



JOURNÉE des JEUNES NEUROLOGUES
et de la RECHERCHE CLINIQUE

Le 28 janvier 2022
9h à 17h30



Organisée par



Quelques formes rares de SLA



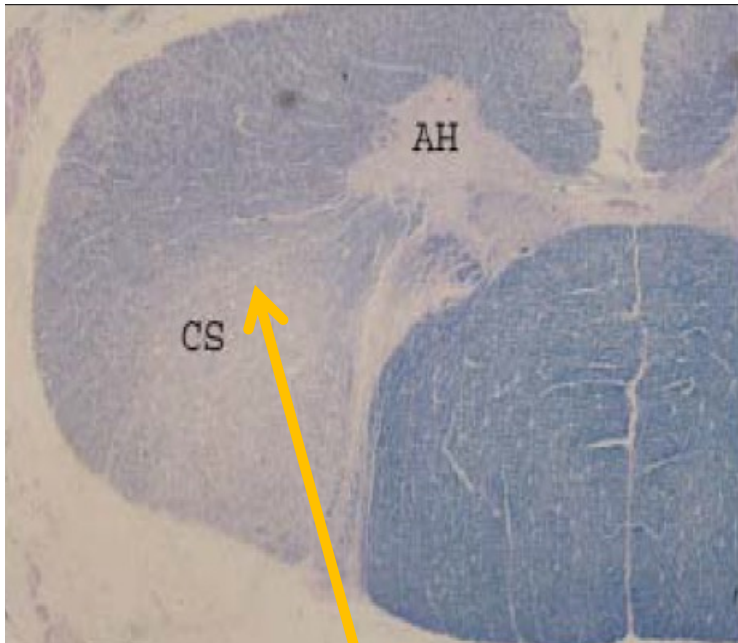
J2N - 28 Janvier 2022

Liens d'intérêts

en relation avec cette présentation

Aucun lien avec cette présentation

Sclérose Latérale Amyotrophique SLA Maladie de Charcot



Sclérose du Faisceau cortico spinal



Amyotrophique

Connue depuis 1830 mais diagnostiquée en 1869

ARCHIVES GÉNÉRALES

DE MÉDECINE.

Septembre 1869. 90 165

MÉMOIRES ORIGINAUX.

RECHERCHES SUR UNE MALADIE NON ENCORE DÉCRITE DU SYSTÈME MUSCULAIRE (ATROPHIE MUSCULAIRE PROGRESSIVE);

Par le D^r V.-A. ARAN, médecin du Bureau central des hôpitaux.

La maladie qui fait le sujet de ce mémoire, et à laquelle je propose de donner le nom d'*atrophie musculaire progressive*, pour indiquer la marche qu'elle suit habituellement, n'a que des rapports très-éloignés avec les atrophies, de cause et de nature diverses, qui ont été décrites jusqu'ici par les auteurs. Il ne s'agit, en effet, d'aucune de ces atrophies qui reconnaissent pour cause l'interruption plus ou moins complète de l'arrivée des matériaux nutritifs ou de l'influence nerveuse centrale ou périphérique. Toutes ces atrophies, ainsi que nous aurons occasion de le dire plus loin, offrent pour caractère d'affecter de prime abord l'ensemble des parties auxquelles se distribuent les rameaux artériels ou nerveux dont l'action est momentanément interrompue; et malgré leur durée, il est rare qu'elles entraînent la destruction, la disparition complète de

PARALYSIE MUSCULAIRE. 561

SUR LA PARALYSIE MUSCULAIRE PROGRESSIVE ATROPHIQUE;

Par M. CRUVEILHIER.

(Mémoire lu à l'Académie de Médecine, dans les séances des 15 et 31 mars 1853.)

Je viens entretenir l'Académie de médecine d'un fait relatif à une espèce de paralysie qui n'a pas reçu de nom définitif dans la science, et qui n'a pas encore sa place dans les cadres nosologiques. C'est cette espèce de paralysie qui a été décrite par M. Aran dans les *Archives générales de médecine*, sous le titre de *Recherches sur une maladie non encore décrite du système musculaire (atrophie musculaire progressive)*, et par M. Thouvenot, dans sa dissertation inaugurale, sous le titre de *Paralysie musculaire atrophique*.

Le fait que j'ai l'honneur de présenter à l'Académie a pour sujet un malade qui est resté dans mon service, à l'hôpital de la Charité, depuis le mois de juillet 1850 jusqu'au moment de sa mort, qui a eu lieu le 12 février 1853; malade qui a été soumis à l'observation d'un très-grand nombre d'élèves et de médecins, et que je présentais à toutes les personnes qui me faisaient l'honneur de suivre ma visite, comme le type d'une espèce de paralysie musculaire générale qui avait pour principe, non le centre nerveux céphalo-rachidien, mais les muscles eux-mêmes, dont l'atrophie semblait précéder la paralysie, ou plutôt marchait parallèlement avec elle. C'est l'exposition détaillée de ce fait, aussi complète qu'il m'a été donné de le faire, et sous le rapport clinique et sous le rapport de l'anatomie pathologique, qui va faire l'objet principal de cette lecture.

Mais je demande à l'Académie la permission de faire précéder la description de ce fait de deux autres observations sur le même sujet, également accompagnées d'autopsie, qui m'avaient permis d'établir cliniquement, depuis 1848, l'existence de cette forme si remarquable de paralysie, sous le titre de *paralysie graduelle du mouvement par atrophie musculaire*.

I.

36

DEUX CAS D'ATROPHIE MUSCULAIRE PROGRESSIVE

AVEC LÉSIONS DE LA SUBSTANCE GRISE

ET DES FAISCEAUX ANTÉRO-LATÉRAUX DE LA MOELLE ÉPINIÈRE

Par J.-M. CHARCOT et A. JOFFROY

(Suite¹.)

Si l'on veut bien se reporter aux détails nécropsiques que nous avons donnés dans notre observation, à propos de l'examen de la moelle épinière, on remarquera que les lésions étaient à peu près exactement limitées dans ce centre nerveux à deux départements bien distincts.

Dans la substance grise, ces lésions occupaient, d'une manière presque exclusive, les cornes antérieures, où elles s'accusaient surtout par l'atrophie profonde et la disparition même d'un bon nombre des grandes cellules nerveuses.

