

ANNEE 2017

N°

**Facteurs pronostiques de la sclérose latérale
amyotrophique à la première consultation dans un centre
tertiaire**

Expérience du centre SLA de Dijon de 2007 à 2016

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 03/10/2017

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Ahmed Aymard HUSSAMI

né le 14/02/1989 à Lyon

ANNEE 2017

N°

**Facteurs pronostiques de la sclérose latérale
amyotrophique à la première consultation dans
un centre tertiaire**

Expérience du centre SLA de Dijon de 2007 à 2016

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 03/10/2017

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Ahmed Aymard HUSSAMI

né le 14/02/1989 à Lyon

Année Universitaire 2017-2018
au 1^{er} Septembre 2017

Doyen :

M. Frédéric HUET

Assesseurs :

M. Marc MAYNADIE

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
(Mise en disponibilité du 12 juin 2017 au 11 juin 2018)			
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Denis	KRAUSÉ	Radiologie et imagerie médicale
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	BRENOT (Surnombre jusqu'au 31/08/2018)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Philippe	CAMUS (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Pneumologie
Mme	Monique	DUMAS-MARION (Surnombre jusqu'au 31/08/2018)	Pharmacologie fondamentale
M.	Maurice	GIROUD (Surnombre jusqu'au 21/08/2018)	Neurologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

Discipline Universitaire

Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Cardiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'U.F.R. des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Mr le Pr Maurice GIROUD

Membres :

M. le Pr Thibault MOREAU

M. le Pr Yannick BEJOT

Mme le Dr Agnès JACQUIN-PIQUES, directrice de thèse

Mme le Dr Martine LEMESLE-MARTIN

Mme le Dr Katell BEAUVAIS

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier les nombreuses personnes qui ont participé à ce travail :

Merci au Pr Maurice GIROUD d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

Merci au Pr Thibault MOREAU, au Pr Yannick BEJOT, au Dr Agnès JACQUIN-PIQUES, au Dr Martine LEMESLE-MARTIN et au Dr Katell BEAUVAIS d'avoir accepté d'être membres du jury.

Merci au Pr Yannick BEJOT pour ses réponses à mes questions en statistiques.

Merci au Dr Agnès JACQUIN-PIQUES d'avoir encadré ma thèse. J'ai apprécié sa disponibilité, sa pédagogie et son soutien.

Merci au Dr Katell BEAUVAIS pour sa participation à la réflexion et pour sa relecture.

Merci à Michelle FEVRIER pour son accueil au centre SLA, à Olivier MADEC pour son initiation à la base de données, à Jérôme DURIER pour son aide lors des statistiques.

Merci à Lilia de m'avoir confié ce travail qu'elle avait commencé. Je la remercie également pour ses précieux conseils et son soutien.

Merci à Mehdi pour sa relecture et ses encouragements.

Merci à Alice pour sa présence à mes côtés pendant ce travail, son aide à la mise en page et ses nombreuses relectures.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

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

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	10
1. INTRODUCTION	11
1.1. PREMIERE DESCRIPTION	11
1.2. EPIDEMIOLOGIE	11
1.3. PHYSIOPATHOLOGIE.....	11
1.4. CLINIQUE.....	12
1.5. DIAGNOSTIC POSITIF DE LA MALADIE.	13
1.6. EXAMENS PARACLINIQUES.....	13
1.7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	13
1.8. PRONOSTIC DE LA MALADIE.....	14
2. OBJECTIF DE L'ETUDE.....	15
3. MATERIEL ET METHODES.....	15
3.1. TYPE D'ETUDE.....	15
3.2. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION.....	15
3.3. CRITERE DE JUGEMENT.....	15
3.4. DONNEES RECUEILLIES	16
3.5. ANALYSES STATISTIQUES	17
4. RESULTATS	18
4.1. PATIENTS INCLUS	18
4.2. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS SLA LORS DE LA PREMIERE CONSULTATION.....	18
4.3. FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE DES PATIENTS SLA LORS DE LA PREMIERE CONSULTATION	20
4.4. FACTEURS PRONOSTIQUES ENMG DE SURVIE DES PATIENTS SLA LORS DE LA PREMIERE CONSULTATION	26
5. DISCUSSION.....	27
5.1. SYNTHESE DES RESULTATS	27
5.2. COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE.	27
5.3. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	36
6. CONCLUSIONS	38
BIBLIOGRAPHIE.....	39
ANNEXE 1 : SCORE ALSFRS	45
ANNEXE 2 : SCORE NORRIS	47

LISTE DES ABBREVIATIONS

ALSFRS : Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale

ATCD : Antécédents

BREF : Batterie Rapide d'EfficiencE Frontale

CVF : Capacité Vitale Fonctionnelle

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DFT : Démence Fronto-Temporale

ENMG : Electroneuromyographie

HAS : Haute Autorité de Santé

HHV6 : Human Herpes Virus de type 6

HHV8 : Human Herpes Virus de type 8

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HTLV : Human T-Lymphotropic Virus

IMC : Indice de Masse Corporelle

IN : Indice Neurophysiologique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide Céphalo-rachidien

MMSE : Mini Mental State Examination

MI : Membres Inférieurs

MRC : Medical Research Council

MUNE : Motor Unit Number Estimation

MUNIX : Motor Unit Number Index

MS : Membres Supérieurs

NFP : Neurofilament Proteins

RCP : Réflexe Cutané Plantaire

SAOSSLA : Sclérose Latérale Amyotrophique

SLP : Sclérose Latérale Primitive

PEM : Potentiels Evoqués Moteurs

PUM : Potentiel d'unité motrice

VNI : Ventilation Non Invasive

1. Introduction

1.1. Première description

J-M Charcot a décrit la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) pour la première fois en 1874. Grâce à des études anatomo-pathologiques, il a fait le lien entre l'amyotrophie progressive et l'atrophie des cordons antérieurs.

1.2. Epidémiologie

La SLA est une maladie dégénérative des premiers et deuxièmes motoneurones. Elle survient chez l'adulte, avec un âge moyen de début autour de 65 ans, un peu plus souvent chez l'homme que la femme avec un sex-ratio de 1,5/1 (1,2). L'incidence de la maladie est de 0,4 à 2,6/100 000 habitants par an selon les études (1–3).

Les facteurs de risque avérés sont l'âge, le sexe masculin et les antécédents familiaux de SLA. Des études observationnelles rétrospectives ont également montré des associations possibles avec des facteurs environnementaux : travail physique ou sportif intense, traumatismes crâniens répétés, profession militaire, agricole, exposition aux champs magnétiques, aux électrocutions, exposition à la bêta-méthyl-amino-L-alanine contenue dans les céréales et la chair des chauves-souris de l'île de Guam, exposition aux métaux tels que le plomb, le manganèse, le sélénium, exposition à des virus HIV, HHV6, HHV8, HTLV1, tabagisme. Un régime riche en antioxydants serait en revanche protecteur (4).

1.3. Physiopathologie

Une activation excessive des récepteurs glutamatergiques, des anomalies structurelles des mitochondries, une dysfonction de pompes Na⁺/K⁺ ATPase, des anomalies du transport axonal, des mécanismes d'autophagie sont autant de mécanismes proposés pour expliquer la dégénérescence motoneuronale. La microglie et les astrocytes pourraient être impliqués dans ces mécanismes (5).

Par ailleurs des dépôts de protéines majoritairement composés de la protéine TDP 43 ont été retrouvés dans le cytoplasme des motoneurones dans la majorité des patients atteints de SLA. Il s'y associait une mutation du gène TDP 43 dans 3% des formes familiales et 1.5% des

formes sporadiques. D'autres protéines comme la cystatine C et la transferrine (corps de Bunina), les protéines SOD1 et FUS étaient retrouvées dans des agrégats cytoplasmiques de patients atteints de SLA. Ces agrégats pourraient être à l'origine de la dégénérescence motoneuronale avec une diffusion de la maladie de type prion like (5).

1.4. Clinique

La Sclérose Latérale Amyotrophique se manifeste classiquement par un déficit moteur spinal et bulbaire central et périphérique d'installation progressive. L'atteinte du deuxième motoneurone se manifeste par un déficit moteur, une amyotrophie, des crampes, des fasciculations et une hypotonie. Au niveau bulbaire, elle est caractérisée par une dysarthrie, des troubles de déglutition, une amyotrophie linguale avec fasciculations, un voile flasque et aréactif, une stase salivaire. L'atteinte du premier motoneurone se manifeste par une hyper-réflexie, ou une conservation du réflexe ostéotendineux dans un territoire amyotrophié, une hypertonie spastique, des signes pseudobulbaires (pleurs et rires spasmodiques, trouble de la phonation et déglutition, exagération des réflexes massétéris et nauséux, dissociation automatico-volontaire du voile du palais). Par ailleurs, il n'y a pas d'atteinte sensitive.

Il existe une hétérogénéité de présentations cliniques :

La sclérose latérale progressive est définie par une atteinte centrale isolée pendant quatre ans, alors que la sclérose latérale amyotrophique avec atteinte centrale prédominante admet dans sa définition des anomalies électroneuromyographique (ENMG) discrètes (6,7).

La paralysie musculaire progressive est définie par une atteinte périphérique isolée (8).

La maladie peut également être focalisée à une région anatomique. Les formes « flail limb » sont restreintes aux membres inférieurs pendant au moins un an. Les formes « flail arm » ou « man in the barrel » sont focalisées aux membres supérieurs avec un début proximal (9).

L'atteinte peut également rester focalisée au premier motoneurone bulbaire.

Les troubles cognitifs de type syndrome dysexécutif, troubles du comportement, diminution de la fluence verbale seraient présents chez près de la moitié des patients. Inversement des patients atteints de démence fronto-temporale (DFT) développent des signes d'atteinte du premier motoneurone dans 30% des cas (10).

Rarement, la SLA peut commencer par une détresse respiratoire aiguë favorisée par une pneumopathie. Celle-ci peut s'expliquer par un déficit de la ceinture abdominale ou un déficit des muscles respiratoires thoraciques.

La progression de la maladie dans les formes spinales de SLA se fait principalement de proche en proche en se bilatéralisant ou en atteignant un territoire adjacent unilatéralement (11).

1.5. Diagnostic positif de la maladie.

Le diagnostic de la maladie repose sur la mise en évidence d'une atteinte des premiers et deuxièmes motoneurons dans plusieurs territoires et l'exclusion des diagnostics différentiels. Les critères d'El Escorial de 1994 (12) distinguent des groupes de niveau de certitude diagnostique de la maladie en fonction du nombre de territoires avec une atteinte centrale et périphérique clinique (SLA certaine, probable, possible, suspectée). Les révisions successives ont eu pour but d'augmenter la sensibilité en prenant en compte les signes de dénervation active et chronique dans un territoire en électroneuromyographie (ENMG) comme atteinte périphérique (critères d'El Escorial révisés), puis les fasciculations et la dénervation chronique en ENMG comme atteinte d'un territoire périphérique (critères d'Awaji) (13,14). Ces critères sont avant tout conçus pour les essais thérapeutiques et peu utiles en pratique clinique.

1.6. Examens paracliniques

Les examens complémentaires ont pour but de rechercher les signes d'atteinte des premiers et deuxièmes motoneurons par ENMG et potentiels évoqués moteurs (PEM) et d'éliminer les diagnostics différentiels (IRM cérébrale et médullaire, ENMG, biologie). Il n'existe pas actuellement d'examen permettant de diagnostiquer spécifiquement la SLA. Dans le cadre de la recherche, la concentration élevée de la chaîne lourde du neurofilament phosphorylé (NFP : Neurofilament proteins) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) a montré une sensibilité de 90,7% et une spécificité de 88% pour le diagnostic de SLA. De plus sa concentration serait corrélée à l'étendue de la maladie (15).

