

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Sclérose Latérale Primitive

Septembre 2025

CRMR Constitutif de Coordination SLA et autres maladies du neurone moteur de Tours



Membre de la Filière de Santé Maladies Rares SLA et autres Maladies Du Neurone Moteur FILSLAN



Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Synthèse à destination du médecin traitant.....	4
1 Introduction	6
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	7
3 Diagnostic et évaluation initiale	8
3.1 Objectifs	8
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	8
3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	8
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel.....	11
3.4.1 Confirmation du diagnostic	11
3.4.2 Diagnostic différentiel :	14
3.5 Evaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic.....	16
3.6 Annonce du diagnostic et information du patient.....	18
3.7 Conseil génétique :	18
4 Prise en charge thérapeutique	18
4.1 Objectifs	18
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	19
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	19
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	26
4.5 Recours aux associations de patients	26
5 Suivi.....	27
5.1 Objectifs	27
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	27
5.3 Rythme et contenu des consultations	27
5.4 Examens complémentaires :.....	27
5.5 Conseil génétique :	28
Annexe 1. Liste des participants	29
Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients.....	30
Annexe 3. Autre	34
Références bibliographiques	36

Liste des abréviations

ALD :	Affection de Longue Durée
ALSFRS-r :	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - revised
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARSLA :	Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation.
CVF :	Capacité Vitale Forcée
CVL :	Capacité Vitale Lente
DLFT :	Démence Lobaire Fronto-Temporale
ECAS :	Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen
ENMG :	ElectroNeuroMyoGraphie
ETP :	Education thérapeutique des patients
FLAIR :	FLuid-Attenuated Inversion Recovery
GBE1 :	1 alpha Glucan Enzyme Branching
IRM :	Imagerie par Résonnance Magnétique
LCS :	Liquide Cérébro Spinal
MI :	Membres Inférieurs
MS :	Membres Supérieurs
NFI :	Chaîne Légère des Neurofilaments
NMc :	Neurone Moteur central
NMp :	Neurone Moteur périphérique
PEM :	Potentiels Evoqués Moteurs
PET-TDM :	Tomographie par Emission de Positrons couplée à la Tomodensitométrie
PLSFRS :	Primary Lateral Sclerosis Functional Rating Scale
pNFH :	Chaîne Lourde Phosphorylée des Neurofilaments
PNDs :	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PSH :	Paraparésies Spastiques Héréditaires
ROT :	Réflexes Ostéo Tendineux
RTU :	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SEP :	Sclérose En Plaques
SLA :	Sclérose Latérale Amyotrophique
SLP :	Sclérose Latérale Primitive
SMT :	Stimulation Magnétique corticale Transcranienne
SNC :	Système Nerveux Central
SWI :	Susceptibility Weighted Imaging
TCC :	Temps de Conduction Centrale

Synthèse à destination du médecin traitant

La sclérose latérale primitive (SLP) est une forme rare de maladie du neurone moteur caractérisée par une atteinte classiquement limitée au neurone moteur central (NM_c), responsable d'un syndrome pyramidal dans les territoires bulbaire et aux 4 membres. La SLP représenterait environ 3% des maladies du neurone moteur. Cette affection touche plus les hommes et l'âge de survenue habituel est de 50 ans. Le principal diagnostic différentiel est la sclérose latérale amyotrophique (SLA) qui combine une atteinte du neurone moteur périphérique (NM_p) et une atteinte du NM_c, ainsi que certaines paraparésies spastiques héréditaires (PSH). Cliniquement, la SLP se caractérise par un syndrome pyramidal pur avec des réflexes ostéo-tendineux (ROT) vifs et polycinétiques aux membres inférieurs et parfois aux membres supérieurs. On peut observer un signe de Babinski et une hypertonie spastique qui prédomine aussi aux membres inférieurs.

La recherche d'une atteinte du neurone moteur périphérique est la préoccupation majeure des praticiens en raison du pronostic plus sévère de la SLA comparativement à celui de la SLP dont l'évolution dépasse le plus souvent 10 ans. La SLP est une affection méconnue ce qui explique le retard diagnostique de plusieurs années (3 à 5 ans). L'absence de marqueur diagnostique rend également difficile l'affirmation de la SLP qui repose essentiellement sur les données de l'examen clinique et des explorations paracliniques réalisées pour éliminer toutes les pathologies qui peuvent être responsables d'un tableau clinique similaire.

La présentation clinique prototypique est celle d'une paraparésie spastique d'évolution lente et insidieuse dont l'atteinte du NM_c va s'étendre progressivement aux membres supérieurs et au territoire bulbaire. L'absence de troubles sensitifs, de syndrome cérébelleux et d'atteinte des paires crâniennes mais aussi et surtout de signe d'atteinte du NM_p conduit à évoquer ce diagnostic. Le facteur temporel est un élément central pour la certitude du diagnostic de SLP qui ne pourra pas être affirmé avant la 4^e année d'évolution sans signe d'atteinte du NM_p car, dans une forme spastique de SLA, l'installation d'une atteinte du NM_p peut se faire au cours de cette période.

La SLP peut se compliquer de signes extra-moteurs dont des troubles cognitifs qui conduisent rarement à un tableau de démence lobaire fronto-temporale (DLFT) et des troubles sphinctériens à type d'urgence mictionnelle essentiellement.

A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique de cette pathologie. La prise en charge est plus axée sur la limitation du handicap lié à l'atteinte pyramidale par une kinésithérapie et une prise en charge orthophonique adaptée. Enfin, il est préférable d'orienter ces patients vers un centre SLA afin qu'ils puissent bénéficier de l'expertise d'une équipe multidisciplinaire

coordonnée par l'équipe de neurologie et composée des diététiciens, médecins rééducateurs, ergothérapeutes, psychologues, assistantes sociales, kinésithérapeutes, orthophonistes.

La lente évolution autorise un suivi plus espacé que celui proposé pour la SLA. Le soutien du milieu associatif et principalement celui de l'Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone (ARSLA), est également prépondérant dans la prise en charge.

La SLP est exceptionnellement une affection familiale et, à ce jour, il n'y a pas de facteurs génétiques responsables de cette pathologie. Ceci explique l'absence de recommandation de diagnostic présymptomatique pour les apparentés directs des patients atteints.

Texte du PNDS

1 Introduction

La sclérose latérale primitive (SLP) est une maladie neurodégénérative du neurone moteur central (NM_c) dans les territoires bulbaire et spinal. Elle se distingue de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) par l'absence de lésion du neurone moteur périphérique (NM_p) après 4 ans d'évolution.

L'incidence et la prévalence exactes sont inconnues mais on estime que la SLP représente entre 1 et 5% des maladies du neurone moteur suivies dans un centre spécialisé. C'est une pathologie dont le diagnostic souvent difficile et la lenteur d'évolution conduisent à un délai diagnostique variable selon les études de 3 à 5 ans.

La SLP affecte les 2 sexes avec une discrète prédominance masculine. Bien que la SLP affecte généralement des sujets entre 50 et 60 ans, des formes de début plus précoce (y compris des formes dites juvéniles) et plus tardif ont été décrites.

L'évolution est plutôt lente et n'est généralement pas responsable d'une limitation de la survie sauf lorsqu'il existe une atteinte bulbaire pouvant être responsable de fausses routes.

Les symptômes initiaux sont généralement caractérisés par une spasticité des membres inférieurs (MI) et des troubles de l'équilibre. Au moment du diagnostic, la grande majorité des patients présente une atteinte des MI et 50% utilisent une aide à la marche. Plus rarement, le début est caractérisé par une dysarthrie associée à une extension rostro-caudale des symptômes. Le délai diagnostique, variable selon les études, est classiquement estimé à 6 ans après la constatation des premiers symptômes moteurs.

Bien que le pronostic de la SLP soit moins sévère que celui de la SLA, le handicap moteur est constant mais de sévérité variable selon l'évolution. Dans la majorité des cas, il existe une perte de mobilité conduisant à la dépendance au cours de l'évolution de la maladie. Les troubles vesico-sphinctériens caractérisés par une urgenterie semblent plus fréquents que dans la SLA et pourraient concerner 1 patient sur 4.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de SLP.

Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de SLP. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière FILSLAN (<https://portail-sla.fr>).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- 1) Rechercher les arguments cliniques, paracliniques et évolutifs permettant d'évoquer le diagnostic.
- 2) Éliminer une autre affection susceptible d'expliquer les signes observés.
- 3) Connaître les modalités de confirmation du diagnostic par un test génétique.
- 4) Annoncer le diagnostic.
- 5) Évaluer les signes neurologiques et généraux (endocriniens et métaboliques notamment), la gravité initiale et les principaux facteurs pronostiques, mettre en place une prise en charge adaptée, accompagner le patient et son entourage, proposer un plan de suivi et d'évaluation de l'évolution et rechercher de façon systématique la présence de complications fréquentes ou habituelles qui peuvent être silencieuses.
- 6) Prodiguer un conseil génétique et s'assurer de la diffusion de l'information auprès de la parentèle.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le médecin généraliste a un rôle central pour repérer les symptômes évocateurs de SLP et orienter le patient vers un neurologue ou un centre spécialisé en vue de confirmer le diagnostic.

L'évaluation initiale est habituellement réalisée en milieu neurologique.

D'autres professionnels de santé sont également impliqués, tels que les psychologues cliniciens et les neuropsychologues, ou les paramédicaux : kinésithérapeutes, ergothérapeutes, diététiciens, orthophonistes etc...

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

La SLP survient majoritairement vers 50 ans, le plus souvent chez des individus sans histoire familiale de maladie du motoneurone. Compte-tenu de l'absence de marqueur et de test diagnostique, le diagnostic reste clinique, porté après exclusion des autres causes responsables d'un tableau similaire.

La présentation clinique la plus fréquente et caractéristique est la paraparésie spastique progressive, révélée par des troubles de la marche et de l'équilibre d'aggravation progressive lente (sur quelques années) sans rémission ni poussée. La démarche est « raide », lente, parfois en « fauchant » (jambes en extension excessive, pied se plaçant en varus équin, raclant

le sol avec sa pointe et son bord externe). Le patient a des difficultés à se lever d'une chaise. L'équilibre est perturbé. Des chutes sont possibles. Au moment du diagnostic, le patient utilise déjà une aide technique de sécurisation de ses déplacements dans 30 à 50% des cas.

A l'examen, il existe un syndrome pyramidal objectivé par (1) une vivacité pathologique des réflexes ostéotendineux (ROT) avec extension de la zone réflexogène et diffusion de la réponse (contraction controlatérale des adducteurs lors de la percussion du tendon rotulien ou du condyle femoral medial), (2) par la présence d'un signe de Babinski et (3) parfois par la présence d'un clonus de la rotule ou d'une trépidation épileptoïde inépuisable du pied. Au niveau des membres supérieurs, l'examen permet de révéler l'extension de cette atteinte du NMc devant une altération de la dextérité (tapoter), un syndrome pyramidal avec réflexes pathologiques (médio-claviculaire, médio-palmaire, Hoffman).

Des signes pseudobulbaires sont parfois présents dès le diagnostic : caractère spastique de l'expression faciale des émotions (le « rire et pleurer spasmodique »), réflexes médians vifs, réflexe massétérin vif.

L'évocation du diagnostic de SLP repose sur la présence (théoriquement isolée) d'un syndrome pyramidal. Il n'y a pas (classiquement) d'atteinte du NMP (pas d'amyotrophie, pas de fasciculations, pas de crampes), ni de troubles sensitifs, ni d'atteinte cérébelleuse, extrapyramidale, dysautonomique ou des paires crâniennes. Il faut souligner l'ancienneté des troubles (le délai au diagnostic autour de 6 ans témoigne de la lenteur d'évolution) et le caractère lentement progressif de leur aggravation.

D'autres formes cliniques sont possibles, comme une forme à début pseudobulbaire ou brachial ou une forme hémiplégique (syndrome de Mills). De plus, des signes associés non moteurs sont parfois présents :

- Fatigue signalée dans 30 à 50 % des cas
- Urgences mictionnelles dues à une hyperactivité vésicale (25% des cas)
- Douleurs musculo-squelettiques
- Troubles dépressifs de l'humeur ou anxiété réactionnelle au handicap moteur
- Troubles du sommeil.

Parfois, peuvent être constatés à l'examen, une lenteur des mouvements oculaires, un léger syndrome akinéto-hypertonique extra-pyramidal.

Des troubles cognitivo-comportementaux surviennent dans environ 50% des cas, soit à une fréquence identique à celle rapportée dans la SLA. Des troubles comportementaux, plus souvent caractérisés par une apathie et par une perte d'empathie, sont rapportés dans environ 12% des cas. Comme décrit dans la SLA, les fonctions exécutives, le comportement en société, le langage, la fluence verbale et la mémoire épisodique sont les domaines les plus fréquemment atteints. Les fonctions visuo-spaciales et les fonctions instrumentales, comprenant les praxies, les gnosies et le calcul, sont généralement préservées. Enfin, il faut souligner que 10% des patients développent une DLFT.

Compte tenu de la similitude des troubles cognitivo-comportementaux décrits dans la SLA et la SLP, un screening pourra être effectué, en consultation, en utilisant l'Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (- ECAS - version française en cours de validation). Le choix des tests neuropsychologiques standardisés et validés à effectuer dans le cadre d'une consultation spécialisée sera laissé à l'appréciation du professionnel qui les réalise.

Le bilan neuropsychologique devra évaluer chacune des fonctions cognitives et tout particulièrement les fonctions exécutives, l'attention, la cognition sociale et le langage. Les fonctions instrumentales (praxies, gnosies, fonctions visuo-constructives, calcul) et la mémoire épisodique pourront également être évaluées.

Les critères diagnostiques suivants ont été proposés en 2020 après une conférence d'experts qui s'est tenue à Philadelphie en mai 2019 :

Critères majeurs pour le diagnostic de SLP :

- Un age de début après 25 ans
- Présence de symptômes témoignant d'une atteinte d'évolution progressive du NMc depuis au moins 2 ans
- Présence de signes d'atteinte du NMc dans au moins 2 des 3 régions suivantes : bulbaire, membres supérieurs, membres inférieurs
- Absence :
 - De troubles sensitifs, ou s'il en existe, ils doivent être symptomatiques d'une pathologie identifiée.
 - De signes d'atteinte du NMp évolutive
- L'exclusion par l'imagerie et la biologie d'un autre diagnostic pouvant expliquer le tableau clinique.

Certitude diagnostique :

- SLP certaine :

Absence de signes en faveur d'une dégénérescence du NMP plus de 4 ans après la survenue des symptômes moteurs

- SLP probable :

Absence de signes en faveur d'une dégénérescence du NMP 2 ans - 4 ans après la survenue des symptômes moteurs

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

3.4.1 Confirmation du diagnostic

Examens complémentaires

Imagerie cérébrale

Le diagnostic de SLP est avant tout un diagnostic d'exclusion. Ceci explique pourquoi l'imagerie cérébrale est demandée essentiellement pour éliminer un diagnostic différentiel. Il est donc nécessaire, pour tout patient, de réaliser une IRM cérébrale et médullaire cervico-dorsale, avec séquences T1, sans et avec injection de gadolinium, SWI (Susceptibility Weighted Imaging), diffusion et FLAIR (FLuid-Attenuated Inversion Recovery). Cette imagerie cérébrale permettra notamment d'éliminer :

- Une pathologie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central dont la sclérose en plaques (SEP) dans une forme progressive
- Une pathologie vasculaire dont les malformations artério-veineuses
- Une pathologie tumorale et/ou compressive au niveau du lobe frontal
- Une pathologie neurodégénérative comme une dégénérescence cortico-basale
- Beaucoup plus rarement, une adrénomyéloneuropathie

Certains signes peuvent orienter vers une SLP, même s'ils sont peu sensibles et non spécifiques. Ils témoignent surtout d'une atteinte du NMc. Il est ainsi possible de constater :

- Un hyposignal en séquence SWI situé au niveau du gyrus précentral, le « motor band sign ». Il signe une accumulation de fer au sein de la microglie.
- Un hypersignal en séquence FLAIR le long du faisceau corticospinal, pouvant aller du cortex moteur à la moëlle épinière, correspondant à la dégénérescence wallerienne du neurone moteur. Cet hypersignal est décrit parfois comme en « verre de vin » sur les coupes coronales.
- Une atrophie focale du gyrus précentral et du tronc du corps calleux, à la différence de la SLA où il existe une atrophie du gyrus post-central et du genou du corps calleux.

L'atrophie du cortex moteur est précoce, parfois avant que le patient ne remplisse les critères diagnostiques. Les atteintes extramotrices sont inconstantes et restent sujet à caution. L'IRM médullaire conventionnelle éliminera, quant à elle, une éventuelle myélopathie cervicarthrosique ou une sclérose combinée de la moëlle. Le PET-TDM cérébral au 18-fluorodesoxyglucose peut mettre en évidence un hypométabolisme bilatéral situé le long du cortex moteur primaire.

