

Aspects cliniques et environnementaux de la sclérose latérale amyotrophique chez une population marocaine: Etude de 60 cas.

Clinical and environmental aspects of amyotrophic lateral sclerosis in Moroccan population: A study of 60 cases

Fatima Imounan^{1*}, Siham Lahbouje^{1*}, Yahya Hsaini², Wafa Regragui¹, El Hachmia Ait Ben Haddou¹, Ali Benomar^{1,3}, Ahmed Bourazza², Mohamed Yahyaoui¹.

1- Service de neurologie B et de Neurogénétique, Hôpital des Spécialités, Université Mohammed V Souissi Rabat.

2- Service de neurologie à l'hôpital d'instruction militaire Mohammed V Rabat.

3- Centre de Recherche en épidémiologie clinique et essais thérapeutiques (CRECET), Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. *les 2 auteurs ont contribué de façon égale à ce travail.

RÉSUMÉ

Prérequis : La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est la plus fréquente des maladies du neurone moteur. Son étiologie directe demeure inconnue mais plusieurs travaux incriminent les facteurs environnementaux dans sa genèse.

Objectif: Décrire les aspects cliniques et environnementaux de la SLA chez une population marocaine.

Méthodes : 60 cas de SLA ont été colligés au service de Neurogénétique à l'hôpital des spécialités de Rabat et à l'hôpital militaire Mohammed V, sur une période de 5 ans allant de Janvier 2008 au Septembre 2012. Les patients ont été évalués par l'intermédiaire d'une fiche d'exploitation détaillée. L'étude statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 13.0.

Résultats : L'âge moyen de la population était de $52,1 \pm 11,2$ ans avec un sex ratio H/F = 1,5. L'âge moyen de survenue était de $50 \pm 11,7$ ans. Dans le groupe des patients exposés aux toxiques on a retrouvé une proportion significativement plus importante d'exposition aux solvants ($p=0,02$). Par contre il n'y avait pas d'association significative avec l'exposition aux métaux lourds, aux pesticides, ni avec les habitudes toxiques et alimentaires. La SLA semble plus fréquente à l'ouest du Maroc ($p=0,03$).

Conclusions : L'association positive entre l'exposition aux solvants et SLA retrouvée chez notre population a été rapportée dans la littérature. La fréquence de SLA primitive à l'Ouest suggère peut être une origine génétique. Ces résultats restent préliminaires et nécessitent une étude multicentrique afin d'avoir des données plus significatives et mettre en évidence les caractéristiques environnementales de la SLA au Maroc.

Mots-clés

Facteurs environnementaux ; Sclérose latérale amyotrophique ; Étiopathogénie.

SUMMARY

Background: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most common disease of the motor neuron disease. Its etiology remains unknown but several studies incriminate the environmental factors in its genesis.

The aim of this study was to describe the epidemiological, clinical and environmental aspects of ALS in Moroccan population.

Methods: 60 ALS patients were recruited over a period of 5 years from January 2008 to September 2012. Patients were evaluated by detailed record of exploitation. Statistical analysis was performed using SPSS 13.0.

Results: The average age of the population was 52.1 ± 11.2 years with a sex ratio of M/F = 1.5. The average age of onset was 50 ± 11.7 years. In the group of patients exposed to toxic a significantly higher proportion of solvent exposure was found ($p = 0.02$). However there was no significant association with exposure to heavy metals, pesticides, or with toxic and eating habits. ALS is more frequent in the west region of Morocco ($p = 0.03$).

Conclusions: The positive association between exposure to solvents and ALS found in our population has been reported in the literature. The frequency of the ALS early west region suggests may be environmental or genetic origin. These results are preliminary and require a multicenter study to have more data and better highlight the environmental characteristics of ALS in the Moroccan population.

Key - words

Environmental factors; Amyotrophic lateral sclerosis; Pathogenesis.

