

LES JOURNÉES SCIENTIFIQUES
DE L'INSTITUT SERVIER

**NEURODÉGÉNÉRESCENCE
MÉCANISMES ET CIBLES
THÉRAPEUTIQUES**

20^e COLLOQUE 2021



Épidémiologie de
la SLA et liens avec
les démences fronto-
temporales

Philippe COURATIER

Service de Neurologie, CHU Limoges, France



 **Springer** Healthcare Communications

Résumé

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative au pronostic sombre. D'après les études de registre en population, la médiane de survie après le diagnostic est comprise entre 15 et 24 mois et aucun facteur de risque robuste n'a été identifié à ce jour. Les données épidémiologiques montrent que le taux d'incidence de la SLA, relativement homogène pour les zones européenne, américaine, l'Australie et la Nouvelle-Zélande (1,81 pour 100.000 habitants), est plus faible en Asie du Sud-Est (0,83 pour 100.000 habitants) et en Asie du Sud (0,73 pour 100.000 habitants). Le maximum du pic d'incidence se situe entre 75 et 80 ans. Pour de nombreuses zones géographiques, l'inci-

dence de la SLA reste encore méconnue. La SLA n'est plus considérée sur le plan physiopathologique comme une maladie unique mais comme un syndrome. En clinique, 5 à 10 % des patients atteints de SLA vont développer d'emblée une démence fronto-temporale (DFT) et entre 30 et 50% des patients atteints de SLA développent des troubles cognitifs et/ou comportementaux modérés. A contrario, 15 à 20 % des patients atteints de DFT développent une atteinte du motoneurone. Ces données suggèrent l'existence d'un continuum entre la SLA et la DFT qui partagent des aspects communs à la fois cliniques, génétiques et neuropathologiques.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie dégénérative grave et handicapante au pronostic sombre. La SLA n'est plus considérée comme une maladie uniquement motrice. Comme pour la majorité des maladies neurodégénératives, la phase clinique est précédée par une phase présymptomatique qui est une longue phase silencieuse pendant laquelle on observe à la fois des inclusions protéiques et une dégénérescence motoneuronale avec une perte progressive des cellules motrices à la fois dans le cortex moteur primaire, mais également dans les noyaux bulbaires et la corne antérieure de la moelle. Le diagnostic clinique est posé avec un délai compris entre 8 et 12 mois. Les causes et les mécanismes physiopathologiques de la SLA ne sont pas encore tous connus, excepté pour les formes génétiques qui représentent au total 15 % des SLA. En cas d'antécédents familiaux, l'implication d'une mutation pathogène atteint 70 %, et d'environ 10 % dans les formes dites sporadiques. De nombreux travaux de recherche explorent l'hypothèse de facteurs de susceptibilité génétique qui rendraient les motoneurons vulnérables et déclencheraient le processus de neurodégénérescence.

Épidémiologie de la SLA

Les études de cohorte et les études de cas contrôle sont les grandes pourvoyeuses des données épidémiologiques de la SLA. Le standard méthodologique à respecter pour déterminer l'incidence est l'utilisation de registres en population, et non pas des études hospitalières. Les patients des études hospitalières, à la différence des patients des registres en population, sont plus jeunes et présentent préférentiellement un début à forme bulbaire, une proportion d'antécédents familiaux plus élevée et une survie des patients plus longue.^[1] Les études de registres en population présentent aussi l'avantage d'utiliser plusieurs sources d'identification des cas ce qui permet de minorer le nombre de patients qui échappent à l'identification et donc l'éventuelle sous-estimation de l'incidence. Ces registres sont essentiellement européens, tenus en Irlande et Italie^[2,3] et dans le Limousin en France.^[4] Une méta-analyse de 44 études, couvrant 45 zones géographiques et 11 sous-continent, a mis en évidence (**Figure 1**), des taux d'incidence hétérogènes de la SLA dans le monde.^[5] Le taux d'incidence est relativement homogène

