consiste à classer la preuve de I (étude de très bonne qualité méthodologique) à V (étude de mauvaise qualité méthodologique). Puis une synthèse est réalisée pour aboutir à une conclusion ayant un niveau de preuve allant de A (meilleur niveau) à U (Incertain, lorsqu'il n'est pas possible de conclure). Cette grille est spécifiquement conçue pour déterminer le niveau de preuve dans la recherche des facteurs de risque exogène de la SLA. Cet outil d'évaluation qualitative est accepté par de nombreux experts dans la SLA (Chiò and Traynor, 2011). Cette grille a été utilisée dans les précédentes études, ce qui nous a permis de comparer directement nos conclusions avec celles des auteurs.

Tous ces éléments concourent à une conclusion claire et dont la validité est solide (exhaustivité des articles identifiés en langue anglaise et française sans limitation de date de publication, mais aussi l'utilisation d'un outil accepté). Ainsi pour cette partie de nos travaux de thèse, nous pouvons dire que notre analyse nous semble suffisante pour pouvoir conclure raisonnablement au fait que l'activité physique n'est probablement pas un facteur de risque dans la survenue d'une SLA.

Bien que de nombreuses études ont rapporté une association entre une activité physique intense (football, coureurs de marathon, vétérans de la guerre du golfe...) et un risque de SLA (Huisman et al., 2013; McCrate and Kaspar, 2008; Valenti et al., 2005), nous n'avons pas trouvé de lien entre les deux. Sur un total de 489 références colligées sur le sujet, nous avons recensé 37 études originales que nous avons pu analyser. Nos travaux qui ont intégré des études allant jusqu'en 2014 a pu prendre en compte l'une des plus importantes études originales publiée à ce sujet (l'étude de Pupillo et al (Pupillo et al., 2014a)).

Dans le cadre de ce travail, nous avons constaté une grande hétérogénéité de la définition de l'activité physique, ce qui nous a conduit à regrouper l'activité physique en trois catégories homogènes en fonction du type d'activité : (i) une activité physique de loisir, (ii) une activité physique sportive et liée au travail, et (iii) une activité de football (y compris football américain). Ainsi nous sommes arrivés à la conclusion selon laquelle l'activité physique sportive ou l'activité liée au travail n'est probablement pas un facteur de risque pour la survenue d'une SLA, mais que l'activité liée au football est un possible facteur de risque de SLA. Il faut par ailleurs noter que les études sur le lien entre football et survenue d'une SLA étaient entachées de biais importants, très souvent à cause d'un manque d'ajustement sur des facteurs de confusion importants dont certains peuvent être difficiles à objectiver et collecter. On peut citer entre autres l'exposition à des produits dopants, des médicaments anti-inflammatoires, des drogues, des suppléments alimentaires de même que les traumatismes.

Les principaux enseignements que nous pouvons tirer de ces résultats sont :

- 1) un manque important d'étude de bon niveau puisque nous rapportons dans ce travail seulement 6 études d'une classe au moins égale à II ;
- 2) 60% des études sont d'une classe IV ou V et donc d'une contribution scientifique faible
- 3) dans un certain nombre d'études, le diagnostic de SLA ne repose pas sur les critères El Escorial et pour certaines, utilisent des données dont la validité n'est pas assurée comme les certificats de décès. Une erreur de classification de cas d'encéphalopathie chronique traumatique ne peut pas être exclue dans les études de cohorte des sportifs basées sur les certificats de décès ;
- 4) on observe une grande hétérogénéité de la mesure de l'exposition à l' « activité physique » qui est certainement l'une des raisons des disparités entre les résultats obtenus dans ce travail. Il est clair qu'une mesure autant approximée que la « pratique

du football » ou « classification de la profession » est une source majeure de biais d'information sur l'exposition. Sachant que Football / profession n'est pas à proprement parler une mesure de l'activité physique mais sous-tend toute une série d'expositions et de comportements associés (cf. facteurs de confusion cités plus haut).

En conclusion nous avons pu, dans ce travail, démontrer que l'activité physique liée aux activités sportives et au travail n'est probablement pas un facteur de risque de SLA.

Si l'activité physique joue un rôle, celui-ci est pourrait être un effet accélérant chez des sujets prédisposés. Ceci est sous tendu par les travaux mettant en évidence que les patients atteints de SLA et présentant un niveau important d'activité physique ont un âge au diagnostic plus jeune que les patients SLA présentant un niveau d'activité physique bas ou moyen (Pupillo et al., 2014)

Toutefois, il serait souhaitable d'avoir d'autres travaux niveau I pour asseoir le résultat synthétique que nous avons apporté dans ce travail. Ces études doivent bien évidemment ajuster si possibles les résultats sur l'exposition à diverses substances chimiques et la présence d'antécédents de traumatismes. La prise en compte de l'activité physique ne doit pas être systématiquement binaire (pratique d'activité physique oui / non), mais doit être quantifiée en continu ou encore catégorisée selon des seuils validés. Dans ces travaux seuls 5 études (Fang et al., 2009; Govoni et al., 2005; Huisman et al., 2013; Scarmeas et al., 2002; Valenti et al., 2005) prenaient en compte les équivalent métaboliques, alors que Pupillo et al (Pupillo et al., 2014a) ont montré que l'augmentation de l'intensité de l'activité physique en termes d'équivalent métabolique entraînait une baisse du risque à partir du 4<sup>ème</sup> quartile (OR = 0,34 – 0,54, IC à 95 % [0,21 – 0,54]). Ils ont démontré également qu'il y a une baisse du risque avec l'augmentation de l'ancienneté de l'activité et avec la baisse de l'âge de début de l'activité. Des travaux originaux de très bonnes qualités (niveau de preuve élevé) nous permettront d'améliorer nos connaissances sur le lien entre activité physique et survenue d'une SLA.

Une difficulté importante touche à l'estimation de l'activité physique (rétrospective, parfois très longtemps avant la survenue de la maladie). La médiatisation du fait que plusieurs sportifs de haut niveau aient été victimes de SLA a pu conduire à un biais de classement dans l'estimation de l'activité physique par les patients et les investigateurs dans certains cas. Il est par exemple possible que des patients atteints de SLA touchés par la fonte musculaire

généralisée inévitable et irréversible majorent l'estimation de leur activité physique antérieure à la maladie.



## Perspectives générales

(1) Il est important d'étendre la couverture du registre SLA qui doit acquérir une dimension interrégionale et ainsi augmenter la zone et populations couvertes. Ceci est en cours dans la région Centre avec le Pr Philippe CORCIA, dans le cadre de la fédération hospitalo-universitaire-endophénotypes et biomarqueurs en neurosciences.

D'autres travaux descriptifs pourraient donc être menés dans d'autres régions françaises pour poursuivre la documentation des caractéristiques épidémiologiques dans la SLA en France. Il faut également noter que le registre constitue un cadre méthodologique favorable pour poursuivre des travaux de qualité dans l'épidémiologie de la SLA, comme par exemple la recherche de cas d'agrégats et des facteurs de risque environnementaux. Cela nous permet aussi de poursuivre nos travaux collaboratifs au sein du consortium européen des registres de SLA (EURALS).

(2) Il serait important de mener d'autres travaux sur la base d'échantillons très large issus de préférences de registre de population pour confirmer l'intérêt la stratégie d'homogénéisation grâce à la pente ALSFRS-R, car l'obtention de groupe de patients très homogènes pourrait sans doute permettre une avancée importante dans les essais cliniques randomisés. Nous espérons que ceci soit possible avec dans un premier temps avec le registre SLA du Limousin. Ce qui pourra servir d'étude pilote. Par la suite, il serait pertinent de réaliser cette étude sur un échantillon plus large.

(3) Des études de cohorte rétrospectives fondées sur la liste des individus inscrits auprès de fédérations sportives pourraient être conduites afin d'évaluer la survenue de la SLA au sein de ces groupes de sujets. Un recul important (recours à des données anciennes) pourrait permettre de reconstituer les cohortes et évaluer par exemple la survenue d'un décès lié à la SLA par croisement avec les données du CEPIDC. Malheureusement une telle approche ne permettrait pas de réaliser un contrôle de facteurs de confusions importants tels que les apports nutritionnels, médicamenteux ou substances dopantes.

La réalisation de cohortes prospectives évaluées précisément tant pour leur activité physique (au moyen des les équivalents métaboliques) que pour les autres facteurs de confusion ou potentiels modificateurs d'effet (les drogues, les expositions aux pesticides, les traumatiques et le stress) semble à ce jour difficilement réalisable dans le seul but d'étudier la SLA. Une collaboration avec d'autres chercheurs et dédiée à la santé des sportifs pourrait augmenter la faisabilité (dont logistique et financière) d'un tel projet qui devrait recruter un nombre

important de sportifs, de sujets non exposés au sport et ce sur une longue période. Une évaluation régulière tant des expositions que de l'état physique des sujets recrutés devrait alors être mise en place.





## Conclusion générale

Nos travaux de thèse ont contribué à l'amélioration des connaissances sur l'épidémiologie de la SLA de façon générale, et pour la première fois en France,

(1) l'incidence de la SLA a été estimée sur la base de données issue d'un registre de population couvrant une région française sur une longue période. Les incidences brute et standardisée sur la population française et européenne de 2010, étaient estimées à 3,2 pour 100 000 PA, (IC à 95% [2,8-3,6] et 2,6 pour 100 000 PA (IC à 95% [2,3-2,9]) respectivement. L'âge médian au début de la maladie était de 70,8 ans (Intervalle interquartile 63,1-77,1).

(2) le phénotype des patients atteints de SLA et suivis en centre SLA a été décrit. Nos résultats ont permis de confirmer l'hétérogénéité du phénotype de la SLA au sein des patients SLA français. Sur 476 cas de SLA incidents environ 33 % avaient un phénotype bulbaire, 28,1 % phénotype spinal lombaire, 23,1 % phénotype spinal cervical, 4,4 % phénotype flail leg, 4,0 % phénotype flail arm, 4,2 % phénotype SLA/DFT, 2,1 % phénotype respiratoire, et 1,1 % phénotype « dropped-head ».

Il est proposé une méthodologie permettant une sélection homogènes de patients lors d'une inclusion dans les essais cliniques randomisés afin d'augmenter la probabilité de succès de ces essais.

Enfin (3), les résultats de nos travaux ont renforcé le fait que l'activité physique par elle-même, dans la population générale n'est probablement pas un facteur de risque de SLA. Sur 37 études épidémiologiques incluses dans l'analyse, deux (5,5%) ont fourni des preuves de classe I, et cinq (13,5%) de classe II. Les deux études de classe I et une étude de classe II ont conclu que l'AP n'est pas un facteur de risque pour la SLA. Cette preuve établit (niveau A) que l'AP n'est pas un facteur de risque pour la SLA.

Les perspectives de recherche issues de nos travaux de thèse porteront d'abord sur la poursuite de l'extension du registre SLA à d'autres régions françaises en commençant dans un premier temps avec la région Centre. Une investigation de la survenue de la SLA dans une zone géographique et d'une population française plus large pourra ainsi être menée. Le registre pourra fonder la réalisation de travaux d'études descriptives ou analytiques de très grande qualité et à forte puissance.

Des études permettant d'évaluer l'intérêt de la stratégie d'homogénéisation des patients proposée pour les essais cliniques randomisé pourront être conduites. Ces études devront être basées sur des données issues de registre en population disposant de données cliniques et démographiques les plus complètes que possibles (comme : l'ALSFRS-R au diagnostic, la date des premiers symptômes et de diagnostic (ou le délai de diagnostic), le site de début, les critères de diagnostic, le diagnostic, l'âge au diagnostic).

Enfin, le sens de la relation entre activité physique et survenue d'une SLA devrait faire l'objet d'autres investigations spécifiques au travers d'études de cohorte afin de poursuivre l'étude de cette question. Cela pourrait passer par l'étude de populations de sportif avec prise en compte des facteurs de confusion et modificateur d'effets.

## Bibliographie

- Abel, E.L., 2007. Football increases the risk for Lou Gehrig's disease, amyotrophic lateral sclerosis. *Percept. Mot. Skills* 104, 1251–1254.
- Abhinav, K., Al-Chalabi, A., Hortobagyi, T., Leigh, P.N., 2007. Electrical injury and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the literature. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78, 450–453.
- Abhinav, K., Stanton, B., Johnston, C., Hardstaff, J., Orrell, R.W., Howard, R., Clarke, J., Sakel, M., Ampong, M.-A., Shaw, C.E., Leigh, P.N., Al-Chalabi, A., 2007. Amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: a population-based study. The South-East England register for amyotrophic lateral sclerosis (SEALS Registry). *Neuroepidemiology* 29, 44–48.
- Aboussouan, L.S., Khan, S.U., Banerjee, M., Arroliga, A.C., Mitsumoto, H., 2001. Objective measures of the efficacy of noninvasive positive-pressure ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 24, 403–409.
- Abrahams, S., Leigh, P.N., Goldstein, L.H., 2005. Cognitive change in ALS: a prospective study. *Neurology* 64, 1222–1226.
- Ahlström, G., Gunnarsson, L.G., Leissner, P., Sjöden, P.O., 1993. Epidemiology of neuromuscular diseases, including the postpolio sequelae, in a Swedish county. *Neuroepidemiology* 12, 262–269.
- Alcaz, S., Jarebinski, M., Pekmezović, T., Stević-Marinković, Z., Pavlović, S., Apostolski, S., 1996. Epidemiological and clinical characteristics of ALS in Belgrade, Yugoslavia. *Acta Neurol. Scand.* 94, 264–268.
- Al-Chalabi, A., Hardiman, O., 2013. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat. Rev. Neurol.* 9, 617–628.
- Al-Chalabi, A., Jones, A., Troakes, C., King, A., Al-Sarraj, S., van den Berg, L.H., 2012. The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 124, 339–352.
- Al-Chalabi, A., Lewis, C.M., 2011. Modelling the effects of penetrance and family size on rates of sporadic and familial disease. *Hum. Hered.* 71, 281–288.
- Alonso, A., Logroscino, G., Hernán, M.A., 2010a. Smoking and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 1249–1252.

- Alonso, A., Logroscino, G., Jick, S.S., Hernán, M.A., 2010b. Association of smoking with amyotrophic lateral sclerosis risk and survival in men and women: a prospective study. *BMC Neurol.* 10, 6.
- Anand, K.S., Wadhwa, A., Garg, J., Mahajan, R.K., 2014. Amyotrophic lateral sclerosis-like presentation in a HIV-positive patient. *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care* 13, 515–518.
- Andersen, P.M., Al-Chalabi, A., 2011. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat. Rev. Neurol.* 7, 603–615.
- Andersen, P.M., Forsgren, L., Binzer, M., Nilsson, P., Ala-Hurula, V., Keränen, M.L., Bergmark, L., Saarinen, A., Haltia, T., Tarvainen, I., Kinnunen, E., Udd, B., Marklund, S.L., 1996. Autosomal recessive adult-onset amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for Asp90Ala CuZn-superoxide dismutase mutation. A clinical and genealogical study of 36 patients. *Brain J. Neurol.* 119 ( Pt 4), 1153–1172.
- Andersen, P.M., Nilsson, P., Forsgren, L., Marklund, S.L., 1998. CuZn-superoxide dismutase, extracellular superoxide dismutase, and glutathione peroxidase in blood from individuals homozygous for Asp90Ala CuZn-superoxide dismutase mutation. *J. Neurochem.* 70, 715–720.
- Annegers, J.F., Appel, S., Lee, J.R., Perkins, P., 1991. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Harris County, Texas, 1985-1988. *Arch. Neurol.* 48, 589–593.
- Arai, T., Mackenzie, I.R.A., Hasegawa, M., Nonaka, T., Niizato, K., Tsuchiya, K., Iritani, S., Onaya, M., Akiyama, H., 2009. Phosphorylated TDP-43 in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 117, 125–136.
- Armon, C., 2009. Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology* 73, 1693–1698.
- Armon, C., 2007. Sports and trauma in amyotrophic lateral sclerosis revisited. *J. Neurol. Sci.* 262, 45–53.
- Armon, C., 2003. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 22, 217–228. doi:70562
- Armon, C., Graves, M.C., Moses, D., Forté, D.K., Sepulveda, L., Darby, S.M., Smith, R.A., 2000. Linear estimates of disease progression predict survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 23, 874–882.
- Armon, C., Kurland, L.T., Daube, J.R., O'Brien, P.C., 1991. Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 41, 1077–1084.