-
La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est l'affection la plus fréquente des maladies du neurone moteur. Elle est caractérisée par la dégénérescence sélective des neurones moteurs situés dans le cortex, le tronc cérébral et la moelle épinière. Elle se manifeste par une amyotrophie, un déficit moteur progressif, une dysarthrie, une dysphagie et une insuffisance respiratoire qui engage le pronostic vital dans un délai moyen de 3 à 5 ans. Toutefois, la présentation clinique est très hétérogène en fonction de la prédominance de l'atteinte d'un type de neurone, de la répartition topographique de l'atteinte, du mode évolutif et des signes associés (1). La physiopathologie de la SLA comporte encore beaucoup d'inconnues. Toutefois, des progrès considérables ont pu être réalisés dans la caractérisation des mécanismes intervenant dans la dégénérescence motoneuronale, comme l'apoptose, le dysfonctionnement mitochondrial, le stress oxydatif et l'excitotoxicité. Il est maintenant admis que l'origine de la maladie est multifactorielle avec la participation de facteurs à la fois génétiques et environnementaux. De nombreux chercheurs ont essayé de cerner les facteurs environnementaux, les habitudes de vie ainsi que les causes traumatiques. Malheureusement aucun de ces facteurs n'a pu être confirmé.

Depuis une quinzaine d'années, les soins de support et la prise en charge au sein de centres de référence ont été développés et pourraient contribuer à un allongement de la survie. Enfin, le développement de bases de données des centres experts devrait permettre une meilleure caractérisation phénotypique, la détermination de corrélations phénotype-génotype plus précises et ainsi favoriser le développement de thérapeutiques plus ciblées. L'objectif de notre étude est de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et environnementaux de la sclérose latérale amyotrophique chez une population marocaine.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective longitudinale descriptive, réalisée au service de neurologie B et de Neurogénétique à l'hôpital des spécialités de Rabat et à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, sur une période de 5 ans allant de Janvier 2008 au Septembre 2012. Tous les patients présentaient une sclérose latérale amyotrophique répondant aux critères de Fédération mondiale de neurologie (FMN) : (2).

A. la présence de A:1, A:2 et A:3

(A:1) signes de dégénérescence des motoneurons des membres inférieurs (MMI) décelés à l'examen clinique, électrophysiologique ou neuropathologique;

(A:2) signes de dégénérescence des motoneurons des membres supérieurs (MMS) décelés à l'examen clinique;

(A:3) progression des symptômes ou signes dans la région concernée ou d'autres régions, confirmée par l'anamnèse ou l'examen; et

B. l'absence de B:1 et de B:2

(B:1) signes électrophysiologiques et pathologiques d'une autre maladie qui pourrait expliquer les signes de dégénérescence des MMI ou des MMS;

(B:2) confirmation d'une autre maladie par la neuroimagerie, à laquelle les signes cliniques et électrophysiologiques observés pourraient être attribuables.

Les patients inclus ont été évalués par l'intermédiaire d'une fiche d'exploitation détaillée divisée en 2 parties:

- La première partie précise les facteurs environnementaux notamment le lieu de résidence actuel et ancien, l'origine ethnique, l'origine géographique, l'habitat à proximité d'une zone polluée, l'activité professionnelle, l'exposition aux métaux lourds, l'exposition aux solvants, l'exposition aux pesticides, les habitudes alimentaires et toxiques, l'activité physique, l'exposition aux facteurs de stress et les antécédents médicaux et chirurgicaux.

- La deuxième partie comprend :

- **Les renseignements cliniques** : sexe, âge du patient, âge du début de la maladie, durée d'évolution, mode de début, signes cliniques (déficit moteur, amyotrophie, fasciculations, crampes, réflexes, tonus, atteinte bulbaire, atteinte pseudobulbaire), signes associées, formes cliniques.

- **Les renseignements paracliniques** :

- * Tous les patients ont bénéficié d'un examen électroneuromyographique pour confirmer le diagnostic d'une atteinte de la corne antérieure.

- * A la recherche d'une SLA secondaire un bilan a été effectué :

- Tous les patients ont bénéficié d'une ponction lombaire avec étude du liquide céphalorachidien (cytologie, glucorachie et électro et immunoélectrophorèse des protides) et d'une sérologie syphilitique dans le sang et dans le LCR.