1.7. Diagnostic différentiel

Les autres maladies motoneuronales (amyotrophie spinale infantile d'apparition tardive, maladie de Kennedy, poliomyélite, déficit en hexosaminidase A), les neuropathies (neuropathie motrice multifocale, polyradiculoneuropathie), les pathologies de la jonction neuromusculaire

(myasthénie, syndrome de Lambert Eaton), les myopathies (myosites à inclusion en particulier), les atteintes médullaires et encéphaliques (cervicarthrose, syringomyélie, maladie d'Hirayama, tabès dorsal, HIV, HTLV1, maladie de Lyme, paraplégie spastique héréditaire) et les causes métaboliques (intoxication aux métaux lourds, hyperparathyroïdie) doivent être éliminées avant de porter le diagnostic de SLA. Les amyotrophies spinales comme l'amyotrophie spinale infantile d'apparition tardive ou la maladie de Kennedy ont un début plus précoce que la sclérose latérale amyotrophique (16). Elles n'atteignent pas le premier motoneurone. Elles sont d'évolution lente. Une neuropathie sensitive est souvent retrouvée bien que parfois paucisymptomatique chez les patients atteints d'une maladie de Kennedy (17,18).

1.8. Pronostic de la maladie

La maladie évolue vers le décès. La médiane de survie varie de 20 à 48 mois en fonction des études (19). Le décès survient par insuffisance respiratoire, pneumopathie, fausses routes, embolie pulmonaire, cause cardiaque ou suicide (20).

Dans une revue de la littérature de 2016 (21), les facteurs de mauvais pronostic de survie étaient : l'âge élevé, le début bulbaire, un délai diagnostique court, un score fonctionnel ALSFRS (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale) bas, une évolutivité clinique élevée mesurée par le score ALSFRS ou électrophysiologique par la technique MUNE (Motor Unit Number Estimation), la présence de troubles cognitifs, un IMC inférieur à 18,5 ou une perte de poids de plus de 5% du poids habituel et une capacité vitale fonctionnelle (CVF) diminuée.

Les facteurs de meilleur pronostic de survie étaient le statut marié, le diagnostic de sclérose latérale primitive et le traitement par riluzole (augmentation de la survie de 2 à 3 mois).

Dans cette même revue de littérature, la Ventilation Non Invasive (VNI) améliorait le pronostic vital. Les études sur l'effet de la gastrostomie étaient, quant à elles, contradictoires.

Peu d'études ont porté sur l'apport pronostique de l'ENMG.

2. Objectif de l'étude

Notre objectif était de décrire la population de patients consultant pour la première fois au centre SLA de Dijon pour une suspicion de motoneuropathie et d'étudier les facteurs pronostiques de survie lors de cette première consultation.

3. Matériel et Méthodes

3.1. Type d'étude

Nous avons mené une étude rétrospective de survie à partir de la base de données nationale Cleanweb du centre SLA au CHU de Dijon. Celle-ci recense les données épidémiologiques, cliniques, respiratoires et de survie des patients. Nous avons inclus les patients ayant consulté au centre SLA de Dijon entre le premier janvier 2007 et le premier décembre 2016. La base de données était remplie par les médecins neurologues ayant une expertise dans la sclérose latérale amyotrophique, aidés de l'infirmière coordinatrice dédiée au centre SLA et d'un technicien d'études cliniques.

3.2. Critères d'inclusion et de non inclusion

Etaient inclus tous les patients ayant consulté au centre SLA du CHU de Dijon et ayant eu un diagnostic de SLA suspectée, possible, probable, probable avec examens complémentaires ou certaine selon le score El Escorial révisé, à la première consultation et dont le diagnostic était confirmé par l'évolution clinique. Les patients ayant un diagnostic de Sclérose Latérale Primitive (SLP) ou SLA DFT ont également été inclus.

3.3. Critère de jugement :

Le critère de jugement était la survie globale sans trachéotomie. Elle correspondait au temps entre le début des symptômes et le décès ou la ventilation invasive. La survie prise en compte pour l'évaluation des facteurs de risque correspondait au temps entre la première consultation au centre SLA et le décès ou la ventilation invasive. La date de décès des patients perdus de vue a été systématiquement recherchée (appel du médecin traitant, publication dans

le journal, revue nécrologique). Les patients dont la date de décès n'a pas été retrouvée ont été considérés comme perdus de vue à partir du dernier passage au CHU. Les données de survie des patients étaient censurées à la date de dernière consultation s'ils étaient toujours vivants au cours de l'étude ou perdus de vue.

3.4. Données recueillies

Les données concernant l'âge, les antécédents personnels et familiaux, les signes cliniques neurologiques, les scores de handicap ALSFRS et Norris, la capacité vitale fonctionnelle respiratoire en orthostatisme et couché, la gazométrie, le traitement par riluzole, la mise en place d'une gastrostomie, l'instauration d'une ventilation non invasive ou invasive étaient collectées. Le score ALSFRS est une échelle de handicap simple à utiliser, basée sur des questions concernant le degré de handicap pour des activités courantes impactées par la maladie (Annexe 1). Le score maximal est de 48, si toutes les activités sont jugées possibles par le patient. Le score Norris est un questionnaire qui porte uniquement sur les symptômes de la sphère bulbaire. En l'absence de symptômes bulbaires, le score total est de 39 (Annexe 2). L'évolutivité aux scores ALSFRS et Norris à la première consultation étaient évaluée par les formules :

$$\text{Delta ALSFRS} = (48 - \text{score ALSFRS}) / \text{Temps entre début des symptômes et première consultation au centre SLA en mois}$$

$$\text{Delta Norris} = (39 - \text{score Norris}) / \text{Temps entre début des symptômes et première consultation au centre SLA en mois}$$

Un groupe avec une évolutivité basse de la maladie était défini par un seuil d'évolutivité au score ALSFRS inférieur à 0.4. Le seuil a été choisi après analyse visuelle des courbes de survie en fonction des quartiles d'évolutivité croissante du score ALSFRS. Le groupe correspondant au premier quartile se différenciait des trois autres groupes (Figure 4).

Les dates de premiers symptômes, première consultation, évaluation respiratoire, gastrostomie, ventilation, décès ou dernière consultation au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) étaient collectées.

Nous avons également recherché les comptes-rendus ENMG des patients qui avaient bénéficié de cet examen au CHU. Étaient étudiées les amplitudes motrices, la présence de signes de dénervation active (fibrillations et potentiels lents), la présence de décharge répétitive

complexe, la présence de signes de dénervation chronique/réinnervation [recrutement de potentiels d'unité motrice (PUM) à fréquence rapide, élargissement de la durée des PUM, PUM polyphasiques, grands potentiels ou potentiels géants, diminution de la richesse du tracé], la présence de fasciculations et le nombre de territoires atteints. Ces anomalies étaient recherchées dans les territoires bulbaire, cervical, thoracique et lombaire. Une dénervation active était retenue en présence de fibrillations et/ou potentiels lents spontanés. Une dénervation chronique était retenue en présence d'un recrutement de PUM à fréquence rapide associé à une diminution de la richesse du tracé.

3.5. Analyses statistiques

- Analyses descriptives : les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyennes et écart-types.

- Comparaison des caractéristiques de la population : les caractéristiques des groupes évolutivité faible et évolutivité élevée au score ALSFRS ont été comparées avec le test t de Student, en ce qui concerne les variables quantitatives et avec le test du Chi-2 pour les variables qualitatives.

- Analyses de survie : Les courbes de survie ont été effectuées par la méthode de Kaplan-Meier. Elles étaient comparées par le test du log rank. Nous avons étudié les facteurs pronostiques de survie à partir de la première consultation SLA par modèle de Cox en analyses bivariées puis multivariées. Les facteurs pronostiques ayant un $p < 0,15$ en bivarié étaient pris en compte dans le modèle multivarié. Une association significative entre les variables était recherchée par le test de Spearman. L'association entre les variables pronostiques était modélisée par une analyse en composantes principales.

Nous avons utilisé le logiciel STATA ® version 10.0 pour les analyses statistiques. Le risque alpha était de 5%. L'analyse en composantes principales était effectuée avec le logiciel XLSTAT.

4. Résultats

4.1. Patients inclus

Un total de 261 patients a été inclus avec un diagnostic de SLA certaine, probable, probable avec examens complémentaires, possible, suspectée, SLA DFT ou SLP entre 2007 et 2016. Pendant la période étudiée, 49 patients étaient vivants, 189 patients étaient décédés et 23 patients étaient perdus de vue.

4.2. Caractéristiques des patients SLA lors de la première consultation au centre SLA

L'âge de début de la maladie s'étendait de 26 à 90 ans avec une moyenne de $63,7 \pm 11,7$ ans. Les autres caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 1.

Les patients consultaient au centre SLA en moyenne $16,3 \pm 19,4$ mois après le début des symptômes. Il existait une différence significative de délai de consultation au centre SLA entre les groupes bulbaire et spinal : 12,1 mois IC 95% (7.3 – 16.8) dans le groupe bulbaire et 18.2 mois IC 95% (15.3- 21.2) dans le groupe spinal $p = 0.027$.

La survie depuis le début des symptômes était en moyenne de $35,1 \pm 31,1$ mois et 50% des patients étaient décédés au bout de 27 mois. 10% des patients vivaient plus de 5 ans après le début des symptômes.

Dans le groupe de patients caractérisé par une évolutivité lente au score ALSFRS (score d'évolutivité < 0.4) à la première consultation, la survie globale était de 63,6 mois IC 95% (48,1-79,1) contre 27,8 mois IC 95% (24,0-31,4) dans le groupe avec une évolutivité élevée au score ALSFRS ($p < 0.001$). Les principales caractéristiques de ces deux groupes sont résumées dans le tableau 2.

97% des patients étaient traités par riluzole.

50 % des patients étaient traités par VNI au cours du suivi. Les patients avec un début bulbaire ou spinal étaient indifféremment traités par VNI ($p = 0,20$).

34% des patients avaient une gastrostomie dans l'évolution de la maladie : 47 % des patients avec un début bulbaire et 30% des patients avec un début spinal, cette différence étant significative ($p = 0.01$).

Tableau 1 : Caractéristiques de la cohorte de 261 patients lors de la 1^{ère} consultation au centre SLA

Caractéristiques	Effectif (%) (n=261)	Moyenne ± ET
Age, années		63,7 ± 11,7
Sexe		
Masculin	154 (59)	
Tabagisme actif	86 (56,6)	
Activité physique	121 (58,7)	
ATCD familial de SLA	22 (12,7)	
Territoire de début		
Bulbaire	70 (28,7)	
Membre supérieur	80 (32,8)	
Respiratoire	6 (2,5)	
Membre inférieur	88 (36)	
Critères d'El Escorial		
SLA certaine	109 (51,9)	
SLA probable	49 (23,3)	
SLA probable avec examens complémentaires	12 (5,7)	
SLA possible et suspect	27 (12,9)	
SLA DFT	11 (5,2)	
SLP	2 (0,95)	
Score ALSFRS		37,1 ± 7,7
Score Norris		29,7 ± 10,7
IMC		23,9 ± 6,2
Perte de poids, kg		5,9 ± 7,1
Capacité vitale fonctionnelle, % théorique		82,8 ± 25,6
PaO2 moyenne, mmHg		79,5 ± 13,2
PaCO2 moyenne, mmHg		37,5 ± 4,8

ATCD = antécédents ; SLA = Sclérose Latérale Amyotrophique ; DFT = Démence Fronto-Temporale ; ALSFRS = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale ; IMC = Indice de Masse Corporelle.

Tableau 2 : Comparaison des principales caractéristiques des patients en fonction de l'évolutivité au score ALSFRS avec les tests *t* de Student et *Chi-2*

Caractéristiques	Evolutivité ALSFRS faible (n=51)	Evolutivité ALSFRS élevée (n=146)	p
Age, années	59,9 +1,7	64,5+1	0,019
Sexe, n (%)			
Masculin	36 (70,6)	80 (54,7)	0,048
Début bulbaire, n (%)	8 (16,3)	45 (32,8)	0,027
ATCD familiaux, n (%)	6 (20)	10 (9,8)	0,133
Activité physique, n (%)	32 (66,6)	67 (57,7)	0,289

ATCD = antécédents

4.3. Facteurs pronostiques de survie des patients SLA lors de la première consultation au centre SLA

En analyse bivariée, les facteurs de mauvais pronostic de survie des patients lors d'une première consultation au centre SLA étaient : l'âge élevé, le début bulbaire, le score ALSFRS bas et son évolutivité élevée, le score Norris bas et son évolutivité élevée, la perte de poids et la capacité vitale fonctionnelle diminuée (Tableau 3).