Marqueurs biochimiques :

Aucun biomarqueur spécifique n'existe pour le diagnostic positif de SLP. Les marqueurs biologiques dans le sang et dans le liquide cérébro-spinal (LCS) étudiés dans la SLP proviennent souvent d'études s'intéressant principalement à la SLA avec un faible nombre de SLP. Leur rôle discriminant avec des pathologies au diagnostic différentiel difficile [SLA, paraparésie spastique héréditaire (PSH)] n'est pas établi.

- **Ponction lombaire :**

Une ponction lombaire normale, en l'absence de bandes oligoclonales, permettra d'écarter une SEP, en particulier une forme progressive primaire, et d'étayer l'hypothèse diagnostique de SLP.

- **Neurofilaments :**

Les neurofilaments sont les témoins (non spécifiques) de l'intensité de la perte axonale neuronale. Ils ne permettent pas à eux seuls de porter le diagnostic de SLP mais peuvent conforter le diagnostic s'ils sont augmentés. Un taux élevé sérique et dans le LCS de Chaîne Lourde Phosphorylée des Neurofilaments (pNfH) ne permet pas de distinguer une SLP, d'une SLA ou d'une PSH.

Les taux de chaîne légère des neurofilaments (NfL) dans le sérum et dans le LCS donnent des résultats similaires. Ils sont élevés dans la SLP par rapport à des contrôles sains, à moindre degré que dans la SLA mais sans valeur discriminative.

- **Protéine Tau :**

Le dosage de la protéine Tau et phospho-Tau n'a pas montré d'élévation particulière dans les SLP, ni de différence entre SLP et SLA.

Explorations neurophysiologiques :

- Electroneuromyographie (ENMG) :

Par définition, l'ENMG ne doit pas montrer de signe d'atteinte de NMp, qui conduirait à retenir le diagnostic de SLA plutôt que celui de SLP. Il faut souligner que la valeur d'anomalies « mineures » en ENMG reste débattue. De façon consensuelle, l'absence d'anomalie ENMG ou la présence d'anomalies mineures (dénervation limitée à moins de 2 muscles sur un membre, non évolutive, fluctuante) à 4 ans d'évolution d'un tableau d'atteinte du NMc, permet de retenir le diagnostic de SLP.

- Stimulation magnétique transcranienne (SMT) :

Cette approche permet l'étude de potentiels évoqués moteurs (PEM) recueillis au niveau musculaire (et d'en étudier l'amplitude et la latence), du seuil de déclenchement de ces potentiels, mais aussi de calculer un temps de conduction moteur central.

Il est également possible d'étudier l'excitabilité du cortex par l'étude de la période de silence cortical (temps d'interruption de l'activité musculaire enregistrée en myographie induit par la stimulation corticale), mais aussi par l'étude de l'inhibition ou la facilitation intracorticale en utilisant des stimulations par paire.

Dans la SLP, on retrouve plutôt des seuils élevés de stimulation corticale pour évoquer des réponses motrices d'amplitude réduite, une hypo voire parfois une inexcitabilité corticale, ainsi qu'une augmentation des temps de conduction centrale (TCC). Ces anomalies sont différentes de ce qui est observé dans la SLA, pathologie pour laquelle il existerait plutôt, en début d'évolution, une hyperexcitabilité corticale. Dans la SLA également, les anomalies observées avec les différentes techniques utilisant la SMT, sont en effet très dépendantes du phénotype (part variable d'atteinte des motoneurones centraux et périphériques) mais également du stade d'évolution de la maladie.

Dans les PSH, peu d'études utilisant la SMT existent, mais l'analyse des potentiels évoqués moteurs et de l'excitabilité corticale serait variable en fonction du type de mutation responsable, rendant leur interprétation plus aléatoire.

Le temps de conduction moteur central n'est pas, en tout cas, une mesure permettant de discriminer ces pathologies. Mesurée sur les membres inférieurs, il peut s'agir d'une mesure spécifique et sensible d'atteinte de la voie corticospinale mais son allongement n'est pas spécifique d'une maladie.

- Mammographie :

La recherche d'un syndrome paranéoplasique doit s'envisager de principe chez les femmes. En effet, la présence d'une néoplasie du sein, associée à des tableaux de type SLP,

a fait l'objet de plusieurs publications incitant à la réalisation d'une mammographie et à la recherche d'anticorps anti-onconeuronaux (Anticorps anti-Hu notamment).

3.4.2 Diagnostic différentiel :

Il faut garder à l'esprit que la SLP reste un diagnostic d'exclusion. Il est donc nécessaire d'écarter, en tenant compte de la situation clinique, les autres pathologies responsables d'une atteinte progressive du faisceau corticospinal.

Le principal diagnostic différentiel est celui d'une forme lente spastique de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Pour cette raison, le diagnostic de SLP inclut une donnée temporelle : l'extension progressive de l'atteinte du NMc en l'absence de signe d'atteinte associée du NMp après 4 ans d'évolution.

Les diagnostics différentiels de la SLP peuvent ainsi être classés en 6 grandes catégories qui seront dans la plupart des cas, écartés par les données de l'examen clinique et du bilan paraclinique initial :

- Les anomalies structurelles telles qu'une compression médullaire lente par une lésion intramédullaire, ou intrarachidienne (intra ou extra durale), ou la possibilité d'un méningiome de la faux du cerveau, seront facilement écartés par l'IRM médullaire et encéphalique. Dans le cas de la myélopathie cervicarthrosique, l'existence de signes fonctionnels sensitifs, d'un syndrome cordonal postérieur à l'examen clinique et l'existence d'un hypersignal médullaire en regard de lésion cervicarthrosique feront évoquer le diagnostic.
- Les anomalies vasculaires telles que la fistule durale à drainage veineux médullaire est une pathologie rare qui peut se présenter sous forme d'une paraparésie spastique progressive avec troubles sphinctériens. Il faut souligner que les douleurs et les troubles sensitifs peuvent manquer. Le diagnostic est évoqué en présence d'une lésion centromédullaire hyper-intense en T2, et des images serpiginieuses sur l'IRM médullaire : une angiographie permet alors une confirmation diagnostique.
- Les pathologies inflammatoires dominées par la SEP primaire progressive qui peut se révéler cliniquement par un syndrome pyramidal d'évolution lente : c'est la mise en évidence d'anomalies de signal en IRM et de bandes oligoclonales à l'examen du liquide céphalorachidien qui permettront d'en porter le diagnostic.
- Des pathologies auto-immunes peuvent être parfois évoquées dont le syndrome de la personne raide « stiff man syndrome ». Bien qu'il puisse exister dans ce cas une

hypertonie musculaire d'allure spastique, l'atteinte est de début plus rapide et les symptômes plus bruyants, avec une hyperekplexie (réaction de frayeur excessive lors d'une situation inattendue), potentiellement une ataxie et une encéphalopathie. Une augmentation du titre des anticorps anti-GAD, anti-amphiphysine et anti-récepteur de la glycine conforteront cette hypothèse diagnostique.

-Il conviendra également d'évoquer, selon les situations, les leucodystrophies de l'adulte parmi lesquelles :

--l'adrénomyélonéuropathie qui est une pathologie liée à des mutations du gène *ABCD1* impliqué dans le transport des acides gras à très longue chaîne. Dans la mesure où cette affection est de transmission récessive liée à l'X, les hommes, mais aussi les femmes porteuses de ces mutations, développent un tableau de myélopathie, le plus souvent au cours de la 3^e décennie. Les anomalies IRM pouvant manquer, un dosage des acides gras à très longue chaîne est pertinent pour faire le diagnostic différentiel.

--la maladie d'Alexander est rare chez l'adulte mais elle peut prendre la forme d'un syndrome tétrapyramidal de début tardif (un début jusqu'à la 7^e décennie est possible), associé à une dysfonction bulbaire progressive sévère. Des myoclonies du voile du palais, une ataxie, des troubles dysautonomiques sont possibles. L'IRM par la mise en évidence d'une atrophie du bulbe pouvant s'étendre à la moelle cervicale et la recherche de mutation du gène de la GFAP confirment le diagnostic.