Dans la substance blanche, les altérations qui étaient celles de la sclérose respectaient d'une façon absolue les faisceaux blancs postérieurs. Par contre, elles avaient envahi, bien qu'à des degrés divers, la presque totalité des faisceaux antéro-latéraux dans toute la hauteur de la moelle; mais, même au niveau du renflement cervical, où elles présentaient le plus d'extension, elles se montraient beaucoup plus prononcées que partout ailleurs, symétriquement, de chaque côté de la moelle, dans un espace nettement circonscrit, correspondant à la partie la plus postérieure des faisceaux latéraux. En ce point, dans toute l'étendue d'une région qui, sur les coupes transversales,

¹ Voy. le numéro de mai 1869.



Paralyse progressive

***A ce stade, le diagnostic de SLA est
extrêmement facile***

	EU28		WHO European region		Global	
	Total	Age-standardised rate per 100 000	Total	Age-standardised rate per 100 000	Total	Age-standardised rate per 100 000
(Continued from previous page)						
Motor neuron disease						
DALYs	252 987 (240 153-264 173)	31 (29-32)	314 523 (298 988-348 088)	24 (23-26)	878 518 (841 386-966 073)	11 (10-12)
Deaths	11 495 (10 900-12 020)	1 (1-1)	13 410 (12 728-14 790)	1 (1-1)	34 068 (32 796-37 053)	0 (0-0)
Prevalence	42 937 (38 970-47 145)	6 (5-7)	51 711 (46 991-56 707)	4 (4-5)	237 053 (211 191-264 106)	3 (3-3)
Incidence	13 010 (12 311-13 767)	1 (1-2)	15 728 (14 766-16 723)	1 (1-1)	67 322 (60 666-74 311)	1 (1-1)
YLDs	9 131 (6 492-12 227)	1 (1-2)	10 998 (7 822-14 720)	1 (1-1)	50 416 (35 744-67 546)	1 (1-1)
YLLs	243 856 (231 168-254 703)	29 (28-31)	303 526 (287 735-337 104)	23 (22-25)	828 102 (796 699-917 135)	11 (10-12)
Multiple sclerosis						
DALYs	282 765 (233 418-328 839)	39 (32-46)	391 078 (327 333-453 473)	32 (26-37)	1 084 757 (942 878-1 237 344)	13 (12-15)
Deaths	5 601 (3 954-6 056)	1 (0-1)	7 413 (5 673-8 395)	1 (0-1)	20 655 (17 721-22 238)	0 (0-0)
Prevalence	522 674 (473 413-579 422)	77 (69-85)	699 238 (635 288-772 355)	59 (53-65)	1 761 078 (1 598 226-1 947 909)	22 (20-24)
Incidence	11 847 (10 861-13 042)	3 (2-3)	17 544 (16 068-19 308)	2 (2-2)	54 895 (50 054-60 812)	1 (1-1)
YLDs	132 159 (95 038-171 558)	20 (14-26)	178 020 (127 760-230 616)	15 (11-20)	456 556 (327 739-595 013)	6 (5-8)
YLLs	150 607 (110 315-166 542)	19 (14-22)	213 059 (169 517-254 322)	17 (14-20)	628 202 (563 020-682 386)	8 (7-9)

J2N - 28 Janvier 2022

SLA: 2 formes classiques

Début distal asymétrique:

NMp > NMc aux MS
NMc > NMp aux MI

Survie à 1 an: 75%
Survie à 10 ans: 10%

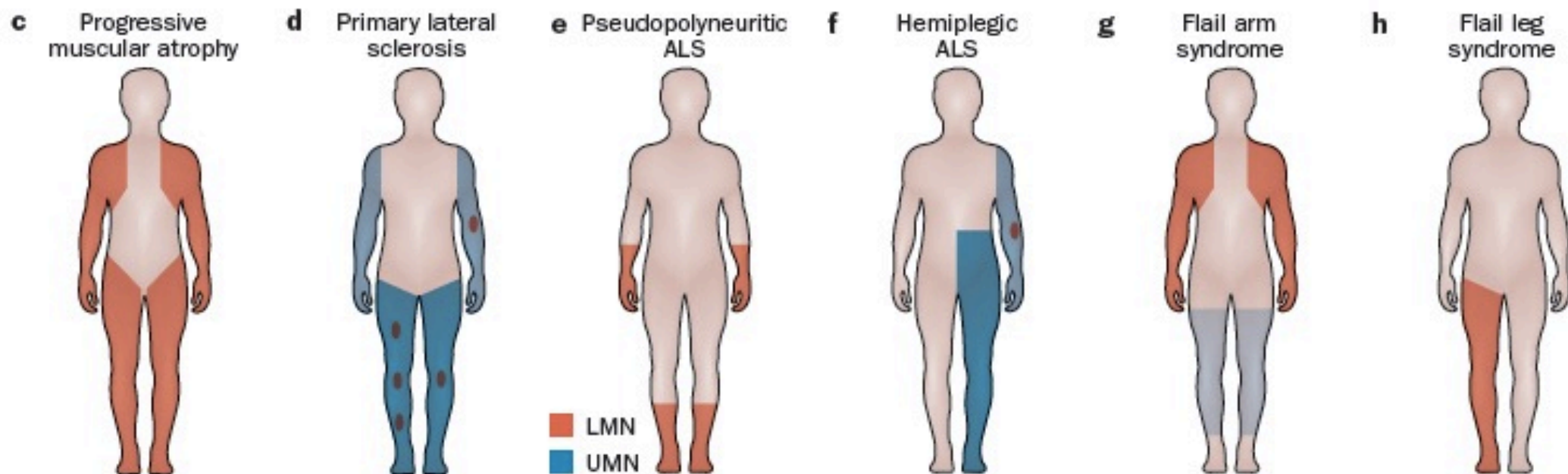
J2N - 28 Janvier 2022



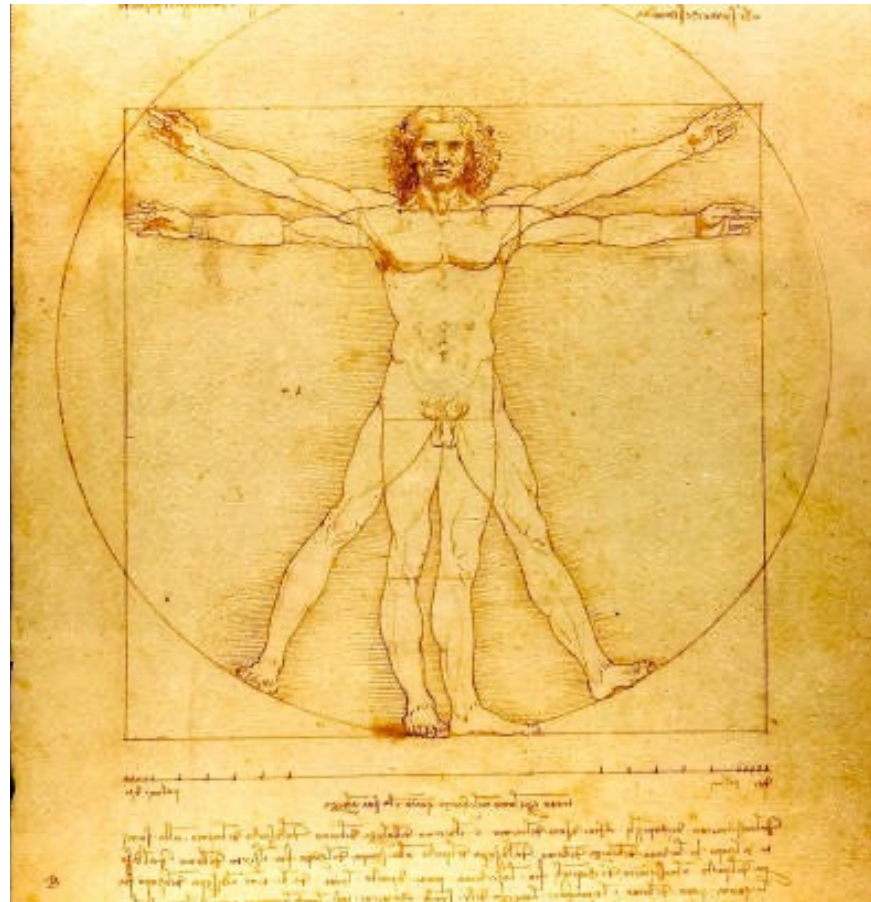
20-25 % des cas.
Plutôt la femme <65 ans.

Médiane de survie: 22 mois
–Survie à 10 ans : <3%

Quelques phénotypes de SLA

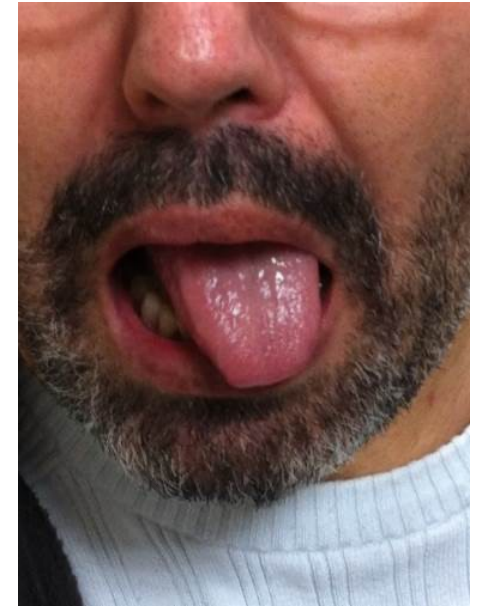


Quelques présentations inhabituelles de maladies du motoneurone



Mr Vaz_Lu

- Homme de 55 ans
- Aucun Antécédent personnel et familial
- HDLM:
 - Troubles de la marche d'installation insidieuse et d'évolution progressive depuis 2005.
- Consultation en 2009 pour aggravation des troubles moteurs avec une atteinte du MSG
- Examen clinique:
 - Hémiplégie gauche
 - Protraction de la langue déviée à gauche
 - ROT vifs G>D
 - Trépidation gauche
 - Amyotrophie main gauche sur la loge thénarienne
 - Aucun trouble sensitif



Quels examens complémentaires?



- IRM cérébrale et médullaire: Normales
 - Pas de lésion vasculaire et de la substance blanche
 - Pas d'anomalie de signal de la moelle épinière
- ENMG:
 - Signes neurogènes dans le CAP, Tibial Antérieur gauche
 - Discrète activité spontanée Biceps brachial, CAP, Tibial antérieur gauches
- Ponction Lominaire: Normale
 - Protéinorachie: 0.6 g/L
 - Pas de bande oligoclonale
 - Pas de cellule
- Biologie : Normale
 - Enzymes musculaires
 - Immunofixation
 - Serologies: HIV, VDRL-TPHA, HTLV1, HBV, HCV
 - TSH
 - Hexosaminidase
- BGSA: Pas de dépôt amyloïde

Quel est votre diagnostic?

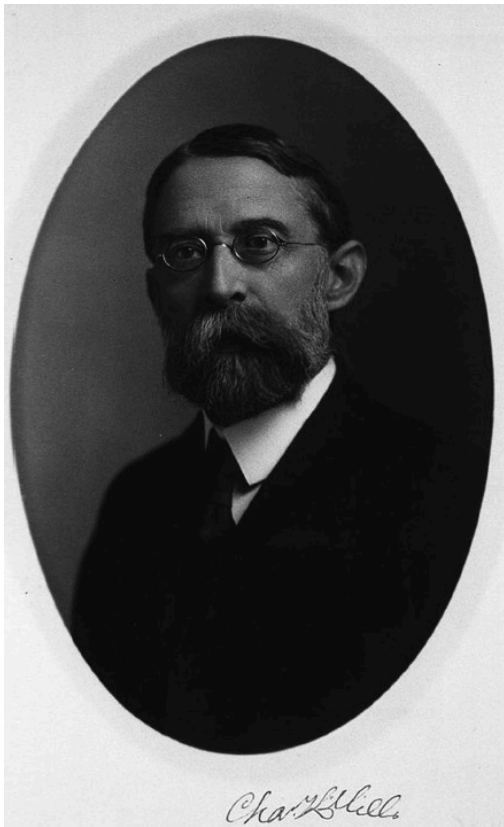
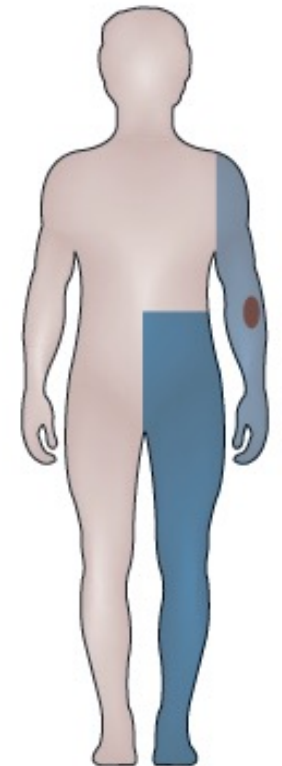
J2N - 28 Janvier 2022