- Le bilan thyroïdien a été effectué chez 55 patients. 54 patients ont bénéficié de la recherche anticorps anti SSA et anti SSB, d'une biopsie des glandes salivaires et d'un test de Shiermer, les anticorps anti-HU et anti-YO ont été recherchés chez 42 patients.

- L'IRM cervicale était indiquée chez 41 patients alors que l'IRM cérébrale était faite chez 52 malades, l'échographie abdominale quant à elle a été pratiquée chez 54 patients.

L'étude statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS 13.0. Le test du Chi 2 a été utilisé pour les comparaisons des variables qualitatives. Les comparaisons des variables quantitatives étaient effectuées par le test T-Student et test exact de Fisher si nécessaire. La variation a été considérée comme significative lorsque p était inférieur à 0,05.

RESULTATS

L'âge moyen de notre population était de 52,1±11,2 ans avec une prédominance masculine (sex ratio=1,5). L'âge moyen de survenue de la maladie était de 50±11,7 ans.

L'origine géographique de nos malades était diverse ; 45% des cas étaient originaires de l'ouest du Maroc alors que l'Est du Maroc ne représentait que 4% des cas (Fig 1).

61% de nos patients avaient une origine ethnique arabe (Fig 2). L'exposition aux métaux lourds était notée chez 9% de nos patients et l'exposition au vernis chez 30% des cas (Fig 3). Le tabagisme était noté chez 23.7% des malades alors que la toxicomanie n'existait que chez 1.7% des cas (Fig 4). La durée d'évolution de la maladie était en moyenne de 2 ans avec des extrêmes de 1 et 13 ans. Le mode de début de la maladie était au niveau des membres inférieurs dans 40% des cas, au niveau des membres supérieurs et bulbaire dans 30% des cas. Le déficit moteur a été retrouvé dans 66% des cas au niveau des membres supérieurs à prédominance distale, au niveau des membres

inférieurs il représentait 52% avec une prédominance distale. L'amyotrophie distale au niveau des membres supérieurs caractéristique de la main d'Aran Duchenne était retrouvée dans 80% des cas, quant à l'amyotrophie des membres inférieurs qui ne représentait que 30% avec légère prédominance distale. L'amyotrophie de la langue était retrouvée dans 67% des cas, celle du tronc était retrouvée chez 4 patients (6,7%). 67% des patients avaient des crampes succédant le déficit, 43% des patients en avaient avant l'installation du déficit. Dans notre série, les fasciculations de la langue étaient prédominantes dans 83% des cas, suivies par celles des membres supérieurs dans 71% des cas, celles des membres inférieurs représentaient 68% des cas.

Figure 1 : Origine géographique

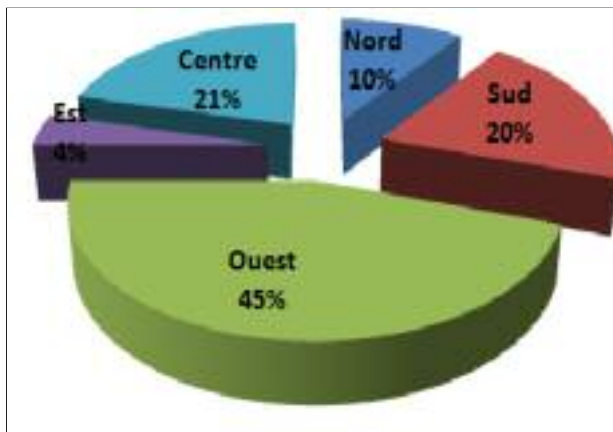
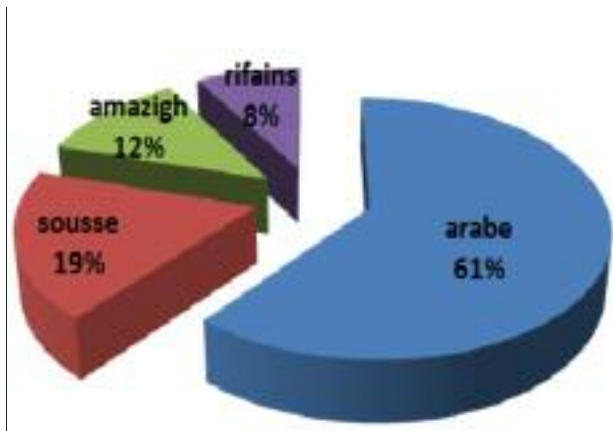


