

# La Sclérose Latérale Amyotrophique

SLA

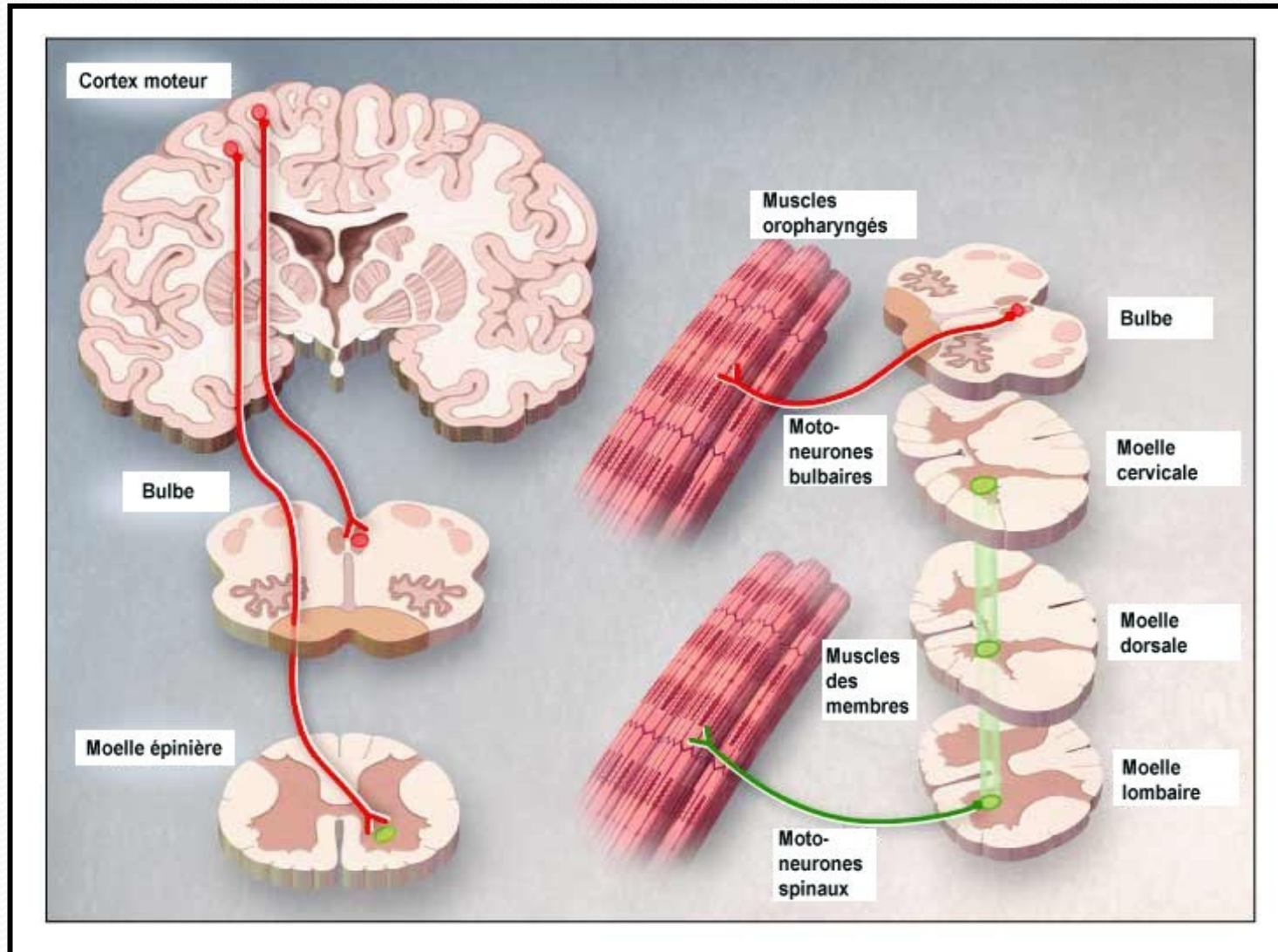
Maladie de Charcot

Maladie du Motoneurone

Maladie de Lou Gehrig

80 % des maladies du motoneurone

# Dégénérescence des motoneurones



Centraux

Périphériques

Tête

- parole
- déglutition
- langue
- visage

4 membres  
et  
respiratoire

# Les conséquences

- Atteinte centrale
  - Raideur
  - Vivacité des réflexes
  - Labilité émotionnelle (rire et pleurer spasmodique)
- Atteinte périphérique
  - Faiblesse, paralysie progressive
  - Amyotrophie
  - Fasciculations et crampes