Syndrome de Mills

Box 4 Features of Mills' syndrome in 15 cases (from Gastaut 1994¹³)

- ▶ Unilateral pyramidal signs: 8/15 (remainder had bilateral, usually asymmetrical, signs)
- ▶ Amyotrophy without fasciculation: 6/15 (remainder did not have amyotrophy)
- ▶ Facial involvement: 5/15
- ▶ Sensory disturbance: 3/15 (minimal changes only)
- ▶ Ascending symptoms: 13/15
- ▶ Bilateral symptoms: 5/15 (only in very advanced disease)
- ▶ Family history: 0/15



SLA hémiplégique: Syndrome de Mills

M. Doran
T. P. Enevoldson
E. J. Ghadiali
A. J. Larner

**Mills syndrome with
dementia:
Broadening the phenotype
of FTD/MND**

Hemiplegic ALS: Mills syndrome

*Yusuf A. Rajabally, MD; Majed Hbahbih, MBBS; and
Richard J. Abbott, MD*

Mills' syndrome: case report

Fábio Henrique de Gobbi Porto,¹
Marco Orsini,^{1,2} Marco Antônio Araújo
Leite,^{1,2} José Moreira dos Santos,¹
Soraia Pulier,¹ Mariana Mello,¹
Osvaldo J.M. Nascimento¹

**Mills' syndrome: ascending (or
descending) progressive hemiplegia: a
hemiplegic form of primary lateral
sclerosis?**

Syndrôme de Mills: Algorithme

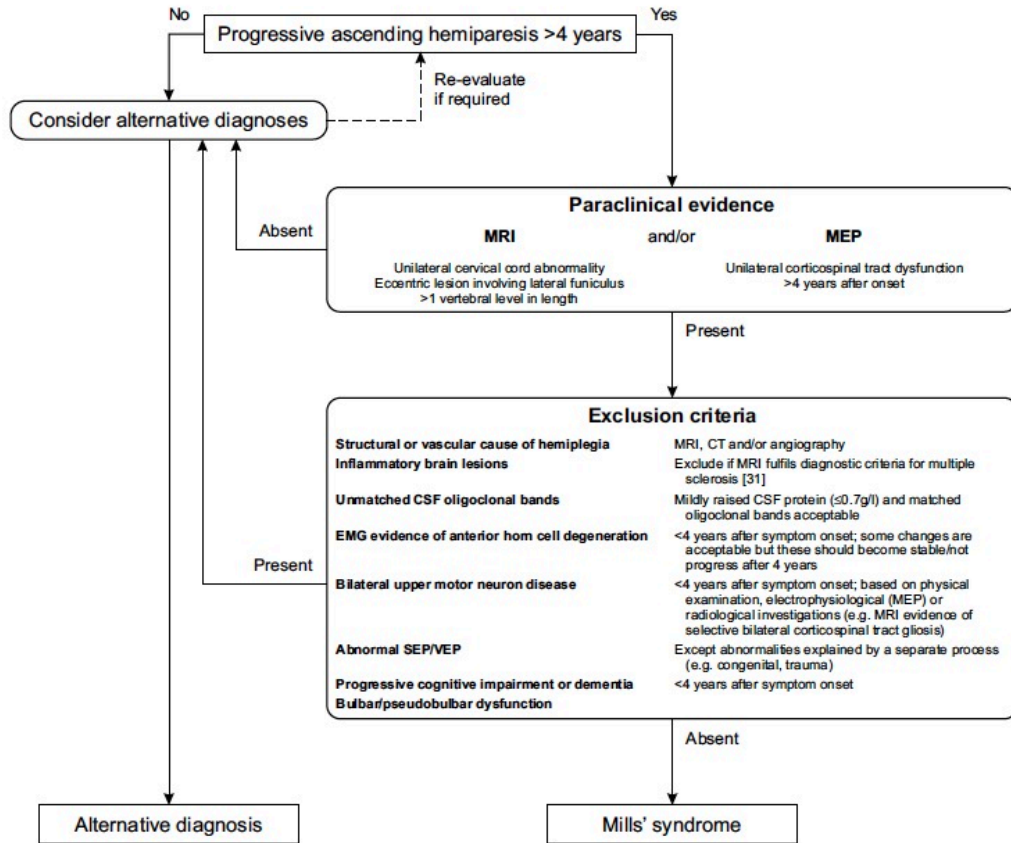


Fig. 4 Proposed diagnostic algorithm for Mills' syndrome A diagnosis of Mills' syndrome requires a progressive ascending hemiparesis for at least 4 years, paraclinical evidence for a unilateral corticospinal

tract lesion based on MRI or motor evoked potentials (MEP), and the absence of a range of exclusion criteria

Mr Las.48 ans



J2N - 28 Janvier 2022

Mr Las. 48 ans

- *Antécédent: Nystagmus congénital*
- *Profession: Ouvrier qualifié en usine*
- ***Consulte pour un déficit de l'épaule gauche indolent, qui se majore.***
- *Date de Début en 2000 (37 ans)*
 - *Brûlures de l'épaule gauche*
 - *Evolution progressive*
- ***Juillet 2011: Gène pour lever de la main gauche des charges légères***

Examen clinique: Juillet 2011

- *Fasciculations MSG*
- *Amyotrophie de l'épaule gauche et de la main gauche*
 - *Testing à 3 pour l'épaule et le triceps gauche*
- *Discrète atrophie et déficit moteur de l'épaule droite*
- *ROT diminués aux MS*
- *Hypoesthésie bord externe bras et avant-bras gauche*
- *Pas trouble bulbaire*
- *Trépidation pied gauche épuisable*

Que souhaitez vous savoir?