Il n'existait pas d'association significative entre les variables pronostiques d'après le test de Spearman. Néanmoins, l'analyse en composantes principales individualisait trois clusters de variables pronostiques :

- Cluster 1 : Perte de poids, PaCO₂, capacité vitale fonctionnelle
- Cluster 2 : Evolutivité score ALSFRS, évolutivité score Norris, territoire de début bulbaire
- Cluster 3 : Age de début

Ces 3 clusters avaient une direction opposée à la survie. Le délai de consultation avait une direction opposée à l'évolutivité au score ALSFRS (Figure 1).

Après ajustement sur l'âge, le début bulbaire n'était plus un facteur pronostique de survie à la première consultation au centre SLA. Il n'a donc pas été pris en compte dans le modèle multivarié. Quand on considérait la survie à partir du début des symptômes, le début bulbaire était un facteur de mauvais pronostic indépendant de l'âge [HR 1.47 IC 95% (1,06 – 2,03) p = 0,019].

Après ajustement sur le score Norris, le score ALSFRS n'était plus un facteur pronostique de survie et n'a pas été inclus dans le modèle multivarié.

En analyse multivariée, l'âge élevé, l'évolutivité importante au score Norris et la capacité vitale fonctionnelle initiale diminuée étaient des facteurs de mauvais pronostic (Tableau 4). La survie des patients SLA en fonction des principaux facteurs pronostiques de survie, est représentée sur les figures 2 à 6.

Tableau 3 : Facteurs pronostiques de survie des patients lors de la 1^{ère} consultation au centre SLA en analyse bivariée (n=261)

Variables	HR	IC 95%	p
Age de début des symptômes	1,03	1,01 - 1,04	<0,001
Sexe (masculin)	1,20	0,89 - 1,63	0,224
ATCD familial de SLA	1,15	0,71 - 1,87	0,546
Activité physique	1,02	0,74 - 1,42	0,868
Tabagisme	0,78	0,53 - 1,13	0,201
Délai de consultation	0,99	0,99 - 1,00	0,175
Territoire début des symptômes (bulbaire)	1,36	0,98 - 1,87	0,058
Début symétrique membres inférieurs	0,90	0,50 - 1,61	0,735
Début pyramidal	0,82	0,82 - 1,60	0,327
ALSFRS	0,96	0,94 - 0,98	0,003
Evolutivité Score ALSFRS (élevée/faible)	1,89	1,28 - 2,91	0,002
Score Norris	0,97	0,95 - 0,98	<0,001
Evolutivité Score Norris (élevée/faible)	1,96	1,40 - 2,76	<0,001
Perte de poids	1,06	1,04 - 1,09	<0,001
IMC	0,98	0,96 - 1,01	0,392
Capacité vitale fonctionnelle	0,97	0,96 - 0,98	<0,001
PaO ₂	0,99	0,97 - 1,00	0,303
PaCO ₂	1,02	0,99 - 1,05	0,168
Gastrostomie	1,14	0,83 - 1,55	0,405
VNI	1,04	0,76- 1,44	0,765

HR = Hazard Ratio ; IC = Intervalle de Confiance ; ATCD = antécédents ; SLA = Sclérose Latérale Amyotrophique ; ALSFRS = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale ; IMC = Indice de Masse Corporelle ; VNI = Ventilation Non Invasive

Figure 1 : Diagramme représentant l'analyse en composantes principales des variables cliniques pronostiques

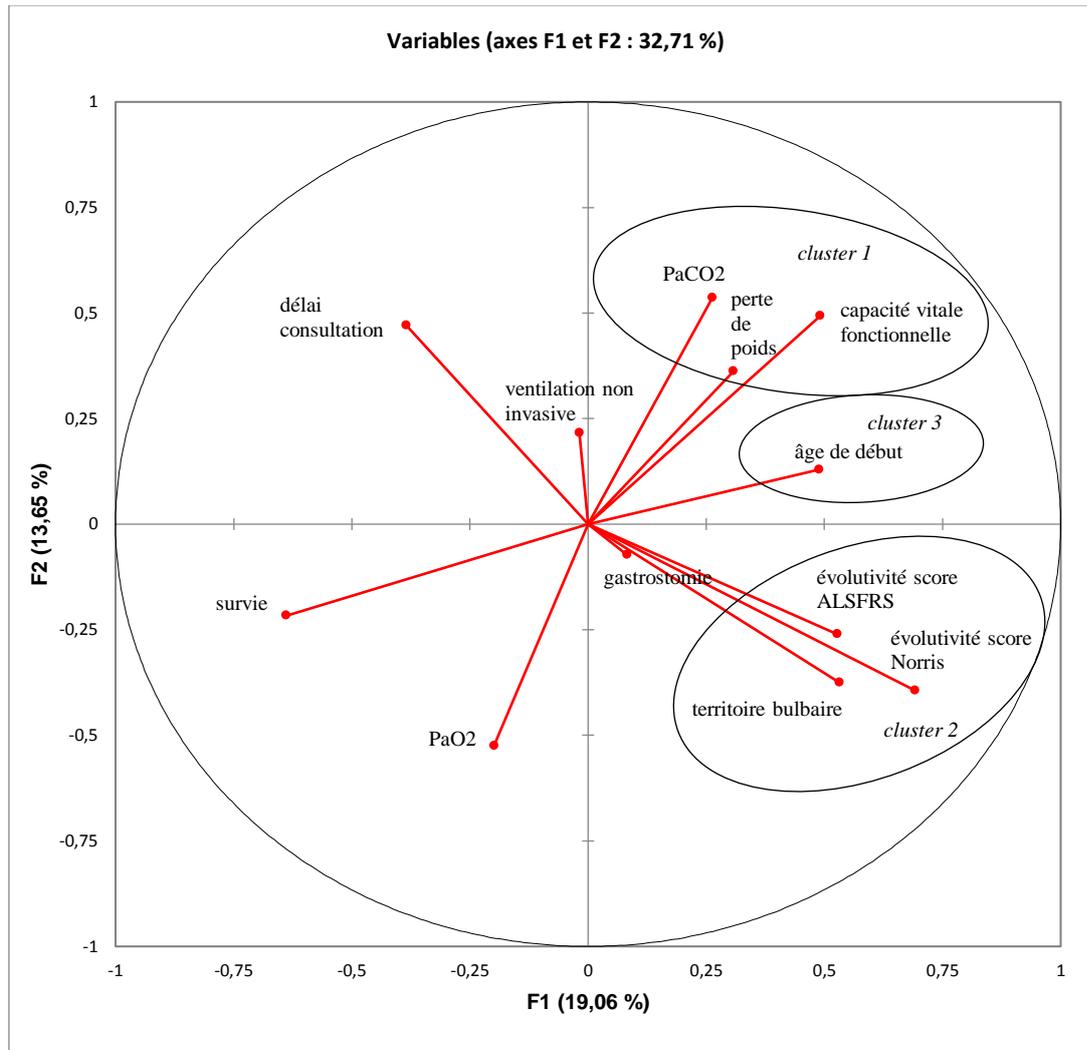


Tableau 3 : Facteurs pronostiques de survie des patients lors de la 1^{ère} consultation au centre SLA en analyse multivariée (n=261)

Variables	HR	IC 95%	p
Age de début des symptômes	1,03	1,00 - 1,06	0,018
Evolutivité Score Norris (élevée/faible)	2,26	1,12 - 4,55	0,022
Perte de poids	1,00	0,94 - 1,06	0,884
Capacité vitale fonctionnelle	0,97	0,96 - 0,98	0,001

HR = Hazard Ratio ; IC = Intervalle de Confiance

Figure 2 : Survie des patients suivis au centre SLA en fonction de l'âge du début des symptômes

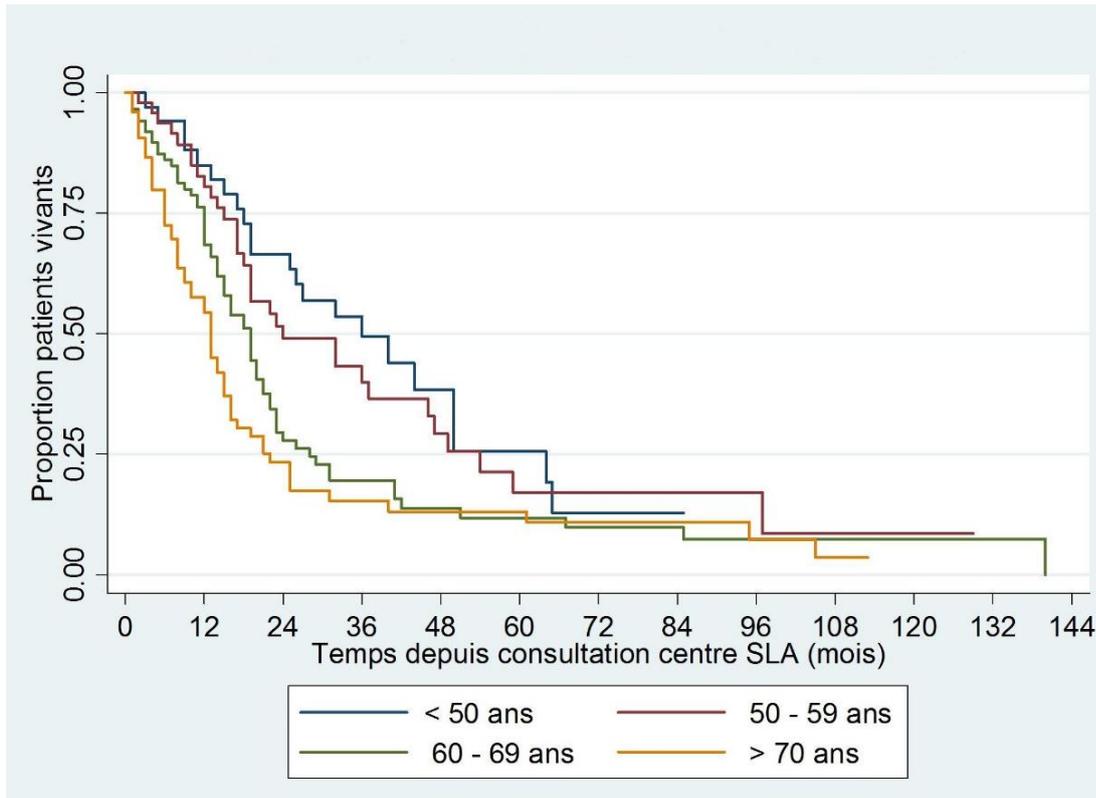


Figure 3 : Survie des patients suivis au centre SLA en fonction du territoire de début des symptômes