# La SLA, c'est donc ...

- Une paralysie progressive :
  - 4 membres
  - Parole
  - Déglutition
  - Respiration
- En toute conscience (sauf les 10 à 20 % de déments)
- Conséquences vitales directes :
  - dysphagie
  - insuffisance respiratoire

# Epidémiologie

- Incidence : de 2 à 3 / 100 000 habitants (2,57 dans l'Hérault)
  - Une des plus incidente avant 70 ans
- Prévalence près de 4 à 8 /100 000
- Hommes et femmes
  - De 18 à 122 ans (tous les âges adultes), moyenne 64 ans
  - Survie médiane 3 ans [3 mois - > 40 ans]
- Ubiquitaire (sauf sur Guam, foyer de haute incidence)
- Cas familiaux : 10 à 20 %
- Facteurs de risque

# Facteurs de risque de SLA

## La maladie des hyperactifs / sportifs / travailleurs lourds

- Touche particulièrement
  - Professions exposées aux solvants et aux métaux lourds
  - Travail lourd ou physique : maçon, chaudronnier, manutentionnaires, agriculteurs, militaires
  - Sportifs, réguliers, intensifs

# Cohortes spécifiques

- Footballeurs professionnels en Italie (*Chio, Milan*)
  - RR 20 fois plus élevé / population générale
- Marathonien en Irlande (*Hardiman, Dublin*)
  - RR 20 fois plus élevé / population générale
- Skieurs de fond haut niveau en Scandinavie
- Militaires
  - Risque plus élevé chez les vétérans de la guerre du golfe (*Coffman, Durham*)
  - RR 4, mais RR 20 dans l'armée de l'Air (*Montpellier*)

# Forme de Guam

- Fréquence élevée (150 fois plus qu'ailleurs)
- Coexiste dans des familles : SLA, PK, Démence
- Touche hommes et femmes, après 40 ans en général
- Facteur environnemental
  - Diminution ++ avec les modifications du régime alim
- Mise en cause de la BMAA (analogue du glutamate)
  - Toxine dans les cycas
  - Retrouvée dans la farine, dans les animaux
  - Présente dans les cerveaux des malades
- Recherche de BMAA sous nos latitudes
  - Retrouvée dans des zones de haute incidence de SLA (Hérault, autour du bassin de Thau)



# La forme de Guam

- Après la victoire des Américains (bataille de Guam) , les neurologues de l'US Army décrivent une nouvelle maladie sur l'île
  - Le Guam complex
    - Association de SLA, démence et parkinsonisme
    - Les patients peuvent avoir 1, 2 ou 3 symptômes de la triade
  - Atteinte multidégénérative avec une perte sévère des neurones corticaux et des motoneurones dans la moelle
- Epidémiologie
  - Touche hommes comme femmes
  - Uniquement les adultes, après 40 ans
  - Très grande fréquence (> 100 à 200 fois)