J2N - 28 Janvier 2022

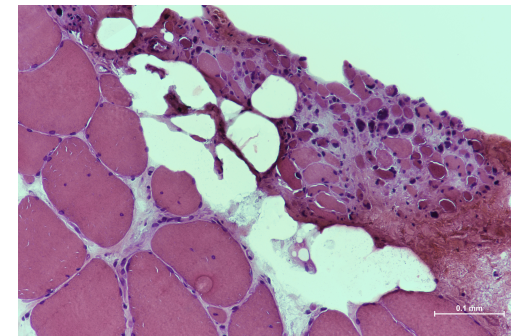
Biopsie musculaire Deltoïde Droit (04-2012)

- *HISTO-ENZYMOLOGIE-ATPASES-ENZYMES OXYDATIFS-NOIR SOUDAN-PHOSPHORYLASE:*

- Réactions normalement positives.

- *HEMATEINE-EOSINE-TRICHROME:*

- Très nette irrégularité du calibre des fibres entre elles.
- Toutes ces cellules se regroupent pour réaliser une atrophie fasciculaire sévère typique

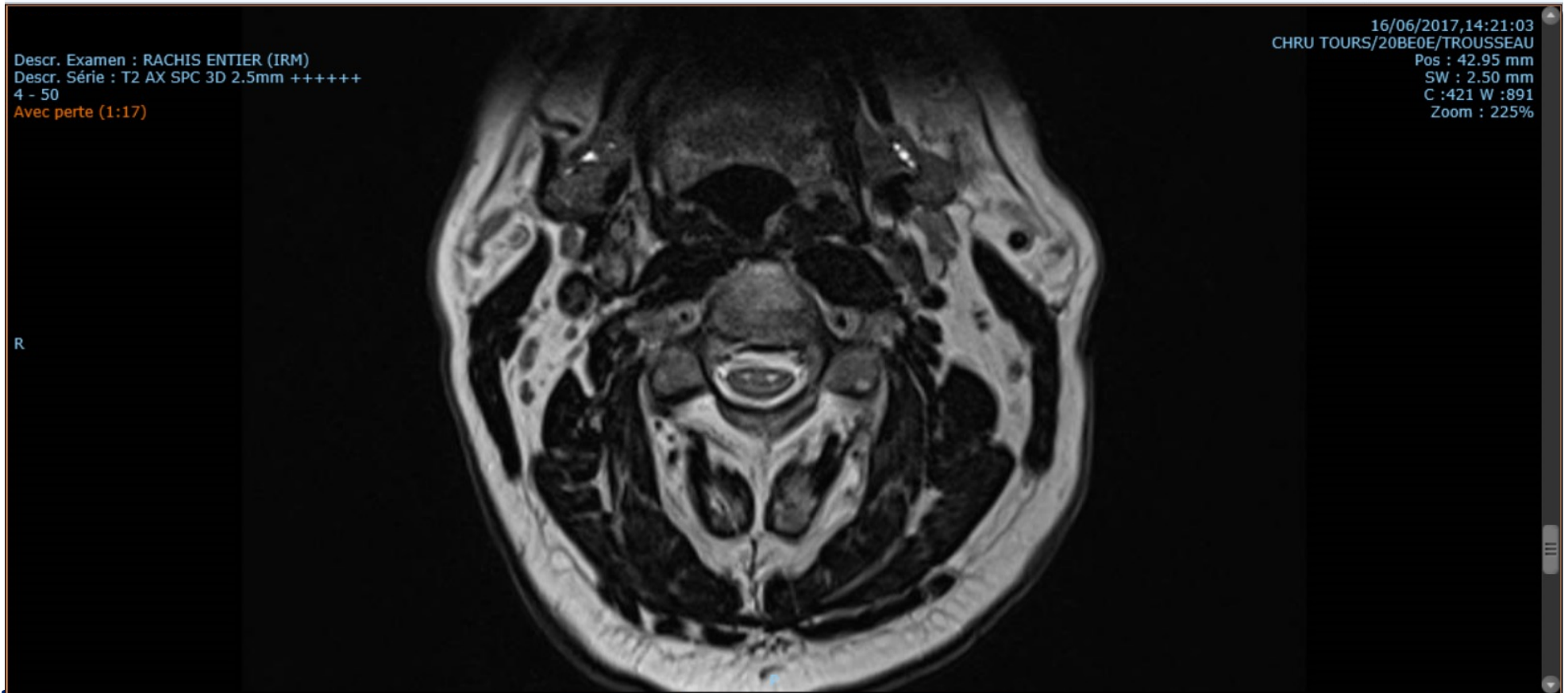


2013-2017: Poursuite aggravation

- Essais thérapeutiques:
 - Immunoglobulines IV: aucun résultat
 - Corticothérapie: Aucune amélioration

- Mars 2017:
 - Atteinte MIG: Entorse facile
 - Déficit moteur MSD et MSG à prédominance proximale
 - Perte autonomie

Juin 2017: Nouvelle IRM médullaire



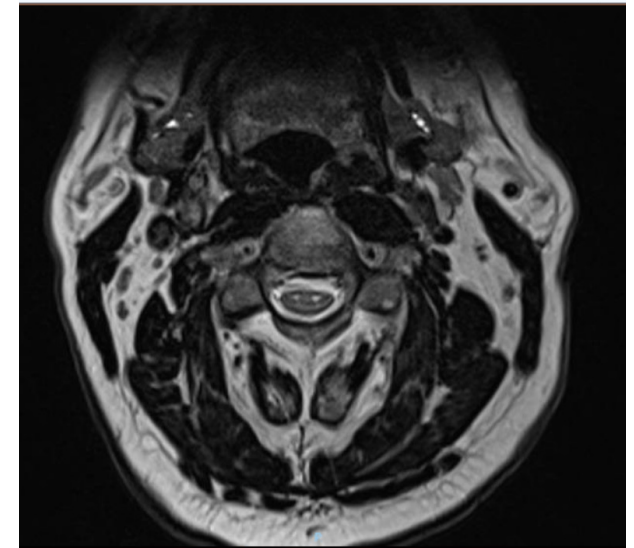
Quel est votre diagnostic?

