

SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE: PRISE EN CHARGE, PROGRÈS, DÉFIS

DR EMILIEN BERNARD – COORDINATEUR CRC SLA DE LYON

SOIREE ROTARY – SAINT-VULBAS

MARDI 29 NOVEMBRE 2022

Les maladies du neurone moteur (= du motoneurone)

MN central seul:

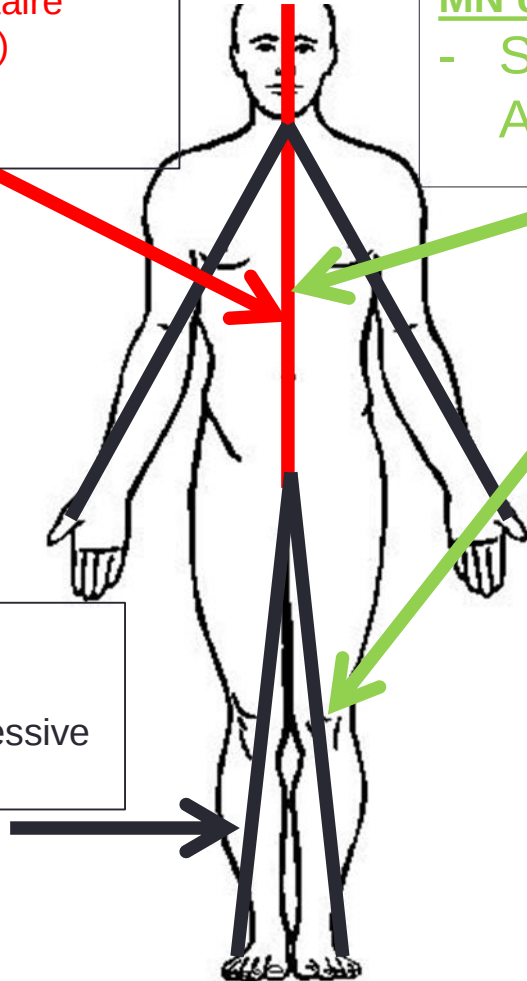
- Paraparésie spastique héréditaire (maladie de Strümpell-Lorrain)
- Sclérose Latérale Primitive
- SLA à début central

MN central et périphérique :

- Sclérose Latérale Amyotrophique

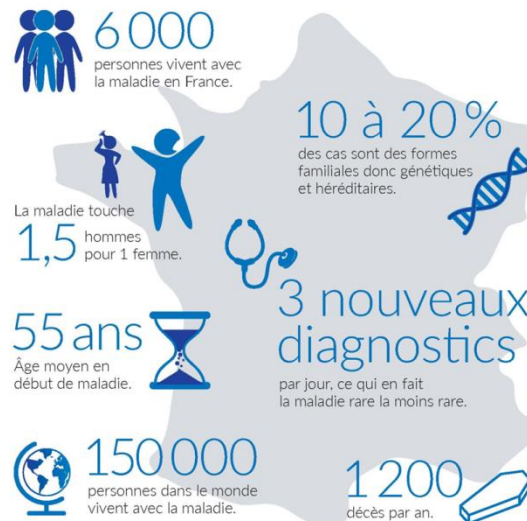
MN périphérique seul:

- Amyotrophies spinales
- Amyotrophie musculaire progressive
- SLA à début périphérique



Epidémiologie

- La plus fréquente des maladies du neurone moteur. Incidence annuelle en France: **2.7 nouveaux cas pour 100000** habitants.
- Le risque d'être atteint d'une SLA à l'échelle d'une vie est évalué à **1/350** pour les hommes et **1/400** pour les femmes.
- Le pic d'incidence de la maladie se situe entre **50 et 75** pour décroître ensuite.
- La survie est généralement de **3-4 ans** après le début des symptômes, le plus souvent par insuffisance respiratoire. 10% des patients peuvent néanmoins vivre plus de 10 ans.
- Dans environ **15% des cas, la SLA est dite « familiale »** lorsque surviennent deux cas dans une même famille.



Nationwide incidence of motor neuron disease using the French health insurance information system database

Sofiane Kab, Frédéric Moisan, Pierre-Marie Preux, Benoît Marin & Alexis Elbaz

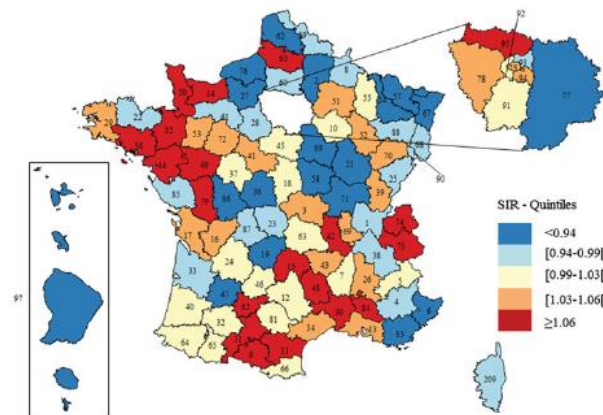


Figure 1. Spatial distribution of the smoothed standardised incidence rates (SIRs) of MND in French départements (2012–2014) (please see Supplemental Table 1 for the SIR in each département).

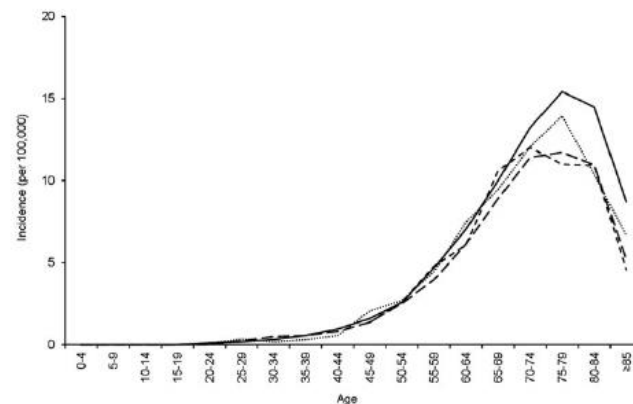


Figure 4. Incidence rate of MND in four European studies based on administrative databases (France 2012–2014, solid line; Denmark 2000–2009, short-dashed line; Sweden 1991–2005, long-dashed line; UK 1990–2005, dotted line).

SLA : La plus fréquente des maladies du neurone moteur.
Incidence annuelle en France: **2.7 nouveaux cas pour 100000 habitants**

Global, regional, and national burden of motor neuron diseases 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016

GBD 2016 Motor Neuron Disease Collaborators*

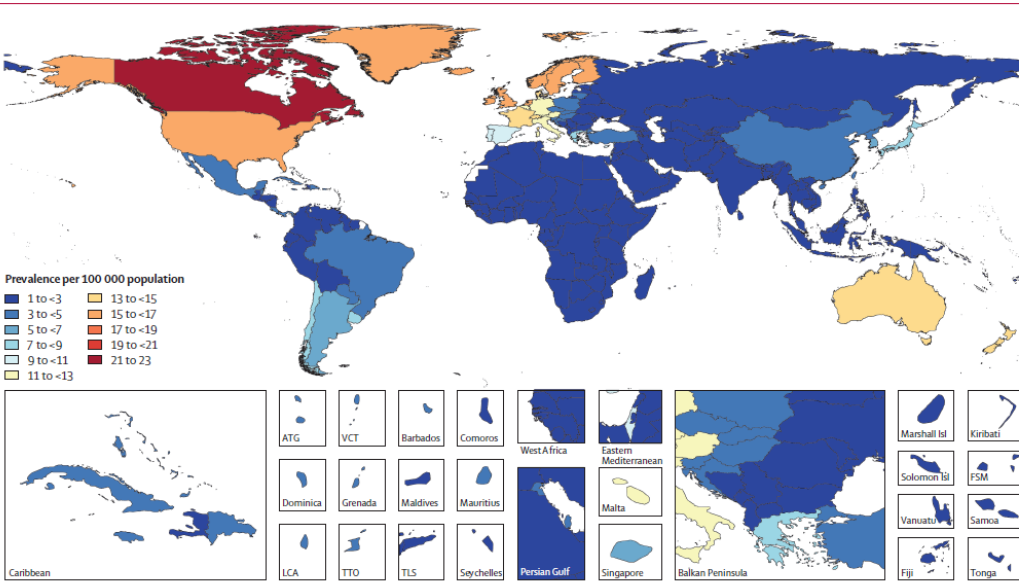


Figure 1: Age-standardised prevalence of motor neuron disease per 100 000 population by location for both sexes, 2016
ATG=Antigua and Barbuda. FSM=Federated States of Micronesia. Isl=Islands. LCA=Saint Lucia. TLS=Timor-Leste. TTO=Trinidad and Tobago. VCT=Saint Vincent and the Grenadines.

Motor neuron diseases have low prevalence and incidence, but cause severe disability with a high fatality rate.

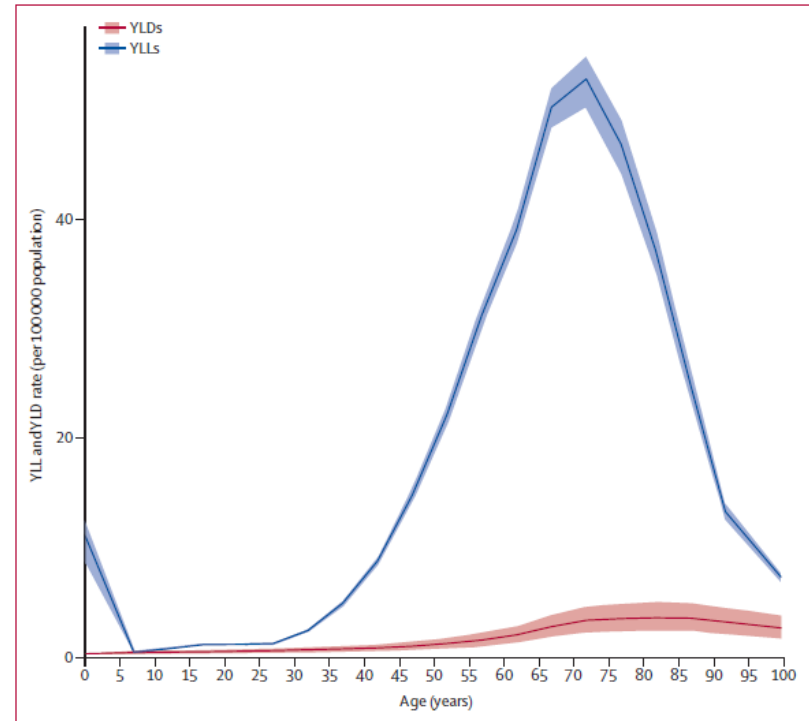


Figure 3: Global years lived with disability (YLDs) and years of life lost (YLLs) rates per 100 000 population due to motor neuron diseases by age, 2016
Shaded areas show 95% uncertainty intervals. Values are plotted at the midpoint of 5-year age categories.