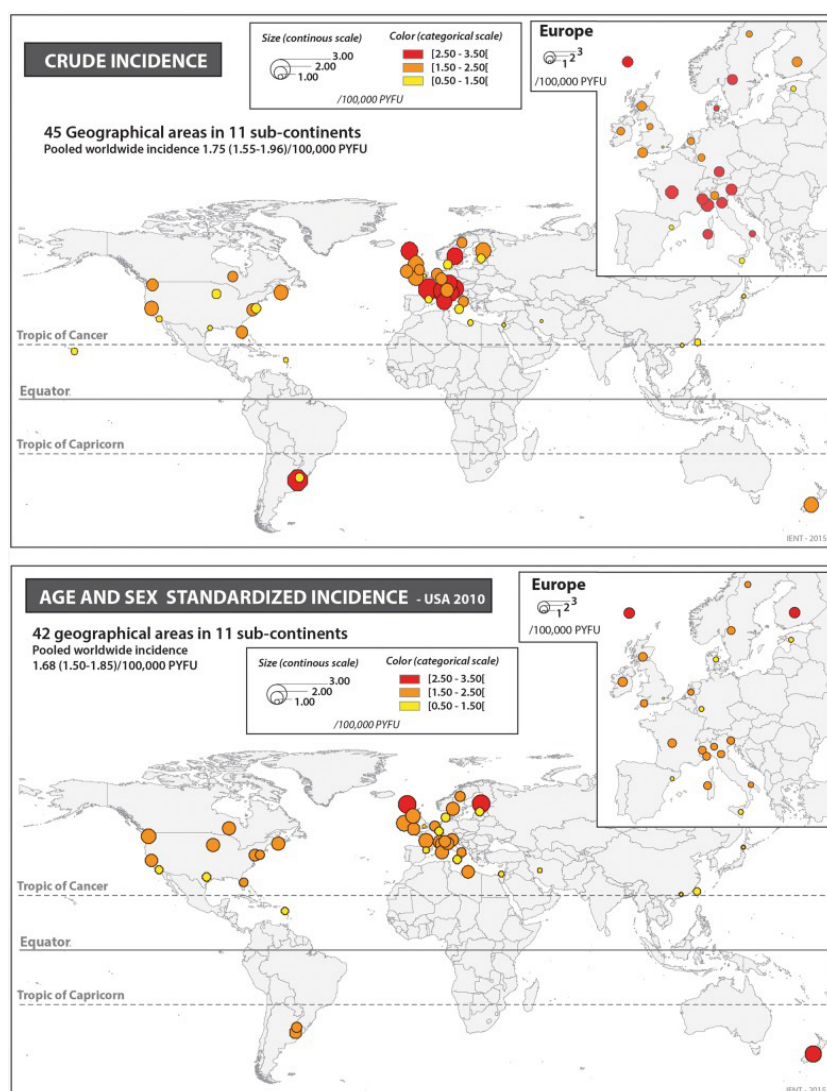


Figure 1 : Incidence de la SLA dans le monde (d'après [5]). Le taux d'incidence est relativement homogène pour les zones européenne, américaine, l'Australie et la Nouvelle-Zélande (1,81 pour 100.000 habitants, cadre rouge). Pour l'Asie du Sud-Est, le taux d'incidence est de 0,83 pour 100.000 habitants (cadre vert); il est de 0,73 pour 100.000 habitants en Asie du Sud (cadre bleu). Pour de nombreuses zones géographiques, l'incidence de la SLA reste encore méconnue.

© The Author 2016. La permission de reproduire cette figure a été accordée.

pour les zones européenne, américaine, l'Australie et la Nouvelle-Zélande : 1,81 pour 100.000 habitants. Par contre, le taux d'incidence est plus faible en Asie avec respectivement des valeurs de 0,83 et 0,73 pour 100.000 habitants en Asie du Sud-Est et en Asie du Sud.

Cette étude a également montré qu'il y a de nombreuses zones géographiques, très étendues, pour lesquelles l'incidence de la SLA reste inconnue. Bien que des études de cas ont été rapportées dans ces régions, il n'a pas été possible d'établir des taux d'incidence. Il est donc urgent d'initier une étude collaborative impliquant un large consortium international qui pourrait fournir les données épidémiologiques manquantes dans ces régions du monde. L'incidence de la SLA peut aussi être estimée à l'aide du taux de mortalité car tous les patients diagnostiqués SLA seront finalement identifiés par un certificat de décès du fait de l'issue fatale invariable de la maladie. De fait, le taux de mortalité est un assez bon reflet du taux d'incidence puisqu'il est compris entre 1,5 et 2,5 pour 100.000 habitants en fonction des pays.