- Armon, C., Moses, D., 1998. Linear estimates of rates of disease progression as predictors of survival in patients with ALS entering clinical trials. *J. Neurol. Sci.* 160 Suppl 1, S37–41.
- Ascherio, A., 2005. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology* 65, 972–973; author reply 972–973.
- Atsuta, N., Watanabe, H., Ito, M., Tanaka, F., Tamakoshi, A., Nakano, I., Aoki, M., Tsuji, S., Yuasa, T., Takano, H., Hayashi, H., Kuzuhara, S., Sobue, G., Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan, 2009. Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 276, 163–169.
- Baade, P.D., Fritschi, L., Freedman, D.M., 2007. Mortality due to amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease among melanoma patients. *Neuroepidemiology* 28, 16–20.
- Bach, J.R., 2002. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS. *Chest* 122, 92–98.
- Banack, S.A., Murch, S.J., Cox, P.A., 2006. Neurotoxic flying foxes as dietary items for the Chamorro people, Marianas Islands. *J. Ethnopharmacol.* 106, 97–104.
- Bar-Sela, S., Reingold, S., Richter, E.D., 2001. Amyotrophic lateral sclerosis in a battery-factory worker exposed to cadmium. *Int. J. Occup. Environ. Health* 7, 109–112.
- Bastos, A.F., Orsini, M., Machado, D., Mello, M.P., Nader, S., Silva, J.G., da Silva Catharino, A.M., de Freitas, M.R.G., Pereira, A., Pessoa, L.L., Sztajnbok, F.R., Leite, M.A., Nascimento, O.J.M., Bastos, V.H., 2011. Amyotrophic lateral sclerosis: one or multiple causes? *Neurol. Int.* 3, e4.
- Battistini, S., Giannini, F., Greco, G., Bibbò, G., Ferrera, L., Marini, V., Causarano, R., Casula, M., Lando, G., Patrosso, M.C., Caponnetto, C., Origone, P., Marocchi, A., Del Corona, A., Siciliano, G., Carrera, P., Mascia, V., Giagheddu, M., Carcassi, C., Orrù, S., Garrè, C., Penco, S., 2005. SOD1 mutations in amyotrophic lateral sclerosis. Results from a multicenter Italian study. *J. Neurol.* 252, 782–788.
- Bäumer, D., Hilton, D., Paine, S.M.L., Turner, M.R., Lowe, J., Talbot, K., Ansorge, O., 2010. Juvenile ALS with basophilic inclusions is a FUS proteinopathy with FUS mutations. *Neurology* 75, 611–618.
- Beghi, E., Chiò, A., Couratier, P., Esteban, J., Hardiman, O., Logroscino, G., Millul, A., Mitchell, D., Preux, P.-M., Pupillo, E., Stevic, Z., Swingler, R., Traynor, B.J., Van den Berg, L.H., Veldink, J.H., Zoccolella, S., Eurals Consortium, 2011. The epidemiology

- and treatment of ALS: focus on the heterogeneity of the disease and critical appraisal of therapeutic trials. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 12, 1–10.
- Beghi, E., Logroscino, G., Chiò, A., Hardiman, O., Millul, A., Mitchell, D., Swingler, R., Traynor, B.J., 2010. Amyotrophic lateral sclerosis, physical exercise, trauma and sports: results of a population-based pilot case-control study. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 11, 289–292.
- Beghi, E., Logroscino, G., Chiò, A., Hardiman, O., Mitchell, D., Swingler, R., Traynor, B.J., EURALS Consortium, 2006. The epidemiology of ALS and the role of population-based registries. *Biochim. Biophys. Acta* 1762, 1150–1157.
- Beghi, E., Millul, A., Logroscino, G., Vitelli, E., Micheli, A., 2008. Outcome measures and prognostic indicators in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 9, 163–167.
- Beghi, E., Millul, A., Micheli, A., Vitelli, E., Logroscino, G., SLALOM Group, 2007. Incidence of ALS in Lombardy, Italy. *Neurology* 68, 141–145.
- Behnia, M., Kelly, J.J., 1991. Role of electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 14, 1236–1241. doi:10.1002/mus.880141217
- Belli, S., Vanacore, N., 2005. Proportionate mortality of Italian soccer players: Is amyotrophic lateral sclerosis an occupational disease? *Eur. J. Epidemiol.* 20, 237–242.
- Belzil, V.V., Valdmanis, P.N., Dion, P.A., Daoud, H., Kabashi, E., Noreau, A., Gauthier, J., S2D team, Hince, P., Desjarlais, A., Bouchard, J.-P., Lacomblez, L., Salachas, F., Pradat, P.-F., Camu, W., Meininger, V., Dupré, N., Rouleau, G.A., 2009. Mutations in FUS cause FALS and SALS in French and French Canadian populations. *Neurology* 73, 1176–1179.
- Bensimon, G., Lacomblez, L., Meininger, V., 1994. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N. Engl. J. Med.* 330, 585–591.
- Berger, M.M., Kopp, N., Vital, C., Redl, B., Aymard, M., Lina, B., 2000. Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord of patients with ALS. *Neurology* 54, 20–25.
- Bergman, B., Ran, L., Adams, D.G., 2008. Cyanobacterial-plant Symbioses: Signalling and development. *Cyanobacteria Mol. Biol. Genomics Evol.* 447–473.

- Bergomi, M., Vinceti, M., Nacci, G., Pietrini, V., Brätter, P., Alber, D., Ferrari, A., Vescovi, L., Guidetti, D., Sola, P., Malagu, S., Aramini, C., Vivoli, G., 2002. Environmental exposure to trace elements and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Environ. Res.* 89, 116–123.
- Bernillon, P., Lievre, L., Pillonel, J., Laporte, A., Costagliola, D., 2000. Record-linkage between two anonymous databases for a capture-recapture estimation of underreporting of AIDS cases: France 1990-1993. The Clinical Epidemiology Group from Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine. *Int. J. Epidemiol.* 29, 168–174.
- Blair, I.P., Williams, K.L., Warraich, S.T., Durnall, J.C., Thoeng, A.D., Manavis, J., Blumbergs, P.C., Vucic, S., Kiernan, M.C., Nicholson, G.A., 2010. FUS mutations in amyotrophic lateral sclerosis: clinical, pathological, neurophysiological and genetic analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 639–645.
- Boumédiène, F., Druet-Cabanac, M., Marin, B., Preux, P.-M., Allée, P., Couratier, P., 2011. Contribution of geolocalisation to neuroepidemiological studies: incidence of ALS and environmental factors in Limousin, France. *J. Neurol. Sci.* 309, 115–122.
- Bourke, S.C., Bullock, R.E., Williams, T.L., Shaw, P.J., Gibson, G.J., 2003. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology* 61, 171–177.
- Bourke, S.C., Tomlinson, M., Williams, T.L., Bullock, R.E., Shaw, P.J., Gibson, G.J., 2006. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 5, 140–147.
- Bracco, L., Antuono, P., Amaducci, L., 1979. Study of epidemiological and etiological factors of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Florence, Italy. *Acta Neurol. Scand.* 60, 112–124.
- Brain, L., Croft, P.B., Wilkinson, M., 1965. Motor neurone disease as a manifestation of neoplasm (with a note on the course of classical motor neurone disease). *Brain J. Neurol.* 88, 479–500.
- Brooks, B.R., 1994. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial “Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis” workshop contributors. *J. Neurol. Sci.* 124 Suppl, 96–107.

- Brooks B.R., Group A.C.S., 2000. Risk factors in the early diagnosis of ALS: North American epidemiological studies. *Amyotroph. Lateral Scler.* 1, 19–26.
- Brooks, B.R., Miller, R.G., Swash, M., Munsat, T.L., World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases, 2000. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron Disord. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 1, 293–299.
- Butz, M., Wollinsky, K.H., Wiedemuth-Catrinescu, U., Sperfeld, A., Winter, S., Mehrkens, H.H., Ludolph, A.C., Schreiber, H., 2003. Longitudinal effects of noninvasive positive-pressure ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am. J. Phys. Med. Rehabil. Assoc. Acad. Physiatri.* 82, 597–604.
- Byrne, S., Bede, P., Elamin, M., Kenna, K., Lynch, C., McLaughlin, R., Hardiman, O., 2011a. Proposed criteria for familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 12, 157–159.
- Byrne, S., Elamin, M., Bede, P., Shatunov, A., Walsh, C., Corr, B., Heverin, M., Jordan, N., Kenna, K., Lynch, C., McLaughlin, R.L., Iyer, P.M., O'Brien, C., Phukan, J., Wynne, B., Bokde, A.L., Bradley, D.G., Pender, N., Al-Chalabi, A., Hardiman, O., 2012. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. *Lancet Neurol.* 11, 232–240.
- Byrne, S., Walsh, C., Lynch, C., Bede, P., Elamin, M., Kenna, K., McLaughlin, R., Hardiman, O., 2011b. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 623–627.
- Camu, W., Khoris, J., Moulard, B., Salachas, F., Briolotti, V., Rouleau, G.A., Meininger, V., 1999. Genetics of familial ALS and consequences for diagnosis. French ALS Research Group. *J. Neurol. Sci.* 165 Suppl 1, S21–26.
- Camu, W., Tremblier, B., Plassot, C., Alphandery, S., Salsac, C., Pageot, N., Juntas-Morales, R., Scamps, F., Daures, J.-P., Raoul, C., 2014. Vitamin D confers protection to motoneurons and is a prognostic factor of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Aging* 35, 1198–1205.
- Capozzella, A., Sacco, C., Chighine, A., Loreti, B., Scala, B., Casale, T., Sinibaldi, F., Tomei, G., Giubilati, R., Tomei, F., Rosati, M.V., 2014. Work related etiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a meta-analysis. *Ann. Ig. Med. Prev. E Comunità* 26, 456–472.



- Capozzo, R., Quaranta, V.N., Pellegrini, F., Fontana, A., Copetti, M., Carratù, P., Panza, F., Cassano, A., Falcone, V.A., Tortelli, R., Cortese, R., Simone, I.L., Resta, O., Logroscino, G., 2015. Sniff nasal inspiratory pressure as a prognostic factor of tracheostomy or death in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 262, 593–603.
- Carlesi, C., Pasquali, L., Piazza, S., Lo Gerfo, A., Caldarazzo Ienco, E., Alessi, R., Fornai, F., Siciliano, G., 2011. Strategies for clinical approach to neurodegeneration in Amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Ital. Biol.* 149, 151–167.
- Carvalho, M.D., Swash, M., 2009. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 10, 53–57.
- Castrillo-Viguera, C., Grasso, D.L., Simpson, E., Shefner, J., Cudkowicz, M.E., 2010. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 11, 178–180.
- Cedarbaum, J.M., Stambler, N., Malta, E., Fuller, C., Hilt, D., Thurmond, B., Nakanishi, A., 1999. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J. Neurol. Sci.* 169, 13–21.
- Chancellor, A.M., Slattery, J.M., Fraser, H., Warlow, C.P., 1993. Risk factors for motor neuron disease: a case-control study based on patients from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 56, 1200–1206.
- Chen, L., Zhang, B., Chen, R., Tang, L., Liu, R., Yang, Y., Yang, Y., Liu, X., Ye, S., Zhan, S., Fan, D., 2015. Natural history and clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis in China. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.
- Chiò, A., Benzi, G., Dossena, M., Mutani, R., Mora, G., 2005. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain J. Neurol.* 128, 472–476. doi:10.1093/brain/awh373
- Chiò, A., Brignolio, F., Meineri, P., Rosso, M.G., Tribolo, A., Schiffer, D., 1988. Motor neuron disease and malignancies: results of a population-based study. *J. Neurol.* 235, 374–375.
- Chiò, A., Calvo, A., Dossena, M., Ghiglione, P., Mutani, R., Mora, G., 2009a. ALS in Italian professional soccer players: The risk is still present and could be soccer-specific. *Amyotroph. Lateral Scler.* 10, 205–209.

- Chiò, A., Calvo, A., Moglia, C., Mazzini, L., Mora, G., PARALS study group, 2011. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 740–746.
- Chiò, A., Meineri, P., Tribolo, A., Schiffer, D., 1991. Risk factors in motor neuron disease: a case-control study. *Neuroepidemiology* 10, 174–184.
- Chiò, A., Mora, G., Calvo, A., Mazzini, L., Bottacchi, E., Mutani, R., PARALS, 2009b. Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology* 72, 725–731.
- Chiò, A., Mora, G., Leone, M., Mazzini, L., Cocito, D., Giordana, M.T., Bottacchi, E., Mutani, R., Piemonte and Valle d'Aosta Register for ALS (PARALS), 2002. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology* 59, 99–103.
- Chiò, A., Mora, G., Restagno, G., Brunetti, M., Ossola, I., Barberis, M., Ferrucci, L., Canosa, A., Manera, U., Moglia, C., Fuda, G., Traynor, B.J., Calvo, A., 2013. UNC13A influences survival in Italian ALS patients: a population-based study. *Neurobiol. Aging* 34, 357.e1–357.e5.
- Chiò, A., Mutani, R., Mora, G., 2003. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology* 61, 1826–1827; author reply 1827.
- Chiò, A., Traynor, B.J., 2011. Identifying potential risk factors for developing amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegen Manage* 1, 463–471.
- Chiò, A., Traynor, B.J., Lombardo, F., Fimognari, M., Calvo, A., Ghiglione, P., Mutani, R., Restagno, G., 2008. Prevalence of SOD1 mutations in the Italian ALS population. *Neurology* 70, 533–537.
- Christensen, P.B., Højer-Pedersen, E., Jensen, N.B., 1990. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in 2 Danish counties. *Neurology* 40, 600–604.
- Cima, V., Logroscino, G., D'Ascenzo, C., Palmieri, A., Volpe, M., Briani, C., Pegoraro, E., Angelini, C., Soraru, G., 2009. Epidemiology of ALS in Padova district, Italy, from 1992 to 2005. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* 16, 920–924.
- Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report, 1999. . *Chest* 116, 521–534.
- Coffman, C.J., Horner, R.D., Grambow, S.C., Lindquist, J., VA Cooperative Studies Program Project #500, 2005. Estimating the occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among

- Gulf War (1990-1991) veterans using capture-recapture methods. *Neuroepidemiology* 24, 141–150.
- Cohen, B., Caroscio, J., 1983. Eye movements in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neural Transm. Suppl.* 19, 305–315.
- Combes, A., Abdellaoui, S.E., Vial, J., Lagrange, E., Pichon, V., Group, B., 2014. Development of an analytical procedure for quantifying the underivatized neurotoxin  $\beta$ -N-methylamino-l-alanine in brain tissues. *Anal. Bioanal. Chem.* 406, 4627–4636.
- Cormack, R.M., 1968. THE STATISTICS OF CAPTURE-RECAPTURE METHODS, *Oceanogr Mar Biol Ann Rev.* ed, *Oceanogr Mar Biol Ann Rev.* *Oceanogr Mar Biol Ann Rev.*
- Cormack, R.M., Chang, Y.F., Smith, G.S., 2000. Estimating deaths from industrial injury by capture-recapture: a cautionary tale. *Int. J. Epidemiol.* 29, 1053–1059.
- Corrado, L., Del Bo, R., Castellotti, B., Ratti, A., Cereda, C., Penco, S., Sorarù, G., Carlomagno, Y., Ghezzi, S., Pensato, V., Colombrita, C., Gagliardi, S., Cozzi, L., Orsetti, V., Mancuso, M., Siciliano, G., Mazzini, L., Comi, G.P., Gellera, C., Ceroni, M., D'Alfonso, S., Silani, V., 2010. Mutations of FUS gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J. Med. Genet.* 47, 190–194.
- Costa, J., Rocha, M.L., Ferreira, J., Evangelista, T., Coelho, M., de Carvalho, M., 2008. Botulinum toxin type-B improves sialorrhea and quality of life in bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 255, 545–550.
- Couratier, P., Druet-Cabanac, M., Truong, C.T., Bernet-Bernady, P., Dumas, M., Vallat, J.M., Preux, P.M., 2000. [Interest of a computerized ALS database in the diagnosis and follow-up of patients with ALS]. *Rev. Neurol. (Paris)* 156, 357–363.
- Couratier, P., Marin, B., Lautrette, G., Nicol, M., Preux, P.-M., 2014. Épidémiologie, spectre clinique de la SLA et diagnostics différentiels. *Presse Médicale* 43, 538–548.
- Cox, P.A., Banack, S.A., Murch, S.J., 2003. Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 13380–13383.
- Cox, P.A., Banack, S.A., Murch, S.J., Rasmussen, U., Tien, G., Bidigare, R.R., Metcalf, J.S., Morrison, L.F., Codd, G.A., Bergman, B., 2005. Diverse taxa of cyanobacteria produce  $\beta$ -N-methylamino-l-alanine, a neurotoxic amino acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 5074–5078.
- Cronin, S., Hardiman, O., Traynor, B.J., 2007. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology* 68, 1002–1007.

- Cruz, D.C., Nelson, L.M., McGuire, V., Longstreth, W.T., 1999. Physical trauma and family history of neurodegenerative diseases in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology* 18, 101–110.
- Cudkovicz, M.E., Shefner, J.M., Schoenfeld, D.A., Brown, R.H., Johnson, H., Qureshi, M., Jacobs, M., Rothstein, J.D., Appel, S.H., Pascuzzi, R.M., Heiman-Patterson, T.D., Donofrio, P.D., David, W.S., Russell, J.A., Tandan, R., Pioro, E.P., Felice, K.J., Rosenfeld, J., Mandler, R.N., Sachs, G.M., Bradley, W.G., Raynor, E.M., Baquis, G.D., Belsh, J.M., Novella, S., Goldstein, J., Hulihan, J., Northeast ALS Consortium, 2003. A randomized, placebo-controlled trial of topiramate in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 61, 456–464.
- Cudkovicz, M., Qureshi, M., Shefner, J., 2004. Measures and markers in amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRx J. Am. Soc. Exp. Neurother.* 1, 273–283.
- Czaplinski, A., Yen, A.A., Appel, S.H., 2006. Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. *J. Neurol.* 253, 1428–1436.
- Dal Bello-Haas, V., Florence, J.M., 2013. Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 5, CD005229.
- Das, K., Nag, C., Ghosh, M., 2012. Familial, environmental, and occupational risk factors in development of amyotrophic lateral sclerosis. *North Am. J. Med. Sci.* 4, 350–355.
- Davenport, R.J., Swingler, R.J., Chancellor, A.M., Warlow, C.P., 1996. Avoiding false positive diagnoses of motor neuron disease: lessons from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 60, 147–151.
- De Almeida, J.P.L., Silvestre, R., Pinto, A.C., de Carvalho, M., 2012. Exercise and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 33, 9–15.
- Deapen, D.M., Henderson, B.E., 1986. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 123, 790–799.
- De Carvalho, M., Dengler, R., Eisen, A., England, J.D., Kaji, R., Kimura, J., Mills, K., Mitsumoto, H., Nodera, H., Shefner, J., Swash, M., 2011. The Awaji criteria for diagnosis of ALS. *Muscle Nerve* 44, 456–457; author reply 457.
- De Carvalho, M., Matias, T., Coelho, F., Evangelista, T., Pinto, A., Luís, M.L., 1996. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *J. Neurol. Sci.* 139 Suppl, 117–122.
- De Carvalho, M., Nogueira, A., Pinto, A., Miguens, J., Sales Luís, M.L., 1999. Reflex sympathetic dystrophy associated with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 169, 80–83.

- DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I.R., Boeve, B.F., Boxer, A.L., Baker, M., Rutherford, N.J., Nicholson, A.M., Finch, N.A., Flynn, H., Adamson, J., Kouri, N., Wojtas, A., Sengdy, P., Hsiung, G.-Y.R., Karydas, A., Seeley, W.W., Josephs, K.A., Coppola, G., Geschwind, D.H., Wszolek, Z.K., Feldman, H., Knopman, D.S., Petersen, R.C., Miller, B.L., Dickson, D.W., Boylan, K.B., Graff-Radford, N.R., Rademakers, R., 2011. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 72, 245–256.
- De Jong, S.W., Huisman, M.H.B., Sutedja, N.A., van der Kooij, A.J., de Visser, M., Schelhaas, H.J., Fischer, K., Veldink, J.H., van den Berg, L.H., 2012. Smoking, alcohol consumption, and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Am. J. Epidemiol.* 176, 233–239.
- Del Aguila, M.A., Longstreth, W.T., McGuire, V., Koepsell, T.D., van Belle, G., 2003. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology* 60, 813–819.
- Delzor, A., Couratier, P., Boumédienne, F., Nicol, M., Druet-Cabanac, M., Paraf, F., Méjean, A., Ploux, O., Leleu, J.-P., Brient, L., Lengronne, M., Pichon, V., Combès, A., El Abdellaoui, S., Bonnetterre, V., Lagrange, E., Besson, G., Bicout, D.J., Boutonnat, J., Camu, W., Pageot, N., Juntas-Morales, R., Rigau, V., Masseret, E., Abadie, E., Preux, P.-M., Marin, B., 2014. Searching for a link between the L-BMAA neurotoxin and amyotrophic lateral sclerosis: a study protocol of the French BMAALS programme. *BMJ Open* 4, e005528.
- Desai, J., Swash, M., 1999. Extrapyramidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: backward falls and retropulsion. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 67, 214–216.
- Desport, J.C., Preux, P.M., Truong, C.T., Courat, L., Vallat, J.M., Couratier, P., 2000. Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron Disord. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 1, 91–96.
- Desport, J.C., Preux, P.M., Truong, T.C., Vallat, J.M., Sautereau, D., Couratier, P., 1999. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 53, 1059–1063.
- Dietrich-Neto, F., Callegaro, D., Dias-Tosta, E., Silva, H.A., Ferraz, M.E., Lima, J.M., Oliveira, A.S., 2000. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: 1998 national survey. *Arq. Neuropsiquiatr.* 58, 607–615.
- Doi, Y., Atsuta, N., Sobue, G., Morita, M., Nakano, I., 2014. Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Japan. *J. Epidemiol. Jpn. Epidemiol. Assoc.*

- Donaghy, C., Clarke, J., Patterson, C., Kee, F., Hardiman, O., Patterson, V., 2010. The epidemiology of motor neuron disease in Northern Ireland using capture-recapture methodology. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 11, 374–378.
- Drory, V.E., Artmonov, I., 2007. Earlier onset and shorter survival of amyotrophic lateral sclerosis in Jewish patients of North African origin. A clue to modifying genetic factors? *J. Neurol. Sci.* 258, 39–43.
- Dupuis, L., Corcia, P., Fergani, A., Gonzalez De Aguilar, J.-L., Bonnefont-Rousselot, D., Bittar, R., Seilhean, D., Hauw, J.-J., Lacomblez, L., Loeffler, J.-P., Meininger, V., 2008. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 70, 1004–1009.
- Egeland, G.M., Perham-Hester, K.A., Hook, E.B., 1995. Use of capture-recapture analyses in fetal alcohol syndrome surveillance in Alaska. *Am. J. Epidemiol.* 141, 335–341.
- Eisen, A., Calne, D., 1992. Amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease and Alzheimer's disease: phylogenetic disorders of the human neocortex sharing many characteristics. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* 19, 117–123.
- Eisen, A., Krieger, C., 1993. Pathogenic mechanisms in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* 20, 286–296.
- Eisen, A., Stewart, H., Schulzer, M., Cameron, D., 1993. Anti-glutamate therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a trial using lamotrigine. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* 20, 297–301.
- Elamin, M., Phukan, J., Bede, P., Jordan, N., Byrne, S., Pender, N., Hardiman, O., 2011. Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia. *Neurology* 76, 1263–1269.
- EMA, 2013. European Medicines Agency - News and Events - Guideline on medicines for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis released for a six-month public consultation [WWW Document]. URL [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/07/news\\_detail\\_001867.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001867.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (accessed 7.20.15).
- EMA, 2007. European Medicines Agency - Find medicine - Rilutek [WWW Document]. URL <http://www.emea.europa.eu>. URL [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000109/human\\_med\\_001039.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000109/human_med_001039.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (accessed 6.9.15).

- Esterhuizen, M., Downing, T.G., 2008.  $\beta$ -N-methylamino-L-alanine (BMAA) in novel South African cyanobacterial isolates. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 71, 309–313.
- Faassen, E.J., Gillissen, F., Zweers, H.A.J., Lrling, M., 2009. Determination of the neurotoxins BMAA ( $\beta$ -N-methylamino-L-alanine) and DAB ( $\alpha$ -, $\gamma$ -diaminobutyric acid) by LC-MSMS in Dutch urban waters with cyanobacterial blooms. *Amyotroph. Lateral Scler.* 10, 79–84.
- Factor-Litvak, P., Al-Chalabi, A., Ascherio, A., Bradley, W., Chío, A., Garruto, R., Hardiman, O., Kamel, F., Kasarskis, E., McKee, A., Nakano, I., Nelson, L.M., Eisen, A., 2013. Current pathways for epidemiological research in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 14 Suppl 1, 33–43.
- Fang, F., Al-Chalabi, A., Ronnevi, L.-O., Turner, M.R., Wirdefeldt, K., Kamel, F., Ye, W., 2013. Amyotrophic lateral sclerosis and cancer: a register-based study in Sweden. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 14, 362–368.
- Fang, F., Bellocco, R., Hernán, M.A., Ye, W., 2006. Smoking, snuff dipping and the risk of amyotrophic lateral sclerosis--a prospective cohort study. *Neuroepidemiology* 27, 217–221.
- Fang, F., Chen, H., Wirdefeldt, K., Ronnevi, L.-O., Al-Chalabi, A., Peters, T.L., Kamel, F., Ye, W., 2011. Infection of the central nervous system, sepsis and amyotrophic lateral sclerosis. *PloS One* 6, e29749.
- Fang, F., Quinlan, P., Ye, W., Barber, M.K., Umbach, D.M., Sandler, D.P., Kamel, F., 2009. Workplace exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Environ. Health Perspect.* 117, 1387–1392.
- Farrell, D.F., Starr, A., 1968. Delayed neurological sequelae of electrical injuries. *Neurology* 18, 601–606.
- Faustini, A., Fano, V., Sangalli, M., Ferro, S., Celesti, L., Contegiacomo, P., Renzini, V., Perucci, C.A., 2000. Estimating incidence of bacterial meningitis with capture-recapture method, Lazio Region, Italy. *Eur. J. Epidemiol.* 16, 843–848.
- Felmus, M.T., Patten, B.M., Swanke, L., 1976. Antecedent events in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 26, 167–172.
- Feriha, O., Aytul, M., Hasan, M., 2004. A case of camptocormia (bent spine) secondary to early motor neuron disease. *Behav. Neurol.* 15, 51–54.
- Fois, A.F., Wotton, C.J., Yeates, D., Turner, M.R., Goldacre, M.J., 2010. Cancer in patients with motor neuron disease, multiple sclerosis and Parkinson's disease: record linkage studies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 215–221.

- Fong, K.Y., Yu, Y.L., Chan, Y.W., Kay, R., Chan, J., Yang, Z., Kwan, M.C., Leung, K.P., Li, P.C., Lam, T.H., Cheung, R.T., 1996. Motor neuron disease in Hong Kong Chinese: epidemiology and clinical picture. *Neuroepidemiology* 15, 239–245.
- Forbes, R.B., Colville, S., Parratt, J., Swingler, R.J., 2007. The incidence of motor neuron disease in Scotland. *J. Neurol.* 254, 866–869.
- Forbes, R.B., Colville, S., Swingler, R.J., Scottish ALS/MND Register, 2004. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over. *Age Ageing* 33, 131–134.
- Freedman, D.M., Curtis, R.E., Daugherty, S.E., Goedert, J.J., Kuncl, R.W., Tucker, M.A., 2013. The association between cancer and amyotrophic lateral sclerosis. *Cancer Causes Control CCC* 24, 55–60.
- Freedman, D.M., Travis, L.B., Gridley, G., Kuncl, R.W., 2005. Amyotrophic lateral sclerosis mortality in 1.9 million US cancer survivors. *Neuroepidemiology* 25, 176–180.
- Freedman, D.M., Wu, J., Daugherty, S.E., Kuncl, R.W., Enewold, L.R., Pfeiffer, R.M., 2014. The risk of amyotrophic lateral sclerosis after cancer in U.S. elderly adults: a population-based prospective study. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* 135, 1745–1750.
- Fujimura-Kiyono, C., Kimura, F., Ishida, S., Nakajima, H., Hosokawa, T., Sugino, M., Hanafusa, T., 2011. Onset and spreading patterns of lower motor neuron involvements predict survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 1244–1249.
- Gajdusek, D.C., Salazar, A.M., 1982. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea. *Neurology* 32, 107–126.
- Galdames, D., Aguilera, L., Riveros, J.M., Arce, C., 1980. [Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Santiago. A retrospective study (author's transl)]. *Rev. Médica Chile* 108, 435–439.
- Gallagher, J.P., Talbert, O.R., 1991. Motor neuron syndrome after electric shock. *Acta Neurol. Scand.* 83, 79–82.
- Gallay, A., Nardone, A., Vaillant, V., Desenclos, J.C., 2002. [The capture-recapture applied to epidemiology: principles, limits and application]. *Rev. Dépidémiologie Santé Publique* 50, 219–232.
- Gallo, V., Bueno-De-Mesquita, H.B., Vermeulen, R., Andersen, P.M., Kyrozi, A., Linseisen, J., Kaaks, R., Allen, N.E., Roddam, A.W., Boshuizen, H.C., Peeters, P.H., Palli, D., Mattiello, A., Sieri, S., Tumino, R., Jiménez-Martín, J.-M., Díaz, M.J.T., Suarez, L.R.,



- Trichopoulou, A., Agudo, A., Arriola, L., Barricante-Gurrea, A., Bingham, S., Khaw, K.-T., Manjer, J., Lindkvist, B., Overvad, K., Bach, F.W., Tjønneland, A., Olsen, A., Bergmann, M.M., Boeing, H., Clavel-Chapelon, F., Lund, E., Hallmans, G., Middleton, L., Vineis, P., Riboli, E., 2009. Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: analysis of the EPIC cohort. *Ann. Neurol.* 65, 378–385.
- Gallo, V., Wark, P.A., Jenab, M., Pearce, N., Brayne, C., Vermeulen, R., Andersen, P.M., Hallmans, G., Kyrozi, A., Vanacore, N., Vahdaninia, M., Grote, V., Kaaks, R., Mattiello, A., Bueno-de-Mesquita, H.B., Peeters, P.H., Travis, R.C., Petersson, J., Hansson, O., Arriola, L., Jimenez-Martin, J.-M., Tjønneland, A., Halkjær, J., Agnoli, C., Sacerdote, C., Bonet, C., Trichopoulou, A., Gavrila, D., Overvad, K., Weiderpass, E., Palli, D., Quirós, J.R., Tumino, R., Khaw, K.-T., Wareham, N., Barricante-Gurrea, A., Fedirko, V., Ferrari, P., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.-C., Boeing, H., Vigl, M., Middleton, L., Riboli, E., Vineis, P., 2013. Prediagnostic body fat and risk of death from amyotrophic lateral sclerosis: the EPIC cohort. *Neurology* 80, 829–838.
- Garruto, R.M., Yanagihara, R., Gajdusek, D.C., 1985. Disappearance of high-incidence amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam. *Neurology* 35, 193–198.
- Georgouloupoulou, E., Fini, N., Vinceti, M., Monelli, M., Vacondio, P., Bianconi, G., Sola, P., Nichelli, P., Mandrioli, J., 2013. The impact of clinical factors, riluzole and therapeutic interventions on ALS survival: a population based study in Modena, Italy. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 14, 338–345.
- Giagheddu, M., Mascia, V., Cannas, A., Pirastru, M.I., Sanna, F., Rachele, M.G., Brundu, A., Murgia, B., 1993. Amyotrophic lateral sclerosis in Sardinia, Italy: an epidemiologic study. *Acta Neurol. Scand.* 87, 446–454.
- Gijselinck, I., Van Langenhove, T., van der Zee, J., Sleegers, K., Philtjens, S., Kleinberger, G., Janssens, J., Bettens, K., Van Cauwenberghe, C., Pereson, S., Engelborghs, S., Sieben, A., De Jonghe, P., Vandenberghe, R., Santens, P., De Bleeker, J., Maes, G., Bäumer, V., Dillen, L., Joris, G., Cuijt, I., Corsmit, E., Elinck, E., Van Dongen, J., Vermeulen, S., Van den Broeck, M., Vaerenberg, C., Mattheijssens, M., Peeters, K., Robberecht, W., Cras, P., Martin, J.-J., De Deyn, P.P., Cruts, M., Van Broeckhoven, C., 2012. A C9orf72 promoter repeat expansion in a Flanders-Belgian cohort with disorders of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum: a gene identification study. *Lancet Neurol.* 11, 54–65.

- Gil, J., Funalot, B., Torny, F., Lacoste, M., Couratier, P., 2007a. [Exogenous risk factors in sporadic ALS: a review of the literature]. *Rev. Neurol. (Paris)* 163, 1021–1030.
- Gil, J., Funalot, B., Torny, F., Lacoste, M., Couratier, P., 2007b. Facteurs de risque exogènes de la sclérose latérale amyotrophique sporadique. *Rev. Neurol. (Paris)* 163, 1021–1030.
- Gil, J., Preux, P.-M., Alioum, A., Ketzoian, C., Desport, J.-C., Druet-Cabanac, M., Couratier, P., 2007. Disease progression and survival in ALS: first multi-state model approach. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 8, 224–229.
- Gonzalez-Bermejo, J., Morelot-Panzini, C., Arnol, N., Meininger, V., Kraoua, S., Salachas, F., Similowski, T., 2013. Prognostic value of efficiently correcting nocturnal desaturations after one month of non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective monocentre observational cohort study. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 14, 373–379.
- Gordon, P.H., 2013. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. *Aging Dis.* 4, 295–310.
- Gordon, P.H., Cheng, B., Katz, I.B., Mitsumoto, H., Rowland, L.P., 2009. Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS. *Neurology* 72, 1948–1952.
- Gordon, P.H., Cheng, B., Katz, I.B., Pinto, M., Hays, A.P., Mitsumoto, H., Rowland, L.P., 2006. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology* 66, 647–653.
- Gordon, P.H., Corcia, P., Lacomblez, L., Pochigaeva, K., Abitbol, J.-L., Cudkowicz, M., Leigh, P.N., Meininger, V., 2009. Defining survival as an outcome measure in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* 66, 758–761.
- Gordon, P.H., Delgado, D., Piquard, A., Bruneteau, G., Pradat, P.-F., Salachas, F., Payan, C., Meininger, V., Lacomblez, L., 2011. The range and clinical impact of cognitive impairment in French patients with ALS: a cross-sectional study of neuropsychological test performance. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 12, 372–378.
- Gordon, P.H., Salachas, F., Bruneteau, G., Pradat, P.-F., Lacomblez, L., Gonzalez-Bermejo, J., Morelot-Panzini, C., Similowski, T., Elbaz, A., Meininger, V., 2012. Improving survival in a large French ALS center cohort. *J. Neurol.* 259, 1788–1792.

- Govoni, V., Granieri, E., Fallica, E., Casetta, I., 2005. Amyotrophic lateral sclerosis, rural environment and agricultural work in the Local Health District of Ferrara, Italy, in the years 1964-1998. *J. Neurol.* 252, 1322–1327.
- Granieri, E., Carreras, M., Tola, R., Paolino, E., Tralli, G., Eleopra, R., Serra, G., 1988. Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964-1982. *Neurology* 38, 1604–1608.
- Gunnarsson, L.G., Bodin, L., Söderfeldt, B., Axelson, O., 1992. A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents. *Br. J. Ind. Med.* 49, 791–798.
- Gunnarsson, L.G., Lindberg, G., Söderfeldt, B., Axelson, O., 1991. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation. *Acta Neurol. Scand.* 83, 394–398.
- Haley, R.W., 2003. Excess incidence of ALS in young Gulf War veterans. *Neurology* 61, 750–756.
- Hamidou, B., Couratier, P., Besançon, C., Nicol, M., Preux, P.M., Marin, B., 2014. Epidemiological evidence that physical activity is not a risk factor for ALS. *Eur. J. Epidemiol.* 29, 459–475.
- Harwood, C.A., McDermott, C.J., Shaw, P.J., 2009. Physical activity as an exogenous risk factor in motor neuron disease (MND): a review of the evidence. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 10, 191–204.
- HAS, 2006. *Prise en charge des personnes atteintes de sclérose latérale amyotrophique (Conférence de consensus No. version longue)*. France.
- Haverkamp, L.J., Appel, V., Appel, S.H., 1995. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain J. Neurol.* 118 ( Pt 3), 707–719.
- Hayashi, H., 1987. Lactic dehydrogenase activities in single motoneurons in relation to amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 81, 119–131.
- Hook, E.B., Albright, S.G., Cross, P.K., 1980. Use of Bernoulli census and log-linear methods for estimating the prevalence of spina bifida in livebirths and the completeness of vital record reports in New York State. *Am. J. Epidemiol.* 112, 750–758.
- Hook, E.B., Regal, R.R., 1992. The value of capture-recapture methods even for apparent exhaustive surveys. The need for adjustment for source of ascertainment intersection in attempted complete prevalence studies. *Am. J. Epidemiol.* 135, 1060–1067.