J2N - 28 Janvier 2022



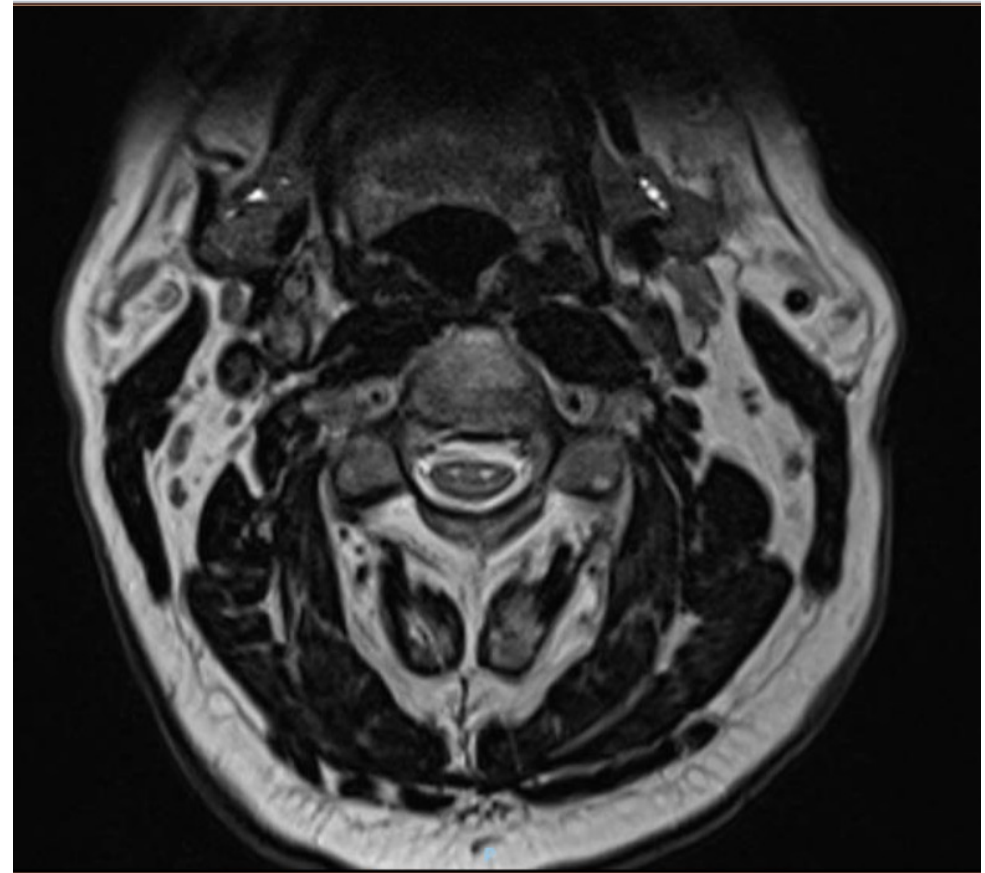
Snake Eyes syndrome: Forme classique

- Prédominance masculine: 86%
- Age de début: 37.3 ± 14.4 ans
- Déficit moteur pur:
 - Proximal ou distal (45/55%)
 - Plutôt bilatéral (86%)
- Facteur déclenchant: Effort ou activité physique
- Phase de progression pendant 5.5 ± 6.4 ans puis plateau
- Snake Eyes:
 - 1 à 4 étages entre C2-C7



Diagnostic différentiel devant un « Snake Eyes »

- Spondylopathie cervicale
- Vasculaire
 - Maladie d'Hirayama
 - Ischémie médullaire
- infectieux:
 - West Nile
 - Dengue
 - HIV
 - VZV
- Inflammatoire
 - Syndrome de Devic
 - Myelopathie paranéoplasique
 - Hopkin's syndrome



Quel est votre diagnostic?



J2N - 28 Janvier 2022

Mr L, 61 ans

Tout commence en 1997 par des douleurs et une rougeur de l'œil droit persistantes depuis plusieurs mois chez un homme de 59 ans sans antécédent personnel.

Il a consulté à plusieurs reprises son ophtalmologiste qui ne note aucune anomalie (FO, Tension oculaire).

2000: Hospitalisation pour kératite récidivante ayant nécessité une tarsoraphie pour cicatrisation

- Examen clinique:
 - *Anesthésie bilatérale V2 et V3 plus marquée à gauche.*
- IRM cérébrale: discret épaissement bilatérale du V3
- TDM du massif facial: RAS
- Ponction lombaire: Normale
- NFS, Biologie, Immuno-électrophorèse, Cryoglobuline, CH50: Normales
- Sérologies : HBV, VDRL-TPHA, HIV: Négatives
- Ac anti-gangliosides, anti-onconeuronaux: négatifs
- BGSA: Normale
- Aucun élément pour une sarcoïdose
- Whipple: Négatif