ARTICLE

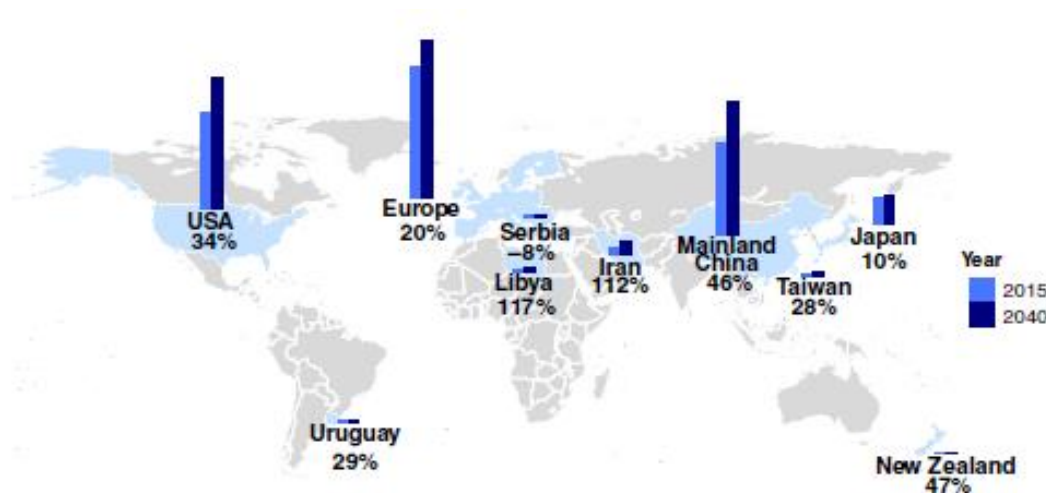
Received 30 Nov 2015 | Accepted 29 Jun 2016 | Published 11 Aug 2016

DOI: 10.1038/ncomms12408

OPEN

Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040

Karissa C. Arthur^{1,2}, Andrea Calvo^{3,4}, T. Ryan Price⁵, Joshua T. Geiger⁶, Adriano Chiò^{3,4} & Bryan J. Traynor^{1,7}

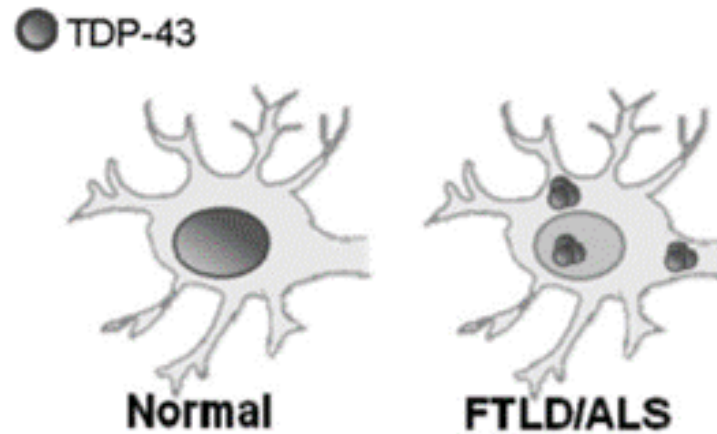


En raison du **vieillissement** et de la **croissance** de la population, le nombre total de patients dans le monde va passer de 222 801 cas en 2015 à 376 674 cas en 2040 (+69%).

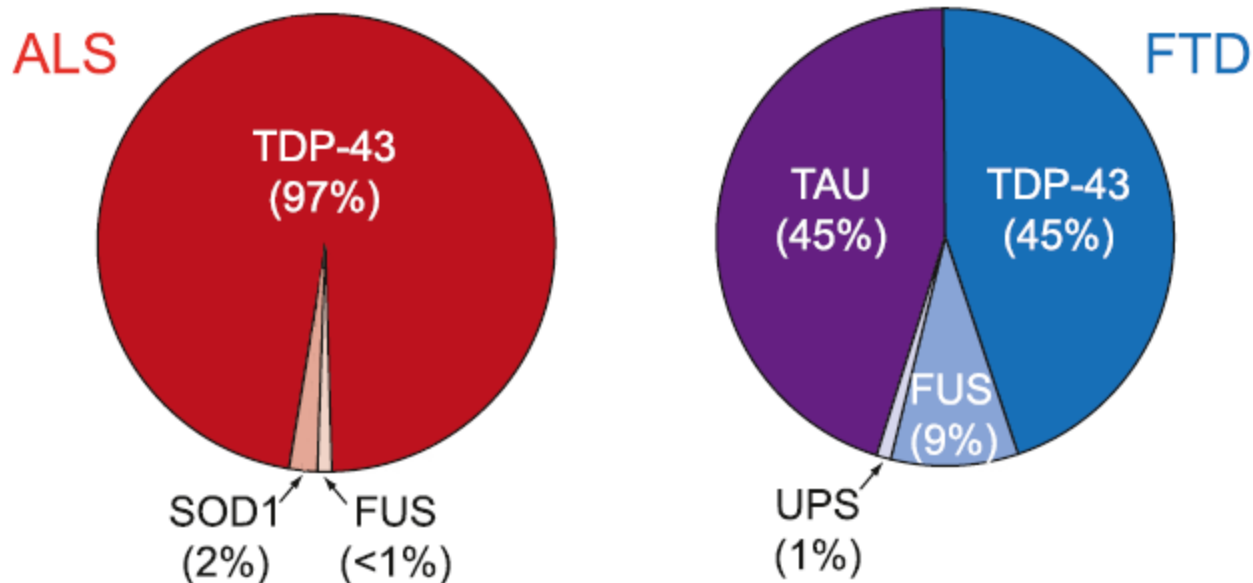
Facteurs de risque environnementaux

Proposed Risk factors for ALS			
Proposed Risk Factor	Level of Increased Risk	Strength ⁶² and Type of Evidence	Proposed Mechanisms
Male gender	OR, 1.5	Level A	Early testosterone exposure
Smoking	OR, 1.1	Level A	Oxidative stress Lead Other toxins
US military service	OR, 0.22 to SMR, 1.92	Level B	Multiple
Lead	OR, 1.81	Level B	Neurotoxicity
Pesticides	OR Men, 1.88 Women, 1.31	Level B	Neurotoxic
Physical activity (or predilection thereof)	Unknown	Level U	Physical fitness, early testosterone exposure
Head trauma	Unknown	Level U	Direct neuronal injury
Electromagnetic radiation	Unknown	Level U	Electromagnetic field
Low body mass index	Unknown	Level U	Higher metabolism
Statin treatment	Unknown	Level U	Altered lipid metabolism
BMAA	Unknown	Level U	Neurotoxicity

Une maladie des protéines



Pathological inclusions in ALS and FTD



Ling et al., Neuron 2013

[Science](#), 2006 Oct 6;314(5796):130-3.

Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis.

[Neumann M](#)¹, [Sampathu DM](#), [Kwong LK](#), [Truax AC](#), [Micsenyi MC](#), [Chou TT](#), [Bruce J](#), [Schuck T](#), [Grossman M](#), [Clark CM](#), [McCluskey LE](#), [Miller BL](#), [Masliah E](#), [Mackenzie IR](#), [Feldman H](#), [Feiden W](#), [Kretschmar HA](#), [Trojanowski JQ](#), [Lee VM](#).

[Ann Neurol](#), 2007 May;61(5):427-34.

Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations.

[Mackenzie IR](#)¹, [Bigio EH](#), [Ince PG](#), [Geser F](#), [Neumann M](#), [Cairns NJ](#), [Kwong LK](#), [Forman MS](#), [Ravits J](#), [Stewart H](#), [Eisen A](#), [McCluskey L](#), [Kretschmar HA](#), [Monoranu CM](#), [Highley JR](#), [Kirby J](#), [Siddique T](#), [Shaw PJ](#), [Lee VM](#), [Trojanowski JQ](#).

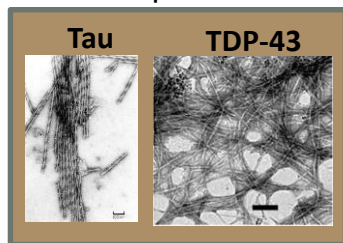
[Science](#), 2009 Feb 27;323(5918):1208-11. doi: 10.1126/science.1165942.

Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6.

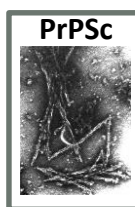
[Vance C](#)¹, [Rogelj B](#), [Hortobágyi T](#), [De Vos KJ](#), [Nishimura AL](#), [Sreedharan J](#), [Hu X](#), [Smith B](#), [Ruddy D](#), [Wright P](#), [Ganesalingam J](#), [Williams KL](#), [Tripathi V](#), [Al-Saraj S](#), [Al-Chalabi A](#), [Leigh PN](#), [Blair IP](#), [Nicholson G](#), [de Bellerocche J](#), [Gallo JM](#), [Miller CC](#), [Shaw CE](#).

Protein Misfolding Disorders (II)

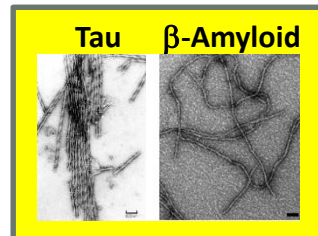
Fronto Temporal Dementia



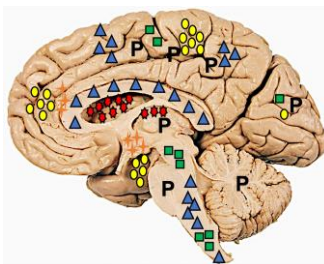
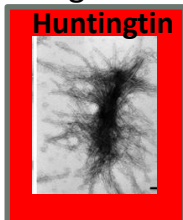
Prion diseases



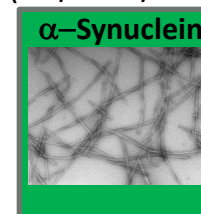
Alzheimer disease



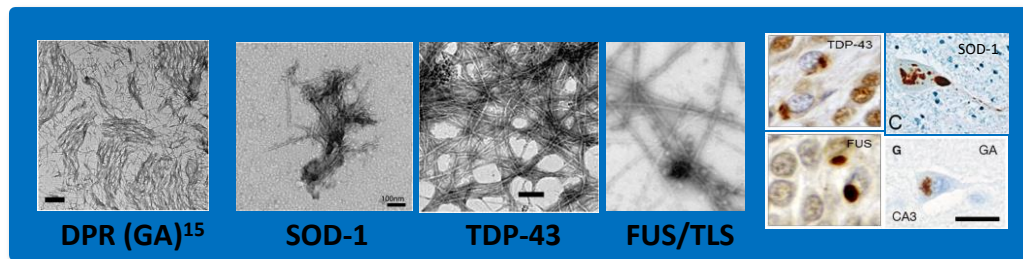
Huntington disease



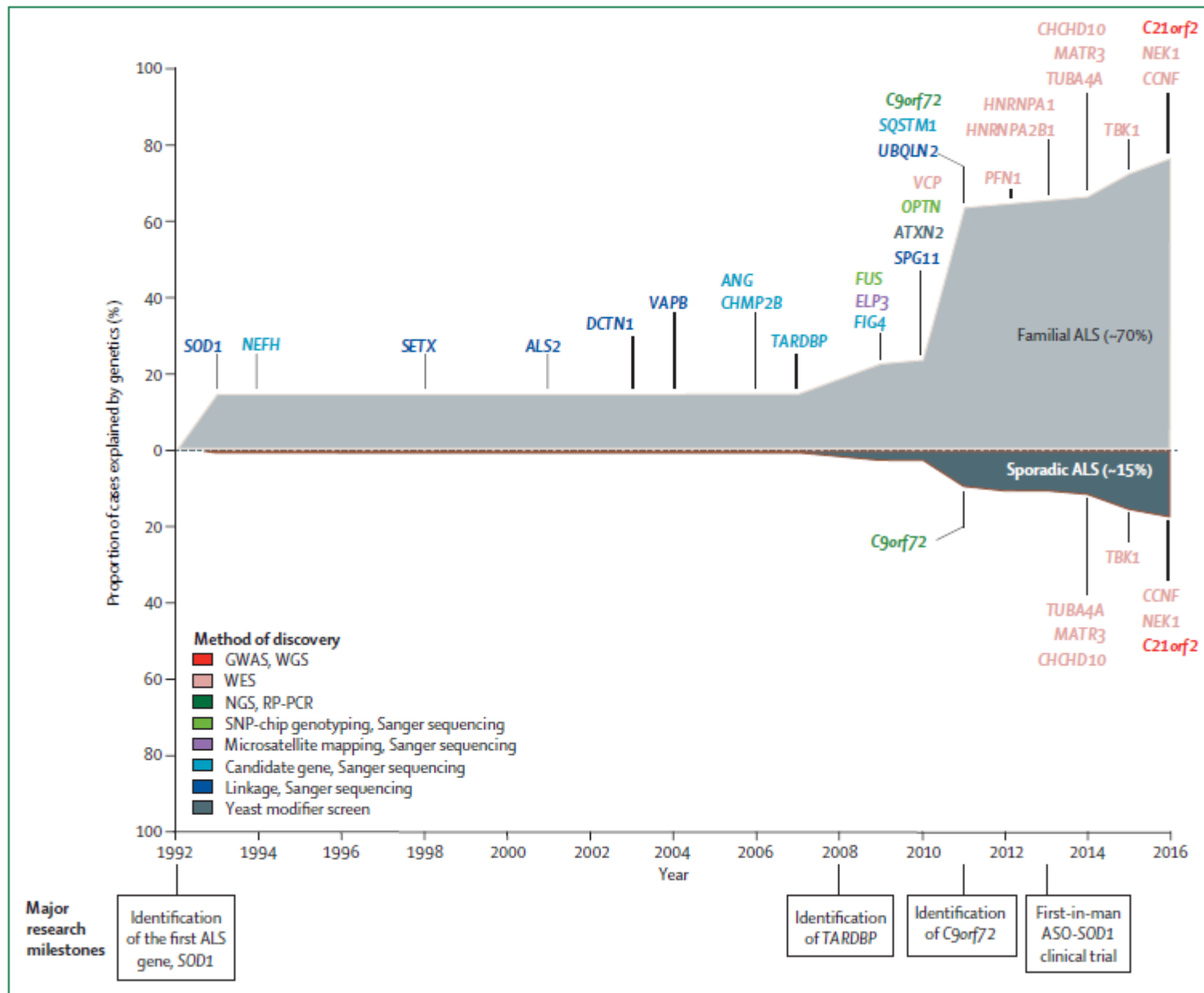
Synucleopathies (PD/MSA/LBD)