- Horner, R.D., Grambow, S.C., Coffman, C.J., Lindquist, J.H., Oddone, E.Z., Allen, K.D., Kasarskis, E.J., 2008. Amyotrophic lateral sclerosis among 1991 Gulf War veterans: evidence for a time-limited outbreak. *Neuroepidemiology* 31, 28–32.
- Horner, R.D., Kamins, K.G., Feussner, J.R., Grambow, S.C., Hoff-Lindquist, J., Harati, Y., Mitsumoto, H., Pascuzzi, R., Spencer, P.S., Tim, R., Howard, D., Smith, T.C., Ryan, M. a. K., Coffman, C.J., Kasarskis, E.J., 2003. Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. *Neurology* 61, 742–749.
- Hubert, B., Desenclos, J.-C., 1993. Evaluation de l'exhaustivité et de la représentativité d'un système de surveillance par la méthode de capture-recapture. Application à la surveillance des infections à méningocoque en France en 1989 et 1990. *Rev. Epidemiol. SANTE PUBLIQUE* 41, 241–249.
- Hudson, A.J., Davenport, A., Hader, W.J., 1986. The incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southwestern Ontario, Canada. *Neurology* 36, 1524–1528.
- Huisman, M.H.B., de Jong, S.W., van Doormaal, P.T.C., Weinreich, S.S., Schelhaas, H.J., van der Kooi, A.J., de Visser, M., Veldink, J.H., van den Berg, L.H., 2011. Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using capture-recapture methodology. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 1165–1170.
- Huisman, M.H.B., Seelen, M., de Jong, S.W., Dorresteyn, K.R.I.S., van Doormaal, P.T.C., van der Kooi, A.J., de Visser, M., Schelhaas, H.J., van den Berg, L.H., Veldink, J.H., 2013. Lifetime physical activity and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84, 976–981.
- Hu, M.T., Ellis, C.M., Al-Chalabi, A., Leigh, P.N., Shaw, C.E., 1998. Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 65, 950–951.
- Hu, W.T., Shelnutt, M., Wilson, A., Yarab, N., Kelly, C., Grossman, M., Libon, D.J., Khan, J., Lah, J.J., Levey, A.I., Glass, J., 2013. Behavior matters--cognitive predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *PloS One* 8, e57584.
- Jacobs, L., Bozian, D., Heffner, R.R., Barron, S.A., 1981. An eye movement disorder in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 31, 1282–1287.
- Jafari-Schluep, H.F., Khoris, J., Mayeux-Portas, V., Hand, C., Rouleau, G., Camu, W., Groupe Français d'Etude des Maladies du Motoneurone, 2004. [Superoxyde dismutase 1 gene abnormalities in familial amyotrophic lateral sclerosis: phenotype/genotype correlations. The French experience and review of the literature]. *Rev. Neurol. (Paris)* 160, 44–50.

- Jiang, L., Eriksson, J., Lage, S., Jonasson, S., Shams, S., Mehine, M., Ilag, L.L., Rasmussen, U., 2014. Diatoms: A Novel Source for the Neurotoxin BMAA in Aquatic Environments. *PLoS ONE* 9, e84578.
- Jiao, Y., Chen, Q., Chen, X., Wang, X., Liao, X., Jiang, L., Wu, J., Yang, L., 2014. Occurrence and transfer of a cyanobacterial neurotoxin  $\beta$ -methylamino-l-alanine within the aquatic food webs of Gonghu Bay (Lake Taihu, China) to evaluate the potential human health risk. *Sci. Total Environ.* 468–469, 457–463.
- Johansen, J.A., Troxell-Smith, S.M., Yu, Z., Mo, K., Monks, D.A., Lieberman, A.P., Breedlove, S.M., Jordan, C.L., 2011. Prenatal flutamide enhances survival in a myogenic mouse model of spinal bulbar muscular atrophy. *Neurodegener. Dis.* 8, 25–34.
- Johnson, F.O., Atchison, W.D., 2009. The role of environmental mercury, lead and pesticide exposure in development of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 30, 761–765.
- Johnston, C.A., Stanton, B.R., Turner, M.R., Gray, R., Blunt, A.H.-M., Butt, D., Ampong, M.-A., Shaw, C.E., Leigh, P.N., Al-Chalabi, A., 2006. Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting: a population based study of inner city London. *J. Neurol.* 253, 1642–1643.
- Johnston, M., Earll, L., Giles, M., McClenahan, R., Stevens, D., Morrison, V., 1999. Mood as a predictor of disability and survival in patients newly diagnosed with ALS/MND. *Br. J. Health Psychol.* 4, 127–136.
- Juneja, T., Pericak-Vance, M.A., Laing, N.G., Dave, S., Siddique, T., 1997. Prognosis in familial amyotrophic lateral sclerosis: progression and survival in patients with glu100gly and ala4val mutations in Cu,Zn superoxide dismutase. *Neurology* 48, 55–57.
- Kabashi, E., Valdmanis, P.N., Dion, P., Spiegelman, D., McConkey, B.J., Vande Velde, C., Bouchard, J.-P., Lacomblez, L., Pochigaeva, K., Salachas, F., Pradat, P.-F., Camu, W., Meininger, V., Dupre, N., Rouleau, G.A., 2008. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Genet.* 40, 572–574.
- Kamel, F., Umbach, D.M., Bedlack, R.S., Richards, M., Watson, M., Alavanja, M.C.R., Blair, A., Hoppin, J.A., Schmidt, S., Sandler, D.P., 2012. Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 33, 457–462.

- Kamel, F., Umbach, D.M., Hu, H., Munsat, T.L., Shefner, J.M., Taylor, J.A., Sandler, D.P., 2005. Lead exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener. Dis.* 2, 195–201.
- Kamel, F., Umbach, D.M., Munsat, T.L., Shefner, J.M., Hu, H., Sandler, D.P., 2002. Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiol. Camb. Mass* 13, 311–319.
- Kamel, F., Umbach, D.M., Munsat, T.L., Shefner, J.M., Sandler, D.P., 1999. Association of cigarette smoking with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 18, 194–202. doi:26211
- Karamyan, V.T., Speth, R.C., 2008. Animal models of BMAA neurotoxicity: a critical review. *Life Sci.* 82, 233–246.
- Kasarskis, E.J., Tandon, L., Lovell, M.A., Ehmann, W.D., 1995. Aluminum, calcium, and iron in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis using laser microprobe mass spectroscopy: a preliminary study. *J. Neurol. Sci.* 130, 203–208.
- Kato, S., Funakoshi, H., Nakamura, T., Kato, M., Nakano, I., Hirano, A., Ohama, E., 2003. Expression of hepatocyte growth factor and c-Met in the anterior horn cells of the spinal cord in the patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): immunohistochemical studies on sporadic ALS and familial ALS with superoxide dismutase 1 gene mutation. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 106, 112–120.
- Katzberg, H.D., Benatar, M., 2011. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease, in: *The Cochrane Collaboration*, Katzberg, H.D. (Eds.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.
- Kaufmann, P., Levy, G., Thompson, J.L.P., Delbene, M.L., Battista, V., Gordon, P.H., Rowland, L.P., Levin, B., Mitsumoto, H., 2005. The ALSFRS<sub>r</sub> predicts survival time in an ALS clinic population. *Neurology* 64, 38–43.
- Kawata, A., Kato, S., Hayashi, H., Hirai, S., 1997. Prominent sensory and autonomic disturbances in familial amyotrophic lateral sclerosis with a Gly93Ser mutation in the SOD1 gene. *J. Neurol. Sci.* 153, 82–85.
- Khare, S.S., Ehmann, W.D., Kasarskis, E.J., Markesbery, W.R., 1990. Trace element imbalances in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 11, 521–532.
- Khoris, J., Moulard, B., Briolotti, V., Hayer, M., Durieux, A., Clavelou, P., Malafosse, A., Rouleau, G.A., Camu, W., 2000. Coexistence of dominant and recessive familial

- amyotrophic lateral sclerosis with the D90A Cu,Zn superoxide dismutase mutation within the same country. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* 7, 207–211.
- Kiernan, M.C., Hart, I.K., Bostock, H., 2001. Excitability properties of motor axons in patients with spontaneous motor unit activity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 70, 56–64.
- Kiernan, M.C., Vucic, S., Cheah, B.C., Turner, M.R., Eisen, A., Hardiman, O., Burrell, J.R., Zoing, M.C., 2011. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* 377, 942–955.
- Kimura, F., Fujimura, C., Ishida, S., Nakajima, H., Furutama, D., Uehara, H., Shinoda, K., Sugino, M., Hanafusa, T., 2006. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. *Neurology* 66, 265–267.
- Kleopa, K.A., Sherman, M., Neal, B., Romano, G.J., Heiman-Patterson, T., 1999. Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *J. Neurol. Sci.* 164, 82–88.
- Kollewe, K., Mauss, U., Krampfl, K., Petri, S., Dengler, R., Mohammadi, B., 2008. ALSFRS-R score and its ratio: a useful predictor for ALS-progression. *J. Neurol. Sci.* 275, 69–73.
- Kondo, K., Tsubaki, T., 1981. Case-control studies of motor neuron disease: association with mechanical injuries. *Arch. Neurol.* 38, 220–226.
- Kurland, L.T., Mulder, D.W., 1955. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. 2. Familial aggregations indicative of dominant inheritance. II. *Neurology* 5, 249–268.
- Kurtzke, J.F., 1991. Risk factors in amyotrophic lateral sclerosis. *Adv. Neurol.* 56, 245–270.
- Kushnir, M.M., Bergquist, J., 2009. Letter beta-methylamino-l-alanine analysis by liquid chromatography tandem mass spectrometry with iTRAQ as the derivative. *Eur. J. Mass Spectrom.* 15, 439–443.
- Lage, S., Costa, P.R., Moita, T., Eriksson, J., Rasmussen, U., Rydberg, S.J., 2014. BMAA in shellfish from two Portuguese transitional water bodies suggests the marine dinoflagellate *Gymnodinium catenatum* as a potential BMAA source. *Aquat. Toxicol.* 152, 131–138.
- Landers, J.E., Melki, J., Meininger, V., Glass, J.D., van den Berg, L.H., van Es, M.A., Sapp, P.C., van Vught, P.W.J., McKenna-Yasek, D.M., Blauw, H.M., Cho, T.-J., Polak, M., Shi, L., Wills, A.-M., Broom, W.J., Ticozzi, N., Silani, V., Ozoguz, A., Rodriguez-Leyva, I., Veldink, J.H., Ivinson, A.J., Saris, C.G.J., Hosler, B.A., Barnes-Nessa, A., Couture, N., Wokke, J.H.J., Kwiatkowski, T.J., Ophoff, R.A., Cronin, S., Hardiman,

- O., Diekstra, F.P., Leigh, P.N., Shaw, C.E., Simpson, C.L., Hansen, V.K., Powell, J.F., Corcia, P., Salachas, F., Heath, S., Galan, P., Georges, F., Horvitz, H.R., Lathrop, M., Purcell, S., Al-Chalabi, A., Brown, R.H., 2009. Reduced expression of the Kinesin-Associated Protein 3 (KIFAP3) gene increases survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 9004–9009.
- LaPorte, R.E., Tull, E.S., McCarty, D., 1992. Monitoring the incidence of myocardial infarctions: applications of capture-mark-recapture technology. *Int. J. Epidemiol.* 21, 258–262.
- Lechtzin, N., Rothstein, J., Clawson, L., Diette, G.B., Wiener, C.M., 2002. Amyotrophic lateral sclerosis: evaluation and treatment of respiratory impairment. *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron Disord. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 3, 5–13.
- Lee, C.T.-C., Chiu, Y.-W., Wang, K.-C., Hwang, C.-S., Lin, K.-H., Lee, I.-T., Tsai, C.-P., 2013. Riluzole and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis long-term and short-term survival: a population-based study of 1149 cases in Taiwan. *J. Epidemiol. Jpn. Epidemiol. Assoc.* 23, 35–40.
- Lee, J.R., Annegers, J.F., Appel, S.H., 1995. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis and the effect of referral selection. *J. Neurol. Sci.* 132, 207–215.
- Le Forestier, N., Maisonobe, T., Spelle, L., Lesort, A., Salachas, F., Chassande, B., Bouche, P., Samson, Y., Meininger, V., 2000. [What's new in primary lateral sclerosis?]. *Rev. Neurol. (Paris)* 156, 364–371.
- Lehman, E.J., Hein, M.J., Baron, S.L., Gersic, C.M., 2012. Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology* 79, 1970–1974.
- Leigh, P.N., Abrahams, S., Al-Chalabi, A., Ampong, M.-A., Goldstein, L.H., Johnson, J., Lyall, R., Moxham, J., Mustafa, N., Rio, A., Shaw, C., Willey, E., King's MND Care and Research Team, 2003. The management of motor neurone disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74 Suppl 4, iv32–iv47.
- Leveille, A., Kiernan, J., Goodwin, J.A., Antel, J., 1982. Eye movements in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* 39, 684–686.
- Logroscino, G., Beghi, E., Zoccolella, S., Palagano, R., Fraddosio, A., Simone, I.L., Lamberti, P., Lepore, V., Serlenga, L., SLAP Registry, 2005. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 1094–1098.



- Logroscino, G., Tortelli, R., Rizzo, G., Marin, B., Preux, P.M., Malaspina, A., 2015. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Aging-Related Disease. *Curr. Geriatr. Rep.* 4, 142–153.
- Logroscino, G., Traynor, B.J., Hardiman, O., Chio', A., Couratier, P., Mitchell, J.D., Swingler, R.J., Beghi, E., EURALS, 2008. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 79, 6–11.
- Logroscino, G., Traynor, B.J., Hardiman, O., Chiò, A., Mitchell, D., Swingler, R.J., Millul, A., Benn, E., Beghi, E., 2010. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 385–390.
- Lomen-Hoerth, C., Murphy, J., Langmore, S., Kramer, J.H., Olney, R.K., Miller, B., 2003. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 60, 1094–1097.
- Longnecker, M.P., Kamel, F., Umbach, D.M., Munsat, T.L., Shefner, J.M., Lansdell, L.W., Sandler, D.P., 2000. Dietary intake of calcium, magnesium and antioxidants in relation to risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 19, 210–216.
- Longstreth, W.T., McGuire, V., Koepsell, T.D., Wang, Y., van Belle, G., 1998. Risk of amyotrophic lateral sclerosis and history of physical activity: a population-based case-control study. *Arch. Neurol.* 55, 201–206.
- LOT, F., PINGET, R., CAZEIN, F., PILLONEL, J., LECLERC, M., HAGUY, H., BENYELLES, L., SEMAILLE, C., 2009. Fréquence et facteurs de risque de la tuberculose inaugurale de sida en France.
- Lou, J.-S., Reeves, A., Benice, T., Sexton, G., 2003. Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS. *Neurology* 60, 122–123.
- Loureiro, M.P.S., Gress, C.H., Thuler, L.C.S., Alvarenga, R.M.P., Lima, J.M.B., 2012. Clinical aspects of amyotrophic lateral sclerosis in Rio de Janeiro/Brazil. *J. Neurol. Sci.* 316, 61–66.
- Louwerse, E.S., Visser, C.E., Bossuyt, P.M., Weverling, G.J., 1997. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. *J. Neurol. Sci.* 152 Suppl 1, S10–17.
- Lui, A.J., Byl, N.N., 2009. A systematic review of the effect of moderate intensity exercise on function and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Phys. Ther.* JNPT 33, 68–87.