# Spencer (années 70-80)

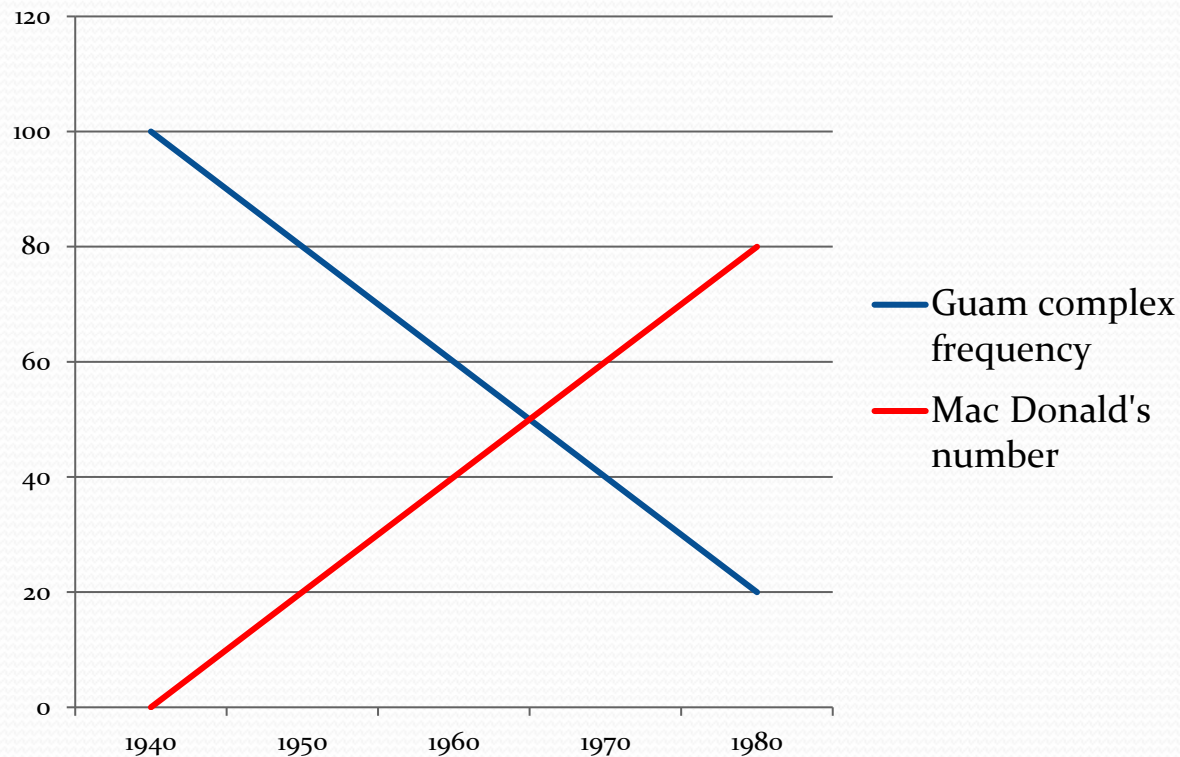
- Etudie les habitudes alimentaires sur Guam
  - Nombreux typhons qui détruisent les plantations
  - Utilisent la graine de Cycad comme farine
- Cycad
  - Faux palmier qui contient 3 neurotoxines
  - Dont la BMAA

# BMAA

- Neurotoxine similitudes structurelles avec le glutamate
- BMAA : agoniste des différents récepteurs
- Spencer nourrit des macaques Rhésus avec la BMAA
  - Ils développent des symptômes similaires à la forme de Guam
  - L'anatomopathologie est également la même (Science, 1987)

# Evolution sur Guam

## le rôle de l'environnement



- Sur Guam les habitudes alimentaires changent et la maladie diminue de fréquence
- Les migrants au USA ont une incidence qui se normalise en 27 ans



# Diagnostic

# Diagnostic clinique : Signes positifs

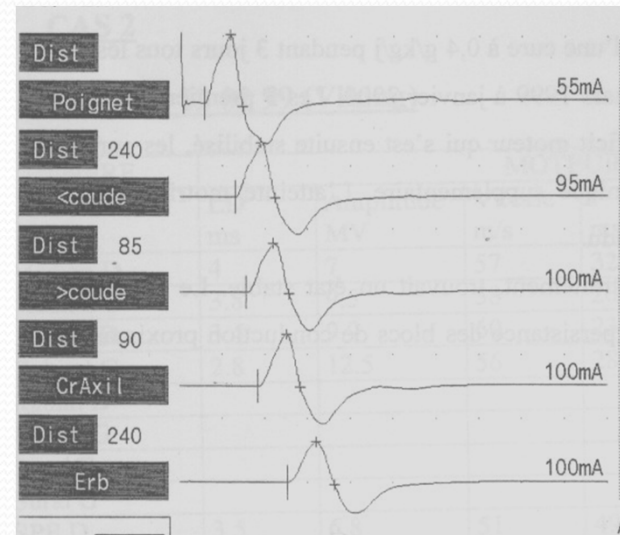
- Signes d'atteinte périphérique
  - Fasciculations surtout si linguales ou diffuses
  - Atrophie surtout distale d'une main ou d'un pied :
    - Asymétrie de début ++
    - Déficit prédominant sur les fléchisseurs MS, ext MI (ce sont les Fast motoneurones qui sont touchés en 1<sup>er</sup>)
- Signes centraux
  - Spasticité, ROT vifs, BBK très inconstant
    - Variante : présence des ROT dans territoires atrophiques
  - Rire et pleur spasmodique
- Déficit évolutif +++