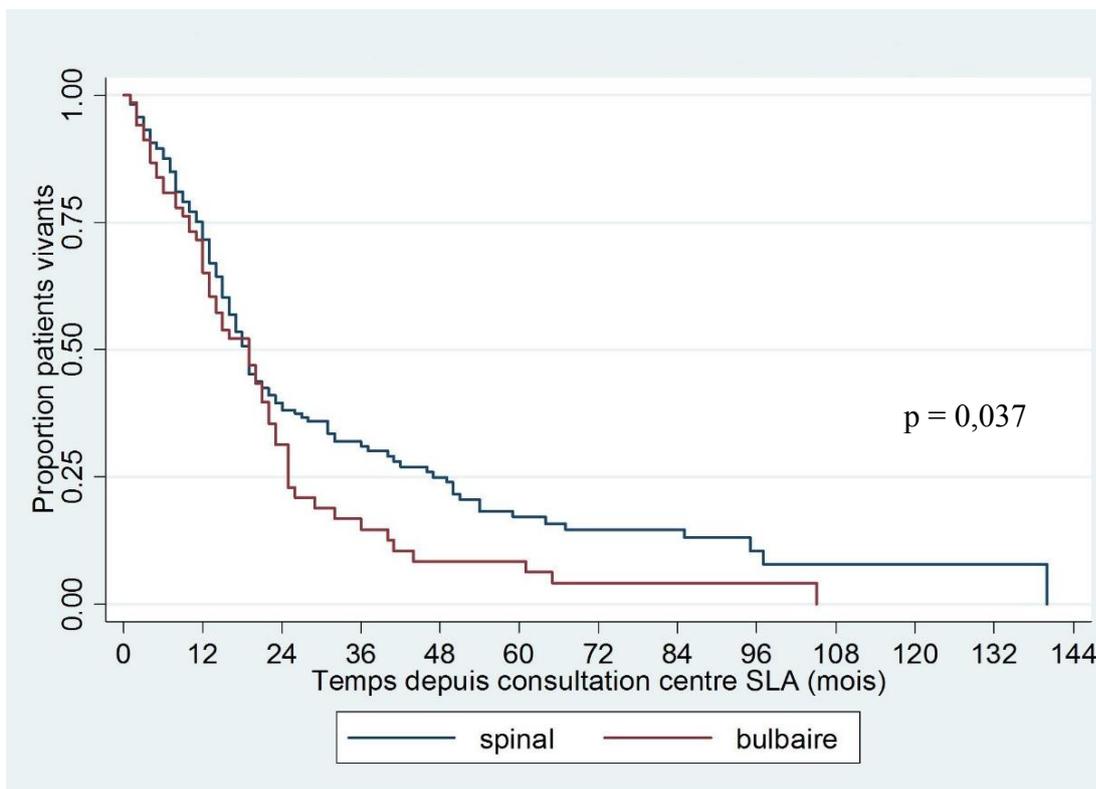


Figure 4 : Survie des patients suivis au centre SLA en fonction de l'évolutivité au score ALSFRS

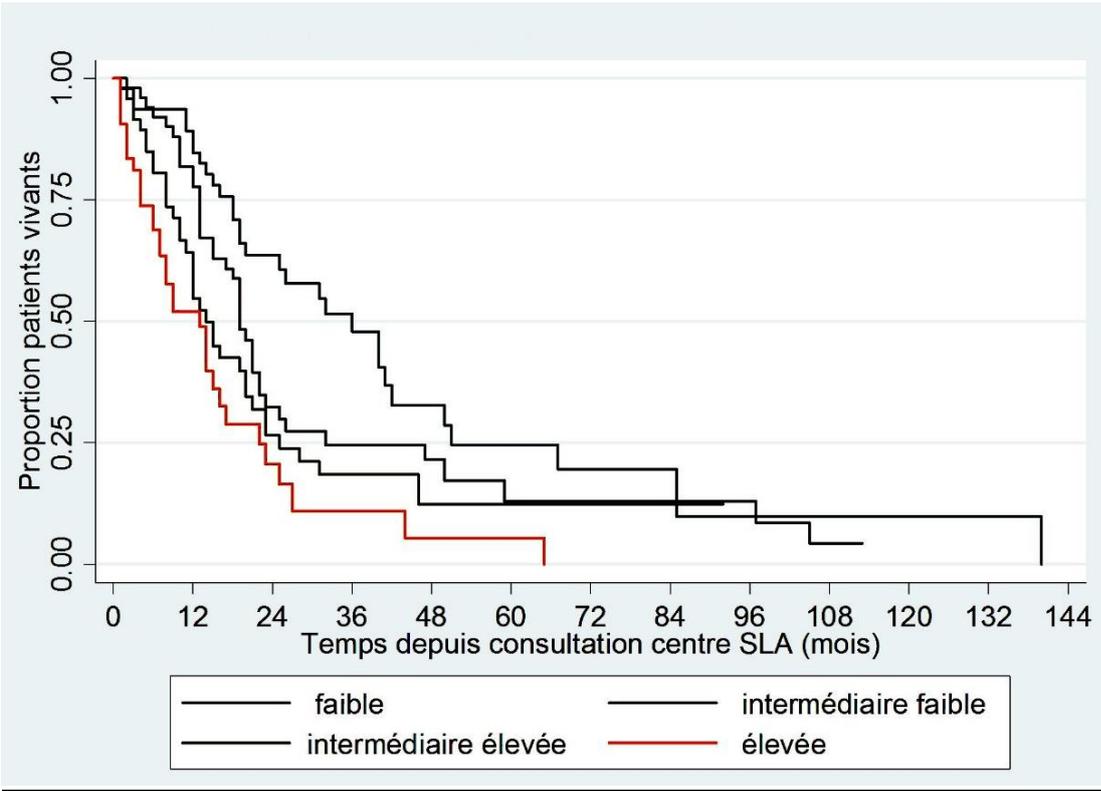


Figure 5 : Survie des patients suivis au centre SLA en fonction de l'évolutivité au score Norris

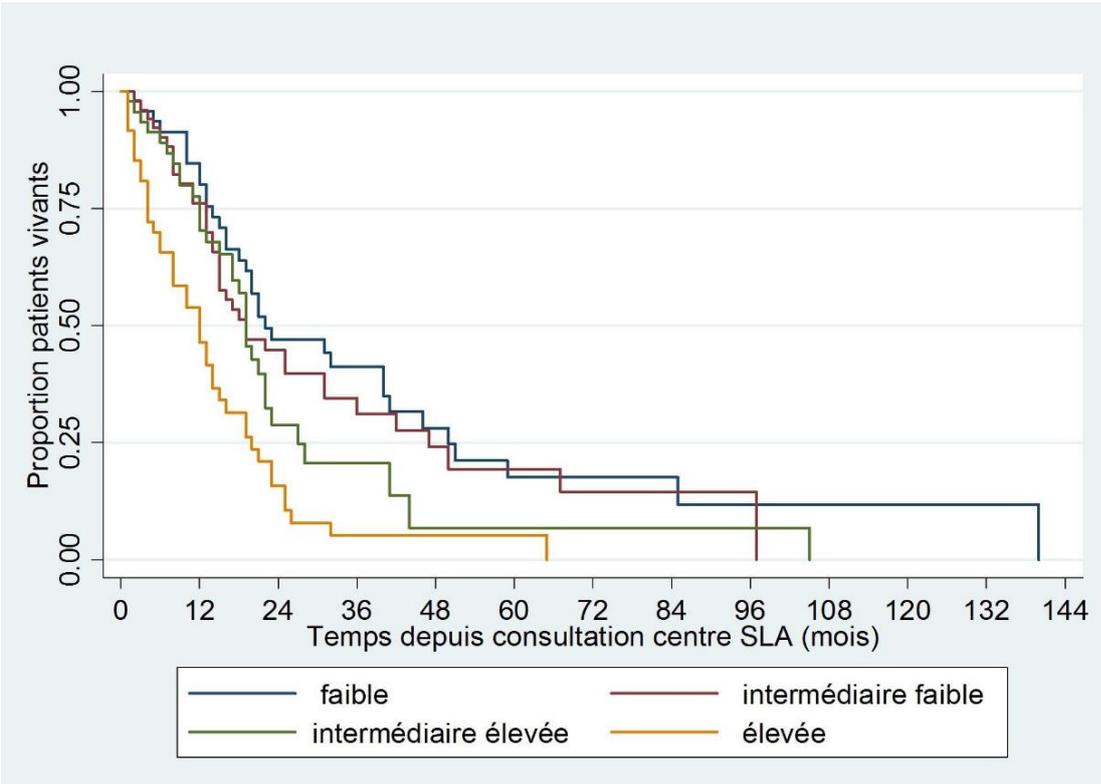


Figure 6 : Survie des patients suivis au centre SLA en fonction de la perte de poids

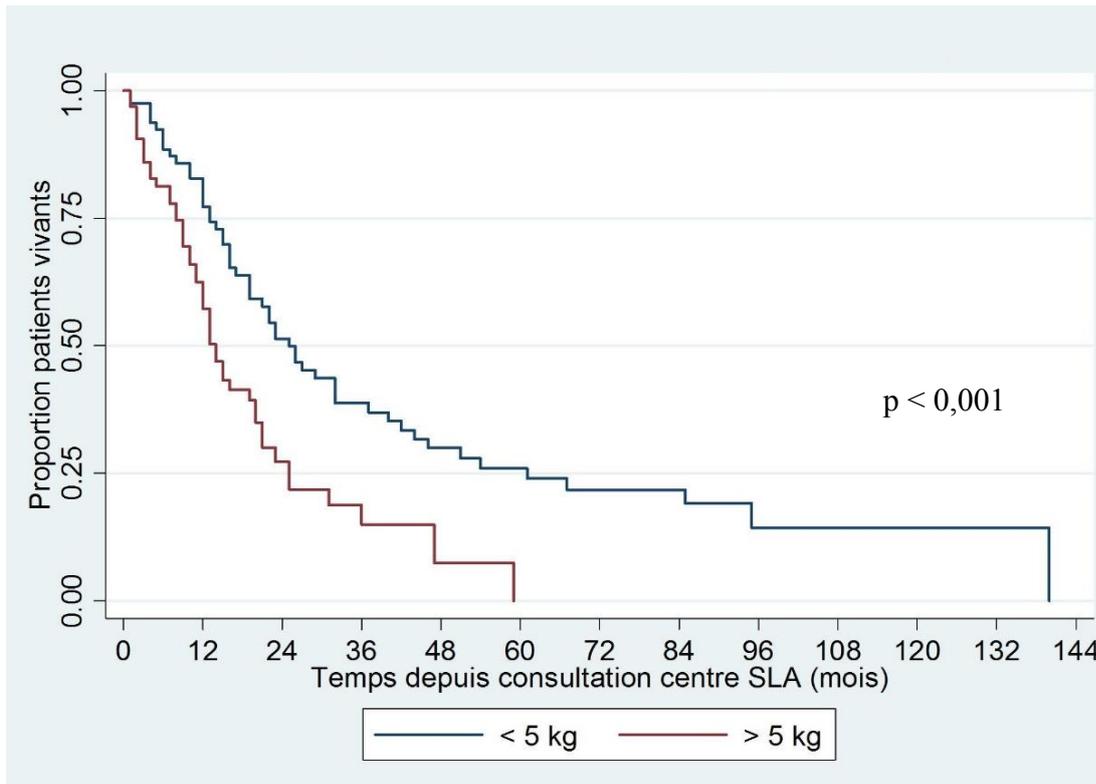
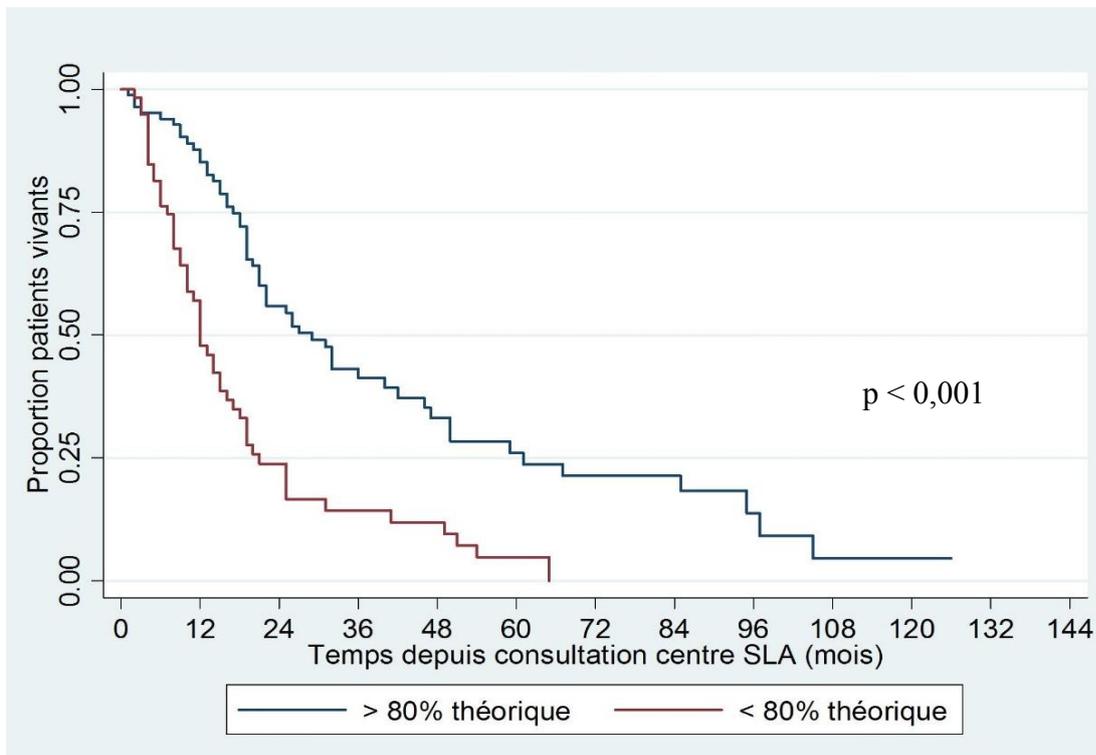


Figure 7 : Survie des patients suivis au centre SLA en fonction de la capacité vitale fonctionnelle respiratoire initiale



4.4. Facteurs pronostiques ENMG de survie des patients SLA lors de la première consultation au centre SLA :

En analyse bivariée, les facteurs de mauvais pronostic de survie en ENMG étaient la présence d'une dénervation chronique au niveau des membres (Tableau 5).