- Lyall, R.A., Donaldson, N., Fleming, T., Wood, C., Newsom-Davis, I., Polkey, M.I., Leigh, P.N., Moxham, J., 2001. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology* 57, 153–156.
- MacGowan, D.J.L., Scelsa, S.N., Imperato, T.E., Liu, K.-N., Baron, P., Polsky, B., 2007. A controlled study of reverse transcriptase in serum and CSF of HIV-negative patients with ALS. *Neurology* 68, 1944–1946.
- Mackenzie, I.R., Rademakers, R., Neumann, M., 2010. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol.* 9, 995–1007.
- Magnus, T., Beck, M., Giess, R., Puls, I., Naumann, M., Toyka, K.V., 2002. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle Nerve* 25, 709–714.
- Malek, A.M., Barchowsky, A., Bowser, R., Heiman-Patterson, T., Lacomis, D., Rana, S., Ada Youk, null, Talbott, E.O., 2015. Exposure to hazardous air pollutants and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Environ. Pollut. Barking Essex 1987* 197, 181–186.
- Malek, A.M., Barchowsky, A., Bowser, R., Heiman-Patterson, T., Lacomis, D., Rana, S., Youk, A., Stickler, D., Lackland, D.T., Talbott, E.O., 2014a. Environmental and occupational risk factors for amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *Neurodegener. Dis.* 14, 31–38.
- Malek, A.M., Stickler, D.E., Antao, V.C., Horton, D.K., 2014b. The National ALS Registry: A recruitment tool for research. *Muscle Nerve* 50, 830–834.
- Mandrioli, J., Biguzzi, S., Guidi, C., Venturini, E., Sette, E., Terlizzi, E., Ravasio, A., Casmiro, M., Salvi, F., Liguori, R., Rizzi, R., Pietrini, V., Chierici, E., Santangelo, M., Granieri, E., Mussuto, V., Borghi, A., Rinaldi, R., Fini, N., Georgouloupoulou, E., De Pasqua, S., Vinceti, M., Bonvicini, F., Ferro, S., D'Alessandro, R., 2014. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Emilia Romagna Region (Italy): A population based study. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 15, 262–268.
- Manjaly, Z.R., Scott, K.M., Abhinav, K., Wijesekera, L., Ganesalingam, J., Goldstein, L.H., Janssen, A., Dougherty, A., Willey, E., Stanton, B.R., Turner, M.R., Ampong, M.-A., Sakel, M., Orrell, R.W., Howard, R., Shaw, C.E., Leigh, P.N., Al-Chalabi, A., 2010. The sex ratio in amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *Amyotroph. Lateral Scler.* 11, 439–442.
- Marie, P., 1892. *Leçons sur les maladies de la moelle*. G. Masson, Paris.
- Marin, B., Desport, J.C., Kajeu, P., Jesus, P., Nicolaud, B., Nicol, M., Preux, P.M., Couratier, P., 2011. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival

- of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 628–634.
- Marin, B., Gil, J., Preux, P.M., Funalot, B., Couratier, P., 2009. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Limousin region of France, 1997-2007. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 10, 216–220.
- Marler, T.E., Snyder, L.R., Shaw, C.A., 2010. *Cycas micronesica* (Cycadales) plants devoid of endophytic cyanobacteria increase in  $\beta$ -methylamino-l-alanine. *Toxicon* 56, 563–568.
- Maruyama, H., Morino, H., Ito, H., Izumi, Y., Kato, H., Watanabe, Y., Kinoshita, Y., Kamada, M., Nodera, H., Suzuki, H., Komure, O., Matsuura, S., Kobatake, K., Morimoto, N., Abe, K., Suzuki, N., Aoki, M., Kawata, A., Hirai, T., Kato, T., Ogasawara, K., Hirano, A., Takumi, T., Kusaka, H., Hagiwara, K., Kaji, R., Kawakami, H., 2010. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 465, 223–226.
- Mattsson, P., Lönnstedt, I., Nygren, I., Askmark, H., 2012. Physical fitness, but not muscle strength, is a risk factor for death in amyotrophic lateral sclerosis at an early age. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83, 390–394.
- Mazzini, L., Mareschi, K., Ferrero, I., Vassallo, E., Oliveri, G., Nasuelli, N., Oggioni, G.D., Testa, L., Fagioli, F., 2008. Stem cell treatment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 265, 78–83.
- McCarty, D.J., Tull, E.S., Moy, C.S., Kwoh, C.K., LaPorte, R.E., 1993. Ascertainment corrected rates: applications of capture-recapture methods. *Int. J. Epidemiol.* 22, 559–565.
- McClelland, S., Bethoux, F.A., Boulis, N.M., Sutliff, M.H., Stough, D.K., Schwetz, K.M., Gogol, D.M., Harrison, M., Pioro, E.P., 2008. Intrathecal baclofen for spasticity-related pain in amyotrophic lateral sclerosis: efficacy and factors associated with pain relief. *Muscle Nerve* 37, 396–398.
- McCrate, M.E., Kaspar, B.K., 2008. Physical activity and neuroprotection in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromolecular Med.* 10, 108–117. doi:10.1007/s12017-008-8030-5
- McGuire, V., Longstreth, W.T., Koepsell, T.D., van Belle, G., 1996. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in three counties in western Washington state. *Neurology* 47, 571–573.

- McGuire, V., Longstreth, W.T., Nelson, L.M., Koepsell, T.D., Checkoway, H., Morgan, M.S., van Belle, G., 1997. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 145, 1076–1088.
- Mehta, P., Antao, V., Kaye, W., Sanchez, M., Williamson, D., Bryan, L., Muravov, O., Horton, K., Division of Toxicology and Human Health Sciences, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2014. Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis - United States, 2010-2011. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. Surveill. Summ. Wash. DC* 2002 63 Suppl 7, 1–14.
- Metcalf, J.S., Banack, S.A., Lindsay, J., Morrison, L.F., Cox, P.A., Codd, G.A., 2008. Co-occurrence of  $\beta$ -N-methylamino-l-alanine, a neurotoxic amino acid with other cyanobacterial toxins in British waterbodies, 1990-2004. *Environ. Microbiol.* 10, 702–
- Millecamps, S., Boillée, S., Le Ber, I., Seilhean, D., Teyssou, E., Giraudeau, M., Moigneu, C., Vandenberghe, N., Danel-Brunaud, V., Corcia, P., Pradat, P.-F., Le Forestier, N., Lacomblez, L., Bruneteau, G., Camu, W., Brice, A., Cazeneuve, C., Leguern, E., Meininger, V., Salachas, F., 2012. Phenotype difference between ALS patients with expanded repeats in C9ORF72 and patients with mutations in other ALS-related genes. *J. Med. Genet.* 49, 258–263.
- Miller, R., Bradley, W., Cudkowicz, M., Hubble, J., Meininger, V., Mitsumoto, H., Moore, D., Pohlmann, H., Sauer, D., Silani, V., Strong, M., Swash, M., Vernotica, E., TCH346 Study Group, 2007. Phase II/III randomized trial of TCH346 in patients with ALS. *Neurology* 69, 776–784.
- Miller, R.G., Mitchell, J.D., Moore, D.H., 2012. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst. Rev.* 3, CD001447.
- Miller, R.G., Rosenberg, J.A., Gelinas, D.F., Mitsumoto, H., Newman, D., Sufit, R., Borasio, G.D., Bradley, W.G., Bromberg, M.B., Brooks, B.R., Kasarskis, E.J., Munsat, T.L., Oppenheimer, E.A., 1999. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 52, 1311–1323.
- Millul, A., Beghi, E., Logroscino, G., Micheli, A., Vitelli, E., Zardi, A., 2005. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a population-based registry. *Neuroepidemiology* 25, 114–119.

- Mitchell, D.M., Olczak, S.A., 1979. Remission of a syndrome indistinguishable from motor neurone disease after resection of bronchial carcinoma. *Br. Med. J.* 2, 176–177.
- Mitsumoto, H., Chad, D., Piro, E., 1998. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Phila. Davis.
- Montine, T.J., Li, K., Perl, D.P., Galasko, D., 2005. Lack of  $\beta$ -methylamino-L-alanine in brain from controls, AD, or Chamorro with PDC. *Neurology* 65, 768–769.
- Morahan, J.M., Pamphlett, R., 2006. Amyotrophic lateral sclerosis and exposure to environmental toxins: an Australian case-control study. *Neuroepidemiology* 27, 130–135.
- Morahan, J.M., Yu, B., Trent, R.J., Pamphlett, R., 2007. Genetic susceptibility to environmental toxicants in ALS. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* 144B, 885–890.
- Moriwaka, F., Satoh, H., Ejima, A., Watanabe, C., Tashiro, K., Hamada, T., Matsumoto, A., Shima, K., Yanagihara, T., Fukazawa, T., 1993. Mercury and selenium contents in amyotrophic lateral sclerosis in Hokkaido, the northernmost island of Japan. *J. Neurol. Sci.* 118, 38–42.
- Morozova, N., Weisskopf, M.G., McCullough, M.L., Munger, K.L., Calle, E.E., Thun, M.J., Ascherio, A., 2008. Diet and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiol. Camb. Mass* 19, 324–337.
- Moullignier, A., Moulouquet, A., Pialoux, G., Rozenbaum, W., 2001. Reversible ALS-like disorder in HIV infection. *Neurology* 57, 995–1001.
- Mulder, D.W., Kurland, L.T., 1987. Motor neuron disease: epidemiologic studies. *Adv. Exp. Med. Biol.* 209, 325–332.
- Murch, S.J., Cox, P.A., Banack, S.A., 2004a. A mechanism for slow release of biomagnified cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease in Guam. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 12228–12231.
- Murch, S.J., Cox, P.A., Banack, S.A., Steele, J.C., Sacks, O.W., 2004b. Occurrence of  $\beta$ -methylamino-L-alanine (BMAA) in ALS/PDC patients from Guam. *Acta Neurol. Scand.* 110, 267–269.
- Murphy, M., Quinn, S., Young, J., Parkin, P., Taylor, B., 2008. Increasing incidence of ALS in Canterbury, New Zealand: a 22-year study. *Neurology* 71, 1889–1895.
- Nagata, H., Miyata, S., Nakamura, S., Kameyama, M., Katsui, Y., 1985. Heavy metal concentrations in blood cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 67, 173–178.

- Nakamura, R., Atsuta, N., Watanabe, H., Hirakawa, A., Watanabe, H., Ito, M., Senda, J., Katsuno, M., Tanaka, F., Izumi, Y., Morita, M., Ogaki, K., Taniguchi, A., Aiba, I., Mizoguchi, K., Okamoto, K., Hasegawa, K., Aoki, M., Kawata, A., Abe, K., Oda, M., Konagaya, M., Imai, T., Nakagawa, M., Tsuji, S., Kaji, R., Nakano, I., Sobue, G., 2013. Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84, 1365–1371.
- Nandar, W., Connor, J.R., 2011. HFE gene variants affect iron in the brain. *J. Nutr.* 141, 729S–739S.
- Neary, D., Snowden, J.S., Mann, D.M., 2000. Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). *J. Neurol. Sci.* 180, 15–20.
- Nelson, L.M., Matkin, C., Longstreth, W.T., McGuire, V., 2000a. Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. II. Diet. *Am. J. Epidemiol.* 151, 164–173.
- Nelson, L.M., McGuire, V., Longstreth, W.T., Matkin, C., 2000b. Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption. *Am. J. Epidemiol.* 151, 156–163.
- Neumann, M., Sampathu, D.M., Kwong, L.K., Truax, A.C., Micsenyi, M.C., Chou, T.T., Bruce, J., Schuck, T., Grossman, M., Clark, C.M., McCluskey, L.F., Miller, B.L., Masliah, E., Mackenzie, I.R., Feldman, H., Feiden, W., Kretschmar, H.A., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M.-Y., 2006. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314, 130–133.
- Niemann, S., Joos, H., Meyer, T., Vielhaber, S., Reuner, U., Gleichmann, M., Dengler, R., Müller, U., 2004. Familial ALS in Germany: origin of the R115G SOD1 mutation by a founder effect. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 1186–1188.
- Noonan, C.W., Reif, J.S., Yost, M., Touchstone, J., 2002. Occupational exposure to magnetic fields in case-referent studies of neurodegenerative diseases. *Scand. J. Work. Environ. Health* 28, 42–48.
- Noonan, C.W., White, M.C., Thurman, D., Wong, L.-Y., 2005. Temporal and geographic variation in United States motor neuron disease mortality, 1969-1998. *Neurology* 64, 1215–1221.
- Norris, F., Shepherd, R., Denys, E., U, K., Mukai, E., Elias, L., Holden, D., Norris, H., 1993. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J. Neurol. Sci.* 118, 48–55.

- Ohki, M., Kanayama, R., Nakamura, T., Okuyama, T., Kimura, Y., Koike, Y., 1994. Ocular abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Oto-Laryngol. Suppl.* 511, 138–142.
- Okamoto, K., Kihira, T., Kobashi, G., Washio, M., Sasaki, S., Yokoyama, T., Miyake, Y., Sakamoto, N., Inaba, Y., Nagai, M., 2009. Fruit and vegetable intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Neuroepidemiology* 32, 251–256.
- Okamoto, K., Kihira, T., Kondo, T., Kobashi, G., Washio, M., Sasaki, S., Yokoyama, T., Miyake, Y., Sakamoto, N., Inaba, Y., Nagai, M., 2009. Lifestyle factors and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study in Japan. *Ann. Epidemiol.* 19, 359–364.
- Okita, T., Nodera, H., Shibuta, Y., Nodera, A., Asanuma, K., Shimatani, Y., Sato, K., Izumi, Y., Kaji, R., 2011. Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? *J. Neurol. Sci.* 302, 29–32.
- Olney, R.K., Murphy, J., Forshew, D., Garwood, E., Miller, B.L., Langmore, S., Kohn, M.A., Lomen-Hoerth, C., 2005. The effects of executive and behavioral dysfunction on the course of ALS. *Neurology* 65, 1774–1777.
- O'Reilly, É.J., Wang, H., Weisskopf, M.G., Fitzgerald, K.C., Falcone, G., McCullough, M.L., Thun, M., Park, Y., Kolonel, L.N., Ascherio, A., 2013. Premorbid body mass index and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 14, 205–211.
- Orr, H.T., 2013. Toxic RNA as a driver of disease in a common form of ALS and dementia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, 7533–7534.
- Osuntokun, B.O., Adeuja, A.O., Schoenberg, B.S., Bademosi, O., Nottidge, V.A., Olumide, A.O., Ige, O., Yaria, F., Bolis, C.L., 1987. Neurological disorders in Nigerian Africans: a community-based study. *Acta Neurol. Scand.* 75, 13–21.
- O'Toole, O., Traynor, B.J., Brennan, P., Sheehan, C., Frost, E., Corr, B., Hardiman, O., 2008. Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 79, 30–32.
- Pablo, J., Banack, S.A., Cox, P.A., Johnson, T.E., Papapetropoulos, S., Bradley, W.G., Buck, A., Mash, D.C., 2009. Cyanobacterial neurotoxin BMAA in ALS and Alzheimer's disease. *Acta Neurol. Scand.* 120, 216–225.
- Palmowski, A., Jost, W.H., Prudlo, J., Osterhage, J., Käsmann, B., Schimrigk, K., Ruprecht, K.W., 1995. Eye movement in amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study. *Ger. J. Ophthalmol.* 4, 355–362.

- Palo, J., Jokelainen, M., 1977. Geographic and social distribution of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* 34, 724.
- Pastula, D.M., Moore, D.H., Bedlack, R.S., 2010. Creatine for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD005225.
- Patel, B.P., Hamadeh, M.J., 2009. Nutritional and exercise-based interventions in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 28, 604–617.
- Piazza, O., Sirén, A.-L., Ehrenreich, H., 2004. Soccer, neurotrauma and amyotrophic lateral sclerosis: is there a connection? *Curr. Med. Res. Opin.* 20, 505–508.
- Piemonte and Valle d’Aosta Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis (PARALS), 2001. Incidence of ALS in Italy: evidence for a uniform frequency in Western countries. *Neurology* 56, 239–244.
- Pinto, A., de Carvalho, M., Evangelista, T., Lopes, A., Sales-Luís, L., 2003. Nocturnal pulse oximetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive ventilation in ALS patients. *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron Disord. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 4, 31–35.
- Plato, C.C., Garruto, R.M., Galasko, D., Craig, U.-K., Plato, M., Gamst, A., Torres, J.M., Wiederholt, W., 2003. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: changing incidence rates during the past 60 years. *Am. J. Epidemiol.* 157, 149–157.
- Pradat, P.-F., Attarian, S., Camdessanché, J.-P., Carluer, L., Cintas, P., Corcia, P., Echaniz-Laguna, A., Gonzalez-Bermejo, J., Guy, N., Nicolas, G., Perez, T., Soriani, M.-H., Vandenberghe, N., Verschueren, A., coordination des centres de prise en charge des patients atteints de SLA, 2010. [Research in amyotrophic lateral sclerosis: what is new in 2009?]. *Rev. Neurol. (Paris)* 166, 683–698.
- Preux, P.M., Couratier, P., Boutros-Toni, F., Salle, J.Y., Tabaraud, F., Bernet-Bernady, P., Vallat, J.M., Dumas, M., 1996. Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Age and clinical form at onset are independent risk factors. *Neuroepidemiology* 15, 153–160.
- Preux, P.M., Druet-Cabanac, M., Couratier, P., Debrock, C., Truong, T., Marcharia, W., Vallat, J.M., Dumas, M., Boutros-Toni, F., 2000. Estimation of the amyotrophic lateral sclerosis incidence by capture-recapture method in the Limousin region of France. *J. Clin. Epidemiol.* 53, 1025–1029.