--la maladie à inclusions de polyglucosan de l'adulte (APBD), de transmission autosomique récessive, est liée à des mutations dans le gène *GBE1* (1 alpha Glucan Enzyme Branching). Elle peut prendre la forme d'une paraparésie spastique avec troubles sphinctériens qui surviennent après l'âge de 40 ans. L'atteinte du NMc peut coexister avec une atteinte du NMp et aussi avec un syndrome dysexécutif. Toutefois, on retrouve aussi dans la plupart des cas des troubles sensitifs des membres inférieurs et une dysautonomie. Le diagnostic repose sur l'IRM qui montre une leuco-encéphalopathie diffuse, touchant les capsules internes et les régions péri-ventriculaires. A un stade plus tardif est observée une atrophie fronto-temporale et médullaire. Une confirmation en biologie moléculaire par étude du gène *GBE1* peut être réalisée.

-Les maladies métaboliques parmi lesquelles la maladie de Biermer et les déficits en cuivre. Ces deux maladies carentielles par malabsorption entraînent plutôt des tableaux de sclérose combinée de la moelle, et seront donc suspectées devant l'association de signes d'atteinte cordonale postérieure associée à une paraparésie spastique progressive. L'IRM pourra montrer un hypersignal de la moelle cervicodorsale.

- Les pathologies infectieuses justifient la réalisation d'une ponction lombaire à la recherche d'une méningite. Les sérologies permettront de confirmer une infection au VIH, à une syphilis, ainsi que de la paraplégie spastique tropicale à HTLV1, cette dernière étant très rare en dehors de zones endémiques.
- Enfin, les maladies neurodégénératives, surtout celles responsables d'une atteinte du système extrapyramidal, peuvent être à discuter. Un ralentissement moteur, des troubles de l'émotivité et une instabilité peuvent évoquer un syndrome parkinsonien atypique (paralysie supra-nucléaire progressive dans ses différents phénotypes) a fortiori en cas d'asymétrie de l'atteinte clinique. En cas de doute à l'examen clinique sur l'existence d'un syndrome parkinsonien, la recherche d'une dénervation dopaminergique par une scintigraphie au Dat scan pourra être envisager.
- Les affections héréditaires parmi lesquelles la paraplégie spastique héréditaire (PSH) est la plus fréquente. Une histoire familiale de paraparésie, un âge de début avant 35 ans, l'existence d'un déficit moteur et d'un syndrome pyramidal plutôt bilatéral et symétrique prédominant aux membres inférieurs, et l'existence d'une déformation des pieds plaident plutôt pour une PSH, alors que l'existence d'un syndrome pyramidal asymétrique, d'une atteinte des membres supérieurs et de l'étage bulbaire plaident davantage pour la SLP.

3.5 Evaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic

Les complications sont celles liées aux chutes, au retentissement ostéoarticulaire des troubles moteurs et à la dysphagie.

La majoration brutale de la spasticité doit conduire à rechercher une épine irritative dont les plus classiques sont les suivantes : infections urinaires, fécalome, lésions cutanées ou muqueuses (hémorroïdes) ou des phanères.

Le déclin fonctionnel est lent et ne menace pas le pronostic vital. Dans la forme typique de description, la progression aux membres supérieurs se fait avec un délai moyen de 3 à 4 ans et aux fonctions bulbaires en environ 5 ans.

Evaluation de la sévérité de l'atteinte du NMc :

Plusieurs échelles ont été développées pour évaluer l'importance de l'atteinte du NMc dans la SLP en quantifiant la charge clinique qui lui en est liée. Chacune d'elles a ses spécificités et sa finalité dans la prise en charge des patients atteints de SLP.

Trois échelles dominent dans cette évaluation :

La Penn Upper Motor Neuron scale est cotée de 0 à 32, (0-4 pour le territoire bulbaire et 0-7 pour chaque membre).

L'évaluation bulbaire portera sur l'exagération des réflexes massétéрин, medio-facial et palmo-mentonnier cotée 1, à laquelle s'ajoute un point si le score de l'échelle de labilité du SNC est supérieur à 13. (Annexe 4)

L'évaluation aux membres supérieurs portera sur 1) la vivacité ou la conservation malgré l'atrophie des réflexes ostéo-tendineux (tricipital et bicipital) ou si cette recherche entraînera une flexion des doigts, 2) d'un signe de Hoffmann, et 3) d'un clonus du membre coté 1 si présent.

L'évaluation des membres inférieurs portera sur la présence d'une vivacité des réflexes achilléen et rotulien ou d'une diffusion aux adducteurs, d'un signe de Babinski, d'un clonus du pied, cotés 0 si absent et 1 si présents.

Enfin la spasticité sera appréciée aux 4 membres à partir de l'échelle d'Ashworth : celle-ci sera cotée 0 si le score d'ashworth est de 1, 1 si le score d'Ashworth est de 2 ou 3 et 2 si le score d'Ashworth est de 3 ou plus.

La Upper Motor Neuron Burden scale, cotée de 0 à 45, est centrée sur l'évaluation des ROT (bicipital, tricipital, stylo radial, rotulien et achilléen) cotés 0 si absents, 1 si diminués, 2 si normaux, 3 si pathologiques et 4 si polycinétiques et sur la présence d'un réflexe massétéрин vif, d'un signe de Babinski et de Hoffmann.

La UK-UMN scale, cotée de 0 à 15, évalue les ROT bicipital, tricipital, stylo-radial, rotulien et achilléen et le réflexe massétéрин, la présence d'un signe de Hoffmann et de Babinski coté 1 s'ils sont pathologiques. Cette échelle semble celle à privilégier.

L'échelle ALSFRS-r est classiquement utilisée pour évaluer l'état fonctionnel et la progression de l'atteinte fonctionnelle dans la SLP mais le profil extrêmement lent de la SLP rend cette échelle inadaptée pour cette maladie puisque le score change très peu d'un examen à l'autre. Cela a incité au développement d'une échelle plus appropriée, **la PLSFRS** (Primary Lateral Sclerosis Functional Rating Scale) qui évalue l'état fonctionnel des patients SLP. Elle comprend 7 réponses possibles cotées de 0 à 6 pour les 10 premiers items, les deux derniers items qui évaluent l'état respiratoire ne changent pas comparativement à l'ALSFRS-r. Le score maximal devient alors 68. Cette échelle est sur le point d'être traduite et validée en français.

3.6 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic de SLP est une étape majeure dans la prise en charge de cette pathologie. Elle va être un temps de compréhension du caractère inéluctable et imprévisible de l'aggravation de l'atteinte motrice. Elle insistera sur le mécanisme dégénératif de l'atteinte neurologique qui ne peut pas être inversée par les traitements proposés.

Il sera également important d'évoquer le risque d'évolution vers une forme plus grave de maladies du motoneurone, la SLA, au cours des 4 premières années de la maladie. Durant cet entretien d'annonce, le médecin devra prendre la mesure de l'impact psychologique lié à la prise de conscience par le patient du caractère évolutif, de l'absence de traitement curatif sur son état psychologique immédiat et postérieur à l'annonce.

Cette annonce informera le patient sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire régulière dont la fréquence peut être semestrielle.

3.7 Conseil génétique :

La SLP est considérée comme une maladie habituellement sporadique, sans risque pour les apparentés. Il n'y a généralement pas d'antécédents familiaux d'autres maladies neurologiques. On notera juste la survenue exceptionnelle de SLP juvéniles par mutation des gènes ALS2 ou ERLIN2.

Néanmoins, étant donné la confusion diagnostique possible avec certaines paraplégies spastiques héréditaires, particulièrement celles de transmission récessive (SPG7, SPG11) et à début parfois tardif (SPG4), ou certaines SLA à début central (TBK1), la réalisation d'une étude génétique des gènes responsables de SLA familiales ou des paraplégies spastiques héréditaires peut se justifier, qui permettra de mettre en évidence un variant pathogène dans au moins 7% des SLP.