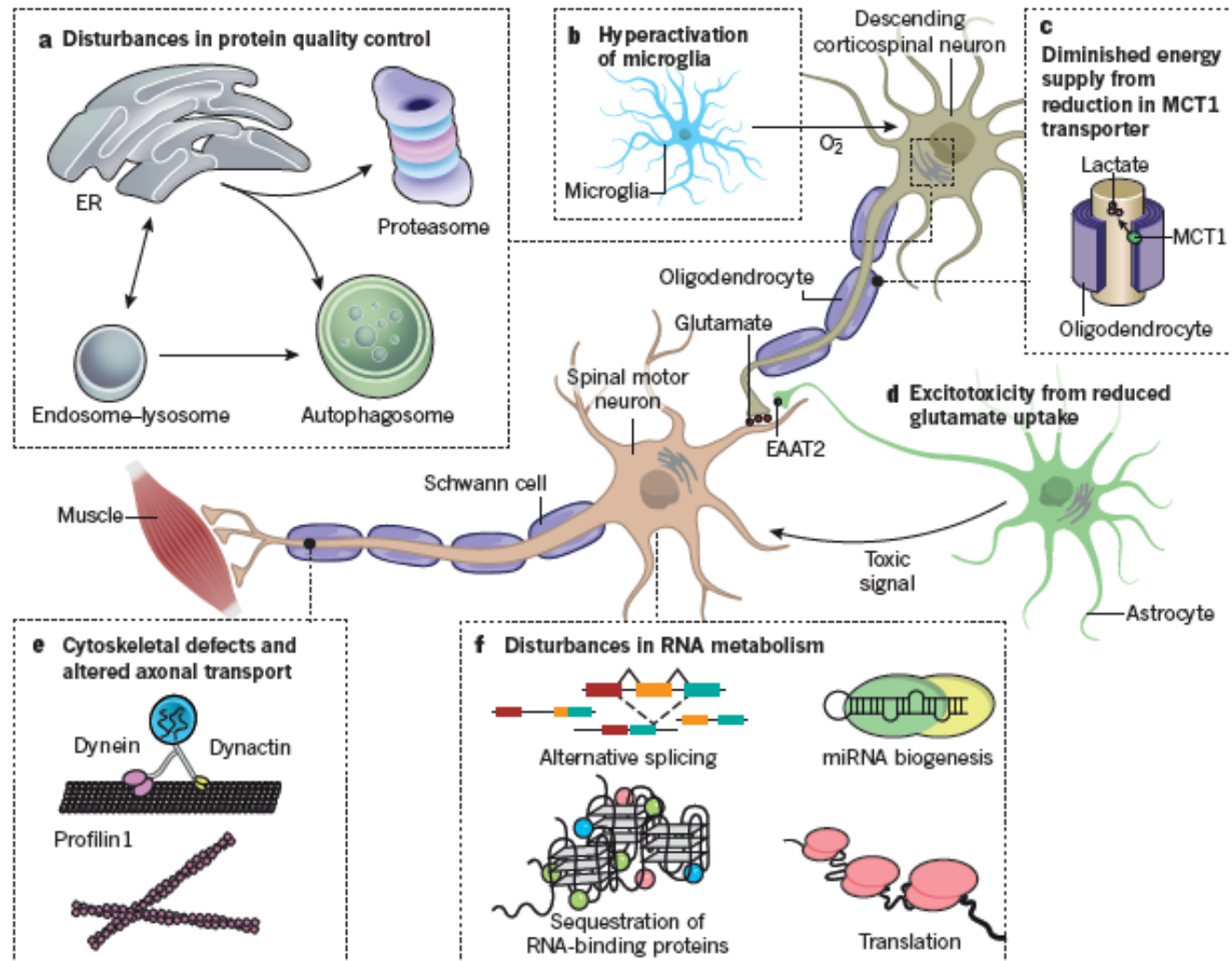


Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

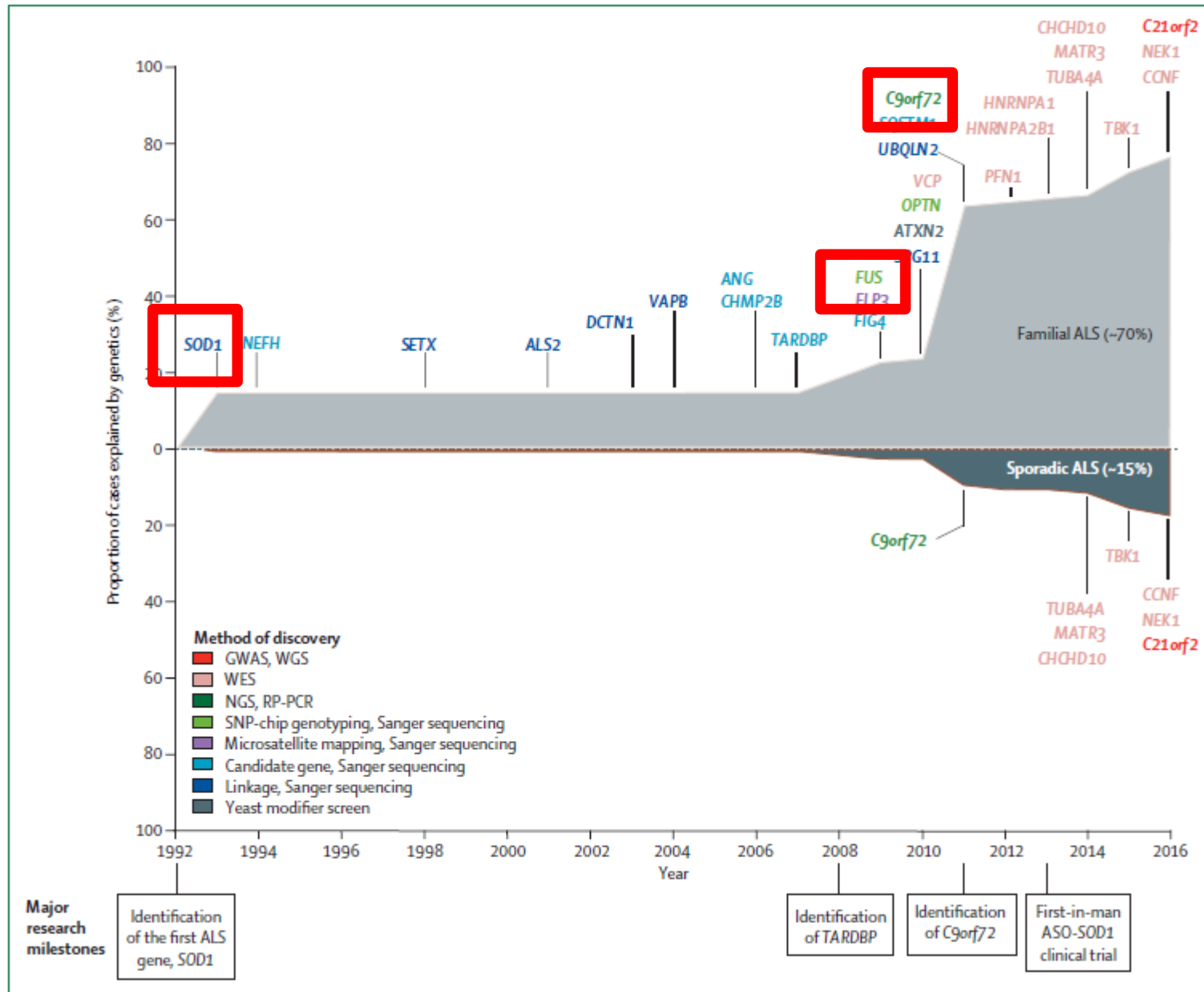


Complexité génétique...





Traitements en voie de développement dans les formes familiales de SLA



Expansion du gène *C9orf72*

Découvert en 2011

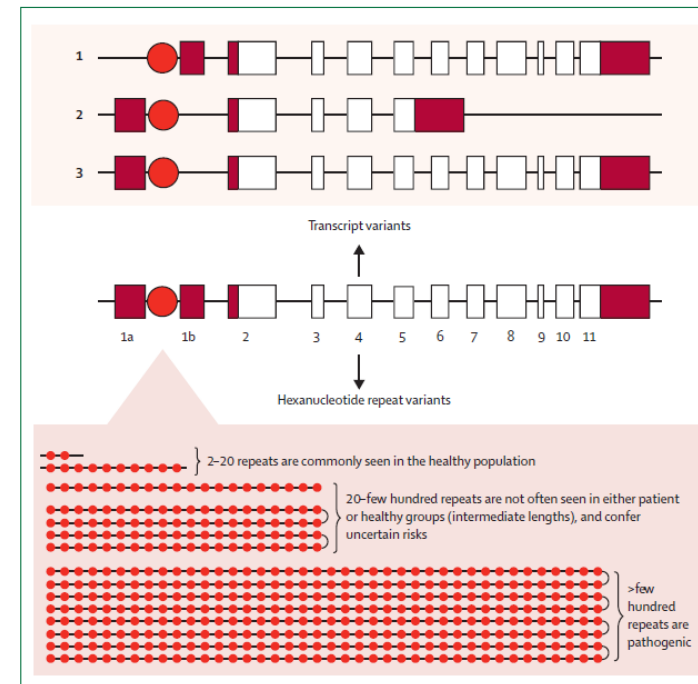
Répétition d'un hexanucléotide GGGGCC
Au niveau du promoteur ou de l'intron 1

90% de la population : entre 2 et 10 répétitions

Considéré comme anormal quand **> 30 répétitions**

Patients atteints : plusieurs centaines voire milliers

Expansion pathologique apparue il y a 1500 ans en Europe du nord (Les Vikings....)