- Preux, P.-M., Tiemagni, F., Fodzo, L., Kandem, P., Ngouafong, P., Ndonko, F., Macharia, W., Dongmo, L., Dumas, M., 2000. Antiepileptic therapies in the MIFI province in Cameroon. *Epilepsia* 41, 432–439.
- Pringle, C.E., Hudson, A.J., Munoz, D.G., Kiernan, J.A., Brown, W.F., Ebers, G.C., 1992. Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. *Brain J. Neurol.* 115 ( Pt 2), 495–520.
- Pugliatti, M., Parish, L.D., Cossu, P., Leoni, S., Ticca, A., Saggi, M.V., Ortu, E., Traccis, S., Borghero, G., Puddu, R., Chiò, A., Pirina, P., 2013. Amyotrophic lateral sclerosis in Sardinia, insular Italy, 1995-2009. *J. Neurol.* 260, 572–579.
- Pupillo, E., Messina, P., Giussani, G., Logroscino, G., Zoccolella, S., Chiò, A., Calvo, A., Corbo, M., Lunetta, C., Marin, B., Mitchell, D., Hardiman, O., Rooney, J., Stevic, Z., Bandettini di Poggio, M., Filosto, M., Cotelli, M.S., Perini, M., Riva, N., Tremolizzo, L., Vitelli, E., Damiani, D., Beghi, E., EURALS Consortium, 2014a. Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: a European population-based case-control study. *Ann. Neurol.* 75, 708–716.
- Pupillo, E., Messina, P., Logroscino, G., Beghi, E., the SLALOM Group, 2014b. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. *Ann. Neurol.* 75, 287–297.
- Qureshi, M.M., Hayden, D., Urbinelli, L., Ferrante, K., Newhall, K., Myers, D., Hilgenberg, S., Smart, R., Brown, R.H., Cudkovicz, M.E., 2006. Analysis of factors that modify susceptibility and rate of progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 7, 173–182.
- Rabkin, J.G., Albert, S.M., Rowland, L.P., Mitsumoto, H., 2009. How common is depression among ALS caregivers? A longitudinal study. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 10, 448–455.
- Radhakrishnan, K., Ashok, P.P., Sridharan, R., Mousa, M.E., 1986. Descriptive epidemiology of motor neuron disease in Benghazi, Libya. *Neuroepidemiology* 5, 47–54.
- Ravits, J.M., La Spada, A.R., 2009. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration. *Neurology* 73, 805–811.
- Ravits, J., Paul, P., Jorg, C., 2007. Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. *Neurology* 68, 1571–1575.
- Renton, A.E., Majounie, E., Waite, A., Simón-Sánchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J.R., Schymick, J.C., Laaksovirta, H., van Swieten, J.C., Myllykangas, L., Kalimo, H.,

- Paetau, A., Abramzon, Y., Remes, A.M., Kaganovich, A., Scholz, S.W., Duckworth, J., Ding, J., Harmer, D.W., Hernandez, D.G., Johnson, J.O., Mok, K., Ryten, M., Trabzuni, D., Guerreiro, R.J., Orrell, R.W., Neal, J., Murray, A., Pearson, J., Jansen, I.E., Sondervan, D., Seelaar, H., Blake, D., Young, K., Halliwell, N., Callister, J.B., Toulson, G., Richardson, A., Gerhard, A., Snowden, J., Mann, D., Neary, D., Nalls, M.A., Peuralinna, T., Jansson, L., Isoviita, V.-M., Kaivorinne, A.-L., Hölttä-Vuori, M., Ikonen, E., Sulkava, R., Benatar, M., Wu, J., Chiò, A., Restagno, G., Borghero, G., Sabatelli, M., ITALSGEN Consortium, Heckerman, D., Rogaeva, E., Zinman, L., Rothstein, J.D., Sendtner, M., Drepper, C., Eichler, E.E., Alkan, C., Abdullaev, Z., Pack, S.D., Dutra, A., Pak, E., Hardy, J., Singleton, A., Williams, N.M., Heutink, P., Pickering-Brown, S., Morris, H.R., Tienari, P.J., Traynor, B.J., 2011a. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 72, 257–268.
- Renton, A.E., Majounie, E., Waite, A., Simón-Sánchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J.R., Schymick, J.C., Laaksovirta, H., van Swieten, J.C., Myllykangas, L., Kalimo, H., Paetau, A., Abramzon, Y., Remes, A.M., Kaganovich, A., Scholz, S.W., Duckworth, J., Ding, J., Harmer, D.W., Hernandez, D.G., Johnson, J.O., Mok, K., Ryten, M., Trabzuni, D., Guerreiro, R.J., Orrell, R.W., Neal, J., Murray, A., Pearson, J., Jansen, I.E., Sondervan, D., Seelaar, H., Blake, D., Young, K., Halliwell, N., Callister, J.B., Toulson, G., Richardson, A., Gerhard, A., Snowden, J., Mann, D., Neary, D., Nalls, M.A., Peuralinna, T., Jansson, L., Isoviita, V.-M., Kaivorinne, A.-L., Hölttä-Vuori, M., Ikonen, E., Sulkava, R., Benatar, M., Wu, J., Chiò, A., Restagno, G., Borghero, G., Sabatelli, M., ITALSGEN Consortium, Heckerman, D., Rogaeva, E., Zinman, L., Rothstein, J.D., Sendtner, M., Drepper, C., Eichler, E.E., Alkan, C., Abdullaev, Z., Pack, S.D., Dutra, A., Pak, E., Hardy, J., Singleton, A., Williams, N.M., Heutink, P., Pickering-Brown, S., Morris, H.R., Tienari, P.J., Traynor, B.J., 2011b. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 72, 257–268.
- Ringholz, G.M., Greene, S.R., 2006. The relationship between amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 6, 387–392.
- Rodgers-Johnson, P., Garruto, R.M., Yanagihara, R., Chen, K.M., Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J., 1986. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam: a 30-year evaluation of clinical and neuropathologic trends. *Neurology* 36, 7–13.

- Roelofs-Iverson, R.A., Mulder, D.W., Elveback, L.R., Kurland, L.T., Molgaard, C.A., 1984. ALS and heavy metals: a pilot case-control study. *Neurology* 34, 393–395.
- Ropper, A., Samuels, M., Klein, J., 2014. *Adams and Victor's Principles of Neurology* 10th Edition, 10 edition. ed. McGraw-Hill Professional, New York.
- Rosati, G., Pinna, L., Granieri, E., Aiello, I., Tola, R., Agnetti, V., Pirisi, A., de Bastiani, P., 1977. Studies on epidemiological, clinical, and etiological aspects of ALS disease in Sardinia, Southern Italy. *Acta Neurol. Scand.* 55, 231–244.
- Rosen, D.R., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, D.A., Sapp, P., Hentati, A., Donaldson, D., Goto, J., O'Regan, J.P., Deng, H.X., 1993. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362, 59–62.
- Rothstein, J.D., 2009. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 65 Suppl 1, S3–9.
- Roubeau, V., Blasco, H., Maillot, F., Corcia, P., Praline, J., 2015. Nutritional assessment of amyotrophic lateral sclerosis in routine practice: value of weighing and bioelectrical impedance analysis. *Muscle Nerve* 51, 479–484.
- Rowland, L.P., Shneider, N.A., 2001. Amyotrophic lateral sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 344, 1688–1700.
- Rudnicki, S.A., Berry, J.D., Ingersoll, E., Archibald, D., Cudkowicz, M.E., Kerr, D.A., Dong, Y., 2013. Dexamipexole effects on functional decline and survival in subjects with amyotrophic lateral sclerosis in a Phase II study: subgroup analysis of demographic and clinical characteristics. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 14, 44–51.
- Rutherford, N.J., Heckman, M.G., DeJesus-Hernandez, M., Baker, M.C., Soto-Ortolaza, A.I., Rayaprolu, S., Stewart, H., Finger, E., Volkening, K., Seeley, W.W., Hatanpaa, K.J., Lomen-Hoerth, C., Kertesz, A., Bigio, E.H., Lippa, C., Knopman, D.S., Kretschmar, H.A., Neumann, M., Caselli, R.J., White III, C.L., Mackenzie, I.R., Petersen, R.C., Strong, M.J., Miller, B.L., Boeve, B.F., Uitti, R.J., Boylan, K.B., Wszolek, Z.K., Graff-Radford, N.R., Dickson, D.W., Ross, O.A., Rademakers, R., 2012. Length of normal alleles of C9ORF72 GGGGCC repeat do not influence disease phenotype. *Neurobiol. Aging* 33, 2950.e5–2950.e7.
- Rutherford, N.J., Zhang, Y.-J., Baker, M., Gass, J.M., Finch, N.A., Xu, Y.-F., Stewart, H., Kelley, B.J., Kuntz, K., Crook, R.J.P., Sreedharan, J., Vance, C., Sorenson, E., Lippa, C., Bigio, E.H., Geschwind, D.H., Knopman, D.S., Mitsumoto, H., Petersen, R.C., Cashman, N.R., Hutton, M., Shaw, C.E., Boylan, K.B., Boeve, B., Graff-Radford,

- N.R., Wszolek, Z.K., Caselli, R.J., Dickson, D.W., Mackenzie, I.R., Petrucelli, L., Rademakers, R., 2008. Novel mutations in TARDBP (TDP-43) in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS Genet.* 4, e1000193.
- Sabatelli, M., Eusebi, F., Al-Chalabi, A., Conte, A., Madia, F., Luigetti, M., Mancuso, I., Limatola, C., Trettel, F., Sobrero, F., Di Angelantonio, S., Grassi, F., Di Castro, A., Moriconi, C., Fucile, S., Lattante, S., Marangi, G., Murdolo, M., Orteschi, D., Del Grande, A., Tonali, P., Neri, G., Zollino, M., 2009. Rare missense variants of neuronal nicotinic acetylcholine receptor altering receptor function are associated with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Hum. Mol. Genet.* 18, 3997–4006.
- Sabatelli, M., Madia, F., Conte, A., Luigetti, M., Zollino, M., Mancuso, I., Lo Monaco, M., Lippi, G., Tonali, P., 2008. Natural history of young-adult amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 71, 876–881.
- Sabatelli, M., Moncada, A., Conte, A., Lattante, S., Marangi, G., Luigetti, M., Lucchini, M., Mirabella, M., Romano, A., Del Grande, A., Bisogni, G., Doronzio, P.N., Rossini, P.M., Zollino, M., 2013. Mutations in the 3' untranslated region of FUS causing FUS overexpression are associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Hum. Mol. Genet.* 22, 4748–4755.
- Sabatelli, M., Zollino, M., Luigetti, M., Grande, A.D., Lattante, S., Marangi, G., Monaco, M.L., Madia, F., Meleo, E., Bisogni, G., Conte, A., 2011. Uncovering amyotrophic lateral sclerosis phenotypes: clinical features and long-term follow-up of upper motor neuron-dominant ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 12, 278–282.
- Sadot, E., Carlier, L., Corcia, P., Delozier, Y., Levy, C., Viader, F., 2007. Breast cancer and motor neuron disease: clinical study of seven cases. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 8, 288–291.
- Salemi, G., Fierro, B., Arcara, A., Cassata, M., Castiglione, M.G., Savettieri, G., 1989. Amyotrophic lateral sclerosis in Palermo, Italy: an epidemiological study. *Ital. J. Neurol. Sci.* 10, 505–509.
- Savettieri, G., Salemi, G., Arcara, A., Cassata, M., Castiglione, M.G., Fierro, B., 1991. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 10, 242–245.
- Savitz, D.A., Checkoway, H., Loomis, D.P., 1998. Magnetic field exposure and neurodegenerative disease mortality among electric utility workers. *Epidemiol. Camb. Mass* 9, 398–404.

- Scarmeas, N., Shih, T., Stern, Y., Ottman, R., Rowland, L.P., 2002. Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. *Neurology* 59, 773–775.
- Schiffman, P.L., Belsh, J.M., 1993. Pulmonary function at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Rate of deterioration. *Chest* 103, 508–513.
- Schimke, N., Krampfl, K., Petri, S., Dengler, R., Bufler, J., 2002. [Cerebellar symptoms in motor neuron diseases. Special form of amyotrophic lateral sclerosis plus syndrome]. *Nervenarzt* 73, 751–753.
- Schmidt, E.P., Drachman, D.B., Wiener, C.M., Clawson, L., Kimball, R., Lechtzin, N., 2006. Pulmonary predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis: use in clinical trial design. *Muscle Nerve* 33, 127–132.
- Schreiber, H., Gaigalat, T., Wiedemuth-Catrinescu, U., Graf, M., Uttner, I., Mucche, R., Ludolph, A.C., 2005. Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal study in 52 patients. *J. Neurol.* 252, 772–781.
- Schrooten, M., Smetcoren, C., Robberecht, W., Van Damme, P., 2011. Benefit of the Awaji diagnostic algorithm for amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Ann. Neurol.* 70, 79–83.
- Schymick, J.C., Talbot, K., Traynor, B.J., 2007. Genetics of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Hum. Mol. Genet.* 16 Spec No. 2, R233–242.
- Scotton, W.J., Scott, K.M., Moore, D.H., Almedom, L., Wijesekera, L.C., Janssen, A., Nigro, C., Sakel, M., Leigh, P.N., Shaw, C., Al-Chalabi, A., 2012. Prognostic categories for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 13, 502–508.
- Seelen, M., van Doormaal, P.T.C., Visser, A.E., Huisman, M.H.B., Roozkrans, M.H.J., de Jong, S.W., van der Kooij, A.J., de Visser, M., Voermans, N.C., Veldink, J.H., van den Berg, L.H., 2014. Prior medical conditions and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 261, 1949–1956.
- Sejvar, J.J., Holman, R.C., Bresee, J.S., Kochanek, K.D., Schonberger, L.B., 2005. Amyotrophic lateral sclerosis mortality in the United States, 1979–2001. *Neuroepidemiology* 25, 144–152.
- Sekar, C.C., Deming, W.E., 1949. On a Method of Estimating Birth and Death Rates and the Extent of Registration. *J. Am. Stat. Assoc.* 44, 101–115.
- Seljeseth, Y.M., Vollset, S.E., Tysnes, O.B., 2000. Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway? *Neurology* 55, 1262–1266.

- Shimizu, T., Kawata, A., Kato, S., Hayashi, M., Takamoto, K., Hayashi, H., Hirai, S., Yamaguchi, S., Komori, T., Oda, M., 2000. Autonomic failure in ALS with a novel SOD1 gene mutation. *Neurology* 54, 1534–1537.
- Shoesmith, C.L., Findlater, K., Rowe, A., Strong, M.J., 2007. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78, 629–631.
- Sirdofsky, M.D., Hawley, R.J., Manz, H., 1991. Progressive motor neuron disease associated with electrical injury. *Muscle Nerve* 14, 977–980.
- Snyder, L.R., Cruz-Aguado, R., Sadilek, M., Galasko, D., Shaw, C.A., Montine, T.J., 2009a. Lack of cerebral BMAA in human cerebral cortex. *Neurology* 72, 1360–1361.
- Snyder, L.R., Cruz-Aguado, R., Sadilek, M., Galasko, D., Shaw, C.A., Montine, T.J., 2009b. Parkinson-dementia complex and development of a new stable isotope dilution assay for BMAA detection in tissue. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 240, 180–188.
- Snyder, L.R., Hoggard, J.C., Montine, T.J., Synovec, R.E., 2010. Development and application of a comprehensive two-dimensional gas chromatography with time-of-flight mass spectrometry method for the analysis of l- $\beta$ -methylamino-alanine in human tissue. *J. Chromatogr. A* 1217, 4639–4647.
- Snyder, L.R., Marler, T.E., 2011. Rethinking cycad metabolite research. *Commun. Integr. Biol.* 4, 86–88.
- Sood, K., Nag, D., Chandra, S.V., 1990. Role of aluminium in sporadic motor neuron disease. *Indian J. Med. Res.* 92, 9–12.
- Sorenson, E.J., Stalker, A.P., Kurland, L.T., Windebank, A.J., 2002. Amyotrophic lateral sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1925 to 1998. *Neurology* 59, 280–282.
- Soriani, M.-H., Desnuelle, C., 2009. [Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev. Neurol. (Paris)* 165, 627–640.
- Spataro, R., Ficano, L., Piccoli, F., La Bella, V., 2011. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: effect on survival. *J. Neurol. Sci.* 304, 44–48.
- Spencer, P.S., Nunn, P.B., Hugon, J., Ludolph, A.C., Ross, S.M., Roy, D.N., Robertson, R.C., 1987. Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science* 237, 517–522.
- Spencer, P.S., Palmer, V.S., Ludolph, A.C., 2005. On the decline and etiology of high-incidence motor system disease in West Papua (southwest New Guinea). *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 20 Suppl 12, S119–126.
- Sreedharan, J., Blair, I.P., Tripathi, V.B., Hu, X., Vance, C., Rogelj, B., Ackerley, S., Durnall, J.C., Williams, K.L., Buratti, E., Baralle, F., de Belleruche, J., Mitchell, J.D., Leigh,

- P.N., Al-Chalabi, A., Miller, C.C., Nicholson, G., Shaw, C.E., 2008. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 319, 1668–1672. doi:10.1126/science.1154584
- Stamler, N., Charatan, M., Cedarbaum, J.M., 1998. Prognostic indicators of survival in ALS. ALS CNTF Treatment Study Group. *Neurology* 50, 66–72.
- Strickland, D., Smith, S.A., Dolliff, G., Goldman, L., Roelofs, R.I., 1996. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational history. A pilot case-control study. *Arch. Neurol.* 53, 730–733.
- Strong, M.J., Grace, G.M., Freedman, M., Lomen-Hoerth, C., Woolley, S., Goldstein, L.H., Murphy, J., Shoesmith, C., Rosenfeld, J., Leigh, P.N., Bruijn, L., Ince, P., Figlewicz, D., 2009. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 10, 131–146.
- Strong, M.J., Grace, G.M., Orange, J.B., Leeper, H.A., Menon, R.S., Aere, C., 1999. A prospective study of cognitive impairment in ALS. *Neurology* 53, 1665–1670.
- Sutedja, N.A., Fischer, K., Veldink, J.H., van der Heijden, G.J.M.G., Kromhout, H., Heederik, D., Huisman, M.H.B., Wokke, J.J.H., van den Berg, L.H., 2009. What we truly know about occupation as a risk factor for ALS: a critical and systematic review. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 10, 295–301.
- Sutedja, N.A., van der Schouw, Y.T., Fischer, K., Sizoo, E.M., Huisman, M.H.B., Veldink, J.H., Van den Berg, L.H., 2011. Beneficial vascular risk profile is associated with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 638–642.
- Sutedja, N.A., Veldink, J.H., Fischer, K., Kromhout, H., Heederik, D., Huisman, M.H.B., Wokke, J.H.J., van den Berg, L.H., 2009. Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Amyotroph. Lateral Scler.* 10, 302–309.
- Sutedja, N.A., Veldink, J.H., Fischer, K., Kromhout, H., Wokke, J.H.J., Huisman, M.H.B., Heederik, D.J.J., Van den Berg, L.H., 2007. Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS. *Neurology* 69, 1508–1514.
- Swash, M., 2000. The skin in ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron Disord. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 1, 140–141.
- Talbot, K., 2011. Familial versus sporadic amyotrophic lateral sclerosis--a false dichotomy? *Brain J. Neurol.* 134, 3429–3431.