Figure 2 : Origine ethnique



L'examen neurologique a objectivé un syndrome pyramidal avec des reflexes vifs, une abolition des reflexes cutané-abdominaux et un Babinski dans 75% des cas par contre l'abolition des reflexes ostéotendineux a été retrouvée dans 16% des cas. Les troubles de la déglutition ont été retrouvés dans 40% des cas, les troubles de la parole étaient présents dans 52% des cas, les troubles oculomoteurs et le syndrome démentiel, quant à eux, ne représentaient respectivement que 4% et 8% des cas.

Figure 3 : Type de solvants

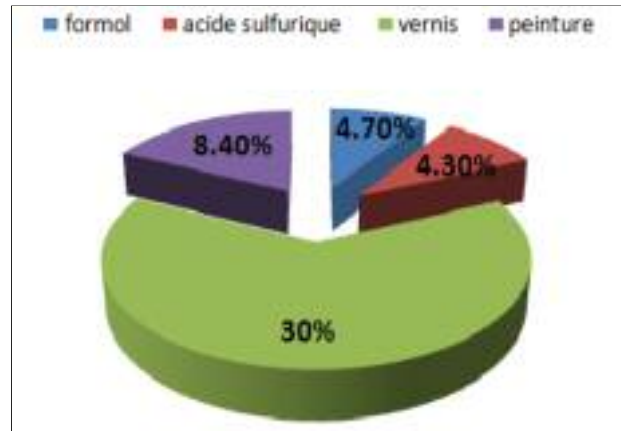
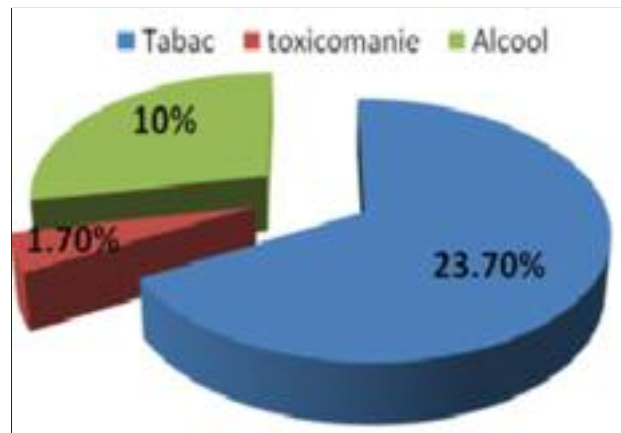


Figure 4 : Habitudes toxiques



La SLA primitive représentait 78% des cas, la forme secondaire, quant à elle, n'a été notée que chez 8.3% des cas (Tableau 1).

Tableau 1: Manifestations cliniques de notre population

Manifestations	n (%)
Début au niv MS	24/60 (40%)
Début au niv MI	8/60 (30%)
Début au niv bulbaire	18/60 (30%)
Déficit moteur des MS	39/60 (66%)
Déficit moteur des MI	31/60 (52%)
Amyotrophie des MS	48/60 (80%)
Amyotrophie de langue	40/60 (67%)
Fasciculations de langue	50/60 (83%)
Sd pyramidal	45/60 (75%)
Signes associés:	
- Troubles de la parole	31/60 (52%)
- Troubles oculomoteurs	2/60 (4%)
- Troubles de la déglutition	24/60 (40%)
- syndrome démentiel	5/60 (8%)
Formes cliniques	
- forme pseudopolynévritique	6/60 (10%)
- forme monomélique	1/60 (1%)
- forme bulbaire	12/60 (20%)
- SLA primitive	47/60 (78%)
- Forme secondaire	5/60 (8.3%)