Phénotypes fréquents associés à l'expansion *C9orf72*

=> SLA ou DFT ou l'association des 2 (90%)

Sex ratio = 1

Un peu plus de formes bulbaires

Fréquence des hallucinations +++

Symptômes psychotiques

Trouble bipolaire, TOC, schizophrénie

	Amyotrophic lateral sclerosis		Frontotemporal dementia	
	With expansion (n=465)*	Without expansion (n=3983)†	With expansion (n=160)‡	Without expansion (n=1265)§
Mean age at onset (range; SD)	56.8 (27.0-80.0; 9.1)	58.7 (4.0-93.0; 12.8)	57.5 (30.0-76.3; 8.3)	60.0 (23.0-87.0; 8.8)
Sex, male	232 (50.1%)	2251 (58.4%)	87 (54.4%)	683 (55.4%)
Positive family history	221 (47.5%)	367 (9.2%)	101 (63.1%)	302 (23.9%)
Presentation				
Bulbar	139 (33.1%)	933 (26.0%)	..	..
Limb	281 (66.9%)	2655 (74.0%)	..	..
Behavioural variant	..	..	106 (85.5%)	685 (65.6%)
Progressive non-fluent aphasia	..	..	11 (8.9%)	165 (15.8%)
Semantic dementia	..	..	7 (5.6%)	195 (18.6%)

Data are mean (range; SD) or n (%). *Data not available for age at onset for 19 patients and site of onset for 45 patients. †Data not available for age at onset for 305 patients, sex for 130 patients, and site of onset for 395 patients. ‡Data not available for age at onset for eight patients and site of onset for 36 patients. §Data not available for age at onset for 71 patients, sex for 32 patients, and site of onset for 220 patients.

Majounie et al., Lancet Neurol 2012

Fréquence de l'expansion *c9orf72* (Le Ber, Rev Neurol 2015)

	Sporadique	Familial
SLA	4-20% (!!!)	27-47%
SLA+DFT	10-15%	65%
DFT	5%	8-25 %

DANS LA POPULATION GENERALE : 0,15-0,2% !!!!!!!!!
Soit 120 000 personnes En France !!!!

Présentation clinique de la SLA

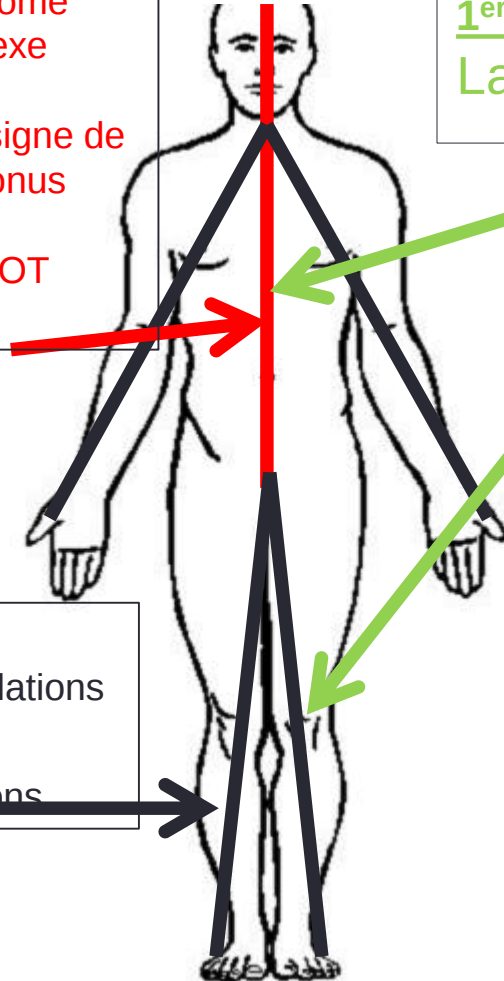
- Déficit moteur progressif s'installant en quelques semaines à quelques mois. Association à des crampes, une perte de poids, une fatigabilité inhabituelle.
- Tout muscle volontaire peut être touché
- Relative préservation des nerfs oculomoteurs et des fonctions sphinctériennes
- Présentation hétérogène: de la dysarthrie au steppage
- Association de signes d'atteinte du premier ET du deuxième motoneurone (voir après)
- Début focal se propageant aux régions voisines liée neuro-anatomiquement

Signes cliniques

1^{er} MN :

- Bulbaire: dysarthrie avec syndrome pseudobulbaire, spasticité, réflexe mentonnier vif
- Spinal: ROT vifs et diffusants, signe de Hoffman, signe de Babinski, clonus achilléen et rotulien, spasticité, conservation paradoxale des ROT dans un territoire amyotrophié

1^{er} + 2^{ème} MN = Sclérose
Latérale Amyotrophique

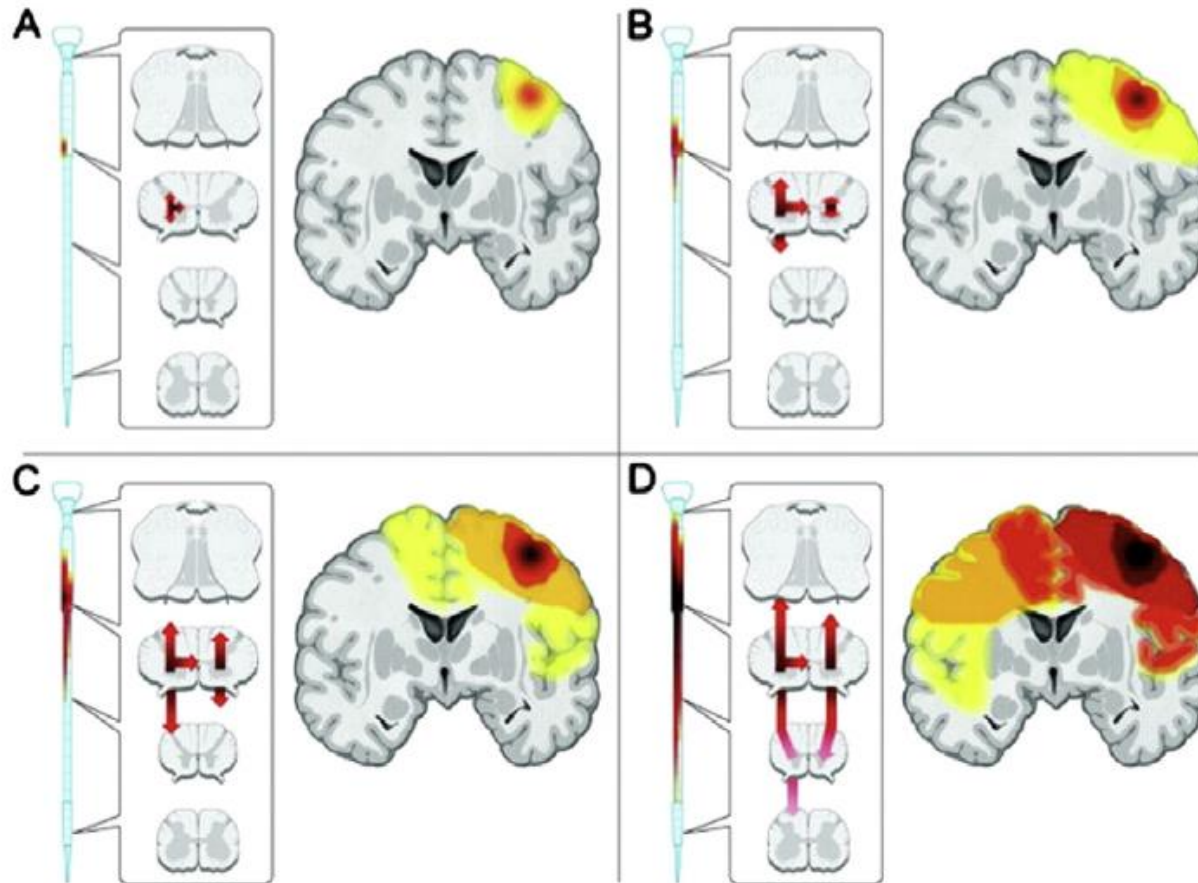


2^{ème} MN :

- Bulbaire: amyotrophie et fasciculations linguales, **fasciculations**
- Spinal: Amyotrophie, fasciculations