- Talbot, K., 2009a. Motor neuron disease: the bare essentials. *Pract. Neurol.* 9, 303–309.
- Talbot, K., 2009b. Another gene for ALS: mutations in sporadic cases and the rare variant hypothesis. *Neurology* 73, 1172–1173.
- Talbot, K., 2002. Motor neurone disease. *Postgrad. Med. J.* 78, 513–519.
- Tan, C.-F., Eguchi, H., Tagawa, A., Onodera, O., Iwasaki, T., Tsujino, A., Nishizawa, M., Kakita, A., Takahashi, H., 2007. TDP-43 immunoreactivity in neuronal inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis with or without SOD1 gene mutation. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 113, 535–542.
- Tartaglia, M.C., Rowe, A., Findlater, K., Orange, J.B., Grace, G., Strong, M.J., 2007. Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: examination of symptoms and signs at disease onset and during follow-up. *Arch. Neurol.* 64, 232–236.
- Tekle-Haimanot, R., Abebe, M., Gebre-Mariam, A., Forsgren, L., Heijbel, J., Holmgren, G., Ekstedt, J., 1990. Community-based study of neurological disorders in rural central Ethiopia. *Neuroepidemiology* 9, 263–277.
- Thijs, V., Peeters, E., Theys, P., Matthijs, G., Robberecht, W., 2000. Demographic characteristics and prognosis in a Flemish amyotrophic lateral sclerosis population. *Acta Neurol. Belg.* 100, 84–90.
- Ticozzi, N., Silani, V., LeClerc, A.L., Keagle, P., Gellera, C., Ratti, A., Taroni, F., Kwiatkowski, T.J., McKenna-Yasek, D.M., Sapp, P.C., Brown, R.H., Landers, J.E., 2009. Analysis of FUS gene mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis within an Italian cohort. *Neurology* 73, 1180–1185.
- Tomik, B., Adamek, D., Lechwacka, A., Orłowiejska-Gillert, M., Bała-Słodowska, M., Głodzik-Sobańska, L., Kusiak, M., Szczudlik, A., 2000a. ALS-Plus syndrome. A clinical and neuropathological case study. *Pol. J. Pathol. Off. J. Pol. Soc. Pathol.* 51, 191–196.
- Tomik, B., Nicotra, A., Ellis, C.M., Murphy, C., Rabe-Hesketh, S., Parton, M., Shaw, C.E., Leigh, P.N., 2000b. Phenotypic differences between African and white patients with motor neuron disease: a case-control study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 69, 251–253.
- Traxinger, K., Kelly, C., Johnson, B.A., Lyles, R.H., Glass, J.D., 2013. Prognosis and epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: Analysis of a clinic population, 1997–2011. *Neurol. Clin. Pract.* 3, 313–320.



- Traynor, B.J., Alexander, M., Corr, B., Frost, E., Hardiman, O., 2003. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis--a population-based study in Ireland, 1996-2000. *J. Neurol.* 250, 473–479.
- Traynor, B.J., Codd, M.B., Corr, B., Forde, C., Frost, E., Hardiman, O., 1999. Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997: a population-based study. *Neurology* 52, 504–509.
- Traynor, B.J., Codd, M.B., Corr, B., Forde, C., Frost, E., Hardiman, O.M., 2000. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch. Neurol.* 57, 1171–1176.
- Traynor, B.J., Nalls, M., Lai, S.-L., Gibbs, R.J., Schymick, J.C., Arepalli, S., Hernandez, D., van der Brug, M.P., Johnson, J.O., Dillman, A., Cookson, M., Moglia, C., Calvo, A., Restagno, G., Mora, G., Chiò, A., 2010. Kinesin-associated protein 3 (KIFAP3) has no effect on survival in a population-based cohort of ALS patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 12335–12338.
- Trojsi, F., Sagnelli, A., Vanacore, N., Piccirillo, G., Daniele, L., Izzo, F., Laiola, A., Costanzo, A.D., Savettieri, G., Monsurrò, M.R., Tedeschi, G., 2012. Clinical features and lifestyle of patients with amyotrophic lateral sclerosis in Campania: Brief overview of an Italian database. *Ann. Ist. Super. Sanita* 48, 287–291.
- Turner, M.R., 2013. Increased premorbid physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: born to run rather than run to death, or a seductive myth? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84, 947.
- Turner, M.R., Abisgold, J., Yeates, D.G.R., Talbot, K., Goldacre, M.J., 2010. Head and other physical trauma requiring hospitalisation is not a significant risk factor in the development of ALS. *J. Neurol. Sci.* 288, 45–48.
- Turner, M.R., Parton, M.J., Shaw, C.E., Leigh, P.N., Al-Chalabi, A., 2003. Prolonged survival in motor neuron disease: a descriptive study of the King's database 1990-2002. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 995–997.
- Tysnes, O.B., Vollset, S.E., Larsen, J.P., Aarli, J.A., 1994. Prognostic factors and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 13, 226–235.
- Uenal, H., Rosenbohm, A., Kufeldt, J., Weydt, P., Goder, K., Ludolph, A., Rothenbacher, D., Nagel, G., 2014. Incidence and Geographical Variation of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in Southern Germany – Completeness of the ALS Registry Swabia. *PLoS ONE* 9.

- Valenti, M., Pontieri, F.E., Conti, F., Altobelli, E., Manzoni, T., Frati, L., 2005. Amyotrophic lateral sclerosis and sports: A case-control study. *Eur. J. Neurol.* 12, 223–225.
- Vanacore, N., Binazzi, A., Bottazzi, M., Belli, S., 2006. Amyotrophic lateral sclerosis in an Italian professional soccer player. *Parkinsonism Relat. Disord.* 12, 327–329.
- Van Deerlin, V.M., Leverenz, J.B., Bekris, L.M., Bird, T.D., Yuan, W., Elman, L.B., Clay, D., Wood, E.M., Chen-Plotkin, A.S., Martinez-Lage, M., Steinbart, E., McCluskey, L., Grossman, M., Neumann, M., Wu, I.-L., Yang, W.-S., Kalb, R., Galasko, D.R., Montine, T.J., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M.-Y., Schellenberg, G.D., Yu, C.-E., 2008. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol.* 7, 409–416.
- Van Hoecke, A., Schoonaert, L., Lemmens, R., Timmers, M., Staats, K.A., Laird, A.S., Peeters, E., Philips, T., Goris, A., Dubois, B., Andersen, P.M., Al-Chalabi, A., Thijs, V., Turnley, A.M., van Vught, P.W., Veldink, J.H., Hardiman, O., Van Den Bosch, L., Gonzalez-Perez, P., Van Damme, P., Brown, R.H., van den Berg, L.H., Robberecht, W., 2012. EPHA4 is a disease modifier of amyotrophic lateral sclerosis in animal models and in humans. *Nat. Med.* 18, 1418–1422.
- Vatovec, S., Kovanda, A., Rogelj, B., 2014. Unconventional features of C9ORF72 expanded repeat in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiol. Aging* 35, 2421.e1–2421.e12.
- Vázquez, M.C., Ketzoian, C., Legnani, C., Rega, I., Sánchez, N., Perna, A., Penela, M., Aguirrezábal, X., Druet-Cabanac, M., Medici, M., 2008. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Uruguay: a population-based study. *Neuroepidemiology* 30, 105–111.
- Vega, A., Bell, E.A., 1967.  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -methylaminopropionic acid, a new amino acid from seeds of *Cycas circinalis*. *Phytochemistry* 6, 759–762.
- Veldink, J.H., Kalmijn, S., Groeneveld, G.J., Titulaer, M.J., Wokke, J.H.J., van den Berg, L.H., 2005. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology* 64, 241–245.
- Veldink, J.H., Kalmijn, S., Groeneveld, G.-J., Wunderink, W., Koster, A., de Vries, J.H.M., van der Luyt, J., Wokke, J.H.J., Van den Berg, L.H., 2007. Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78, 367–371.
- Verma, A., Bradley, W.G., 2001. Atypical motor neuron disease and related motor syndromes. *Semin. Neurol.* 21, 177–187.

- Vinceti, M., Guidetti, D., Bergomi, M., Caselgrandi, E., Vivoli, R., Olmi, M., Rinaldi, L., Rovesti, S., Solimè, F., 1997. Lead, cadmium, and selenium in the blood of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Ital. J. Neurol. Sci.* 18, 87–92.
- Vinceti, M., Guidetti, D., Pinotti, M., Rovesti, S., Merlin, M., Vescovi, L., Bergomi, M., Vivoli, G., 1996. Amyotrophic lateral sclerosis after long-term exposure to drinking water with high selenium content. *Epidemiol. Camb. Mass* 7, 529–532.
- Vinceti, M., Nacci, G., Rocchi, E., Cassinadri, T., Vivoli, R., Marchesi, C., Bergomi, M., 2000. Mortality in a population with long-term exposure to inorganic selenium via drinking water. *J. Clin. Epidemiol.* 53, 1062–1068.
- Visser, J., de Jong, J.M.B.V., de Visser, M., 2008. The history of progressive muscular atrophy: syndrome or disease? *Neurology* 70, 723–727.
- Visser J, van den Berg-Vos RM, Franssen H, et al, 2007. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. *Arch. Neurol.* 64, 522–528.
- Vucic, S., Kiernan, M.C., 2007a. Abnormalities in cortical and peripheral excitability in flail arm variant amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78, 849–852.
- Vucic, S., Kiernan, M.C., 2007b. Pathophysiologic insights into motor axonal function in Kennedy disease. *Neurology* 69, 1828–1835.
- Walker, M.P., Schlaberg, R., Hays, A.P., Bowser, R., Lipkin, W.I., 2001. Absence of echovirus sequences in brain and spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann. Neurol.* 49, 249–253.
- Wang, H., O'Reilly, É.J., Weisskopf, M.G., Logroscino, G., McCullough, M.L., Schatzkin, A., Kolonel, L.N., Ascherio, A., 2011. Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of data from 5 prospective cohort studies. *Am. J. Epidemiol.* 173, 595–602.
- Wegorzewska, I., Bell, S., Cairns, N.J., Miller, T.M., Baloh, R.H., 2009. TDP-43 mutant transgenic mice develop features of ALS and frontotemporal lobar degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 18809–18814.
- Weisskopf, M.G., McCullough, M.L., Calle, E.E., Thun, M.J., Cudkovicz, M., Ascherio, A., 2004. Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 160, 26–33.
- Weydt, P., Möller, T., 2005. The role of microglial cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 16, 1081–1090, xi.

- Wijesekera, L.C., Leigh, P.N., 2009. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 4, 3.
- Wijesekera, L.C., Mathers, S., Talman, P., Galtrey, C., Parkinson, M.H., Ganesalingam, J., Willey, E., Ampong, M.A., Ellis, C.M., Shaw, C.E., Al-Chalabi, A., Leigh, P.N., 2009. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* 72, 1087–1094.
- Wittie, M., Nelson, L.M., Usher, S., Ward, K., Benatar, M., 2013. Utility of capture-recapture methodology to assess completeness of amyotrophic lateral sclerosis case ascertainment. *Neuroepidemiology* 40, 133–141.
- Wolf, J., Wöhrle, J.C., Palm, F., Nix, W.A., Maschke, M., Safer, A., Becher, H., Grau, A.J., 2014. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Rhineland-Palatinate, Germany. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 15, 269–274.
- Woolley, S.C., York, M.K., Moore, D.H., Strutt, A.M., Murphy, J., Schulz, P.E., Katz, J.S., 2010. Detecting frontotemporal dysfunction in ALS: utility of the ALS Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS). *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* 11, 303–311.
- Woolsey, P.B.E., 2008. Cysteine, sulfite, and glutamate toxicity: a cause of ALS? *J. Altern. Complement. Med. N. Y.* N 14, 1159–1164.
- Yasui, M., Yase, Y., Ota, K., Garruto, R.M., 1991. Aluminum deposition in the central nervous system of patients with amyotrophic lateral sclerosis from the Kii Peninsula of Japan. *Neurotoxicology* 12, 615–620.
- Yokoseki, A., Shiga, A., Tan, C.-F., Tagawa, A., Kaneko, H., Koyama, A., Eguchi, H., Tsujino, A., Ikeuchi, T., Kakita, A., Okamoto, K., Nishizawa, M., Takahashi, H., Onodera, O., 2008. TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 63, 538–542.
- Yu, Y., Su, F.-C., Callaghan, B.C., Goutman, S.A., Batterman, S.A., Feldman, E.L., 2014. Environmental Risk Factors and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A Case-Control Study of ALS in Michigan. *PLoS ONE* 9.
- Zoccolella, S., Beghi, E., Palagano, G., Fraddosio, A., Guerra, V., Samarelli, V., Lepore, V., Simone, I.L., Lamberti, P., Serlenga, L., Logroscino, G., 2008. Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J. Neurol. Sci.* 268, 28–32.
- Zoccolella, S., Palagano, G., Fraddosio, A., Russo, I., Ferrannini, E., Serlenga, L., Maggio, F., Lamberti, S., Iliceto, G., 2002. ALS-plus: 5 cases of concomitant amyotrophic lateral

sclerosis and parkinsonism. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 23 Suppl 2, S123–124.



# Annexes

## Annexe 1. Productions scientifiques

### Publications :

- **Hamidou B**, Couratier P, Besançon C, Nicol M, Preux PM, Marin B. Epidemiological evidence that physical activity is not a risk factor for ALS. Eur J Epidemiol. 2014 Jul; 29(7):459-75.
- Marin B, **Hamidou B**, Couratier P, Nicol M, Delzor A, Raymondeau M, Druet-Cabanac M, Lautrette G, Boumediene F, Preux PM; French register of ALS in Limousin (FRALim). Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe - the French register of ALS in Limousin (FRALim register). Eur J Neurol. 2014 Oct; 21(10):1292-e79.
- **Bello HAMIDOU** (Msc), Benoit MARIN (MD, PhD), Marie NICOL (Msc), William CAMU (MD, Prof), Philippe CORCIA (MD, Prof), Marie-Christine ARNES-BES, Christine TRANCHANT (MD, Prof), Pierre CLAVELOU (MD, Prof), Didier HANNEQUIN, Maurice GIROUD (MD, Prof), Katell BEAUVAIS (MD), Jean-Christophe ANTOINE (MD, Prof), Alain DESTEE (MD, Prof), Fausto VIADER (MD, Prof), Pierre-Marie PREUX (MD, Prof), Philippe COURATIER (MD, Prof). Diagnosis delay and Airlie House diagnostic criteria at time of diagnosis are useful for planning ALS clinical trials. « **en préparation pour soumission à ALS journal** »

### Communications orales:

- **Hamidou B**, Marin B, Nicol M , Preux PM, Couratier, P. Phenotypes of French Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients at time of diagnosis: A multicentric study. Communication orale présentée aux Journées GEIST, Limoges, 4 septembre 2015. GEIST (Limoges). 2015; COM O8 session 2, P18.
- **Hamidou B**, Couratier P, Nicol M, Delzor A, Raymondeau M, Druet-Cabanac M, Lautrette G, Boumediene F, Preux PM, Marin B, au nom du Registre français des cas de SLA en Limousin (FRALim). Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe - the French register of ALS in Limousin

(FRALim register). Communication orale présentée à la conférence de la Société Canadienne d'Epidémiologie et de Statistique (CSEB-SCEB), à Toronto, 1-4 juin 2015-Hilton Meadwvale Hotel. 2015; COM-D4.1 : P 41.

- **Hamidou B**, Couratier P, Nicol M, Delzor A, Raymondeau M, Druet-Cabanac M, Lautrette G, Boumediene F, Preux PM, Marin B, au nom du Registre français des cas de SLA en Limousin (FRALim). Incidence de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) en Limousin (2000-2011) : résultats du premier registre français des cas de SLA (Registre Fralim). Communication orale présentée aux Journées Recherche Tours-Poitiers-Limoges, à Tours, 5 décembre 2014-Faculté de Médecine de Tours. 2014; COM-08 : P 16/197.
- Marin B, **Hamidou B**, Couratier P, Lautrette G, Nicol M, Preux PM. Sclérose Latérale Amyotrophique et Activité Physique et Sportive. Communication orale présentée aux Journées Neurologiques de Langue Française, Montpellier, 9-12 avril 2013. Rev Neurol (Paris). 2013; 169 : A1-A258.
- Marin B, Diagana M, **Hamidou B**, Gouider R, Faye Basse A, Balogou A, Houinato D, Couratier, P, Preux PM. Preliminary report of Tropals study, A survey of amyotrophic lateral sclerosis in Africa. Communication orale présentée au cours XXI World Congress of Neurology, Vienne 21-26 septembre 2013. Journal of the Neurological Sciences. 2013 ; 333(S1) : e476.