Tableau 5 : Facteurs pronostiques ENMG de survie des patients lors de la 1^{ère} consultation au centre SLA en analyse bivariée (n=115)

Variables	HR	IC 95%	p
Amplitude motrice MS	1,36	0,84 - 2,20	0,204
Amplitude motrice MI	0,95	0,56 - 1,61	0,871
Dénervation active MS	1,31	0,82 - 2,11	0,250
Dénervation active MI	1,46	0,89 - 2,38	0,125
Dénervation active bulbaire	0,71	0,38 - 1,32	0,287
Dénervation chronique MS	1,74	0,99 - 3,06	0,052
Dénervation chronique MI	1,90	1,06 - 3,42	0,030
Dénervation chronique bulbaire	1,04	0,86 - 1,25	0,676
Nombre de territoires dénervation active (>1)	1,25	0,78 - 1,98	0,342
Nombre de territoires dénervation chronique (>1)	1,56	0,96 - 2,54	0,071
Nombre de territoires avec fasciculations	1,40	0,88 - 2,20	0,147

HR = Hazard Ratio ; IC = Intervalle de Confiance ; MS = Membres supérieurs ; MI = Membres Inférieurs

5. Discussion

5.1. Synthèse des résultats

La population suivie au centre SLA de Dijon avait en moyenne $63,7 \pm 11,7$ ans (Tableau 1). Les facteurs pronostiques cliniques significatifs lors de la première consultation au centre SLA, en analyse multivariée, étaient l'âge de début de la maladie, l'évolutivité au score Norris et la capacité vitale fonctionnelle initiale (Tableau 4). Chaque facteur pronostique en analyse multivariée appartenait à un cluster différent lors de l'analyse en composantes principales. Le seul facteur pronostique en ENMG était la présence d'une dénervation chronique au niveau des membres (Tableau 5).

5.2. Comparaison aux données de la littérature.

i) Age de début de la maladie, sexe et présentation clinique

Dans une revue de littérature sur les facteurs épidémiologiques dans la SLA (4), le pic d'incidence de la maladie se situait entre 55 et 60 ans dans les centres tertiaires et le sexe ratio homme-femme était proche de 1.5/1, ce que nous avons également retrouvé. Les formes familiales dans notre cohorte représentaient 12.5% des SLA (Tableau 1) ce qui est un peu plus élevé que dans la littérature (5 à 10% de formes familiales) (4). La recherche systématique des antécédents familiaux et le recrutement des formes familiales plus élevé dans un centre tertiaire pourrait expliquer cette incidence accrue. L'association entre l'âge de début de la maladie et la survie a été constamment retrouvée dans la littérature (22–28). Les patients débutant leur maladie à un âge plus avancé ont plus fréquemment un début bulbaire (29). De ce fait la relation entre l'importance relative de l'âge et du début bulbaire dans la survie a été débattue. Zoccollella et al., dans une étude prospective de 2008, ne trouvaient pas d'impact pronostique de l'âge dans le groupe bulbaire (24). Au contraire, Eisen et al. en 1993 trouvaient que l'âge plus élevé des patients bulbaires expliquait seul leur moins bon pronostic (29). Dans une étude rétrospective, multicentrique de Calvo et al., l'âge était un facteur pronostique de survie en analyse multivariée, contrairement au territoire de début de la maladie (29,30). Chio et al., dans une étude prospective de 2002, ont montré que le début bulbaire et l'âge étaient des facteurs pronostiques de survie indépendants (28). Dans notre étude, l'âge restait un facteur pronostique

de survie après appariement sur le début bulbaire mais le début bulbaire n'était plus pronostique une fois apparié sur l'âge. L'importance de l'âge de début nous semble donc prépondérante par rapport au territoire de début dans le pronostic de survie lors d'une première consultation au centre SLA. L'évolution de la maladie serait plus agressive à un âge plus avancé. Dans notre étude, les patients avec une évolutivité élevée de la maladie au score ALSFRS étaient plus âgés (Tableau 2). En faveur de cette hypothèse, Mac Commas et al. ont montré par une étude d'estimation ENMG du nombre d'unités motrices qu'il existait une accélération du processus dégénératif des motoneurones après 60 ans, même chez les sujets sains (31). Les comorbidités plus importantes chez les sujets âgés pourraient également participer à la diminution de la survie dans ce groupe. Une autre cause rapportée pour expliquer cette différence de pronostic était la prise en charge moins intensive des patients plus âgés (26). Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative d'âge entre les patients traités par VNI ou non. Les patients traités par gastrostomie étaient significativement plus jeunes que les patients non traités par gastrostomie, d'environ 4 ans. Deux patients de 40 et 55 ans ont été traités par trachéotomie. La différence de prise en charge ne semble donc pas expliquer cette différence de pronostic vital dans notre cohorte.

Dans une revue de littérature (5), 25 % des SLA débutaient par une atteinte bulbaire, 70% par une atteinte spinale, 5% par une atteinte respiratoire ou du tronc. Nous avons retrouvé la même répartition de territoire de début de la maladie. Certaines études ont montré un moins bon pronostic pour les formes débutant par les membres inférieurs (32, 33) du fait des complications de décubitus, ce que nous n'avons pas retrouvé.

Concernant la présentation clinique du syndrome pyramidal, 60% des patients de notre cohorte avaient des réflexes vifs et diffusés aux 4 membres, mais uniquement 27% avaient des réflexes cutanés plantaires (RCP) en extension lors de la première consultation. Dans la littérature, 50% des patients avec une SLA ont un signe de Babinski dans l'évolution de la maladie (34). Les raisons expliquant la difficulté à obtenir des signes d'atteinte pyramidale comme le signe de Babinski dans la SLA sont complexes. Elles seraient liées à une perturbation de la physiologie de ce réflexe par la dégénérescence de tous les types de neurones dont les interneurons de la corne antérieure (34). Dans notre étude, la présence de signes pyramidaux, comme un signe de Hoffman ou de Babinski associés à des réflexes vifs, n'avait pas d'incidence pronostique. En revanche l'existence de signes moteurs centraux sans atteinte périphérique semblait de meilleur pronostic. Deux patients qui avaient un diagnostic de SLP ont eu une survie

prolongée. Une patiente avec une SLP ayant débuté aux MI était toujours vivante après dix ans d'évolution. Une patiente avec une atteinte centrale ayant débuté aux membres supérieurs est décédée après onze ans d'évolution. Dans une étude de Gordon et al., les patients atteints de SLP (absence de signe neurogène périphérique clinique ou ENMG pendant au moins les 4 premières années d'évolution) avaient une survie prolongée par rapport aux patients ayant une SLA à prédominance centrale (signes neurogènes périphériques discrets) ou une SLA classique. Les patients qui avaient une SLP pouvaient cependant évoluer vers une authentique SLA jusqu'à vingt-cinq ans après le début de la maladie (7).

ii) *Critères de El Escorial et délai diagnostique*

Le diagnostic de SLA repose majoritairement sur l'examen clinique. Les critères cliniques ont été définis par trois conférences de consensus à El Escorial en 1990, Airlie House en 1998 et Awaji en 1998 (12–14). La nécessité de mettre en évidence la présence de signes d'atteinte des premiers et deuxièmes motoneurons dans plusieurs territoires entraîne un diagnostic de certitude tardif de la maladie. Ceci permet une spécificité élevée et est adapté à l'annonce d'un diagnostic incurable. En revanche, la faible sensibilité des critères diagnostiques est un frein à l'inclusion précoce des patients dans des essais thérapeutiques. En effet, les patients inclus dans les essais thérapeutiques doivent souvent avoir un diagnostic probable ou certain de SLA.

Contrairement aux critères d'El Escorial qui sont uniquement cliniques, les critères d'El Escorial révisés permettent de retenir une atteinte périphérique en cas de dénervation active et chronique à l'ENMG dans un territoire asymptomatique. La nouvelle classe diagnostique probable avec examens complémentaires a pour objectif d'augmenter la sensibilité de ces critères. Dans une étude prospective de Traynor et al., selon les critères d'El Escorial, 56% des patients avaient une SLA probable ou certaine au diagnostic. De plus, 10 % des patients SLA ne remplissent jamais les critères de SLA probable ou certaine lors du suivi. Comparés aux critères d'El Escorial, les critères d'El Escorial révisés ne permettaient pas d'inclure les patients plus tôt dans un essai thérapeutique (35). Dans d'autres études, les critères d'El Escorial modifiés permettaient d'augmenter les performances diagnostiques dans les formes bulbaires (36). Dans notre étude, 6% des patients avaient un diagnostic probable de SLA grâce à l'apport de l'ENMG, 74% des patients avaient une SLA probable ou certaine, 5% une SLA DFT et 1% une SLP à la première consultation au centre SLA (Tableau 1). La moitié des patients dans le

groupe SLA probable avec examens complémentaires avait un début bulbaire de la maladie. Les critères révisés ont donc permis d'augmenter modestement la sensibilité diagnostique dans notre étude. Les critères d'Awaji permettent de retenir une atteinte périphérique en cas de présence de fasciculations et de signes de dénervation chronique. Les critères ENMG deviennent équivalents à la clinique et la catégorie de patients SLA probable avec examens complémentaires est supprimée. Ces critères permettraient de diagnostiquer de 10 à 36% de formes certaines supplémentaires (37). Une méta-analyse des études portant sur les critères d'Awaji retrouvait une augmentation de 23 % des patients classés dans le groupe défini ou probable par rapport aux critères d' El Escorial révisés (38).