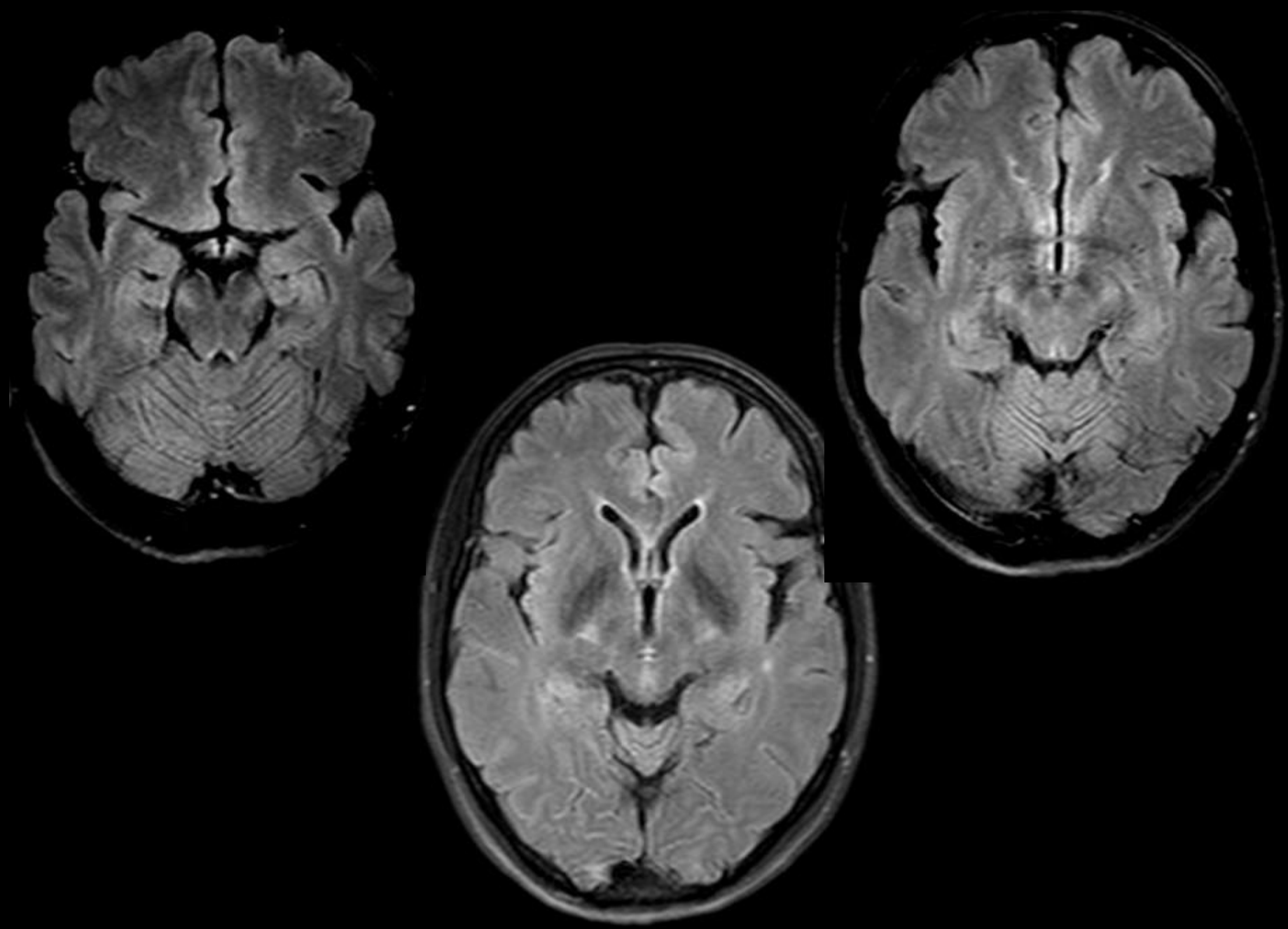
Propagation des symptômes

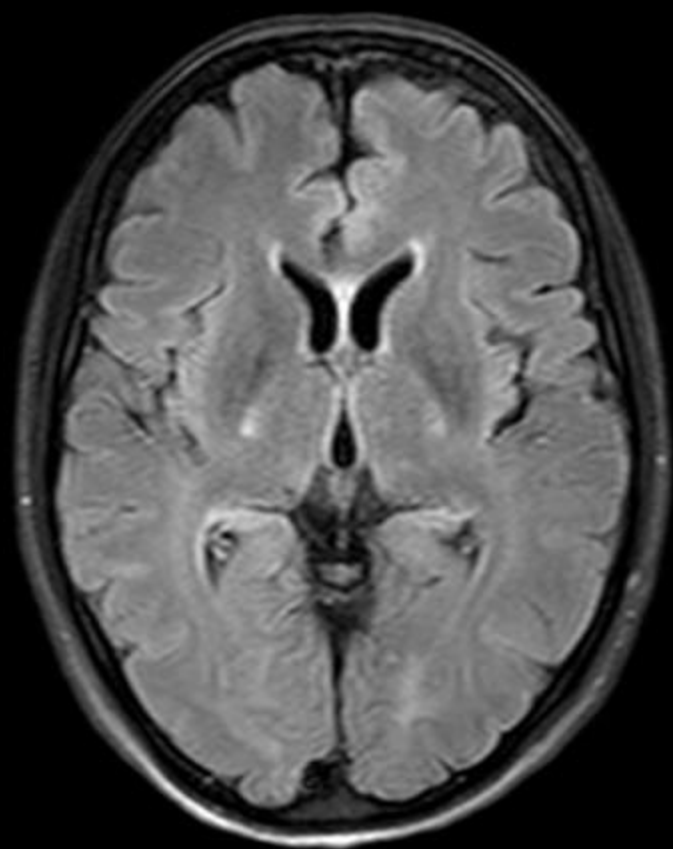
J. Ravits / Experimental Neurology 262 (2014) 121–126

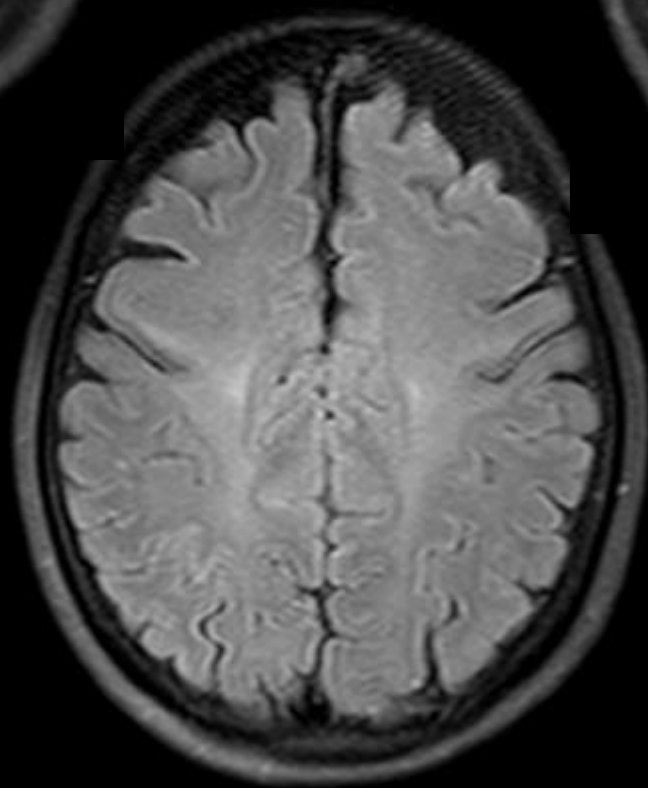
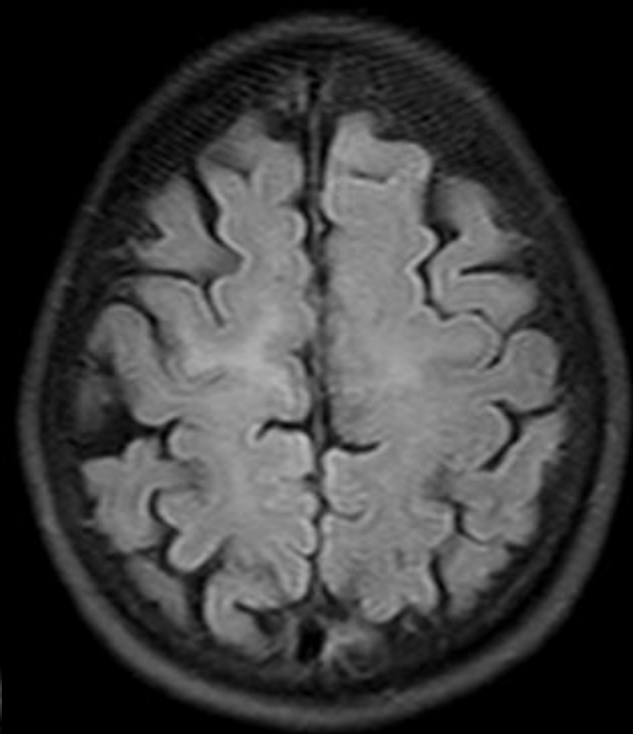
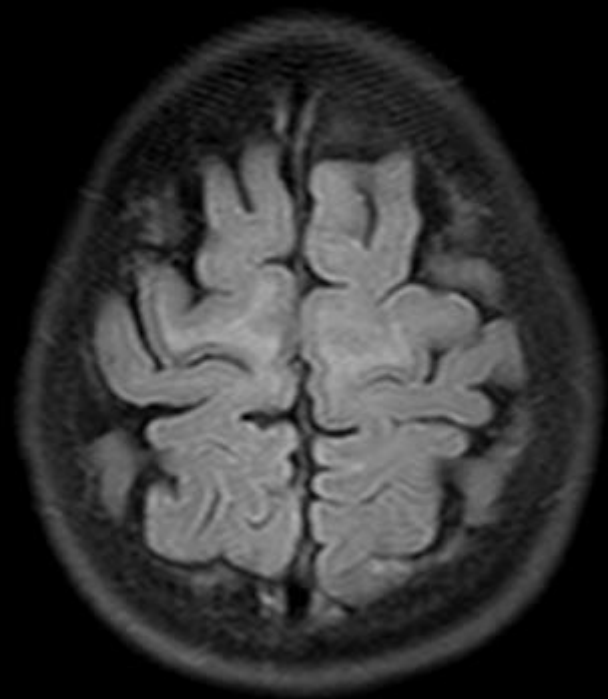