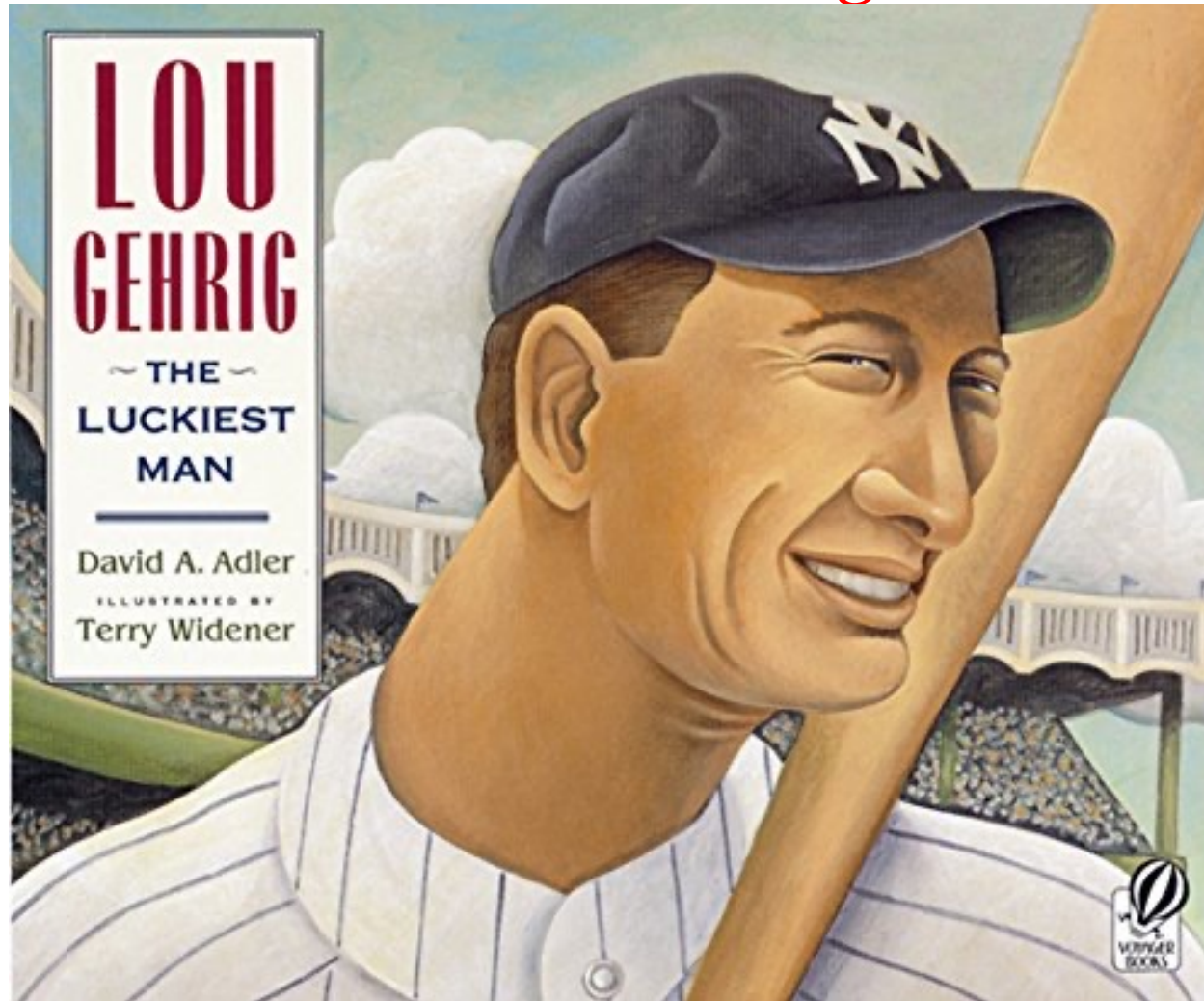
Mr L, 61 ans

- 2003: ENMG
 - En faveur d'une atteinte de la corne antérieure en bulbaire et cervical
 - Atteinte axonale sensitive associée aux membres supérieurs
 - Nouvelles explorations normale:
 - Maladie de Kennedy: exclue par la génétique moléculaire
- 2004:
 - Ulcère cornéen avec début d'abcédation à droite
 - Nouvel ENMG
 - Atteinte de la corne antérieure aux 4 membres
 - Atteinte sensitive axonale aux 4 membres:
- 06/2007: Mise en place d'un traitement par Ig IV
 - Fréquence toutes les 8 semaines au début
 - 2 g/kg/cure

Mr L, 61 ans

- Poursuite de la progression motrice
- Janvier 2009:
 - Mise en place VNI en raison d'une insuffisance respiratoire.
- Juin 2010:
- Rotations épaule:
 - 2- Flexion-Extension Avant-bras:
 - Flexion-extension poignet: 4
- Membres inférieurs:
 - 4+ en proximal et 4 en distal.
- 2010-2015:
- Progression motrice
- Réduction de l'intervalle intercure de 8 à 4 semaines
- Augmentation dépendance VNI
- Décès en décembre 2015 par insuffisance respiratoire

Quel est votre diagnostic?



doi:10.1093/brain/awl258

Brain (2006), **129**, 3384–3390

Facial onset sensory and motor neuronopathy (FOSMN syndrome): a novel syndrome in neurology

S. Vucic,¹ D. Tian,³ P. Siao Tick Chong,² M. E. Cudkowicz,² E. T. Hedley-Whyte³ and D. Cros²

CLINICAL FEATURES AND FOLLOW-UP OF FOUR NEW CASES OF FACIAL-ONSET SENSORY AND MOTOR NEURONOPATHY

FREDERIQUE FLUCHERE, MD,¹ ANNIE VERSCHUEREN, MD,² PASCAL CINTAS, MD,³ JEROME FRANQUES, MD,² JACQUES SERRATRICE, MD,⁴ PIERRE J. WEILLER, MD,⁴ JEAN P. AZULAY, MD, PhD,¹ JEAN POUGET, MD,² and SHAHRAM ATTARIAN, MD, PhD²

Table 1. Clinical characteristics, electromyographic features, and therapeutic responses of all the cases of FOSMN syndrome reported so far.

Authors	Pt. no.	Gender/age at onset (years)	Bulbar syndrome	Muscle weakness	Disease duration (years)	NCS		Response to treatment
						SNAPs in UL	Blink reflex	
Vucic et al. ¹	1	M/42	+	UL	13.5	Reduced	Abnormal	No benefit obtained with prednisone, azathioprine, or mycophenolate mofetil
	2	M/46	Dysphonia	UL, LL				No benefit obtained with IVIg
	3	M/42	+	UL				No benefit obtained with IVIg, plasmapheresis, or rituximab
	4	M/42	-	UL				No benefit obtained with IVIg
Isoardo and Troni ²	M/41	+	Only the shoulder girdle	>10*	Reduced	Abnormal	No benefit obtained with IVIg or prednisone	
	M/45	+	-	>10*	Reduced	Abnormal	No benefit obtained with prednisone improvement with IVIg or plasmapheresis	
This study	1	M/60	+	UL	10	Reduced	Abnormal	No benefit obtained with IVIg
	2	F/57	+	UL	8	Normal	Abnormal	No benefit obtained with prednisone or azathioprine, partial improvement obtained with IVIg
	3	M/51	+	UL	5*	Reduced	Abnormal	No treatment
	4	M/57	+	UL	1.5	Reduced	Abnormal	No benefit obtained with IVIg

All 10 patients with FOSMN syndrome presented with facial (sensory then motor) symptoms at onset.
 F, female; IVIg, intravenous immunoglobulin; LL, lower limbs; M, male; NCS, nerve conduction study; UL, upper limbs.
 *Patients still alive at the last examination mentioned in the study.

FOSMN: Caractéristiques cliniques

- *1^e phase:*
 - *Déficit sensitif dans le territoire du V bilatéral*
 - *Atteinte motrice faciale*
- *2^e phase:*
 - *Déficit sensorimoteur de progression descendante du cou et des Membres Supérieurs*
 - *Fasciculations présentes*
 - *Respect des Membres inférieurs*
 - *Rarement atteinte du NMc*
 - *Réflexe cornéen aboli*
 - *Anomalies du Blink Reflex (**Réponse R2 retardée ou abolie**)*
 - *SNAP diminuées aux MS et normales aux MI.*
 - *Myographie: Neurogène chronique*

FOSMN et SLA:Continuum?