Tous les patients ont bénéficié d'un ENMG qui a objectivé une atteinte de la corne antérieure chez tous les patients. Le dosage de la TSH était augmentée chez 2 patients, le dosage des anticorps antiSSA et SSB était normal chez tous les patients, le test de shiermer pratiqué chez 54 patients était positif chez 2 patients d'entre eux ; la biopsie des glandes salivaires quant à elle était revenue normale ; L'étude de liquide céphalorachidien a objectivé une hyperprotéinorachie chez un patient avec une sérologie syphilitique positive, la cellularité était normale chez tous les patients. L'IRM cérébrale effectuée chez 52 patients a objectivé des anomalies de signal et/ou une atrophie chez 6 patients. L'échographie abdominale était anormale chez 3 patients parmi 54 patients (Tableau 2). Dans le groupe des patients exposés aux toxiques : L'exposition aux solvants était retrouvée de façon statistiquement significative ($p=0,02$), Elle était plus fréquente chez le sexe masculin ($p=0,01$), Elle a été noté chez les travailleurs manuels, les agriculteurs et les ouvriers mais n'était significative ($p=0,03$) que chez les travailleurs manuels. La SLA semble plus fréquente dans la région ouest du Maroc de façon statistiquement significative ($p=0,03$). Dans le groupe des patients présentant une SLA secondaire, on a noté que la forme clinique pseudopolynévritique était prépondérante ($p=0,02$). Il n'y avait pas d'association significative avec l'exposition aux métaux lourds, aux pesticides. Il n'y avait pas de corrélation entre la SLA et les habitudes toxiques et alimentaires.

Tableau 2 : Résultats des examens paracliniques

	n (%)
Signes de dénévation à l'ENMG	60/60 (100%)
TSH anormale	2/60 (3.6%)
Anti HU, anti YO normaux	42/42 (100%)
Anti SSA, AntiSSB normaux	54/54 (100%)
Test de shiermer normal	52/54 (96.3%)
Biopsie des glandes salivaires normale	54/54 (100%)
LCR:	
- cellularité normale	60/60(100%)
- hyperprotéinorachie	1/60 (1.7%)
- EPP anormal	1/60 (1.7%)
- sérologie syphilitique positive	1/60 (1.7%)
IRM cérébrale	
-anormale	6/52 (11.5%)
- normale	46/52 (88.5%)
Echographie abdominale	
- Anormale	3/54(5.6%)
- normale	51/54 (78%)

DISCUSSION

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est l'affection la plus fréquente des maladies du neurone moteur. Nous avons essayé par le présent travail de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et environnementaux de cette maladie chez une population marocaine. Le rapport hommes/femmes (H/F) chez notre population était de 1.5. Il varie selon les pays et les publications. Cette prépondérance masculine pourrait résulter d'un facteur hormonal ou de l'effet cumulatif d'autres facteurs exogènes. Le début brachial était prédominant chez nos patients rejoignant ainsi les données de la littérature (3). Le syndrome pyramidal était retrouvé chez 75% des cas

de notre population. Il est peu prononcé au début. On note cependant l'existence de réflexes vifs, polycinétiques et diffusés, le plus souvent seulement aux membres inférieurs alors qu'ils sont simplement conservés aux membres supérieurs. Les fasciculations ont été notées chez 80% de nos malades. Leur origine n'est pas totalement élucidée. Elles proviendraient d'une hyperactivité motoneuronale siégeant dans le corps cellulaire ou plus probablement au niveau axonal. Elles constituent donc un signe précoce de la maladie et peuvent inaugurer celle-ci dans certains cas : 3,5% des cas (4). L'atteinte bulbaire, retrouvée dans 40 % des cas dans notre série, est pratiquement constante au cours de la SLA. Elle en détermine le pronostic. En fait, il s'agit d'une atteinte bulbaire directe due à la dégénérescence des noyaux bulbaires et d'une paralysie pseudobulbaire due au syndrome pyramidal. C'est l'association de ces deux syndromes qui confère à l'affection ses caractères propres (5). Les troubles oculomoteurs ont été notés chez 2 de nos patients. Les noyaux oculomoteurs sont indemnes dans la presque totalité des cas. Lawyer et Netsky rapportèrent des lésions des noyaux oculomoteurs dans quatre de leurs 53 cas de SLA (sans anomalies oculomotrices cliniques) (6). C'est Harvey et collaborateurs qui montrèrent l'existence de lésions dans les noyaux des IIIe, IVe et VIe nerfs crâniens (7). Des études récentes ont montré dans des cas de SLA un trouble des mouvements oculaires sous forme d'un déficit des mouvements oculaires de poursuite étudiés par électro-oculographie. Ces auteurs suggèrent que ces troubles sont d'origine supranucléaire et que le système oculomoteur est plus souvent atteint dans la SLA que précédemment reconnu (7).