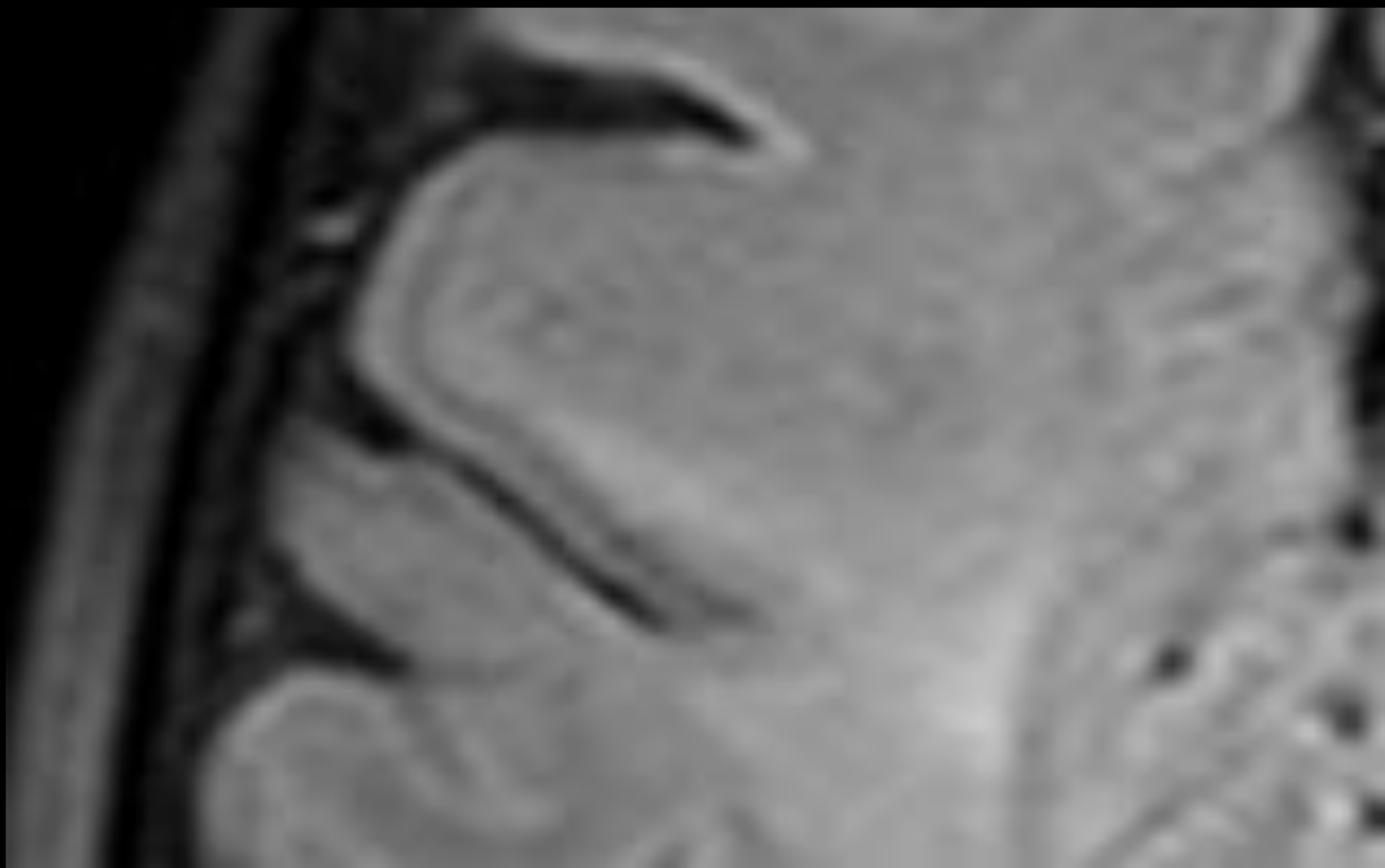
Diagnostic

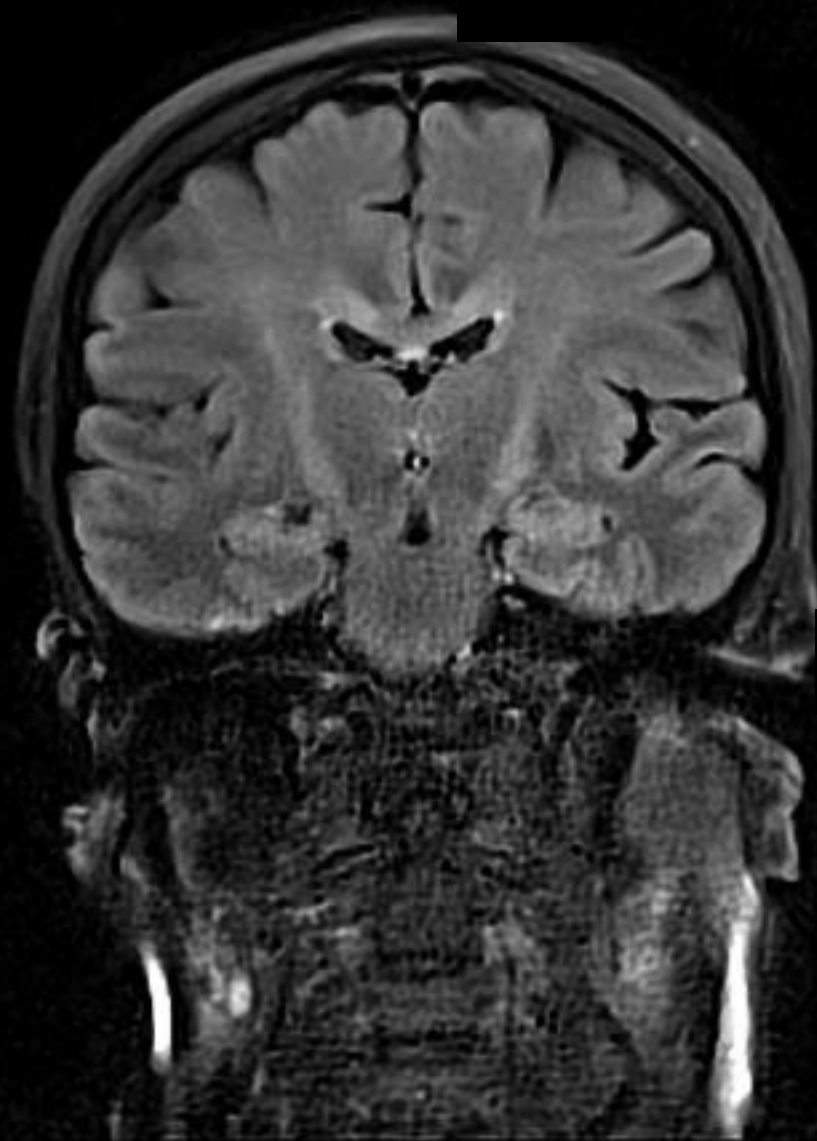
- Clinique +++
- **Electroneuromyogramme** : Il objective en détection des signes de dénervation, active et chronique, intéressant les muscles des territoires déficitaires moteurs (ou pouvant l'anticiper) en région bulbaire et/ou cervicale et/ou thoracique et lombaire. Il n'objective pas d'anomalie en stimulodétection motrice (notamment pas de troubles de conduction nerveuse de type bloc de conduction motrice sur les racines ou les troncs nerveux), ni de trouble de la jonction neuromusculaire, ni d'atteinte des potentiels sensitifs.
- Critères diagnostics de Gold Coast
- Normalité de l'IRM cérébrale et médullaire (hors recherche)
- Normalité de l'étude du LCR (hors recherche/dosage des Neurofilaments)





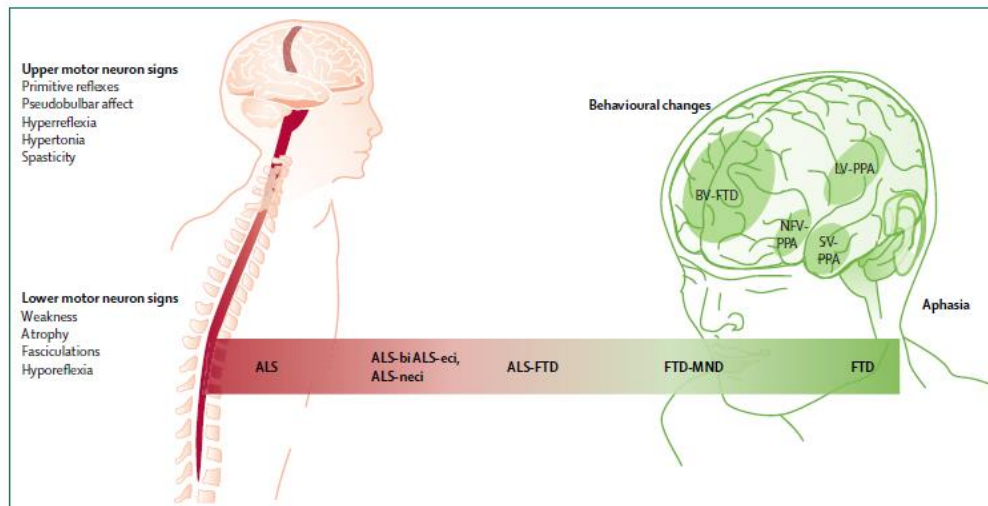




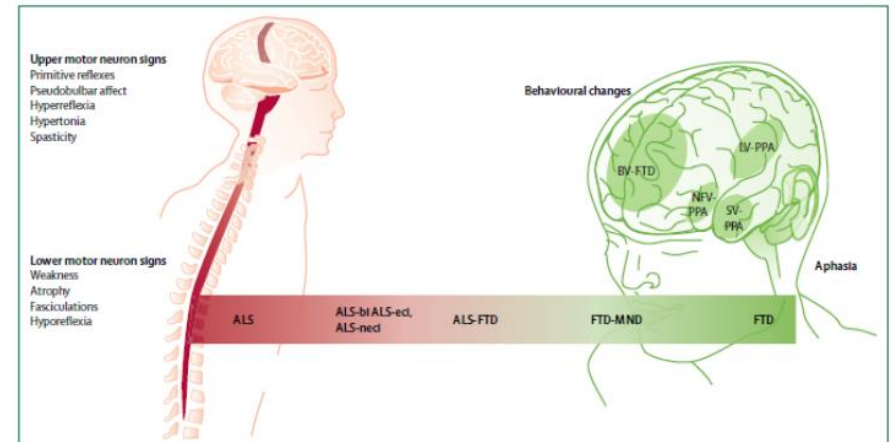


TROUBLES COGNITIFS

- Association à une démence fronto-temporale dans 5-15% des cas (SLA/DFT)
- Mais jusqu'à 50% des patients présentent des troubles cognitifs sans rentrer dans les critères de DFT
- Symptômes : indifférence ou désinhibition, défaut d'empathie, troubles du comportement alimentaire, inflexibilité, troubles du langage...
- Continuum clinique et physiopathologique SLA - DFT



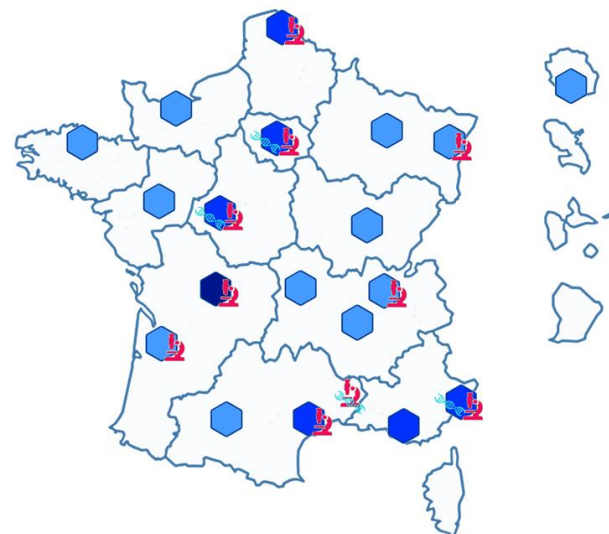
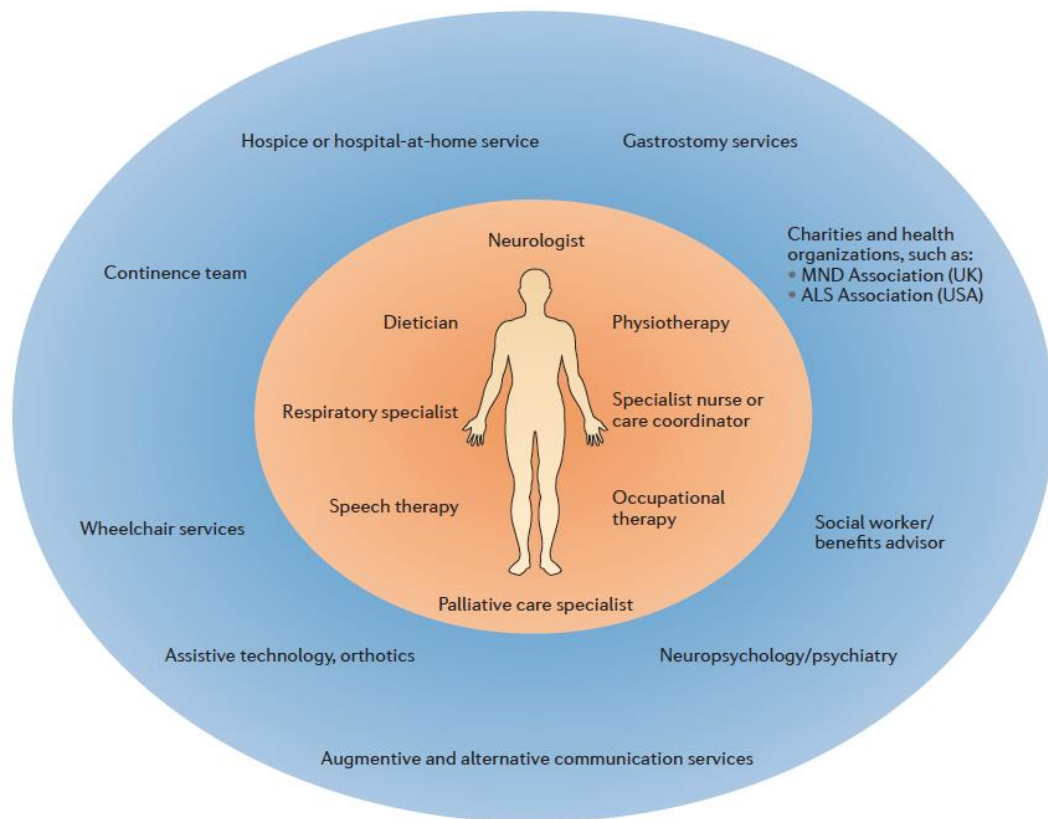
Formes cliniques	Caractéristiques
SLA classique (70%)	
Bulbaire (33%)	Bulbaire puis des autres régions
Spinale (66%)	Flail arm Flail leg Hémiplégique Pseudopolynévritique
SLA/DFT (5-15%)	
Bulbaire ou spinal	Comme dans les SLA classiques
Atteinte bulbaire isolée (5%)	
Paralysie pseudobulbaire, paralysie bulbaire isolée	Uniquement bulbaire ou pseudobulbaire
Phénotypes restreints (10%)	
Amyotrophie musculaire progressive	Atteinte uniquement du 2 ^{ème} MN
Sclérose Latérale primitive	Atteinte uniquement du 1er MN
Phénotypes rares (5%)	
Cachexie	Évolue ensuite comme une SLA classique
Début respiratoire	Atteinte axiale prédominante



Prise en charge : généralités

- Le but de la prise en charge d'un patient atteint de SLA est de maximiser la qualité de vie et minimiser la morbidité.
- La prise en charge symptomatique s'appuie de plus en plus sur des recommandations basées sur des preuves scientifiques.
- La prise en charge par une équipe multidisciplinaire spécialisée est associée à une augmentation de la survie.
- L'état nutritionnel prédit indépendamment la survie. Si un patient accepte une alimentation entérale, il est recommandé de la mettre en place avant toute perte de poids significative.
- La prise en charge de la fin de vie s'appuie en France sur la loi Leonetti-Claeys (2016).