En conclusion, si les SLP sont habituellement sporadiques, un bilan génétique est souvent proposé pour exclure les maladies génétiques touchant le NMc et pouvant être confondues avec elle.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

Les objectifs de cette prise en charge sont les suivants :

- Informer le médecin des spécificités de prise en charge d'une SLP ;
- Prendre en charge des symptômes rapportés par le patient ;

- Instaurer une kinésithérapie de mobilisation passive ou active aidée selon les capacités, visant à éviter les complications musculo-squelettiques souvent douloureuses liées à la limitation d'activité voire à l'immobilité ;
- Instaurer une prise en charge orthophonique, conseiller quant aux troubles de la déglutition en surveillant l'état nutritionnel et en donnant des stratégies de compensation (posture de sécurité et adaptation des textures alimentaires), adapter les apports ;
- Maintenir l'autonomie et compenser les déficiences motrices, en instaurant des aides humaines, en prescrivant les aides techniques nécessaires et en adaptant au mieux le lieu de vie ;
- Evaluer l'état nutritionnel, maintenir un poids stable et conseiller le patient sur les apports quotidiens ;
- Proposer un soutien psychologique et médico-social au patient et à son entourage ;
- Soutenir, accompagner et proposer une éducation thérapeutique au patient et à son entourage ;
- Proposer des évaluations sociales des situations, en vue d'un traitement et d'un accompagnement social appropriés aux difficultés liées au vécu de la maladie au quotidien (répercussions socio-professionnelles, familiales, économiques...), en facilitant l'accès aux soins, l'accès aux droits et la gestion de la vie quotidienne ;

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Coordination par le neurologue du centre SLA.

Cette prise en charge nécessite l'intervention d'un(e) orthophoniste, d'un(e) diététicien(ne), d'un(e) psychologue, d'un(e) ergothérapeute, d'une assistante sociale.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDP pour la prise en charge thérapeutique de la SLP sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible¹, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :
 - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et

¹ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

- bénéfiques susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
 - la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
 - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée².

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation³ ».

Les actes, produits ou prestations non remboursés doivent également être signalés dans le PNDS. Les produits ou prestations non remboursés peuvent également faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition que leur utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁴.

Il n'existe pas de donnée en faveur d'une efficacité du riluzole dans la SLP recommandant ainsi sa prescription dans cette indication. Dans la mesure où la SLP et la SLA feraient partie du même spectre de maladie, et compte-tenu de l'incertitude initiale quant à l'évolution possible vers une SLA, l'initiation d'un traitement par riluzole peut être proposée.

La SLP est à l'origine de multiples symptômes, qui sont autant de source d'inconfort pour les patients. La plupart des traitements à visée symptomatique prescrits dans la SLP n'ont pas fait l'objet d'essais contrôlés, randomisés mais la possibilité de leur utilisation repose sur des indications validées dans d'autres maladies ou de publications qui se rapportent à la SLA, avec laquelle la SLP partage des symptômes communs.

La spasticité peut causer des douleurs et des limitations fonctionnelles. Il convient de penser à traiter toute épine irritative (douleur ou infection) qui renforcerait la spasticité. La kinésithérapie, basée sur des massages, des étirements, une mobilisation passive quotidienne, peut contribuer à diminuer la spasticité. Si la gêne fonctionnelle est trop importante, il est possible d'envisager un traitement médicamenteux de la spasticité, tout en réévaluant les effets délétères éventuels de ces traitements sur les capacités motrices. La spasticité permet aussi aux patients de recevoir une participation aux transferts et/ou aux déplacements, par la rigidité en extension des membres inférieurs qu'elle provoque.

² Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

³ Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

⁴ Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale (CSS)

Bien qu'il n'y ait pas d'étude systématique propre au traitement de la spasticité dans la SLP, le baclofène et les autres molécules à propriété myorelaxante (dantrolène, benzodiazépine) restent les traitements de première intention. Leur limite d'utilisation est principalement la tolérance (effets secondaires sédatifs pour tous ces traitements, hypoventilation alvéolaire pour les benzodiazépines surtout et toxicité hépatique avec le dantrolène).

En cas d'échec ou d'intolérance aux traitements précédemment décrits, la tizanidine (Sirdalud*) 4mg (effet α_2 adrenergique) est disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Elle sera prescrite initialement à une posologie maximale de 6 mg, la dose peut être adaptée par palier hebdomadaire de 2 mg sans dépasser 36 mg et répartie en 3 prises. Une surveillance des transaminases est nécessaire. Les autres effets indésirables principaux sont l'hypotension et l'allongement du QT. Il convient également de s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses avec les autres traitements existants. L'absence d'AMM en limite l'utilisation à un usage réservé à l'échec des autres traitements oraux.

L'utilisation de toxine botulique est également possible localement pour réduire une spasticité focale qui permettrait l'amélioration d'une fonction, pour faciliter les soins d'hygiène dans des cas de contractures très difficiles à vaincre ou pour aider à lutter contre des douleurs qui pourraient en être. Enfin, l'option d'une pompe pour administration intrathécale de baclofène est à considérer.

Si, dans tous les cas, il convient de penser à traiter une épine irritative (douleur, infection) qui renforcerait la spasticité, la kinésithérapie (basée sur des massages, des étirements, une mobilisation passive quotidienne) pourrait diminuer la spasticité.

Dans la SLP, la prévalence des manifestations douloureuses est mal connue. Ce sont majoritairement des douleurs par excès de nociception, liées à la diminution des capacités motrices et aux points d'appui. L'existence de douleurs neuropathiques ne peut pas non plus être exclue : ceci justifie le fait de les rechercher. Elles relèvent de soins spécifiques de kinésithérapie, mobilisation, massages, et d'une prise en soin d'ergothérapie avec propositions des différentes installations de confort et aides techniques. Les traitements médicamenteux ne sont pas spécifiques. Ils reposent sur les bonnes pratiques de la prise en charge de la douleur chronique relatives aux prescriptions d'antalgiques de palier I à III, incluant le maniement ajusté des opiacés dans une proportionnalité de soins. La prise en charge de la douleur, comme de toute douleur chronique, doit par ailleurs faire l'objet idéalement d'un accompagnement psychologique.

Un accompagnement psychologique doit pouvoir être proposé en cas de troubles anxio-dépressifs, en association avec un traitement antidépresseur-anxiolytique médicamenteux si besoin. Les médicaments alors utilisables ne comportent pas de spécificité propre à la maladie. Les antidépresseurs tricycliques, par leurs effets orexigènes à faible dose, et anticholinergiques peuvent être intéressants pour en même temps améliorer l'appétit, diminuer les troubles urinaires, contrôler un bavage, et améliorer le sommeil. Ils ont cependant d'autres effets indésirables tel que la constipation, ce qui incite à en discuter l'indication au cas par cas.

Le syndrome pseudobulbaire et ses excès de pleurs et rires spasmodiques incontrôlables peuvent être traités (hors AMM) par les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Le Nuedexta (dextrométhorphan HBr sulfate de quinidine) serait une possibilité thérapeutique mais actuellement ce médicament n'a pas d'indication pour ce trouble, bien que les résultats d'études préliminaires semblent prometteurs.

Les troubles du sommeil sont d'origine plurifactorielle : ils peuvent être la conséquence d'un mauvais positionnement, de l'immobilité, de douleurs, de la spasticité, mais aussi d'un état anxieux ou dépressif sous-jacent. Chacun de ces facteurs devra être recherché et faire l'objet d'une prise en charge spécifique et adaptée. Les traitements médicamenteux qui peuvent être utilisés à visé hypnotique sont les antihistaminiques sédatifs, les anti-dépresseurs tricycliques (hors AMM), et les benzodiazépines.

Des troubles salivaires sont possibles lorsqu'il existe une altération de la déglutition d'une part et en raison d'un défaut de fermeture buccale d'autre part, occasionnant alors un bavage. La stratégie initiale reposera sur l'épaississement de la consistance salivaire et la diminution de la production de salive par les anticholinergiques (amitriptyline, atropine en goutte à administrer par voie sublinguale, scopolamine par voie transdermique ou bromhydrate de scopolamine par voie injectable). Ces traitements sont tous proposés en dehors d'AMM spécifique, à l'exception du bromhydrate de scopolamine qui a une AMM pour le traitement de l'encombrement des voies aériennes supérieures par les sécrétions salivaires en soins palliatifs.

En cas d'échec des traitements pharmacologiques, 2 alternatives sont possibles et d'efficacité comparable :

- La première consiste en l'injection échoguidée de toxine botulinique B dans les glandes parotides ou/et sous-maxillaires. Les doses et le nombre de sites à injecter ne sont cependant pas clairement définis. Le risque possible est une aggravation des troubles de la déglutition en cas de diffusion de la toxine à distance.

- La seconde repose sur la radiothérapie des glandes salivaires (sous-maxillaires et parotides) sans qu'il y ait d'argument suffisant dans la littérature pour l'une ou l'autre option thérapeutique.

En cas de sécheresse salivaire à l'inverse, il conviendra d'en rechercher la cause (déshydratation, ventilation non invasive, médicaments...) et des émollients ou sialagogues pourront être utilisés (bâtonnets glycerinés à sucer, Aequasyl®) mais aucune donnée spécifique aux maladies du motoneurone n'existe dans la littérature.