Dans notre étude, la fréquence de SLA primitive à la région de l'Ouest suggère peut être une origine environnementale ou génétique. En effet dans la littérature, plusieurs régions géographiques de SLA ont été mises en évidence, dont la plus importante est la forme SLA-Parkinson-démence observée dans le Pacifique Ouest qui a conduit à s'interroger sur le rôle possible d'une exposition à des toxiques ou à d'autres agents environnementaux. La possibilité d'un déterminisme génétique associé a été suggérée par ailleurs (8). Cependant la facilité de consultation pour les patients habitants des régions proches de l'hôpital des spécialités Rabat pourrait influencer nos résultats.

Nous avons également constaté que nos patients avaient une origine ethnique arabe dans 61% des cas. Dans une revue systématique de la littérature, Cronin et collaborateurs ont analysé l'incidence et le taux de mortalité parmi les ethnies africaines, asiatiques et hispaniques (9). Les résultats de cette revue suggèrent que l'incidence de la SLA est plus faible dans ces différentes ethnies comparativement à l'incidence chez les caucasiens.

Chez nos patients, une exposition aux solvants était présente de façon statistiquement significative ($p<0,02$). L'association était positive. Cette observation est confortée par plusieurs études qui se sont intéressées à l'association entre l'exposition à des solvants à usage domestique ou professionnel et le risque de développer une SLA. Cependant, l'exposition à ce type de toxique est difficilement quantifiable (10,11). Plusieurs travaux anciens avaient mis en évidence une association positive (10-12). McGuire a apporté des informations détaillées concernant l'exposition à différentes classes de solvants organiques et ont montré que certains solvants (agents de nettoyage et agents dégraissants) augmentaient le risque chez les femmes (OR = 3,6 ; IC 1,8-7,3) tandis que les composés cétoniques

ou les alcools augmentaient les risques chez les hommes (OR = 2,6 ; IC 1,1–6,1) (13). Une étude cas-témoins rapportée par Morahan a montré que cette association était plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (1), contrairement à notre étude où les hommes étaient plus exposés que les femmes, probablement en raison de leurs activités professionnelles spécifiques (travailleurs manuels, agriculteurs, ouvriers). D'autres auteurs, n'ont cependant pas mis en évidence d'association (14-17).

Dans notre travail, un seul patient travaillant dans une mine de phosphate, était exposé au plomb, mercure et cadmium. La majorité des travaux concernant l'exposition à des métaux lourds notamment le plomb semble indiquer un lien entre l'exposition chronique au plomb et l'apparition d'une SLA (17). Bien que deux de ces études n'aient pas mis en évidence de relation entre une exposition chronique au plomb et l'apparition d'une SLA (16,18), la plupart des travaux semblent indiquer un lien (17-19). Deux études ont évalué la durée d'exposition et le risque de développer une SLA. Armon a décrit une augmentation du risque de SLA parmi les hommes dont la durée d'exposition au plomb était supérieur à 200 heures (OR = 5,5 ; IC95% 1,4–21,0) (19). Les risques liés à l'exposition à d'autres métaux lourds (mercure, sélénium, aluminium, cuivre, cadmium, fer, manganèse) demeurent moins étudiés et les résultats sont discordants (20-23).