Une prise en charge multidisciplinaire



Traitement actuellement disponible

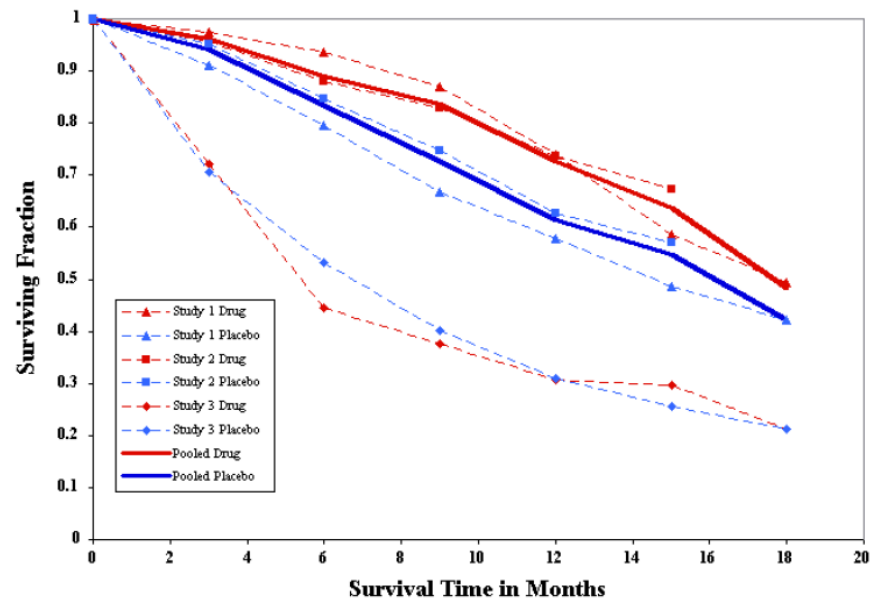
- RILUZOLE cp de 50mg matin et soir

Surveillance mensuelle du bilan hépatique les 3 premiers mois, puis trimestrielle

Forme buvable disponible (TEGLUTIK)

Effets indésirables : troubles digestifs, fatigue, paresthésies buccales

Figure 2. Pooled survival time in months. Solid lines show pooled results from the two trials that were homogeneous.



Ventilation non invasive

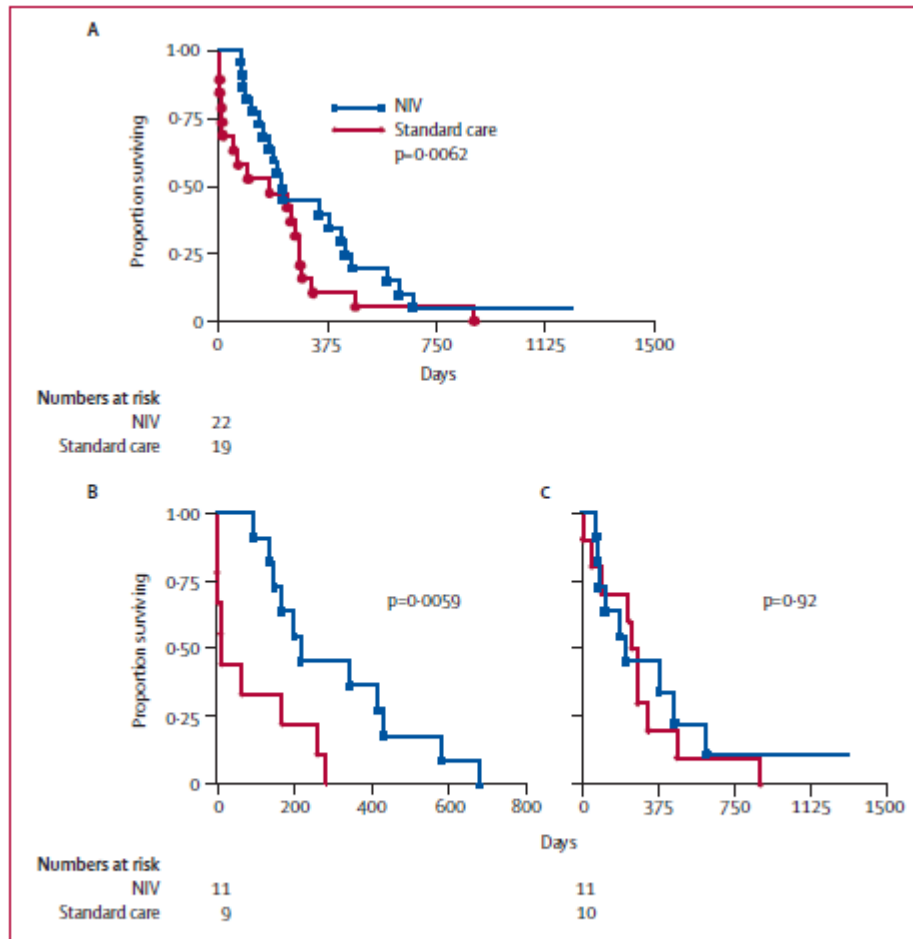


Figure 2: Survival from randomisation

A: all patients; B: patients with normal or moderately impaired bulbar function; C: patients with severe bulbar impairment.



Traitements symptomatiques

Problème	Traitements pharmacologiques	Grade de recommandation	Stratégies non pharmacologiques	Grade de recommandation
Crampes	Quinine Levetiracetam Mexiletine	B C B	kinésithérapie	D
Spasticité	Baclofène Benzodiazépines Baclofène intrathécal	D D C	Kinésithérapie Hydrothérapie Cryothérapie	B D D
douleur	Echelle OMS	D	NA	NA
Labilité émotionnelle	IRS/IRSNA Amitriptyline	C C	NA	NA
dépression	IRS/IRSNA	D	Soutien psychologique	D
anxiété	Benzodiazépines	D	Soutien psychologique	D
fatigue	Modafinil	B	NA	NA
Détresse respiratoire	NA	NA	VNI Aides mécaniques à la toux	A D
Sécrétions excessives (épaisses)	Fluimucil Nébulisation sérum salé		Humidification VNI Aspirateurs à mucosités Jus d'ananas	D D aucun
Sécrétions excessives (fluides)	Gouttes d'atropine Patch SCOPODERM Amitriptyline Toxine botulinique	D D D B	Radiothérapie Aspirateurs à mucosités	C D
Bouche sèche	Salive artificielle	aucun	Humidification VNI	D

Démarche décisionnelle collégiale

- Compte tenu du caractère inéluctable de l'évolution de la maladie, une démarche décisionnelle doit être anticipée en concertation avec le patient et sa famille.
- Le patient doit être informé de ses droits à donner des directives anticipées, à désigner une personne de confiance, à recevoir des soins palliatifs. Une rencontre avec une équipe de soins palliatifs et d'accompagnement peut être proposée au malade (recommandation HAS). Cette rencontre permet de délibérer avec le patient et son entourage sur les orientations de traitements et les scénarii de fin de vie possibles. Dans toutes les situations, une information sera faite sur la possibilité de sédation en cas de persistance de syndromes réfractaires ou en cas d'arrêt de traitements de suppléances des fonctions vitales.
- Loi Léonetti-Claeys 2016

Improving survival in a large French ALS center cohort

Paul H. Gordon · François Salachas · Gaëlle Bruneteau · Pierre-François Pradat ·
Lucette Lacomblez · Jesus Gonzalez-Bermejo · Capucine Morelot-Panzini ·
Thomas Similowski · Alexis Elbaz · Vincent Meininger

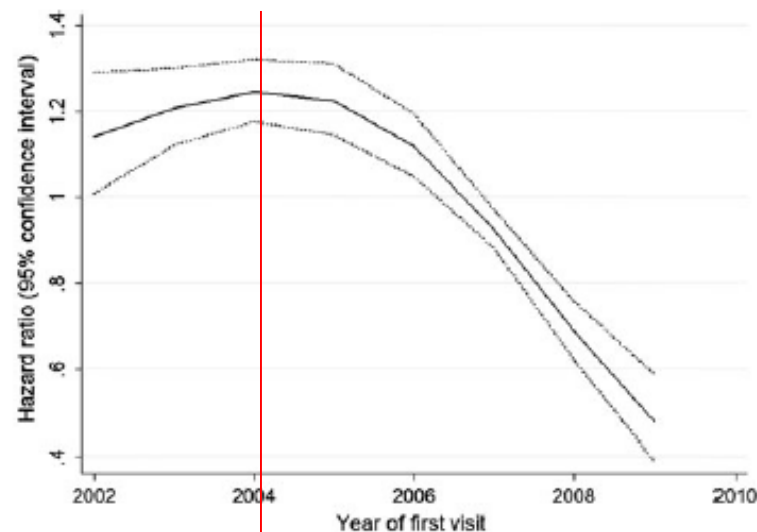
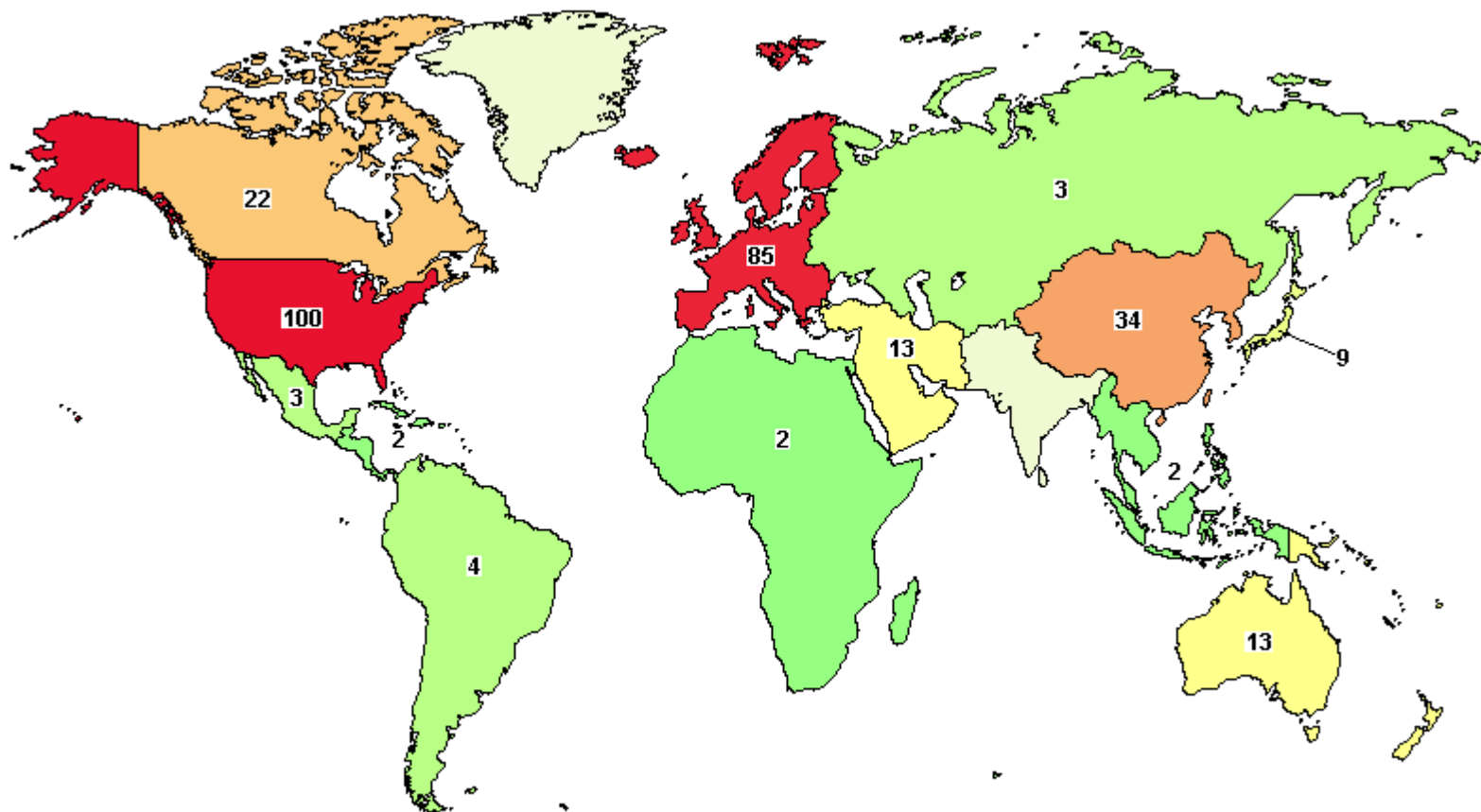
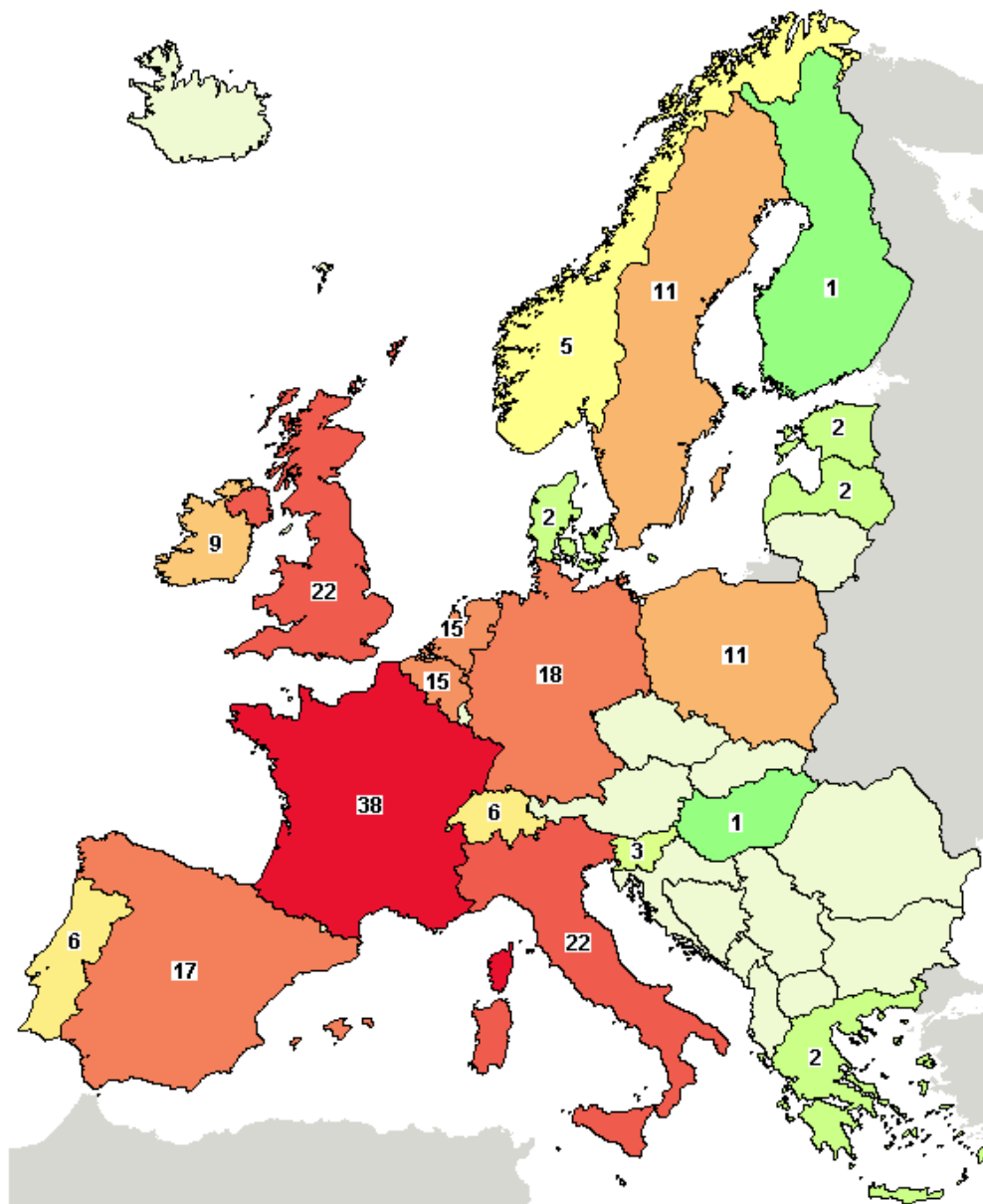