#### **Communications affichées :**

- **Hamidou B**, Couratier P, Nicol M, Delzor A, Raymondeau M, Druet-Cabanac M, Lautrette G, Boumediene F, Preux PM, Marin B, au nom du Registre français des cas de SLA en Limousin (FRALim). Incidence de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) en Limousin (2000-2011) : résultats du premier registre français des cas de SLA (Registre Fralim). Communication affichée présentée aux Journées Neurologiques de Langue Française, Marseille, 31 mars-03 avril 2015. Rev Neurol (Paris). 2015; 190 : A84-A88.
- **Hamidou B**, Couratier P, Lautrette G, Nicol M, Preux PM, Marin B. Epidemiological evidence that physical activity is not a risk factor for ALS. Communication affichée présentée aux Journées GEIST, Limoges, 5 septembre 2014. GEIST (Limoges). 2014; Posters Session 2, P12.



- **Hamidou B**, Marin B, Diagana M, Gouider R, Faye Basse A, Balogou A, Houinato D, Couratier, P, Preux PM. Preliminary report of Tropals study, A survey of amyotrophic lateral sclerosis in Africa. Communication affichée présentée aux Journées GEIST, Limoges, 5 septembre 2014. GEIST (Limoges). 2014; Posters Session 2, P11.
- **Hamidou B**, Marin B, Preux PM, Couratier P. Amyotrophic lateral sclerosis, physical activity and sport: A literature review. Communication affichée présentée au 24th International Symposium on ALS/MND 6 - 8 December 2013, Milan, Italie. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration Nov 2013; 14: 137–147.
- Marin B, Diagana M, **Hamidou B**, Gouider R, Basse Faye A, Balogou A, Houinato D, Boumédiène F, Couratier P, Preux PM. Preliminary report of African cases in the TROPALS Study - A survey of Amyotrophic Lateral Sclerosis in tropical areas. Communication affichée présentée au 24th International Symposium on ALS/MND 6 - 8 December 2013, Milan, Italie. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration Nov 2013; 14: 137–147.
- Marin B, Preux PM, Boumediene F, Nicol M, Leleu JP, Raymondeau M, **Hamidou B**, Lautrette G, Couratier P. Results from the first French ALS register: the Limousin ALS register. Communication affichée présentée au 24th International Symposium on ALS/MND 6 - 8 December.

**Autres :**

**Hamidou B**, Philippe Couratier, MD, Pierre Marie Preux, Benoit Marin, and groupe bibliographie de la coordination des centres SLA français. La pratique d'une activité sportive ou d'une activité physique intense est-elle un facteur de risque de la SLA ? <http://www.arsla-asso.com/sla-sclerose-laterale-amyotrophique-fr/actualites-sla-association-recherche-sla/recherche/recherche/article-benoit-marin-sport-et-sla.html>

## Annexe 2

### Critères nécessaires au diagnostic (Neary & al., 1998)

#### 5 critères principaux :

A. Début insidieux et évolution progressive

B. Troubles des conduites sociales et interpersonnelles

Perte des convenances sociales et comportements antisociaux

C. Troubles de l'autorégulation des conduites personnelles

Inertie et désinhibition (sexuelle, agressivité, impulsions...)

D. Émoussement affectif (contrôle des émotions)

Égocentrisme, perte de l'empathie et indifférence, émotions superficielles

E. Perte de l'« insight », désintérêt précoce

Anosognosie, difficulté d'introspection, faible niveau d'élaboration des plaintes

# Critères diagnostiques

Existence d'un témoin présent pendant la majorité du temps durant l'ictus et capable de rapporter des informations sur ce qu'il a vu.

Amnésie antérograde pendant l'ictus

Absence de troubles de la vigilance, de la personnalité et de troubles cognitifs autre que les troubles mnésiques (aphasie, apraxie...).

Absence de signes neurologiques associés.

Pas de crise épileptique.

Durée inférieure à 24h.

Exclusion des patients ayant des antécédents de traumatisme crânien récent ou d'épilepsie active (sous traitement régulier ou ayant présenté une crise dans les 2 ans).

*Hodges et Warlow 1990*

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Abréviations</b> .....                                   | <b>7</b>  |
| <b>I- Contexte</b> .....                                    | <b>8</b>  |
| <b>1- Introduction</b> .....                                | <b>8</b>  |
| <b>2- Caractéristiques cliniques et diagnostiques</b> ..... | <b>13</b> |
| 2.1- Caractéristiques cliniques .....                       | 15        |
| 2.1.1- Signes cliniques classiques de la SLA .....          | 15        |
| 2.1.2- Signes cliniques inhabituels de la SLA.....          | 18        |
| 2.2- Formes de débuts de la SLA (Formes cliniques) .....    | 20        |
| 2.2.1- Formes à début spinal .....                          | 20        |
| 2.2.2- Forme bulbaire .....                                 | 21        |
| 2.2.3- Formes pyramidales .....                             | 23        |
| 2.2.4- Arguments évolutifs.....                             | 24        |
| 2.3-Diagnostic .....  | 25        |
| 2.4- Diagnostic différentiel .....                          | 27        |
| <b>3- Phénotypes</b> .....                                  | <b>27</b> |
| <b>4- Pathogénèse</b> .....                                 | <b>32</b> |
| 4.1- SLA sporadiques .....                                  | 32        |
| 4.2- SLA familiales - Aspects génétiques .....              | 33        |
| <b>5- Traitement</b> .....                                  | <b>36</b> |
| 5.1- Traitement médicamenteux.....                          | 36        |
| 5.2- Traitement non-pharmacologique et symptomatique .....  | 37        |
| 5.2.1- Traitements symptomatiques .....                     | 37        |
| 5.2.2- Kinésithérapie .....                                 | 37        |
| 5.2.3- Ergothérapie .....                                   | 37        |
| 5.2.4- Ventilation non invasive (VNI) .....                 | 38        |
| 5.2.5- Orthophonie .....                                    | 39        |
| 6.2.7- Prise en charge nutritionnelle.....                  | 39        |
| 5.2.8- Prise en charge psychologique.....                   | 39        |
| 5.2.9- Prise en charge en soins palliatifs .....            | 40        |
| 5.3- Contexte Français.....                                 | 40        |
| <b>6- Épidémiologie</b> .....                               | <b>41</b> |
| 6.1- Prévalence .....                                       | 41        |
| 6.2- Incidence .....  | 41        |
| 6.2.1- Distribution au niveau mondial.....                  | 41        |
| 6.2.2- Cas particulier du Limousin.....                     | 42        |
| 6.2.3- Variabilité des données .....                        | 42        |

|   |    |
|---|----|
| 6.2.4- Sex ratio .....  | 43 |
| 6.2.5- Incidence âge spécifique .....   | 43 |
| 6.2.6- Cas particuliers : l'Île de Guam, péninsule de Kii et Nouvelle-Guinée.....               | 44 |
| 6.3- Registres.....   | 45 |
| 6.3.1 Fondements méthodologiques.....   | 45 |
| 6.3.2- Méthode d'évaluation de l'exhaustivité : capture-recapture.....                          | 47 |
| 6.3.2.1- Principe .....   | 47 |
| 6.3.2.2- Méthode .....  | 47 |
| Cas de deux sources de données .....  | 47 |
| Cas de trois sources et modélisation log-linéaire .....   | 48 |
| 6.5- Potentiels facteurs de risque de la SLA .....  | 50 |
| 6.5.1- Facteurs de risque environnementaux.....   | 51 |
| 6.5.1.1- Rôle toxique de la $\beta$ -methylaminoalanine (BMAA).....                             | 51 |
| 6.5.1.2- Métaux lourds .....  | 52 |
| 6.5.1.3- Insecticides et fertilisants.....  | 53 |
| 6.5.1.4- Exposition électrique .....  | 54 |
| 6.5.1.5- Exposition aux solvants .....  | 54 |
| 6.5.1.6- Infection virale.....  | 54 |
| 6.5.2- Modes de vie .....   | 55 |
| 6.5.2.1- Activité physique / sport .....  | 55 |
| 6.5.2.1.1- Activité physique comme facteur de risque.....                                       | 55 |
| 6.5.2.1.2- Activité physique comme facteur protecteur .....                                     | 56 |
| 6.5.2.2- Indice de masse corporelle et l'aptitude (forme) physique.....                         | 56 |
| 6.5.2.3- Traumatismes physiques .....   | 57 |
| 6.5.2.4- Tabagisme .....  | 57 |
| 6.5.2.5- Activité militaire .....   | 57 |
| 6.5.2.6- Habitudes alimentaires.....  | 58 |
| 6.5.3- Lipides sanguins et profil de risque vasculaire .....                                    | 59 |
| 6.5.4- Facteurs de risque génétiques .....  | 59 |
| 6.5.5- Cancer .....   | 60 |
| 6.6- Facteurs pronostiques de la SLA .....  | 60 |
| 6.6.1- Facteurs sociodémographiques .....   | 61 |
| 6.6.1.1- Âge de début .....   | 61 |
| 6.6.1.2- Sexe.....  | 62 |
| 6.6.1.3- Origine ancestrale .....   | 62 |
| 6.6.2- Facteurs cliniques.....  | 62 |
| 6.6.2.1- Formes bulbaires .....   | 62 |
| 6.6.2.2- Autres formes de la SLA.....   | 63 |
| 6.6.2.3- Délai de diagnostic (délai entre les 1 <sup>er</sup> symptômes et le diagnostic) ..... | 63 |
| 6.6.2.4- SLA familiale et sporadique .....  | 64 |
| 6.6.2.5- Stade de la maladie au diagnostic .....  | 64 |
| 6.6.2.6- Statut respiratoire .....  | 65 |
| 6.6.2.7- Score fonctionnel .....  | 66 |
| 6.6.2.8- Etat nutritionnel .....  | 66 |

|  |            |
|--|------------|
| 6.6.2.9- Facteurs psychosociaux .....  | 67         |
| 6.6.2.10- Interventions thérapeutiques .....   | 67         |
| 6.7- Taux de mortalité .....   | 67         |
| 6.8- Survie .....  | 68         |
| <b>II- Objectifs de la thèse .....</b>   | <b>69</b>  |
| <b>III- Travaux réalisés.....</b>  | <b>70</b>  |
| <b>Etude 1 : Épidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) en population générale - le registre français de la SLA en Limousin (registre FRALim) .....</b> | <b>70</b>  |
| Article 1: Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe - the French register of ALS in Limousin (FRALim) .....            | 73         |
| <b>Étude 2: Caractéristiques cliniques des patients atteints de SLA, diagnostiqués dans 11 centres SLA français en 2012 .....</b>                                      | <b>75</b>  |
| Article 2: Diagnosis delay and Airlie House diagnostic criteria at time of diagnosis, are useful for planning ALS clinical trials .....                                | 77         |
| <b>Etude 3: Evaluation du lien entre la sclérose latérale amyotrophique et l'activité physique / sport – une revue de littérature .....</b>                            | <b>79</b>  |
| Article 3: Epidemiological evidence that physical activity is not a risk factor for ALS..  | 81         |
| <b>IV- Discussion générale.....</b>  | <b>84</b>  |
| <b>Synthèses des principaux résultats : .....</b>  | <b>84</b>  |
| <b>IV.1 Exhaustivité et représentativité de nos échantillons d'étude.....</b>  | <b>85</b>  |
| IV.1.1 Etude d'incidence.....  | 86         |
| IV.1.2 Etude phénotypique.....   | 87         |
| <b>IV.2 Comparaison des caractéristiques des patients (entre études et par rapport à la littérature) .....</b>   | <b>88</b>  |
| <b>IV.3 Qualité des données analysées .....</b>  | <b>90</b>  |
| IV.3.1 Caractère rétrospectif des études.....  | 90         |
| IV.3.2 Des données standardisées et validées .....   | 91         |
| IV.3.3 Autorisations réglementaires.....   | 92         |
| <b>IV.4 Intérêt clinique des conclusions de l'étude phénotypique.....</b>  | <b>92</b>  |
| <b>IV.5 Relation entre la sclérose latérale amyotrophique et l'activité physique / sport .</b>   | <b>93</b>  |
| <b>Perspectives générales.....</b>   | <b>98</b>  |
| <b>Conclusion générale .....</b>   | <b>101</b> |
| <b>Bibliographie.....</b>  | <b>103</b> |
| <b>Annexes .....</b>   | <b>147</b> |
| <b>Annexe 1. Productions scientifiques .....</b>   | <b>147</b> |
| <b>Annexe 2 .....</b>  | <b>150</b> |
| <b>Table des matières.....</b>   | <b>151</b> |

|                                      |            |
|--------------------------------------|------------|
| <b>Table des illustrations .....</b> | <b>156</b> |
| <b>Table des tableaux.....</b>       | <b>157</b> |

## Table des illustrations

|  |    |
|--|----|
| Figure I: Présentation des neurones moteurs touchés dans la SLA.....   | 14 |
| Figure II : Niveaux d'implication du système nerveux central et périphérique.....  | 18 |
| Figure III: Sites préférentiels d'implication neuronale dans la SLA .....  | 22 |
| Figure IV : Niveaux de dégénérescence neuronale et implication des systèmes nerveux et musculaire .....  | 24 |
| Figure V: Schéma de la participation motoneurone dans différents phénotypes de la SLA....  | 30 |
| Figure VI: Localisation de l'île de Guam, la plus grande des îles Mariannes, Kii et Nouvelle guinée occidentale (Toutes sont indiquées par des points rouges sur la carte) ..... | 46 |
| Figure VII: Modèles de capture-recapture : deux-sources .....  | 48 |
| Figure VIII: Modèles de capture-recapture : Multiple-liste (dans ce cas trois sources) .....   | 49 |
| Figure IX: Les centres experts SLA français ayant participé à l'étude.....   | 88 |



## Table des tableaux

|   |    |
|---|----|
| Tableau I: Manifestations cliniques de la sclérose latérale amyotrophique.....  | 15 |
| Tableau II: Critères d'El Escorial et de Airlie House (El Escorial révisés).....  | 26 |
| Tableau III: Différents phénotypes de la SLA et leurs caractéristiques.....   | 29 |
| Tableau IV: Classification des troubles cognitifs et du comportement dans la SLA.....                                     | 31 |
| Tableau V: Génétique de la SLA .....  | 35 |
| Tableau VI: Quelques molécules testées au cours des essais thérapeutiques .....   | 36 |
| Tableau VII: Critères de mise en route d'une ventilation non invasive.....  | 39 |
| Tableau VIII: Principaux potentiels facteurs de risques pour la SLA.....  | 51 |
| Tableau IX: Principaux facteurs pronostiques de la SLA .....  | 61 |
| Tableau X : Comparaison de quelques caractéristiques des patients entre les deux études<br>(Incidence et phénotypes)..... | 89 |

## RÉSUMÉ

La sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie neuro-dégénérative rare. Il n'existe aucune donnée d'incidence française en population générale. Le profil phénotypique des patients français atteints de SLA, n'a pas été étudié. En outre, aucun facteur de risque confirmé n'existe pour cette pathologie bien que l'activité physique (AP) soit souvent rapportée comme possible facteur étiologique. Dans ce contexte, pour améliorer les connaissances dans ces domaines, nos travaux ont consisté en trois études : (1) une étude sur l'incidence de la SLA dans la région du Limousin sur la base de données issues du premier registre français de SLA, (2) une étude des phénotypes des patients issus de 11 centres SLA français et (3) une revue de littérature des études épidémiologiques originales sur le lien entre PA et SLA. Nos travaux ont mis en évidence une incidence brute et standardisée sur la population européenne de 2010, élevée : 3,19/100 000 personnes-année (P-A) et 2,58/100 000 P-A respectivement. Concernant les aspects phénotypiques, nos travaux ont identifié huit phénotypes de SLA : (1) bulbaire, (2) spinal cervical, (3) spinal lombaire (4) flail leg, (5) flail arm, (6) respiratoire, (7) SLA-DFT et (8) Tête tombante (« Dropped head »). Nous avons conclu notre revue de littérature que l'AP en elle-même n'est probablement pas un facteur de risque de SLA. Comme perspective, (i) nous espérons étendre le registre de la SLA à d'autres régions françaises. En outre (ii) il serait très important de confirmer nos travaux sur les phénotypes sur un échantillon plus représentative Enfin, (iii) concernant le lien entre AP et SLA, d'autres travaux de niveau de preuve élevé sont souhaitables pour asseoir le résultat synthétique que nous avons apporté.

**Mots clés:** Sclérose Latérale Amyotrophique, Epidémiologie, Incidence, Phénotype, Facteurs de risque, Activité physique, Pente ALSFRS-R.

## ABSTRACT

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a rare neurodegenerative disease. Currently in France, there is no population-based incidence data. The phenotypic profile of French patients with ALS, has not been studied. Lastly, no risk factors are confirmed for this pathology. In this context, to improve knowledge in these fields, our work consisted of three studies: (1) a study on the incidence of ALS in the Limousin region based on the database from the first French ALS register (2) a study of the phenotypes of patients from 11 French ALS centers and (3) a literature review of original epidemiological studies focusing on physical activity (PA) and ALS risk. Our work has highlighted a high crude and standardized incidence (on Europe population): 3.19 / 100 000 person-years (PY) and 2.58 / 100,000 PY respectively. Regarding phenotypic aspects, our work identified eight ALS phenotypes: (1) bulbar, (2) cervical spinal (3) lumbar spinal (4) flail leg, (5) flail arm, (6) respiratory, (7) ALS-FTD and (8) dropped head. We demonstrated that the PA itself is probably not a risk factor for ALS. As a first perspective we hope to expand the ALS Register to other French regions. In a second perspective, it would be very important to confirm our work on phenotypes on a larger and representative sample of ALS patients. Finally, regarding the relationship between PA and ALS, other work of high level of evidence are desirable to confirm the synthetic result we brought in this thesis work.

**Keywords:** Amyotrophic Lateral Sclerosis, Epidemiology, Incidence, Phenotype, Risk Factors, Physical Activity, ALSFRS-R slope.