Les troubles urinaires sont rares et sont dominés par des impériosités mictionnelles par contractions désinhibées de la vessie dans le cadre d'un syndrome pyramidal important. Après avoir vérifié la bonne vidange vésicale par une échographie des voies urinaires avec recherche d'un résidu post-mictionnel, ces symptômes sont accessibles aux thérapeutiques anticholinergiques (chlorure de trospium, oxybutynine, solifénacine ou fumarate de fésotérodine), ou éventuellement imipraminiques (hors AMM).

Les troubles ano-rectaux sont rares et peuvent être liés à la constipation : il y a alors un bénéfice à préconiser des mesures hygiéno-diététiques, sinon il faudra s'orienter vers les traitements laxatifs usuels (mucilages, laxatifs osmotiques, micro-lavements) tout en veillant à l'hydratation.

Les troubles sexuels, quant à eux, sont plus souvent la conséquence des limitations physiques, de la détresse émotionnelle, du changement de l'image corporelle et de la perte d'estime de soi qui en résulte. Ils peuvent aussi être la conséquence du fait que le partenaire se retrouve aidant ce qui conduit à une perte de libido. Une approche psychologique (écoute et réassurance) reste de mise en première intention.

A l'inverse et plus rarement, il peut exister des comportements pathologiques désinhibés dans le cadre alors d'une DLFT contre lesquels les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine peuvent être proposés.

Rééducation, réadaptation, dispositifs médicaux et autres éléments de compensation des déficiences motrices et extra-motrices :

1) Kinésithérapie :

La kinésithérapie doit être prescrite dès le diagnostic de SLP posé, afin de prévenir les complications liées au déficit musculaire telles que les limitations des amplitudes articulaires.

La prise en charge sera adaptée aux résultats de l'évaluation clinique et pourra être réalisée à domicile, en cabinet libéral ou en centre spécialisé.

Elle consiste en un entretien des amplitudes articulaires, par mobilisations passives ou actives aidées qui doit rester infradouloureuse, et en des massages antalgiques et décontracturants. Des pauses fréquentes de récupération doivent être respectées.

La mécanothérapie, le travail en charge ou en excentrique, ainsi que l'électrostimulation excito-motrice ne sont pas recommandés.

La rééducation peut aussi s'articuler autour d'une prise en charge fonctionnelle adaptée et respectant la fatigue du patient.

La kinésithérapie respiratoire a pour objectif la prévention et le traitement de l'encombrement bronchique, avec le cas échéant, l'utilisation d'aide instrumentale à la toux (in-exsufflateur), notamment au cours d'épisodes d'encombrements broncho-pulmonaires.

2) Orthophonie :

La prise en charge orthophonique s'oriente vers les points suivants :

- La rééducation doit être proposée dès l'apparition des troubles de la déglutition, de la voix et/ou de la parole ;
- Elle doit évaluer et prendre en charge les troubles moteurs et fonctionnels de l'articulation, de la phonation et de la déglutition ;
- Elle doit privilégier la mobilisation musculaire passive et active des muscles de la sphère oro-faciale ;
- Elle doit également apprendre au patient les postures favorisant le bon déroulement de la déglutition et prévention des fausses routes.

3) Ergothérapie :

Elle est indispensable dès qu'une gêne fonctionnelle apparaît :

- Pour évaluer les situations de handicap et le contexte environnemental ;
- Lorsqu'il existe un retentissement sur l'autonomie quotidienne (déplacement, toilette, habillage, alimentation, mais aussi écriture, utilisation d'un clavier d'ordinateur, etc.) ;

- Pour permettre la réalisation d'appareillages adaptés et/ou sur mesure ;
- Pour préciser le choix des aides techniques et notamment des fauteuils roulants, manuels et/ou électriques, réalisation du cahier des charges avec prise des mesures, destination d'utilisation (intérieur/extérieur) et sélection des éléments adaptatifs ;
- Pour former les équipes de proximité (conjoint, soignant, aidant...) à l'utilisation du matériel ;
- Pour une adaptation et un aménagement de l'environnement en prévision des difficultés d'accessibilité du logement et des équipements, justifiant l'importance des visites à domicile pour réaliser des évaluations en situation écologique du lieu et du mode de vie. Ces visites font l'objet d'un compte rendu avec préconisations ;
- Pour assurer le lien avec les fournisseurs de matériels, les organismes de financeurs (conseil général / MDPH) et les associations de patients pour faciliter la mise en place des aides techniques et/ou les aménagements du logement.

4) Diététique :

Elle doit être axée sur les paramètres suivants :

- Proposer une alimentation riche en matières grasses insaturées (huiles végétales, poissons gras) pour préserver le système neurologique ;
- Adapter la texture alimentaire de différentes façon (tendre, moulinée, mixée) et suivants l'aggravation de la pathologie ;
- En cas de perte de poids, proposer la mise en place de compléments nutritionnels oraux. Si cela ne suffit pas, une nutrition artificielle (nutrition entérale ou parentérale) peut-être envisagée.
- Le recours à une gastrostomie doit être discuté au cas par cas compte-tenu de l'effet de la GPE sur la survie des patients SLP.

5) Soutien psychologique :

La prise en charge psychologique à visée de soutien par les psychologues cliniciens est mise place dès le début du parcours et tout au long du cheminement. Il est recommandé de faire appel à un professionnel spécifiquement formé (psychologue de Centre SLA, intervenant au sein de réseaux de santé et d'équipe de soins palliatifs...).

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

L'éducation thérapeutique des patients (ETP) atteints de SLP est, comme la prise en charge, multidisciplinaire, impliquant de nombreux professionnels de santé (médecin, infirmier, kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, psychologue) ainsi que le secteur socio-éducatif.

L'éducation thérapeutique va promouvoir l'implication du patient et des aidants dans la prise en charge médicale et paramédicale. Elle sera conduite de l'annonce diagnostique jusqu'au stade terminal de la maladie. L'équipe multidisciplinaire adaptera son information à l'état psychologique et aux conditions de vie (sociale, familiale, financière) du patient.

L'information porte sur les traitements disponibles ou potentiels, leurs effets indésirables éventuels, la planification des bilans de routine ou de dépistage de complications éventuelles. Elle comprend aussi l'orientation vers les modalités d'accès aux ressources disponibles pour la prise en charge et vers les organismes de gestion des compensations, afin d'aider le malade et son entourage à mettre en place les aides financières et faire valoir leurs droits.

Comme cela a déjà été mentionné pour les autres maladies du motoneurone, l'ETP s'accompagne d'un apprentissage de la gestion de la fatigue, du stress et de la vie au quotidien, de l'auto-entretien musculaire et squelettique, ainsi que de conseils et d'informations sur les gestes à réaliser, à éviter, sur les aides techniques et les solutions de compensation des déficiences.

Elle inclut l'éducation nutritionnelle : adaptation aux difficultés de déglutition, de mastication, adaptation des textures et régimes.

Les patients peuvent utilement bénéficier de l'aide, de l'accompagnement et du soutien des associations de patients dédiées aux maladies du motoneurone.

4.5 Recours aux associations de patients

En l'absence d'association spécifique identifiée, les patients et aidants peuvent avoir recours à l'ARSLA (**A**ssociation pour la **R**echerche sur la **S**clérose **L**atérale **A**myotrophique et autres maladies du motoneurone) ou auprès de patients experts.

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Apprécier l'évolution, rechercher les complications.
- Adapter le parcours de soins, les traitements symptomatiques, les soins de confort et les soins de support.
- Accompagner le patient et sa famille dans leur cheminement face à la maladie.
- Répondre aux interrogations du patient et de son entourage, accompagner, soutenir et proposer une éducation thérapeutique.
- Proposer un conseil génétique pour le patient et les apparentés.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Coordonnée par le neurologue du centre SLA, cette prise en charge nécessite l'intervention d'une équipe pluriprofessionnelle.

5.3 Rythme et contenu des consultations

Compte tenu du profil évolutif plus lent de la SLP, il n'est pas utile dans la majorité des cas de mettre en place un suivi trimestriel, comme c'est le cas dans la SLA. Une évaluation semestrielle est dans la majorité des cas appropriée. L'évaluation doit être multidisciplinaire comme cela est proposée dans la SLA.