Fig. 1 Hazard ratio of death from a multivariable Cox proportional hazard model including year of first visit modeled as a natural cubic spline. The *solid line* represents the hazard ratio and the *dotted lines* represent the 95% confidence interval

Participation à un essai thérapeutique

- Participe à la prise en charge: source d'espoir
- Essai thérapeutiques rares: disparités nationales
- Contraintes (surveillance plus lourde, effets secondaires potentiels)
- Groupe placebo





ORIGINAL ARTICLE

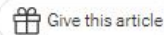
Trial of Sodium Phenylbutyrate–Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis

Table 2. Efficacy Results (Modified Intention-to-Treat Population).*

Outcome	Least-Squares Mean Change per Month†		Least-Squares Mean at Week 24‡			Estimated Percentage of Patients with Event		Hazard Ratio (95% CI)§
	Sodium Phenylbutyrate–Taurursodiol (N=87)	Placebo (N=48)	Sodium Phenylbutyrate–Taurursodiol (N=87)	Placebo (N=48)	Least-Squares Difference (95% CI)†§	Sodium Phenylbutyrate–Taurursodiol (N=87)	Placebo (N=48)	
Primary outcome								
ALSFRS-R total score	-1.24±0.12	-1.66±0.16	29.06±0.78	26.73±0.98	2.32 (0.18 to 4.47)¶			
Secondary outcomes: continuous								
ATLIS total score — % of predicted normal value	-3.03±0.19	-3.54±0.26	39.08±1.99	36.26±2.22	2.82 (-0.67 to 6.31)			
ATLIS upper-limb score — % of predicted normal value **	-3.04±0.23	-3.81±0.31	36.63±2.32	32.36±2.59	4.27 (0.16 to 8.38)			
ATLIS lower-limb score — % of predicted normal value **	-2.98±0.24	-3.36±0.33	41.17±2.37	39.09±2.66	2.09 (-2.23 to 6.41)			
Plasma pNF-H level — pg/ml	3.58±3.19	-2.34±4.20	406.95±35.82	374.25±38.81	32.70 (-24.34 to 89.75)			
Slow vital capacity — % of predicted normal value	-3.10±0.31	-4.03±0.42	66.17±2.33	61.06±2.81	5.11 (-0.54 to 10.76)			
Secondary outcomes: survival								
Death, tracheostomy, or hospitalization††						19.3±4.2	33.1±6.9	0.53 (0.27 to 1.05)
Death or tracheostomy†††						2.8±1.7	4.4±3.0	0.63 (0.11 to 3.92)
Hospitalization						17.5±4.1	29.7±6.6	0.54 (0.27 to 1.12)

Price of New A.L.S. Treatment Will Be \$158,000 Per Year, Maker Says

The list price of the therapy, Relyvrio, is much higher than an economic research group recommends, but the company says most patients will pay very little themselves.



ORIGINAL ARTICLE

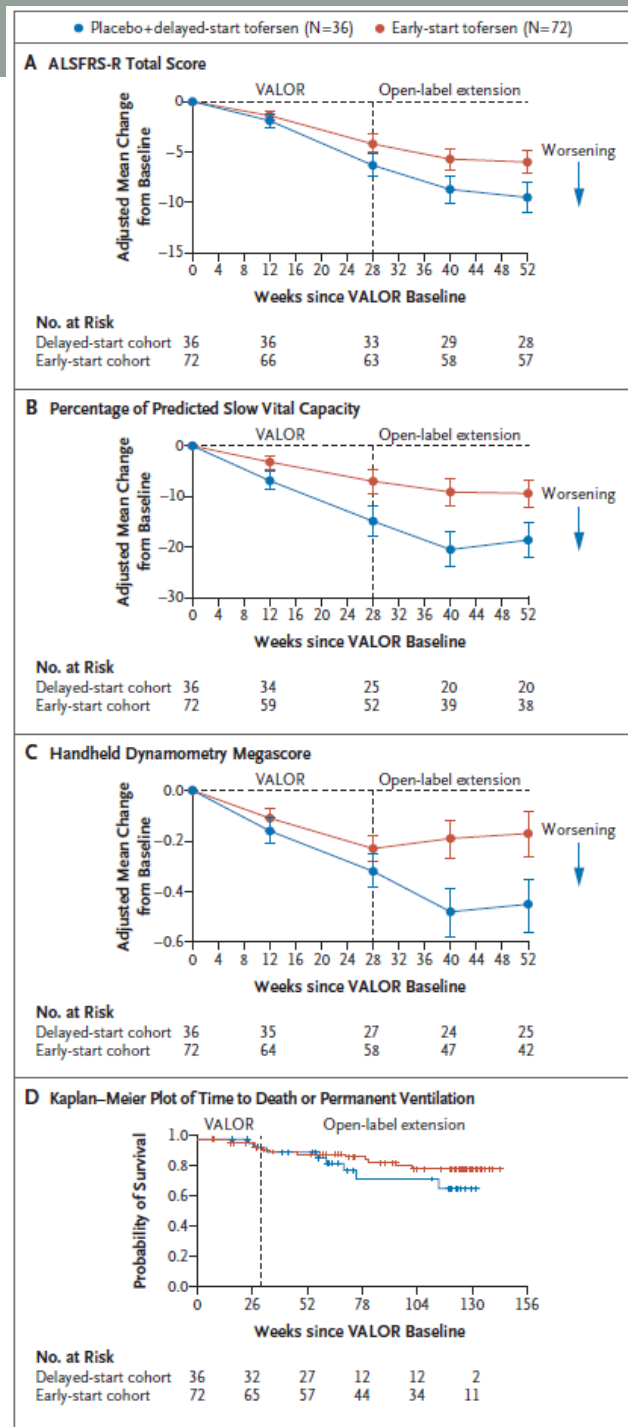
Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for *SOD1* ALS

Premier gène associé à la SLA (Rosen et al., 1993)

> 200 mutations décrites

Généralement dominant (sauf mutations homozygotes D90A)

Rare : à peine 1% de toutes les SLA



Somatic *APP* gene recombination in Alzheimer's disease and normal neurons

Ming-Hsiang Lee¹, Benjamin Siddoway^{1,3}, Gwendolyn E. Kaeser^{1,2,3}, Igor Segota^{1,3}, Richard Rivera¹, William J. Romanow¹, Christine S. Liu^{1,2}, Chris Park^{1,2}, Grace Kennedy¹, Tao Long¹ & Jerold Chun^{1*}

The diversity and complexity of the human brain are widely assumed to be encoded within a constant genome. Somatic gene recombination, which changes germline DNA sequences to increase molecular diversity, could theoretically alter this code but has not been documented in the brain, to our knowledge. Here we describe recombination of the Alzheimer's disease-related gene *APP*, which encodes amyloid precursor protein, in human neurons, occurring mosaically as thousands of variant 'genomic cDNAs' (gencDNAs). gencDNAs lacked introns and ranged from full-length cDNA copies of expressed, brain-specific RNA splice variants to myriad smaller forms that contained intra-exonic junctions, insertions, deletions, and/or single nucleotide variations. DNA in situ hybridization identified gencDNAs within single neurons that were distinct from wild-type loci and absent from non-neuronal cells. Mechanistic studies supported neuronal 'retro-insertion' of RNA to produce gencDNAs; this process involved transcription, DNA breaks, reverse transcriptase activity, and age. Neurons from individuals with sporadic Alzheimer's disease showed increased gencDNA diversity, including eleven mutations known to be associated with familial Alzheimer's disease that were absent from healthy neurons. Neuronal gene recombination may allow 'recording' of neural activity for selective 'playback' of preferred gene variants whose expression bypasses splicing; this has implications for cellular diversity, learning and memory, plasticity, and diseases of the human brain.

1^{ère} description d'une **recombinaison somatique** dans les neurones
Découverte de 11 mutations d'APP liées aux formes familiales d'Alzheimer dans des cas sporadiques.

Semble lié à une activité reverse transcriptase
Pourrait correspondre à une forme de mémoire neurale.

Processus identique dans les autres maladies neurodégénératives ?

CONCLUSION : SLA

- La moins rare des maladies rares, mais une des plus complexes sur le plan physiopathologique et probablement la plus grave
- Avancées des connaissances génétiques de la maladie, développement du diagnostic présymptomatique
- Besoins immenses concernant :
 - la recherche fondamentale
 - la recherche appliquée
 - la prise en charge des patients et de leurs aidants
- Besoin de notoriété +++