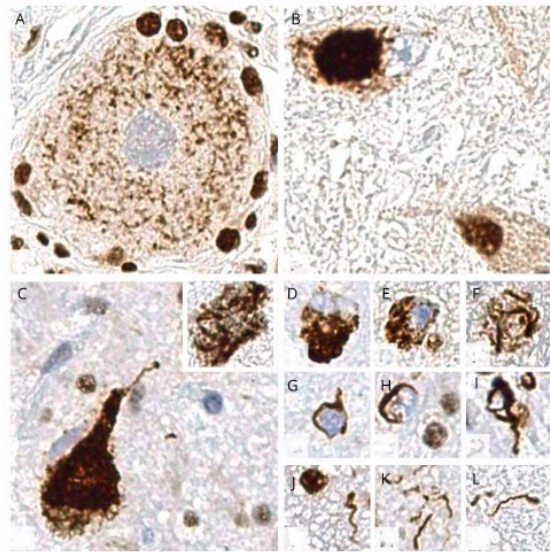
TDP43 pathology in the brain, spinal cord, and dorsal root ganglia of a patient with FOSMN

Alexander M. Rossor, MRCP, PhD, Zane Jaunmuktane, MD, FRCPATH, Martin N. Rossor, MD, FMedSci, Glen Hoti, and Mary M. Reilly, MD, FRCP, FRCPi

Neurology® 2019;92:e951-e956. doi:10.1212/WNL.00000000000007008

Correspondence
Dr. Reilly
m.reilly@ucl.ac.uk

Figure TDP43 proteinopathy in FOSMN



(A) Pathologic thread-like deposits in a neuron with in dorsal root ganglion. (B) Globular cytoplasmic inclusion in the lumbar anterior horn motor neuron. (C) Large globular and skein-like (inset) cytoplasmic inclusions in pigmented neurons of the substantia nigra. (D-F) Various morphologies of neuronal cytoplasmic inclusions. (G-I) Filigular cytoplasmic inclusions, all of which show similar, coiled body-like morphology. (J-L) Appearances of dystrophic neurites, all of which are short and curved with evidence of long neurites. All sections are immunostained with nonphosphorylated TAR DNA-binding protein 43 (TDP43) antibody, which detects normal nuclear TDP43 labeling and shows absent nuclear labeling in cells where there is TDP43 mislocalization from the nucleus to cytoplasm or cell processes. Scale bar: 10 μm in panels A-L. FOSMN = facial-onset sensory and motor neuropathy.

Facial Onset Motor and Sensory Neuropathy Syndrome With a Novel *TARDBP* Mutation

Qin Zhang, MD, Bei Cao, MM, Yongping Chen, MD, Yan Liang, MM, Qianqian Wei, MD, Dong Zhou, MD, and Huifang Shang, MD

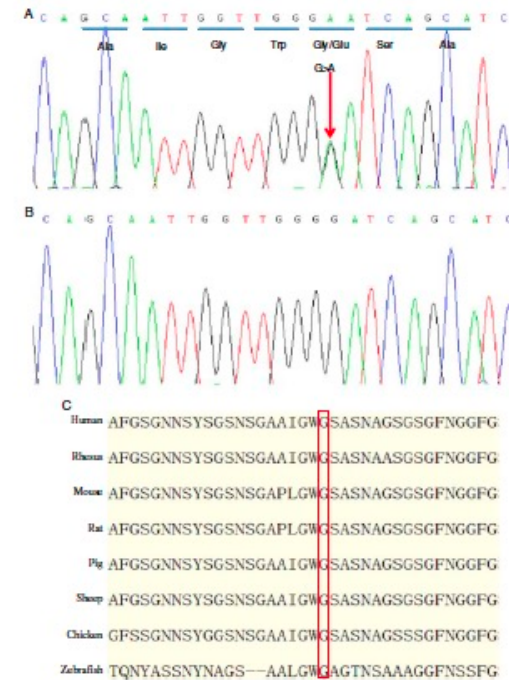


FIGURE 1. Results of genetic analysis of patients. Sequence chromatograms showed the heterozygote c.1157G>A (p.C386G) variant in the patient (A), but not in the healthy control (B). Protein sequence alignment of TARDBP in primary species and the evolutionary conservation of the TARDBP mutations p.C386E is shown (C). The red arrow marks the substituted nucleotide (missense mutation). TARDBP indicates transactive response DNA-binding protein.

Diagnostics différentiels

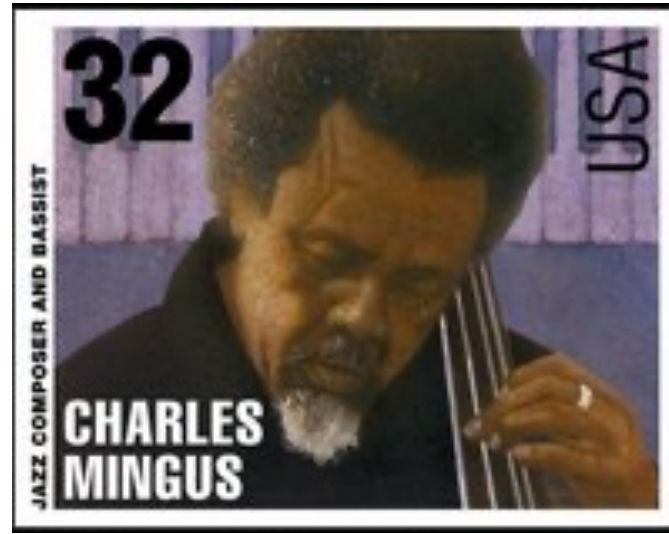


J2N - 28 Janvier 2022

Maladie de Kennedy: Amyotrophie bulbo-spinale

- Affection Recessive liée à l'X
 - Expansions CAG dans exon 1 du gène du Récepteur aux Androgènes
- **Combinaison d'une atteinte neurologique et endocrinienne**
- **Neurologique: LMN**
 - Crampes Fatigabilité
 - **Langue très atrophiée peu déficitaire**
 - **Myokimies péribuccales**
 - Atteinte NMP bulbaire et spinale
 - Pas d'atteinte du NMc
 - Tremblement chez la femme
 - **Diminution des SNAP**
 - CPK augmentées
- **Endocrinienne**
 - **Gynécomastie**
 - Diabète
 - Hypercholestérolémie





corcia@med.univ-tours.fr