Tous les registres montrent qu'il y a une légère prédominance des hommes par rapport aux femmes, avec un sex-ratio de 1,5 : 1. La maladie apparaît rarement avant l'âge de 50 ans et le pic maximum de l'incidence se situe entre 75 et 80 ans et non autour de 60 ans comme cela est classiquement perçu par les cliniciens.^[4] Contrairement à d'autres maladies neurodégénératives, le taux d'incidence de la SLA ne croît pas après le pic des 75-80 ans et on ne retrouve pas l'augmentation du nombre de cas observée typiquement dans la maladie d'Alzheimer. L'augmentation prévisible du nombre de cas de patients atteints de SLA est liée au vieillissement de la population mondiale -en particulier européenne, nord-américaine et japonaise- et à la plus grande proportion de gens âgés entre 60 et 80 ans.

Survie et facteurs pronostiques

Dans la littérature, la médiane de survie des patients atteints de SLA est estimée à environ trois ans après le diagnostic.^[6] Toutefois, une étude sur le registre français des patients atteints de SLA a montré que la médiane de survie est de 15,6 mois.^[7] Les études en population montrent que la médiane de survie est comprise entre 15 et 24 mois après le diagnostic. Chio et al. ont passé en revue les principaux facteurs qui peuvent influencer le pronostic de la SLA.^[8] Ces facteurs pronostiques incluent l'âge de début de la maladie, le délai diagnostique (plus ce délai est court, plus la maladie est grave), le rythme de progression de la maladie observé au cours du suivi des patients, l'atteinte respiratoire, le site de début bulbaire, le fait que la

maladie soit diffuse et ait atteint plusieurs territoires, le fait que la maladie puisse être associée à des troubles cognitifs modérés ou sévères, et enfin la présence d'une mutation du gène *C9orf72*. La plupart des études ont montré que le genre n'a aucun effet sur l'issue de la SLA. Certains facteurs pronostiques cliniques comme l'état nutritionnel et l'état respiratoire du patient fournissent aux médecins des opportunités d'intervention. Par exemple, la perte de poids est un facteur de pronostic péjoratif et l'équipe allemande d'Albert Ludolph examine comment améliorer l'état nutritionnel des patients dès le début de la SLA, afin de modifier la pente de l'atteinte fonctionnelle.^[9]

Il n'existe pas de modèles précis permettant de prédire l'évolution de la maladie. Westeneng et al. ont proposé un modèle regroupant ces facteurs pronostiques qui permet de prédire un critère composite de survie sans trachéotomie et ventilation non-invasive.^[10] Ce modèle pourrait permettre à l'avenir une prise en charge individualisée des patients atteints de SLA mais aussi la stratification de groupes de patients dans les essais thérapeutiques.

La prise en charge multidisciplinaire joue également un rôle dans le pronostic de la maladie. En termes d'interventions thérapeutiques, seul un agent anti-glutamatergique, le riluzole, a montré un effet neuroprotecteur modeste — de quelques mois — qui ralentit la progression de la SLA.^[11] Cet effet a été retrouvé systématiquement dans tous les essais thérapeutiques si bien que le riluzole est à ce jour le seul traitement proposé de manière systématique à tous les patients en France.^[12,13]

Les causes et facteurs de risque

Environ 5 à 10 % des formes de la maladie sont familiales et 90 à 95 % des formes sont sporadiques. Les progrès de la génétique permettent d'expliquer 70 % des formes familiales et un peu moins de 10 % des formes sporadiques. Les principaux gènes responsables des formes de SLA débutant à l'âge adulte sont *SOD1*, *C9orf72*, *FUS* et *TDP43*.^[14] En 2022, plus de 40 gènes étaient identifiés comme étant responsables de la SLA ou fortement associés à celle-ci. L'identification de ces gènes a permis de mettre en évidence des voies pathologiques clés et de développer des approches thérapeutiques potentiellement innovantes. Depuis la découverte des 4 gènes majeurs, sept autres gènes supplémentaires — *MATR3*, *CHCHD10*, *TBK1*, *TUBA4A*, *NEK1*, *C21orf2* et *CCNF* — ont été identifiés par des études d'association pangénomique, des études sur le génome entier ou des technologies de séquençage d'exome.^[15]