Dans notre étude, 2 cas seulement, du fait de leur activité professionnelle, étaient exposés aux pesticides et aux engrais chimiques. Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'exposition aux pesticides et herbicides, du fait d'une incidence plus importante de la SLA chez les travailleurs agricoles (9). Dans une étude portant sur 174 cas de SLA diagnostiqués entre 1990 et 1994 dans une région de l'état de Washington, McGuire a montré que les hommes exposés aux insecticides et aux fertilisants avaient une augmentation du risque de SLA (OR=2,4 ; IC95%1,2–4,8) (13). L'exposition aux pesticides représentait également un facteur de risque significatif dans une étude réalisée chez 95 patients à partir d'un questionnaire concernant différents facteurs de risque (17).

L'impact des habitudes alimentaires sur la pathogénie de la SLA a été suspecté et des travaux récents ont analysé certains aspects dont l'effet d'une alimentation riche en graisses ou en fibres, en acides gras polyinsaturés, du glutamate, du calcium, des vitamines C ou E. Une étude a rapporté une augmentation du risque de SLA (OR=2,7 ; IC95% 0,9–8,0) en cas de régime riche en graisses (24), l'autre étude n'ayant

montré aucune association significative en analyse multivariée (25). Une consommation supérieure à 18 g/jour de fibres diminuant significativement le risque de SLA (OR=0,3 ; IC95% :0,1–0,7) comparativement à une consommation inférieure à 10 g/jour. Ces résultats suggèrent un effet protecteur d'un régime riche en fibres qui pourrait réduire l'absorption de toxines alimentaires en réduisant le temps de transit. La consommation de vitamines antioxydantes ne modifiait pas le risque de SLA. Cependant, plus récemment, Ascherio a montré qu'une consommation régulière et supérieure à dix ans de compléments vitaminiques E, diminuait le risque de décès par SLA (OR=0,38 ; IC95% : 0,16–0,92) (26). De même, Veldink et collaborateurs ont rapporté un rôle protecteur de la consommation en vitamine E et en acides gras polyinsaturés avec une réduction synergique du risque de 50 à 60 % (27). L'utilisation de vitamines C ou A n'avait, en revanche, aucun effet (26,27).

Le tabagisme a été noté chez 23.7% de nos patients. Plusieurs études ont analysé la consommation de tabac comme facteur de risque de SLA (17, 24, 27-31). Kamel a ainsi trouvé que ce risque était multiplié par 1,7 (IC95%:1,0-2,8) (31). Le tabac pourrait être protecteur. En effet, le risque de développer une SLA était plus faible pour les anciens fumeurs par comparaison avec ceux qui n'avaient jamais fumé (respectivement OR =1,5 vs. 2,0)(24). De plus, le risque de décès par SLA chez les patients fumeurs était significativement diminué chez les hommes (RR=0,69 ; IC95%: 0,49-0,99) par comparaison aux non fumeurs (29). En effet, Nelson a retrouvé un risque multiplié par 3,5 avec un effet-dose corrélé au nombre de cigarettes ($p = 0,001$) (24) et à la durée de l'intoxication ($p = 0,001$) tout comme Veldink qui a retrouvé un risque de 1,8 (32). Une seule étude cas-témoins a montré un effet protecteur d'une consommation modérée d'alcool avec un OR à 0,6 (IC95%: 0,3-0,9) (32).

CONCLUSION

Malgré la significativité statistique de nos résultats concernant l'exposition aux solvants et l'origine géographique de l'ouest marocain. Ces résultats restent préliminaires et nécessitent une étude multicentrique afin d'avoir des données plus significatives et mieux mettre en évidence les caractéristiques environnementales de la SLA au sein de la population marocaine.