La surveillance de l'état moteur et du handicap occasionné, de l'état nutritionnel et respiratoire est justifiée. La prise en charge étant multidisciplinaire, le suivi fait intervenir des médecins spécialistes appropriés (neurologue, pneumologue, médecin de la médecine physique et de la réadaptation -MPR-, nutritionniste), des professionnels paramédicaux (infirmier, kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien), des psychologues cliniciens et des assistants socio-éducatifs.

5.4 Examens complémentaires :

La surveillance respiratoire repose sur la spirométrie en position assise et couchée associée à une mesure des pressions inspiratoires et expiratoires maximales (PI max et PE max), à un test de reniflement maximal (SNIP) et à une mesure du débit de pointe à la toux. Elle se justifie en général une fois par an, le rythme de surveillance devant être adapté en fonction de la pente évolutive de la maladie.

En cas de syndrome restrictif ($CV < 70\%$) ou d'atteinte de la force des muscles inspiratoires ($P_{I\max}$ et $SNIP < 60\%$ théorique), le bilan devra être complété par un enregistrement de la saturation nocturne en oxygène (oxymétrie) et une gazométrie artérielle.

Une polysomnographie sera réalisée en cas de suspicion de syndrome d'apnées du sommeil.

Le poids sera mesuré tous les six mois.

5.5 Conseil génétique :

A ce jour, il n'y a pas été identifié de gène responsable de la SLP. Il faut également souligner le caractère anecdotique de formes familiales de SLP. Il n'y a donc pas, pour le moment, d'indication à un conseil génétique pour les apparentés de patients atteints de SLP.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Corcia du Centre de référence de Tours (CRMR SLA, CHU Bretonneau, 2 bis Boulevard TONNELLE, 37044 Tours CEDEX1)

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs :

- Dr Emilien Bernard, Neurologue, Lyon
- Pr Philippe Corcia, Neurologue, Tours
- Dr Elisa De La Cruz, Neurologue, Montpellier
- Dr Véronique Danel, Neurologue, Lille
- Dr Florence Esselin, Neurologue, Montpellier
- Dr Nathalie Guy, Neurologue, Clermont-Ferrand
- Dr Marie-Hélène Soriani, Neurologue, Nice

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Gaelle Bruneteau, Neurologue, Paris
- Julie Catherine, Cadre Neurocentre, Tours
- Pauline Cheve, Diététicienne, Tours
- Pr Philippe Couratier, Neurologue, Limoges
- Anne Fernandez, Psychologue, Tours
- Dr Renaud Gauffre, Médecin Tours
- Dr Valerie Goutines, Médecin, Cahors
- Dr Pierre-François Pradat, Neurologue, Paris

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

- **Centres de Référence**

Tours Coordonnateur

Pr Philippe Corcia
Service de neurologie
CHRU de Tours
Hôpital Bretonneau, B3, 3ème étage
2 bd Tonnellé
37044 TOURS Cedex 9

Angers

Dr Julien Cassereau
Centre SLA d'Angers
Département de neurologie - Bât. B1 Larrey - 1er étage
CHU d'Angers
4 rue Larrey
49933 ANGERS cedex 9

Bordeaux

Pr Gwendal Lemasson
Centre SLA de Bordeaux
Groupe hospitalier Pellegrin - Tripode
Pôle Neurosciences cliniques - Service de Neurologie
CHU de Bordeaux
Place Amélie Raba-Léon
33076 BORDEAUX Cedex

Lille

Dr Véronique Danel-Brunaud
Centre SLA de Lille
Hôpital Salengro
CHU de Lille
1 rue Emile Laine
59037 LILLE CEDEX

Limoges

Pr Philippe Couratier
Centre SLA de Limoges – Service de Neurologie
CHU Dupuytren
2 Avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Lyon

Dr Emilien Bernard
Centre SLA de Lyon

Service de Neurologie C
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer
59 boulevard Pinel
69677 BRON

Marseille

Dr Aude-Marie Grapperon
Centre SLA de Marseille
Service des Maladies neuromusculaires et SLA
Hôpital de la Timone - AP-HM
264 rue Saint Pierre
13385 MARSEILLE Cedex 05

Montpellier

Dr Florence Esselin
Centre SLA de Montpellier
Département de Neurologie
Hôpital GUI DE CHAULIAC
CHU de Montpellier
80 avenue Augustin Fliche
34295 MONTPELLIER Cedex 5

Nice

Dr Marie-Hélène Soriani
Centre SLA de Nice
Zone C - Niveau 4
CHU de Nice
Hôpital Pasteur 2
30 voie Romaine - CS 51069
06001 NICE Cedex 1

Paris

Dr François Salachas
Centre SLA de Paris
Département de Neurologie
Bâtiment Paul Castaigne
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
AP-HP
47/83 bd de l'Hôpital
75651 PARIS Cedex 13

- **Centres de Ressource et de Compétence :**

Brest

Dr Steeve Genestet
Centre SLA de Brest
CHU de Brest
Boulevard Tanguy Prigent
29200 Brest

Caen

Dr Mathilde Lefilliatre
Centre SLA de Caen
Service de Neurologie - Niveau 13
CHU de Caen
Avenue de la Côte de Nacre
14033 CAEN cedex 9

Clermont-Ferrand

Dr Nathalie Guy
Centre SLA de Clermont-Ferrand
Site Gabriel Montpied
Service de neurologie - 4ème étage - Bâtiment extension 2
CHU de Clermont-Ferrand
58 rue Montalembert
63003 CLERMONT-FERRAND Cedex 1

Dijon

Pr Agnès Jacquin Piques
Centre SLA de Dijon
Hall B, rez-de-chaussée
CHU Dijon Bourgogne
2 bd Maréchal de Lattre de Tassigny
21000 DIJON

Hendaye

Dr Brigitte Soudrie
Centre SLA de Hendaye
Service SMR DMU1
Hôpital Marin de Hendaye - APHP
Route de la Corniche
BP 40139
64701 Hendaye cedex

Nancy

Dr Sophie Pittion-Vouyovitch
Hôpital Central
Pôle Neuro Tête Cou
Service de Neurologie
Centre SLA de Nancy
CHRU de Nancy
29 av. du Maréchal de Lattre de Tassigny
54035 NANCY Cedex

Nantes

Dr Claire Boutoleau-Bretonnière
Hôpital Nord Laennec
Service de neurologie
Centre SLA de Nantes
CHU de Nantes

Bd Jacques Monod - Saint Herblain
44093 Nantes cedex 1

Rennes

Pr Paul Sauleau
Service de Neurologie
Centre SLA de Rennes
CHU de Rennes - Pontchaillou
Rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes cedex 9

Saint-Pierre

Dr Ariane Choumert
Pôle des Sciences Neurologiques
Service des Maladies Neurologiques rares
CHU de La Réunion - Site Sud
Avenue François Mitterrand - BP 350
97448 Saint-Pierre cedex

Saint-Etienne

Pr Jean-Philippe Camdessanché
Service Neurologie - Centre SLA de Saint-Etienne
Bâtiment A - Niveau 0
Hôpital Nord
CHU de Saint-Etienne
42055 SAINT-ETIENNE Cedex 2

Strasbourg

Dr Marie-Céline Fleury-Lesaunier
Hôpital de jour de neurologie
Hôpital de Hautepierre
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Avenue Molière
67098 STRASBOURG Cedex

Toulouse

Dr Pascal Cintas
Hôpital Pierre Paul Riquet
Centre SLA de Toulouse
Hall B, 3ème étage
CHU de Toulouse
Place du Dr Baylac TSA 40031
31059 Toulouse cedex 9

- **Association de patients :**

ARSLA :

111 Rue de Reuilly, 75012 Paris
Phone: 01 43 38 99 11

Annexe 3. Autre

Critères de diagnostic de la SLP de la conférence d'experts de 2019

Box 1 Consensus diagnostic criteria for primary lateral sclerosis (PLS)

1. Core principles

The diagnosis of PLS requires:

A. the *presence* of:

- age $\geq$ 25 years;
- symptoms of progressive upper motor neuron (UMN) dysfunction for at least 2 years;
- signs of UMN dysfunction* in at least two of three regions: lower extremity, upper extremity, bulbar.

B. the *absence* of:

- sensory symptoms (unexplained by comorbid condition);
- active lower motor neuron (LMN) degeneration†;
- alternative diagnosis‡: UMN pathology demonstrated on neuroimaging, or identified through biofluid testing that provides a plausible alternative explanation for the clinical syndrome.