Certains facteurs environnementaux comme l'exposition aux pesticides et aux insecticides sont des facteurs de risque de la SLA. D'autres facteurs de risque ont été

suggérés, comme une activité physique importante, un traumatisme crânien ou encore le tabagisme.^[16] Ces études sont toutefois souvent entachées de biais méthodologiques, si bien qu'aucun facteur de risque robuste n'a été identifié à ce jour. On peut néanmoins citer l'exemple des sujets atteints de SLA et vivants dans les îles de Guam dans le Pacifique. Dans les années 40, l'incidence et la prévalence de la SLA étaient 100 fois supérieures dans ces îles par rapport au reste du monde. Avec l'américanisation et les modifications de nombreuses habitudes (alimentaires, médicinales, ...), une forte décroissance de l'incidence a été observée en 50 ans pour atteindre un niveau comparable au reste du monde.^[17] Une décroissance aussi rapide ne pouvant pas être expliquée par un facteur génétique, elle ne pouvait qu'être reliée à un facteur environnemental. L'hypothèse retenue a été celle de la neurotoxicité d'un acide aminé glutamatergique, la β -méthylaminoalanine (BMAA). Toutefois, si un facteur environnemental comme la BMAA peut expliquer les taux incidents dans les cas des îles de Guam, aucun lien entre la BMAA et la SLA n'a été mis en évidence en Europe et notamment en France.^[18] Par ailleurs, il est intéressant de noter que pour les formes de SLA associées à des syndromes parkinsoniens et des troubles cognitifs majeurs, une diminution de l'incidence a aussi été observée en 50 ans dans les îles de Guam mais elle demeure inexplicablement plus élevée que dans le reste du monde.

5

Liens avec les démences fronto-temporales

La SLA n'est pas une maladie unique mais un syndrome, chaque patient présentant une forme particulière de la maladie. Sur le plan clinique, la SLA est une atteinte combinée des neurones moteurs centraux et périphériques. Ce spectre assez hétérogène, moteur et extra-moteur, englobe les SLA avec un déficit cognitif léger, les SLA avec un déficit comportemental léger, les SLA avec un trouble cognitif majeur. Pour ces dernières, il s'agit surtout des formes comportementales de démence lobaire fronto-temporale, assez rarement des formes langagières — et enfin les DFT avec maladie du neurone moteur. La prévalence de ces troubles est interprétée de diverses manières dans la littérature. Il est admis que 5 à 10 % des patients atteints de SLA vont développer d'emblée une atteinte fronto-temporale. Les facteurs de risque sont l'âge, le sexe masculin, un niveau bas d'éducation, la présence d'une atteinte respiratoire restrictive lors du diagnostic et le fait que les patients débutent par une atteinte bulbaire. Aujourd'hui, entre 30 et 50% des patients atteints de SLA développent des troubles cognitifs et/ou comportementaux modérés. A contrario, entre 15 et 20 % des patients

atteints de DFT vont développer une atteinte du motoneurone. Ces données suggèrent donc l'existence d'un continuum entre la SLA et la DFT. Cette hypothèse est renforcée par un certain nombre de données à la fois neuropathologiques et génétiques. On retrouve ainsi des aspects neuropathologiques communs avec la présence d'inclusions TDP-43 dans 97 % des cas de patients atteints de SLA et 45 % des cas de patients atteints de DFT. Les antécédents familiaux sont présents chez 10 % des patients atteints de SLA et 30 % des patients atteints de DFT. Des mutations génétiques communes à ces deux pathologies ont été mises en évidence, notamment les gènes *C9orf72* et *UBQLN2*.^[19]

Les critères opérationnels proposés par Strong en 2009, puis révisés et publiés en 2017^[20-22] définissent le concept de trouble du spectre fronto-temporal de la SLA (ou ALS-FTSD, *amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder* en anglais). Ces critères améliorent la précision du diagnostic ;^[23] ils sont de complexité croissante et permettent d'établir un diagnostic clinique concis de l'atteinte motoneuronale sous-jacente, de déterminer le dysfonctionnement cognitif et comportemental, et de décrire les manifestations non motrices. Les déficits cognitifs et les troubles du comportement sont plus fréquents à un stade plus sévère de la maladie. Au stade final de la maladie, seul un faible pourcentage de patients ne présente pas de déficience neuropsychologique. Avec la progression de la pathologie, lorsque les patients nécessitent une supplémentation soit ventilatoire, soit respiratoire, le test le plus discriminant est le test de fluence verbale.^[24] L'atteinte dysexécutive est également présente et on observe une apathie et une perte d'empathie.

Conclusion

La SLA et les DFT sont des pathologies complexes sur le plan étiologique qui partagent des aspects communs cliniques, génétiques et neuropathologiques. Les avancées dans la compréhension des formes mutées du gène *C9orf72* permettent d'envisager le développement de nouveaux biomarqueurs. Par exemple, des études ont montré une augmentation des taux de neurofilaments dans le sang ou le liquide céphalorachidien de sujets présymptomatiques porteurs de gènes *SOD*, *FUS* ou *C9orf72* mutés, et ce 1 à 3 ans avant l'apparition des signes cliniques, suggérant une corrélation avec l'évolution de la maladie.^[25-27]

Dépister précocement et traiter de façon ciblée les patients en phase présymptomatique et présentant une forme familiale avec mutation génétique identifiée de la maladie permettra à l'avenir de retarder l'apparition de la phase symptomatique et ainsi améliorer considérablement l'évolution de la maladie et le pronostic.