Un délai diagnostique long est un facteur pronostique de meilleure survie dans plusieurs études (24, 25, 28). Ceci peut s'expliquer par une moindre évolutivité de la maladie chez les patients dont le diagnostic est fait tardivement. Dans notre étude nous nous sommes intéressés au délai de consultation au centre SLA. Celui-ci n'était pas un facteur pronostique de survie. Du fait de l'évaluation du pronostic à partir de la première consultation, un biais peut être introduit par un délai de consultation différent entre les groupes de patients. Dans notre étude, les patients ayant une présentation bulbaire consultaient en moyenne six mois plus tôt dans un centre tertiaire que les patients ayant une présentation spinale. Les patients bulbaires pourraient être adressés plus vite au CHU pour effectuer l'ENMG en raison de difficultés techniques liés à ce territoire. Les patients, plus handicapés par une atteinte bulbaire que spinale, pourraient également consulter plus tôt. Enfin, les formes bulbaires pourraient être plus évolutives et amener à consulter rapidement. Dans notre étude le début bulbaire n'était pas un facteur de mauvais pronostic, une fois apparié sur l'âge, lors de la première consultation. En revanche en considérant la survie depuis le début des symptômes, le début bulbaire était un facteur de mauvais pronostic indépendant de l'âge.

iii) Scores ALSFRS et Norris et évolutivité de la maladie

Kaufman et al. ont montré, de façon prospective, que le score ALSFRS initial et la capacité vitale étaient des facteurs pronostiques de survie (39). Kimura et al. retrouvaient que l'évolutivité au score ALSFRS ($\Delta \text{ALSFRS} = 48 - \text{ALSFRS} / \text{temps en mois entre début des symptômes et diagnostic}$) était un facteur pronostique plus important que le score initial (29). Dans notre étude, la survie était inversement proportionnelle à l'évolutivité au score ALSFRS. (Figure 3). Rooney et al. ont précisé que les sous-scores, bulbaires ou moteurs, étaient plus

adaptés pour estimer le pronostic en fonction des formes de SLA (40). La variation du score ALSFRS varie au cours du temps avec une diminution moindre entre la première année et la deuxième année après le diagnostic (41). La variation du score avant le diagnostic, l'âge de début, l'IMC, le score El Escorial, le territoire de début, la capacité vitale fonctionnelle influent sur la variation ultérieure du score ALSFRS (41). D'après Gordon et al., l'évolutivité au score ALSFRS est curviligne avec une évolutivité plus importante au début et à la fin de la maladie et est un facteur pronostique de survie (42). Dans notre étude, les patients avec une évolutivité du score ALSFRS élevée étaient plus âgés et avaient plus souvent un début bulbaire de la maladie. Ceci pourrait être lié à une plus grande sensibilité des items bulbaires du score ALSFRS ou à un âge plus élevé des patients avec un début bulbaire. Le score ALSFRS ou son évolutivité n'étaient pas des facteurs pronostiques indépendants de survie une fois ajusté sur le score Norris ou son évolutivité. La valeur pronostique du score ALSFRS est donc majoritairement liée au sous-score bulbaire. Le score Norris et son évolutivité en tant que facteurs pronostiques de survie ont été peu étudiés dans la littérature. Le score ALSFRS est le plus souvent étudié et utilisé dans les algorithmes de prédiction de survie. Le score Norris, en mesurant plus précisément la sévérité des troubles bulbaires, paraît plus pertinent que le score ALSFRS en termes de pronostic de survie : il devrait être davantage pris en compte dans l'estimation du pronostic.

iv) Les troubles cognitifs

Dans la littérature, 50% des patients SLA ont des troubles des fonctions dysexécutives et 15% rempliraient le diagnostic de SLA DFT (43).

Dans notre étude, 6% des patients suivis au centre SLA avaient un diagnostic de SLA DFT ce qui est inférieur aux chiffres de la littérature. Cette proportion est probablement sous-estimée. La présence de troubles cognitifs n'était pas systématiquement recherchée et entrée dans la base de données lors du suivi des patient SLA. En effet, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de n'évaluer les troubles cognitifs qu'en cas de plainte des patients. Des tests cognitifs systématiques tels qu'un Mini Mental State Examination (MMSE) et une Batterie Rapide d'Efficiency Frontale (BREF) test pourraient faire partie du bilan standard pour avoir une estimation plus fiable de la présence de troubles cognitifs chez les patients SLA. Une étude dijonnaise de 15 patients SLA a également montré que des tests évaluant spécifiquement la mémoire sémantique étaient anormaux chez 9 patients. Le BREF test et le MMSE ne

permettaient pas de dépister cette atteinte cognitive (44).

Dans notre cohorte, les patients présentant une SLA DFT avaient le plus souvent été adressés par le centre mémoire pour recherche d'une SLA associée. Les troubles cognitifs avaient alors précédé, ou du moins été au premier plan, par rapport aux signes moteurs, ce qui est probablement dans notre cohorte un biais de recrutement. Dans la littérature, 15% des patients suivis pour une DFT développent une SLA (45). Des anomalies ENMG permettant de diagnostiquer une SLA paucisymptomatique peuvent également être mises en évidence chez des patients suivis pour une démence fronto-temporale (46). Dans une cohorte prospective, Elamin et al. ont retrouvé un moins bon pronostic vital pour les patients ayant une SLA avec des troubles cognitifs dysexécutifs (47). Cette différence de pronostic était expliquée par une non compliance à la VNI et une agressivité plus importante de la maladie. Dans notre cohorte, la survie des patients avec une SLA DFT était difficile à évaluer de façon rétrospective face à la difficulté de retrouver une date précise de début des troubles cognitifs.

v) *Le statut nutritionnel*

Dans une cohorte prospective de 92 patients suivis pour une SLA, la perte de poids au diagnostic était un facteur de mauvais pronostic de survie (48). La perte pondérale était également associée à l'évolution du score ALSFRS (49). Les facteurs expliquant cet amaigrissement étaient multiples : troubles de la déglutition, amyotrophie, anorexie par dépression et troubles cognitifs. Plusieurs études ont également montré que les patients avaient une augmentation de la dépense énergétique de repos, sans pouvoir expliquer la raison de cet hypermétabolisme (50, 51). Dans notre cohorte, la perte de poids était un facteur de mauvais pronostic indépendant des troubles de la déglutition. En revanche la perte de poids n'était plus un facteur pronostique de survie après ajustement sur la capacité fonctionnelle respiratoire. De plus lors de l'analyse en composantes principales, la perte de poids appartenait au même cluster que les données respiratoires (CVF, PaCO₂). Georges et al ont rapporté une hyperactivité des muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques responsables d'une augmentation du métabolisme de base chez les patients SLA. La perte de poids pourrait être mieux expliquée par l'état respiratoire du patient SLA. De plus la VNI pourrait diminuer cette dépense énergétique (52).

vi) *L'évaluation respiratoire*

Les patients suivis au centre SLA de Dijon bénéficiaient d'une spirométrie et d'une gazométrie lors du bilan initial et d'une spirométrie tous les 6 mois initialement, puis tous les 3 mois en cas d'apparition d'une atteinte respiratoire, conformément aux recommandations du groupe respiratoire de coordination des centres SLA réuni en 2006 (53). La VNI était instaurée en fonction de ces mêmes recommandations.

Dans la cohorte rétrospective de 1034 patients de Czaplinski et al., la capacité vitale initiale inférieure à 75% était un facteur de mauvais pronostic de survie après ajustement sur les autres facteurs pronostiques, ce qui a été mis en évidence également dans notre étude (25). Dans une étude prospective, les mesures de capacité vitale en orthostatisme, en position couchée, la pression inspiratoire maximale et la pression expiratoire maximale étaient des facteurs pronostiques de survie à 2 ans. La capacité vitale fonctionnelle couchée était le meilleur facteur pronostique (54). Schmidt et al. retrouvaient les mêmes résultats mais ne retrouvaient pas de lien entre $paCO_2$ et pronostic ce que nous avons également observé dans notre cohorte (55). Ceci pourrait s'expliquer par l'augmentation tardive de la $paCO_2$. En revanche, la $paCO_2$ est utile chez les patients bulbaires. Dans ce groupe, du fait des difficultés techniques pour effectuer les explorations spirométrique, la $paCO_2$ est le meilleur indicateur d'une atteinte respiratoire (56).

vii) *La prise en charge*

- Riluzole : il est actuellement recommandé dans le traitement de la SLA, basé sur quatre essais cliniques ayant montré un effet modeste sur le prolongement de la survie de 2 à 3 mois (57). Dans notre étude, 97% des patients ont bénéficié de ce traitement.

- Gastrostomie : 34 % des patients et 54 % dans le sous-groupe bulbaire bénéficiaient d'une gastrostomie au cours du suivi. La majorité des gastrostomies étaient posées par voie radiologique sous anesthésie locale. L'étude prospective PROGAS n'a pas montré de différence de complications à 1 mois entre les techniques radiologiques, endoscopiques et chirurgicales de pose de gastrostomie (58). Dans notre étude, les groupes, avec et sans gastrostomie, ne différaient pas en fonction de l'âge, ni de la perte de poids à la première consultation. La gastrostomie n'avait pas d'impact pronostique, quel que soit le territoire de début de la maladie. La mise en place tardive de celle-ci liée à la réticence des patients semble être la principale explication. En moyenne, la gastrostomie était mise en place 26 mois après le

début des symptômes. Dans l'étude rétrospective de Forbes et al. avec 1126 patients entre 1989 et 1998 la gastrostomie ne modifiait pas la survie (59). Le délai moyen de la gastrostomie était de 24 mois après le début de la maladie. Selon une métaanalyse des traitements dans la SLA de 2001, la gastrostomie par voie endoscopique ou radiologique permettait de maintenir un poids stable (60). Les études étaient controversées en termes de gain de survie. Les études qui utilisaient un groupe contrôle de patients refusant la gastrostomie ou qui réalisaient des analyses multivariées avec prise en compte des facteurs pronostiques montraient une survie prolongée pour les patients traités par gastrostomie.

- La ventilation non invasive : Elle est actuellement recommandée en cas de dyspnée, de syndrome d'apnée obstructif du sommeil par atteinte des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures, de capacité vitale fonctionnelle inférieure à 50%, d'hypercapnie diurne. Dans notre étude, la VNI était entreprise chez 50% des patients suivis pour une SLA. Il n'y avait pas de différence de survie entre les patients traités par VNI ou non. L'absence de différence pourrait être liée à une amélioration de la survie de patients qui avaient un moins bon pronostic initial, du fait de l'atteinte respiratoire. Radunovic et al., dans leur revue de la littérature, n'ont retenu qu'une étude clinique randomisée de Bourke et al. en 2006 qui montrait une amélioration de la survie de 205 jours chez les patients traités par VNI (61). Dans le sous-groupe avec une atteinte bulbaire, la survie n'était pas améliorée. Letchzin et al. ont montré qu'un traitement précoce (CVF > 65%) améliorait la survie par rapport à un traitement tardif (46). La VNI permettrait de limiter la diminution de la CVF et d'augmenter la survie d'après la métaanalyse de Miller et al (60).

viii) Données ENMG

L'ENMG fait partie intégrante de la démarche diagnostique de la SLA en mettant en évidence des signes de dénervation dans des territoires asymptomatiques ou paucisymptomatiques. Il permet d'éliminer les diagnostics différentiels, en montrant l'absence de blocs moteurs, la relative préservation des vitesses motrices et la normalité des réponses sensibles. Carvalho et al. retrouvaient dans une étude ENMG de conduction du nerf ulnaire et de détection de l'abducteur du cinquième doigt chez 132 patients suivis pour une SLA, des anomalies d'amplitudes musculaires, une augmentation de la latence distale motrice, une diminution de la vitesse proximale motrice, une diminution de la fréquence des ondes F. Les conceptions sensibles étaient normales et il n'y avait pas de bloc de conduction (62). Un index

neurophysiologique ($IN = \text{amplitude motrice} / \text{latence distale motrice} \times \text{fréquence des ondes F}$) a été développé à partir de ces observations et est corrélé à la force musculaire. Cet indice est sensible à la variation de la perte motoneuronale (63).

Peu d'études se sont intéressées à la valeur pronostique de l'ENMG. On sait que la dénervation active est plus présente dans les SLA que dans les atrophies musculaires progressives et les neuropathies motrices spinales génétiques de début tardif, qui sont des maladies d'évolution plus lente (64). Dans une étude prospective, la dénervation aiguë dans les territoires cervical et thoracique était de mauvais pronostic de survie (65). Nous nous sommes intéressés au rôle pronostique des données de conduction motrice et de détection à partir des ENMG réalisés au CHU pour confirmer le diagnostic. Ces facteurs pronostiques sont ceux d'ENMG réalisés dans un centre tertiaire et donc plus tardivement dans l'évolution de la maladie.

La normalité des amplitudes motrices n'était pas un facteur pronostique. Celles-ci étaient peu sensibles à l'évolution de la maladie, d'autant plus que leurs variations n'étaient pas prises en compte. En effet des patients ayant une dénervation chronique en ENMG avaient des amplitudes motrices toujours dans les normes, la réinnervation initiale permettant de maintenir une amplitude normale, au début de la maladie.