Références

1. Soriani MH, Desnuelle C. Epidémiologie de la SLA. *Revue neurologique* 2009; 165: 627-640.
2. 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 scorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis rksshop contributors. *J Neurol Sci* 1994; 124: 96-107.
3. Morahan JM, Pamphlett R. Amyotrophic lateral sclerosis and exposure to environmental toxins: an Australian casecontrol study. *Neuroepidemiology* 2006; 27: 130-5.
4. Gubbay SS, Kahana E, Zilber N, Cooper G, Pintov S, Leibowitz Y. Amyotrophic lateral sclerosis. A study of its presentation and prognosis. *J Neurol* 1985; 232: 295-300
5. Bouche P, Le Forestier N. Sclérose latérale amyotrophique Aspects cliniques. *EMC neurologie* 1999 ; 17-078-A-10.
6. Lawyer T, Netsky MG. Amyotrophic lateral sclerosis. A clinico-anatomic study of fifty-three cases. *Arch Neurol* 1953; 69: 171-192
7. Harvey DG, Torack RM, Rosenbaum HE. Amyotrophic lateral sclerosis wit ophthalmoplegia. A clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1979; 36: 615-617.
8. Cox PA, Banack S, Murch S, Sacks O. Commentary on: Return of the cycad hypothesis-does the amyotrophic lateral sclerosis/Parkinsonism dementia complex (ALS/PDC) of Guam have new implications for global health. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006; 32: 679-82.

9. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology* 2007; 68: 1002-7.
10. Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, Warlow CP. Risk factors for motor neuron disease: a case-control study based on patients from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1200-6.
11. Chio A, Meinieri P, Tribolo A, Schiffer D. Risk factors in motor neuron disease: a case-control study. *Neuroepidemiology* 1991; 10: 174-84.
12. Gunnarsson LG, Bodin L, Soderfeldt B, Axelson O. A case-control study of motor neuron disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents. *Br J Ind Med* 1992; 49: 791-8.
13. Mcguire V, Longstreth JR WT, Nelson LM, et al. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based casecontrol study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 1076- 88.
14. Deapen DM, Henderson BE. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 790-9.
15. Granieri E, Carreras M, Tola R, et al. Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964–1982. *Neurology* 1988; 38: 1604-8.
16. Savettieri G, Salemi G, Arcara A, Cassata M, Castiglione MG, Fierro B. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 1991; 10: 242-5.
17. Qureshi MM, Hayden D, Urbinelli L, et al. Analysis of factors that modify susceptibility and rate of progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2006; 7: 173-82.
18. Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, et al. Lead exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis* 2005; 2: 195-201.
19. Armon C, Kurland LT, Daube JR, O'brien PC. Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 1077-84.
20. Vinceti M, Guidetti D, Bergomi M, et al. Lead, cadmium, and selenium in the blood of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1997; 18: 87-92.
21. Kapaki E, Zournas C, Kaniias G, Zambelis T, Kakami A, Papageorgiou C. Essential trace element alterations in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1997; 147: 171-175.
22. Kasarskis EJ, Tandon L, Lovell MA, Ehmann WD. Aluminum, calcium, and iron in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis using laser microprobe mass spectroscopy: a preliminary study. *J Neurol Sci* 1995; 130: 203-208.
23. Bergomi M, Vinceti M, Nacci G, et al. Environmental exposure to trace elements and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Environ Res* 2002; 89: 116-123.
24. Nelson LM, Matkin C, Longstreth JR WT, Mcguire V. Populationbased case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State, IL. *Diet Am J Epidemiol* 2000; 151: 164-73.
25. Morozova N, Weisskopf MG, Mccullough ML, et al. Diet and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 2008; 19: 324-37.
26. Ascherio A, Weisskopf MG, O'reilly EJ, et al. Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2005; 57: 104-10.
27. Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, et al. Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 367-71.
28. Fang F, Bellocco R, Hernan MA, Ye W. Smoking, snuff dipping and the risk of amyotrophic lateral sclerosis - a prospective cohort study. *Neuroepidemiology* 2006; 27: 217-21.
29. Weisskopf MG, Mccullough ML, Calle EE, Thun MJ, Cudkovic M, Ascherio A. Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis. *AmJ Epidemiol* 2004; 160: 26-33.
30. Kondo K, Tsubaki T. Case-control studies of motor neuron disease: association with mechanical injuries. *Arch Neurol* 1981; 38: 220-6.
31. Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Sandler DP. Association of cigarette smoking with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 1999; 18:194-202.
32. Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Titulaer MJ, Wokke JH, Van Den Berg LH. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology* 2005; 64: 241-5.