Cet article a été préparé avec l'aide éditoriale de Pierre-Alain Boyer, pour le compte de Springer Healthcare France, et avec le soutien institutionnel de l'Institut Servier.

Références

- [1] Logroscino G, Marin B, Piccininni M, Arcuti S, Chio A, Hardiman O et al. Referral bias in ALS epidemiological studies. *PLoS One* 2018;13:e0195821.
- [2] Chio A, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Bottacchi E, Mutani R. Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology* 2009;72:725-31.
- [3] O'Toole O, Traynor BJ, Brennan P, Sheehan C, Frost E, Corr B et al. Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:30-2.
- [4] Marin B, Hamidou B, Couratier P, Nicol M, Delzor A, Raymondeau M et al. 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;21:1292-9.
- [5] Marin B, Boumediene F, Logroscino G, Couratier P, Babron MC, Leutenegger AL et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2017;46:57-74.
- [6] Iwasaki Y, Ikeda K, Kinoshita M. Molecular and cellular mechanism of glutamate receptors in relation to amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002;1:511-8.
- [7] Marin B, Couratier P, Arcuti S, Copetti M, Fontana A, Nicol M et al. Stratification of ALS patients' survival: a population-based study. *J Neurol* 2016;263:100-11.
- [8] Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:310-23.
- [9] Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, Weishaupt JH, Kassubek J, Weiland U et al. Effect of High-Caloric Nutrition on Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Neurol* 2020;87:206-16.
- [10] Westeneng HJ, Debray TPA, Visser AE, van Eijk RPA, Rooney JPK, Calvo A et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. *Lancet Neurol* 2018;17:423-33.
- [11] Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:585-91.
- [12] Hinchcliffe M, Smith A. Riluzole: real-world evidence supports significant extension of median survival times in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2017;7:61-70.
- [13] Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD001447.
- [14] Al-Chalabi A, van den Berg LH, Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. *Nat Rev Neurol* 2017;13:96-104.
- [15] Chia R, Chio A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *Lancet Neurol* 2018;17:94-102.
- [16] Luna J, Logroscino G, Couratier P, Marin B. Current issues in ALS epidemiology: Variation of ALS occurrence between populations and physical activity as a risk factor. *Rev Neurol (Paris)* 2017;173:244-53.
- [17] Plato CC, Garruto RM, Galasko D, Craig UK, Plato M, Gamst A et al. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: changing incidence rates during the past 60 years. *Am J Epidemiol* 2003;157:149-57.
- [18] Delzor A, Marin B, Boumediene F, Preux PM, Couratier P. 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;15:155-6.
- [19] Turner MR, Al-Chalabi A, Chio A, Hardiman O, Kiernan MC, Rohrer JD et al. Genetic screening in sporadic ALS and FTD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:1042-4.
- [20] Strong MJ, Grace GM, Freedman M, Lomen-Hoerth C, Woolley S, Goldstein LH et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:131-46.
- [21] Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, McLaughlin P, Snowden J et al. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:153-74.
- [22] Woolley SC, Strong MJ. Frontotemporal Dysfunction and Dementia in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Clin* 2015;33:787-805.
- [23] Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456-77.

- [24] Crockford C, Newton J, Lonergan K, Chiwera T, Booth T, Chandran S et al. ALS-specific cognitive and behavior changes associated with advancing disease stage in ALS. *Neurology* 2018;91:e1370-e1380.
- [25] Benatar M, Wu J, Lombardi V, Jeromin A, Bowser R, Andersen PM et al. Neurofilaments in pre-symptomatic ALS and the impact of genotype. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019;20:538-48.
- [26] Benatar M, Zhang L, Wang L, Granit V, Statland J, Barohn R et al. Validation of serum neurofilaments as prognostic and potential pharmacodynamic biomarkers for ALS. *Neurology* 2020;95:e59-e69.
- [27] Puentes F, Lombardi V, Lu CH, Yildiz O, Fratta P, Isaacs A et al. Humoral response to neurofilaments and dipeptide repeats in ALS progression. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:1831-44.

Tous droits réservés. © L'Institut Servier 2022