2. Diagnostic certainty

- *Probable PLS* is defined by the absence of significant active LMN degeneration 2–4 years from symptom onset.
- *Definite PLS* is defined by the absence of significant active LMN degeneration 4 or more years from symptom onset.

*Clinical signs, including spasticity and associated weakness, pathological hyperreflexia (including Hoffman's sign and bilateral extensor toe responses), pseudobulbar affect. Laboratory evidence of UMN dysfunction from emerging neuroimaging, neurophysiological and neurochemical biomarkers (see 'Emerging technology' section) is pending validation.

†Minimally increased insertional activity and positive sharp waves or fibrillation potentials in extremity muscles are permitted (see 'Electromyographic considerations' section).

‡see 'Differential diagnosis' section.[box 2](#)

CNS Lability scale : version anglaise

CNS-LS (Patient Completes)

Using the scale below, circle the number that describes the degree to which each item applies to you *DURING THE PAST WEEK*. Circle only one number for each item:

Applies never	Applies rarely	Applies occasionally	Applies frequently	Applies most of the time
1	2	3	4	5

1. There are times when I feel fine one minute, and then I'll become tearful the next over something small or for no reason at all.
1 2 3 4 5
2. Others have told me that I seem to become amused very easily or that I seem to become amused about things that really aren't funny.
1 2 3 4 5
3. I find myself crying very easily.
1 2 3 4 5
4. I find that even when I try to control my laughter I am often unable to do so.
1 2 3 4 5
5. There are times when I won't be thinking of anything happy or funny at all, but then I'll suddenly be overcome by funny or happy thoughts.
1 2 3 4 5
6. I find that even when I try to control my crying I am often unable to do so.
1 2 3 4 5
7. I find that I am easily overcome by laughter.
1 2 3 4 5

Moore SR, Gresham LS, Bromberg MB, Kasarkis EJ, Smith RA. A self report measure of affective lability. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 Jul;63(1):89-93

Références bibliographiques

- Appelbaum JS, Roos RP, Salaza-Gruesco EF, et al. Intrafamilial heterogeneity in hereditary motor neuron disease. *Neurology* 1992;42:1488-92.
- Al-Saif A, Bohlega S, Al-Mohanna F. Loss of ERLIN2 function leads to juvenile primary lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2012;72:510-6.
- Area-Gomez E, Larrea D, Yun T, et al. Lipidomics study of plasma from patients suggest that ALS and PLS are part of a continuum of motor neuron disorders. 2021, *Sci Rep* 2021;11:13562.
- Brugman F, Wokke JHJ, Vianney de Jong JMB, et al. Primary lateral sclerosis as a phenotypic manifestation of familial ALS. *Neurology* 2005;64:1778-9.
- Chung H, Melkus G, Bourque P, et al. Motor band sign in motor neuron disease: a marker for upper motor neuron involvement. *Can J Neurol Sci* 2023;50:373-379.
- Claassen D, Josephs K, Peller P. The stripe of primary lateral sclerosis: focal primary motor cortex hypometabolism seen on fluorodeoxyglucose F18 positron. *Arch Neurol* 2010;67:122-5.
- Corcia P, Lunetta C, Couratier P, et al. Familial clustering of primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis : supplementary evidence for a continuum. *Eur J Neurol* 2021;28:2780-83.
- Cosgrove J, Jamieson S, Chowdhury FU. Teaching NeurolImages: Hypometabolism of the primary motor cortex in primary lateral sclerosis: The stripe sign. *Neurology* 2015;84(24):e206, UK
- De Boer E, de Vries B, Pennings M, et al. Genetic characterization of primary lateral sclerosis 2023, *J Neurol* 2023;270:3970-80.
- Finegan E, Siah W, Shing S, et al. Cerebellar degeneration in primary lateral sclerosis: an underrecognized fact of PLS. 2022, *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2022;23(7-8):542-53.
- Finegan E, Chipika R, Shing S, et al. The clinical and radiological profile of primary lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol* 2019;266:2718-33.
- Floeter MK, Warden D, Lange D, et al. Clinical care and therapeutic trials in PLS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2020;21:suppl1:67-73.
- Fullam T, Statland J. Upper motor neuron disorders : primary lateral sclerosis, Upper motor neuron dominant amyotrophic lateral sclerosis, and Hereditary spastic paraplegia. *Brain Sci* 2021;11(5):611.
- Geevasinga N, Menon P, Sue C, et al. Cortical excitability changes distinguish the motor neuron disease phenotypes from hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol* 2015 ;22:826-31.
- Gilmore M, Elman L, Babu S, et al. Measuring disease progression in primary lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2020; 21(sup1):59-66.
- Gooch 2009, *Suppl Clin Neurophysiol*;60:153-62, USA
- Gordon PH, Cheng B, Katz I, et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology* 2006;66:647-53.
- Kuipers-Upmeyer J, de Jager A, Hew J, et al. Primary lateral sclerosis : clinical, neurophysiological, and magnetic resonance findings. 2001, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ;71:615-20.
- Le Forestier N, Maissonbe T, Piquard A, et al. Does primary lateral sclerosis exist? A study of 20 patients and a review of the literature. *Brain* 2001;124:1989-99.
- Leighton D, Ansaru M, Newton J? et al. Genotype-phenotype characterisation of long survivors with motor neuron disease in Scotland. *J Neurol* 2023;270:1702-1712,

- McCluskey G, Morrison K, Donaghy C, et al. Serum neurofilaments in motor neuron disease and their utility in differentiating ALS, PMA and PLS. *Life (Basel)* 2023;13:1301.
- Mitsumoto H, Chiuzan C, Gilmore M, et al. Primary lateral sclerosis (PLS) functional rating scale: PLS-specific clinimetric scale. *Muscle Nerve*;2020;61:163-172.
- Mitsumoto H, Nagy P, Gennings C, et al. Phenotypic and molecular analyses of primary lateral sclerosis. *Neurol Genet* 2015, Apr14;1(1):e3.doi:10.1212/01.NXG.0000464294.88607.
- Moore SR, Gresham LS, Bromberg MB, Kasarkis EJ, Smith RA. A self report measure of affective lability. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:89-93.
- Oliveira Santos M, Domingues S, Silmao S, Gromicho M, Alves I, de Carvahlo M. The role of gastrostomy and Noninvasive ventilation in Primary Lateral Sclerosis. *Muscle nerve* 2025;71:450-456.
- Pioro, E. P., Turner, M. R., & Bede, P. Neuroimaging in primary lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2020; 21(sup1):18–27.
- Pringle CE, Hudson AJ, Munoz DG, et al. Primary lateral sclerosis ; Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. *Brain* 1992;115:495-520.
- Silani V, Corcia P, Harms M, et al. Genetics of primary lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 21(sup1):28-34.
- Singer M, Statland J, Wolfe G, et al. Primary Lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2007;35(3):291-302.
- Steinacker P, Fenenberg E, Weishaupt J, et al. Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: a prospective study of 455 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:12-20.
- Tahedi M, Tan E, Shing S, et al. Not a benign motor neuron disease: longitudinal imaging captures relentless motor connectome disintegration in primary lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2023;30:1232-45.
- Thompson A, Gray E, Thezenas ML, et al. Cerebrospinal fluid macrophage biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2018 ;83:258-68.
- Turner MR, Barohn R, Corcia P, et al. Primary lateral sclerosis : consensus diagnostic criteria . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:373-377.
- Vacchiano V, Bonan L, Liguori R, et al. Primary lateral sclerosis: an overview. *Clin Med* 2024;13:578.
- Valdmanis P, Dupre N, Rouleau GA. A locus for primary lateral sclerosis on chromosome 4ptel-4p16.1. *Arch Neurol* 2008 ;65:383-6.
- Van Rheenen W, van Blitterswijk M, Huisman M, et al. hexanucleotide repeat expansions in C9orf72 in the spectrum of motor neuron diseases. *Neurology* 2012;79:878-82.
- Verde F, Zaina G, Bodio C, et al. Cerebrospinal fluid phosphorylated neurofilament heavy chain and chitotriosidase in primary lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:221-3.
- Yang Y, Zhang L, Lynch D, et al. Compound heterozygote mutations in SPG7 in a family with adult-onset primary lateral sclerosis., *Neurol Genet* 2016;3;2(2):e60.doi:10.1212/NXG.000000000000060, US.
- Zucchi E, Bedin R, Fasano A, et al. Cerebrospinal fluid neurofilaments may discriminate upper motor neuron syndromes: a pilot study. *Neurodegen Dis* 2018; 18:255-61.