Les signes de dénervation active (fibrillations et potentiels lents) étaient présents au niveau des membres chez la majorité des patients ayant une SLA de forme spinale. Ceci peut être expliqué par le caractère tardif de l'ENMG dans l'évolution de la maladie. Seuls les patients avec un début bulbaire avaient des ENMG sans dénervation active aux membres. En effet dans notre cohorte, les patients présentant des formes bulbaires consultaient plus tôt au centre SLA et avaient une maladie moins étendue. Notre étude était donc mal adaptée pour évaluer l'influence de la dénervation active. Une autre étude prenant en compte le premier ENMG pourrait permettre de répondre à la question. La dénervation active, dans le territoire bulbaire, n'était pas corrélée au pronostic. Peu de patients avaient une dénervation active bulbaire, même quand le début de la maladie touchait ce territoire. Une étude de Jenkins et al. a montré que l'EMG du territoire bulbaire ne contribuait au diagnostic de SLA probable ou certaine selon les critères d'Awaji que dans 1,4% des cas (66). Les muscles examinés, sterno-cléido-mastoidien, muscles de la langue, complexe sous mental pourraient être peu sensibles à l'atteinte bulbaire. Des muscles profonds impliqués dans la déglutition, mais inaccessibles en ENMG pourraient être plus sensibles.

En revanche, la dénervation chronique (recrutement de PUM à fréquence rapide, diminution de la richesse du tracé) au niveau des membres était un facteur de mauvais pronostic. Les signes de dénervation chronique - réinnervation témoignant d'une maladie plus évoluée dans le temps semblent donc être le meilleur facteur pronostique, lors d'un ENMG dans un centre tertiaire.

Le nombre de territoires où siègent des fasciculations n'avait aucune influence pronostique. Les fasciculations, qui sont expliquées par une hyperexcitabilité neuronale et non par une dénervation active, ne permettent pas de prédire la survie quand l'ENMG est réalisé tardivement. Il serait intéressant de savoir si elles ont un impact pronostique lors d'un premier ENMG, pour suspicion de SLA.

Afin de suivre l'évolution de la maladie, d'autres techniques ayant pour but d'estimer le nombre de motoneurones ont été développées depuis les années 70. Ces techniques consistent à diviser une amplitude motrice maximale, obtenue par stimulation électrique ou volontaire, par l'amplitude obtenue après stimulation d'une seule unité motrice. Les différences de techniques proviennent de la façon d'obtenir une réponse d'une seule unité motrice (67).

Xia Huan Liu et al. ont montré que l'évaluation du nombre d'unités motrices, avec la technique MUNE par stimulation ascendante, était corrélée à la moyenne des amplitudes motrices, au score MRC et au score ALSFRS. La technique MUNE était la plus sensible pour détecter une perte motoneuronale (68).

Plus récemment, un index du nombre d'unités motrices (MUNIX), plus facile à mettre en œuvre en routine clinique, a été développé. Cet index est mesuré à partir de l'amplitude et de la surface motrice maximale, après stimulation électrique, et des différentes amplitudes et surfaces des réponses motrices après différents niveaux de contraction (69). Ces mesures sont corrélées à l'ALSFRS et à la survie (70).

5.3. Forces et limites de l'étude

Notre étude présente quelques biais. En effet, le recrutement est celui d'un centre tertiaire. Les patients jeunes et les formes familiales sont donc probablement surreprésentés. Du fait du caractère rétrospectif, certaines données, comme l'évaluation des troubles cognitifs, n'étaient pas exhaustives. De plus, l'évaluation des patients était réalisée par trois médecins différents (qui se sont succédés au centre SLA), pouvant introduire un biais d'évaluation. Notre

étude est une des rares études à s'être intéressée à l'apport pronostique de l'ENMG. Malheureusement, l'effectif des patients ayant eu un ENMG au CHU était insuffisant pour ajuster nos données sur les facteurs démographiques et cliniques, lors des analyses statistiques. En revanche, bien que monocentrique, nous avons pu inclure 265 patients, ayant consulté entre 2007 et 2016, pour l'évaluation des données démographiques et cliniques, ce qui témoigne de l'activité de recours importante du centre SLA de Dijon pour la région Bourgogne, voire au-delà.

Contrairement aux autres études, nous n'avons pas tenu compte de la date de début des symptômes (33) ou de la date du diagnostic (26) pour évaluer le pronostic. En effet, le diagnostic de SLA certaine peut être tardif et n'est retenu que chez la moitié des patients lors de la première consultation. En choisissant la date de diagnostic de SLA probable ou certaine, on ne tient pas compte de la différence d'extension de la maladie des patients qui est un facteur pronostic décrit (28). Par ailleurs, il est difficile d'évaluer l'impact des traitements sur la survie depuis le début des symptômes du fait de l'introduction parfois tardive de ces thérapeutiques. La date de première consultation au centre SLA a donc été choisie pour évaluer les facteurs pronostiques. Le choix d'étudier les facteurs pronostiques à partir de la première consultation au centre SLA doit être pris en compte dans l'interprétation des résultats. Certains facteurs pronostiques présents en début de maladie peuvent être moins importants lors de la consultation au centre SLA. D'autres facteurs pronostiques, par exemple l'évolutivité de la maladie, prennent de l'importance au moment de la consultation au centre SLA. Notre étude a l'avantage de permettre au clinicien de cerner les facteurs pronostiques au moment où il voit le patient pour la première fois en consultation au centre SLA, de donner une information au patient et d'en tenir compte en cas d'inclusion dans un essai thérapeutique.

6. Conclusions

Nous nous sommes intéressés aux facteurs pronostiques de survie des patients ayant une SLA à leur première consultation dans un centre tertiaire. Les patients consultaient en moyenne plus d'un an après le début des symptômes dans un centre tertiaire. Le diagnostic de SLA certaine ou probable pouvait alors être posé dans la majorité des cas, permettant une annonce diagnostique.

Ce délai de consultation permettait d'apprécier l'évolutivité de la maladie. L'évolutivité importante des symptômes bulbaires depuis le début de la maladie et l'âge élevé étaient des facteurs pronostiques importants lors d'une première consultation au centre SLA. Un seuil d'évolutivité au score ALSFRS supérieur à 0,4 permettait de distinguer un groupe de patients avec une forte évolutivité de la maladie et un moins bon pronostic en analyse bivariée. Les patients ayant une évolutivité de la maladie plus importante étaient également plus âgés et avaient plus souvent une atteinte bulbaire initiale. Le mauvais pronostic des formes bulbaires était lié à son association à un âge élevé de la maladie et à une forte évolutivité de celle-ci plutôt qu'au territoire de début.

Sur le plan respiratoire, seuls les résultats des explorations fonctionnelles étaient un facteur pronostique de survie indépendant de l'âge et de l'évolutivité des troubles bulbaires.

Lors d'un ENMG réalisé au CHU pour confirmer le diagnostic, le seul facteur pronostique de survie était la présence d'une dénervation chronique au niveau des membres supérieurs ou inférieurs. Une étude des facteurs pronostiques lors d'un ENMG précoce serait plus informative.

Le bénéfice de la gastrostomie était difficile à démontrer. Il ne semblait pas influencer le pronostic vital mais son impact sur la qualité de vie doit être pris en compte. Par ailleurs, elle était souvent mise en place tardivement du fait de l'hésitation des patients.

La ventilation non invasive était mieux acceptée par les patients que la gastrostomie. Le pronostic de survie des patients SLA avec une altération respiratoire ayant une VNI rejoignait celui des autres patients. Enfin, la ventilation invasive n'a été entreprise que chez deux patients, du fait de l'altération majeure de la qualité de vie induite par cette technique.

Le Président du jury,

29.08.2017

M. GIRARD



Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 30 Août 2017

Le Doyen



Pr. F. HUËT

Bibliographie

1. Forbes RB, Colville S, Parratt J, Swingler RJ. The incidence of motor neuron disease in Scotland. *J Neurol.* juill 2007;254(7):866-9.
2. Beghi E, Chiò A, Couratier P, Esteban J, Hardiman O, Logroscino G, et al. 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.* janv 2011;12(1):1-10.
3. Beghi E, Millul A, Micheli A, Vitelli E, Logroscino G, SLALOM Group. Incidence of ALS in Lombardy, Italy. *Neurology.* 9 janv 2007;68(2):141-5.
4. Soriani M-H, Desnuelle C. Épidémiologie de la SLA. [Httpwwwem-Premiumcomdocelecuniv-Lyon1frdatarevues00353787v165i8-9S0035378709002537](http://www.em-premium.com/docelec/univ-Lyon1/fr/data/revues/00353787v165i8-9S0035378709002537) [Internet]. 16 sept 2009 [cité 5 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.docelec.univ-lyon1.fr/article/225853>
5. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 12 mars 2011;377(9769):942-55.
6. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Pinto M, Hays AP, Mitsumoto H, et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology.* 14 mars 2006;66(5):647-53.
7. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Mitsumoto H, Rowland LP. Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS. *Neurology.* 2 juin 2009;72(22):1948-52.
8. Liewluck T, Saperstein DS. Progressive Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* nov 2015;33(4):761-73.
9. 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.
10. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Marin B. ALS and frontotemporal dementia belong to a common disease spectrum. *Rev Neurol (Paris).* mai 2017;173(5):273-9.
11. Hu F, Jin J, Jia R, Xiang L, Qi H, Chen X, et al. Spread Direction and Prognostic Factors in Limb-Onset Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Eur Neurol.* 2016;75(5-6):244-50.
12. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial « Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis » workshop contributors. *J Neurol Sci.* juill 1994;124 Suppl:96-107.

13. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* déc 2000;1(5):293-9.
14. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* mars 2008;119(3):497-503.
15. Poesen K, De Schaepdryver M, Stubendorff B, Gille B, Muckova P, Wendler S, et al. Neurofilament markers for ALS correlate with extent of upper and lower motor neuron disease. *Neurology.* 12 mai 2017;
16. Juntas Morales R, Pageot N, Taieb G, Camu W. Adult-onset spinal muscular atrophy: An update. *Rev Neurol (Paris).* mai 2017;173(5):308-19.
17. Querin G, Sorarù G, Pradat P-F. Kennedy disease (X-linked recessive bulbospinal neuronopathy): A comprehensive review from pathophysiology to therapy. *Rev Neurol (Paris).* mai 2017;173(5):326-37.
18. Finsterer J. Bulbar and spinal muscular atrophy (Kennedy's disease): a review. *Eur J Neurol.* mai 2009;16(5):556-61.
19. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* déc 2009;10(5-6):310-23.
20. Gil J, Funalot B, Verschueren A, Danel-Brunaud V, Camu W, Vandenberghe N, et al. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Eur J Neurol.* nov 2008;15(11):1245-51.
21. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux P-M, Marin B. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature. *Rev Neurol (Paris).* janv 2016;172(1):37-45.
22. Norris F, Shepherd R, Denys E, U K, Mukai E, Elias L, et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci.* août 1993;118(1):48-55.
23. Millul A, Beghi E, Logroscino G, Micheli A, Vitelli E, Zardi A. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a population-based registry. *Neuroepidemiology.* 2005;25(3):114-9.
24. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, et al. Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2008;79(1):33-7.
25. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. *J Neurol.* nov 2006;253(11):1428-36.

26. del Aguila MA, Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD, van Belle G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology*. 11 mars 2003;60(5):813-9.
27. Turner M, Al-Chalabi A. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology*. 24 déc 2002;59(12):2012-2013; author reply 2013.
28. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler*. 1 janv 2009;10(5-6):310-23.
29. Eisen A, Schulzer M, MacNeil M, Pant B, Mak E. Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent. *Muscle Nerve*. janv 1993;16(1):27-32.
30. Calvo A, Moglia C, Lunetta C, Marinou K, Ticozzi N, Ferrante GD, et al. Factors predicting survival in ALS: a multicenter Italian study. *J Neurol*. janv 2017;264(1):54-63.
31. McComas AJ, Upton AR, Sica RE. Motoneurone disease and ageing. *Lancet Lond Engl*. 29 déc 1973;2(7844):1477-80.
32. Preux PM, Couratier P, Boutros-Toni F, Salle JY, Tabaraud F, Bernet-Bernady P, et al. Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Age and clinical form at onset are independent risk factors. *Neuroepidemiology*. 1996;15(3):153-60.
33. Chiò A, Mora G, Leone M, Mazzini L, Cocito D, Giordana MT, et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology*. 9 juill 2002;59(1):99-103.
34. Swash M. Why are upper motor neuron signs difficult to elicit in amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2012;83(6):659-62.
35. Guennoc A-M, Camu W, Corcia P. [Awaji criteria: new diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. juill 2013;169(6-7):470-5.
36. Bresch S, Delmont E, Soriani M-H, Desnuelle C. [Electrodiagnostic criteria for early diagnosis of bulbar-onset ALS: a comparison of El Escorial, revised El Escorial and Awaji algorithm]. *Rev Neurol (Paris)*. févr 2014;170(2):134-9.
37. Douglass CP, Kandler RH, Shaw PJ, McDermott CJ. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2010;81(6):646-9.
38. Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. nov 2012;69(11):1410-6.
39. 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.

40. Rooney J, Burke T, Vajda A, Heverin M, Hardiman O. What does the ALSFRS-R really measure? A longitudinal and survival analysis of functional dimension subscores in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2017;88(5):381-5.
41. Mandrioli J, Biguzzi S, Guidi C, Sette E, Terlizzi E, Ravasio A, et al. Heterogeneity in ALSFRS-R decline and survival: a population-based study in Italy. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. déc 2015;36(12):2243-52.
42. Gordon PH, Cheng B, Salachas F, Pradat P-F, Bruneteau G, Corcia P, et al. Progression in ALS is not linear but is curvilinear. *J Neurol*. oct 2010;257(10):1713-7.
43. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*. 23 août 2005;65(4):586-90.
44. Hervieu-Bègue M, Rouaud O, Graule Petot A, Catteau A, Giroud M. Semantic memory assessment in 15 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2016;172(4-5):307-12.
45. Neary D, Snowden JS, Mann DM. Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). *J Neurol Sci*. 1 nov 2000;180(1-2):15-20.
46. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 8 oct 2002;59(7):1077-9.
47. Elamin M, Phukan J, Bede P, Jordan N, Byrne S, Pender N, et al. Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia. *Neurology*. 5 avr 2011;76(14):1263-9.
48. Marin B, Desport JC, Kajeu P, Jesus P, Nicolaud B, Nicol M, et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2011;82(6):628-34.
49. Park Y, Park J, Kim Y, Baek H, Kim SH. Association between nutritional status and disease severity using the amyotrophic lateral sclerosis (ALS) functional rating scale in ALS patients. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. déc 2015;31(11-12):1362-7.
50. Bouteloup C, Desport J-C, Clavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier A, et al. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol*. août 2009;256(8):1236-42.
51. Desport JC, Preux PM, Truong CT, Courat L, Vallat JM, Couratier P. Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. mars 2000;1(2):91-6.
52. Georges M, Morélot-Panzini C, Similowski T, Gonzalez-Bermejo J. Noninvasive ventilation reduces energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Pulm Med*. 7 févr 2014;14:17.

53. Perez T. [Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): evaluation of respiratory function]. *Rev Neurol (Paris)*. juin 2006;162 Spec No 2:4S188-184S194.
54. Baumann F, Henderson RD, Morrison SC, Brown M, Hutchinson N, Douglas JA, et al. Use of respiratory function tests to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. 2010;11(1-2):194-202.
55. Schmidt EP, Drachman DB, Wiener CM, Clawson L, Kimball R, Lechtzin N. Pulmonary predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis: use in clinical trial design. *Muscle Nerve*. janv 2006;33(1):127-32.
56. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol*. oct 2001;124(Pt 10):2000-13.
57. al JT et. The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 20 août 2017]. Disponible sur: <file:///C:/Users/HUSSAMI/AppData/Roaming/Mozilla/Firefox/Profiles/xa5mroer.default/zotero/storage/NA27NGEH/25110934.html>
58. ProGas Study Group. Gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ProGas): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. juill 2015;14(7):702-9.
59. Forbes RB, Colville S, Swingle RJ, Scottish Motor Neurone Disease Research Group. Frequency, timing and outcome of gastrostomy tubes for amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease--a record linkage study from the Scottish Motor Neurone Disease Register. *J Neurol*. juill 2004;251(7):813-7.
60. Miller RG. Examining the evidence about treatment in ALS/MND. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. mars 2001;2(1):3-7.
61. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Mustfa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 28 mars 2013;(3):CD004427.
62. de Carvalho M, Scotto M, Lopes A, Swash M. Clinical and neurophysiological evaluation of progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. nov 2003;28(5):630-3.
63. Swash M, de Carvalho M. The Neurophysiological Index in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. sept 2004;5 Suppl 1:108-10.
64. Jokela ME, Jääskeläinen SK, Sandell S, Palmio J, Penttilä S, Saukkonen A, et al. Spontaneous activity in electromyography may differentiate certain benign lower motor neuron disease forms from amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 15 août 2015;355(1-2):143-6.

65. Sato Y, Nakatani E, Watanabe Y, Fukushima M, Nakashima K, Kannagi M, et al. Prediction of prognosis of ALS: Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area. *Intractable Rare Dis Res.* nov 2015;4(4):181-9.
66. Jenkins TM, Alix JJP, Kandler RH, Shaw PJ, McDermott CJ. The role of cranial and thoracic electromyography within diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* sept 2016;54(3):378-85.
67. Shefner JM. Motor unit number estimation in human neurological diseases and animal models. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* juin 2001;112(6):955-64.
68. Liu XX, Fan DS, Zhang J, Zheng JY, Zhang S. [Progression rate of MUNE at diagnosis: a prognostic factor of survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis]. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 18 déc 2008;40(6):629-32.
69. Swash M. MUNIX in the clinic in ALS: MUNE comes of age. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* mars 2017;128(3):482-3.
70. Felice KJ. A longitudinal study comparing thenar motor unit number estimates to other quantitative tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* févr 1997;20(2):179-85.

Annexe 1 : SCORE ALSFRS

1 - Parole

- 4 Normale
- 3 Troubles légers
- 2 Intelligible avec répétitions
- 1 Communication verbale et non verbale
- 0 Perte de la parole

2 - Salivation

- 4 Normale
- 3 Léger excès de salive dans la bouche (bave parfois la nuit)
- 2 Excès de salive modéré, bave de temps en temps
- 1 Hypersialorrhée, bave régulièrement de façon intermittente
- 0 Bavages très fréquents justifiant des mesures (mouchoir à demeure par exemple)

3 - Déglutition

- 4 Mange normalement
- 3 Quelques problèmes, fausse route occasionnelle
- 2 Changement de la consistance des aliments
- 1 Nécessite une alimentation artificielle en supplément (sonde nasogastrique, gastrostomie, ou autre)
- 0 Alimentation artificielle exclusive (entérale ou parentérale)

4 - Ecriture (avec la main dominante avant la SLA)

- 4 Normale
- 3 Altérée, tous les mots sont lisibles
- 2 Tous les mots ne sont pas lisibles
- 1 Tient le stylo mais ne peut écrire lisiblement
- 0 Ne peut tenir le stylo

5a - Couper la nourriture et tenir les couverts (sujet sans gastrostomie)

- 4 Normal
- 3 Altération ne justifiant pas d'aide
- 2 Une aide devient nécessaire, quelle qu'elle soit
- 1 Un tiers coupe la nourriture, peut toutefois manger
- 0 Gastrostomie

5b - Couper la nourriture et tenir les couverts (sujet avec gastrostomie)

- 4 Normal
- 3 Altération mais peut faire toutes les manipulations seul
- 2 Besoin d'aide pour refermer le tube ou pour moduler le débit
- 1 A de temps en temps besoin du personnel de santé
- 0 Incapable de faire une procédure quelconque

6 - Habillage, hygiène

- 4 Normal
- 3 Indépendant et se suffisant à lui-même (malgré les efforts ou la baisse d'efficacité)
- 2 Utilisation de moyens de substitution ou d'une aide
- 1 A besoin d'une aide régulière (mouchoir à demeure par exemple)
- 0 Dépendance totale

7 - Se tourner dans le lit / Positionner les draps

- 4 Normal
- 3 A quelques difficultés, mais n'a pas besoin d'aide
- 2 A de grosses difficultés mais agit seul
- 1 A besoin d'une aide, bien qu'il puisse initier les mouvements
- 0 Dépendance totale

8 - Marche

- 4 Normale
- 3 Légère difficulté
- 2 A besoin d'une aide (cane, déambulateur, tierce personne)
- 1 Non ambulatoire, mouvements fonctionnels seulement
- 0 Pas de mouvement volontaire des jambes

9 - Monter les escaliers

- 4 Normal
- 3 Ralenti
- 2 Difficultés modérées ou fatigabilité
- 1 A besoin d'une aide (incluant une rampe)
- 0 Ne peut monter les escaliers

10 - Respiration

- 4 Normale
- 3 Dyspnée d'effort (marche ou parole)
- 2 Dyspnée de repos
- 1 Aide ventilatoire intermittente
- 0 Aide ventilatoire continue

TOTAL : /40

Annexe 2 : SCORE NORRIS

échelles d'incapacité fonctionnelle dans la SLA

ECHELLE BULBAIRE				
Cocher dans la case appropriée (une seule croix et une seule par ligne)	fonction normale	fonction altérée	fonction minimale	fonction nulle
	3	2	1	0
1. souffler				
2. siffler				
3. gonfler les joues				
4. effectuer des mouvements de diduction de la mâchoire				
5. claquer la langue				
6. tirer la langue en avant				
7. mettre la langue sur le côté				
8. mettre la langue contre le palais				
9. tousser				
	absente	légère	notable	sévère
	3	2	1	0
10. hypersialorrhée				
11. nasalisation				
	normale	légèrement bredouillée	bredouillée	inintelligible
	3	2	1	0
12. parole				
	normale	aliments tendres	aliments hachés	aliments semi-liquides
	3	2	1	0
13. déglutition				

Adapté de Norris FH Jr. Charting the course in amyotrophic lateral sclerosis.

In Rose, FC(eds): Amyotrophic Lateral Sclerosis. Demos, New-York 1990;83-92.

<http://www.sf-neuro.org>

TITRE DE LA THESE : Facteurs pronostiques de la sclérose latérale amyotrophique à la première consultation dans un centre tertiaire : expérience du centre SLA de Dijon de 2007 à 2016

AUTEUR : Ahmed Aymard HUSSAMI

RESUME :

Notre objectif était d'étudier les facteurs pronostiques de survie de la SLA lors d'une première consultation dans un centre tertiaire.

A partir de la base de données Cleanweb, nous avons inclus les patients avec un diagnostic de SLA certaine, probable, possible ou suspectée, confirmée par l'évolution clinique, ayant consulté entre le premier janvier 2007 et le premier décembre 2016, au centre SLA de Dijon. Les facteurs pronostiques de survie, sans trachéotomie, à partir de cette première consultation étaient étudiés par modèle de Cox.

Un total de 261 patients a été inclus. L'âge moyen était de $63,7 \pm 11,7$ ans. Les patients consultaient au centre SLA en moyenne $16,3 \pm 19,4$ mois après le début des symptômes. En analyse multivariée, les facteurs de mauvais pronostic de survie étaient l'âge élevé, l'évolutivité importante des troubles bulbaires et l'altération de la capacité vitale fonctionnelle respiratoire initiale. En électroneuromyographie, les signes de dénervation chronique étaient de mauvais pronostic de survie en analyse bivariée. La gastrostomie ne semblait pas modifier le pronostic vital. Le pronostic de survie des patients SLA avec une altération respiratoire bénéficiant d'une ventilation non invasive rejoignait celui des autres patients.

Lors d'une première consultation au centre SLA, l'évolutivité de la maladie depuis le début des symptômes doit être prise en compte pour évaluer le pronostic de survie des patients.

MOTS-CLES : Sclérose latérale amyotrophique, Facteurs pronostiques, Evolutivité de la maladie, Electroneuromyographie.