# Un examen ! L'EMG

- Confirmer l'atteinte neurogène périphérique
  - Eliminer une pathologie de la jonction neuro-musculaire ou myogène
- ET
  - Mettre en évidence une dénervation dans des territoires cliniquement indemnes (signes neurogènes diffus)
- ET
  - Eliminer les autres affections compatibles avec un tableau de maladie du MN (pas de blocs, VC normales, sensitives normales, F normale ou abs)

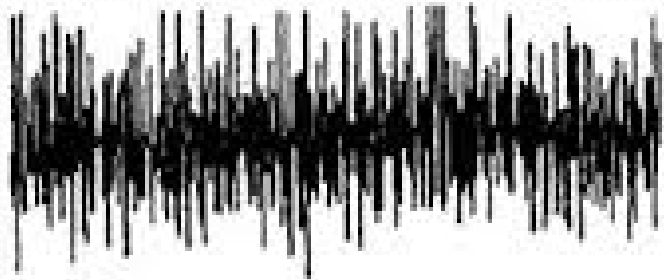
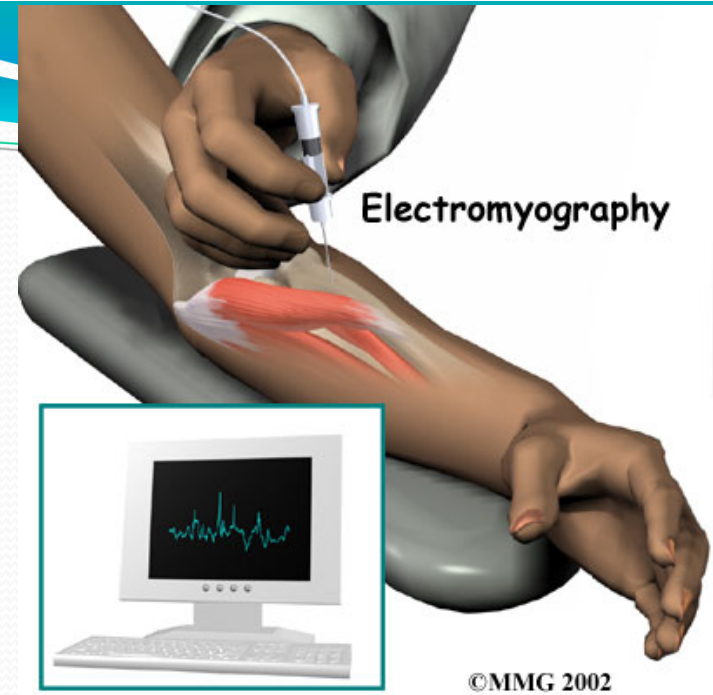
# Neurographie

- Neurographie
  - Stimulation électrique
- Myéline :
  - rapidité de l'information
  - vitesse et latence
- Axone :
  - quantité d'information
  - amplitude du signal

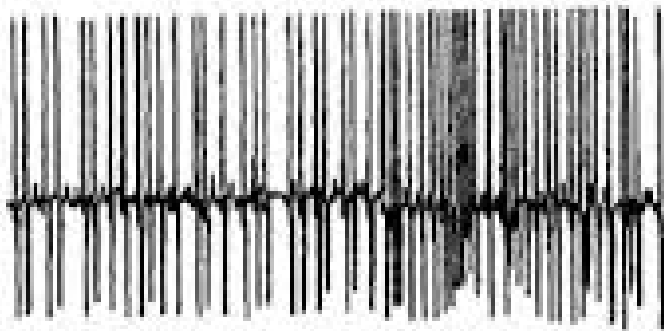




# Myographie



Normal

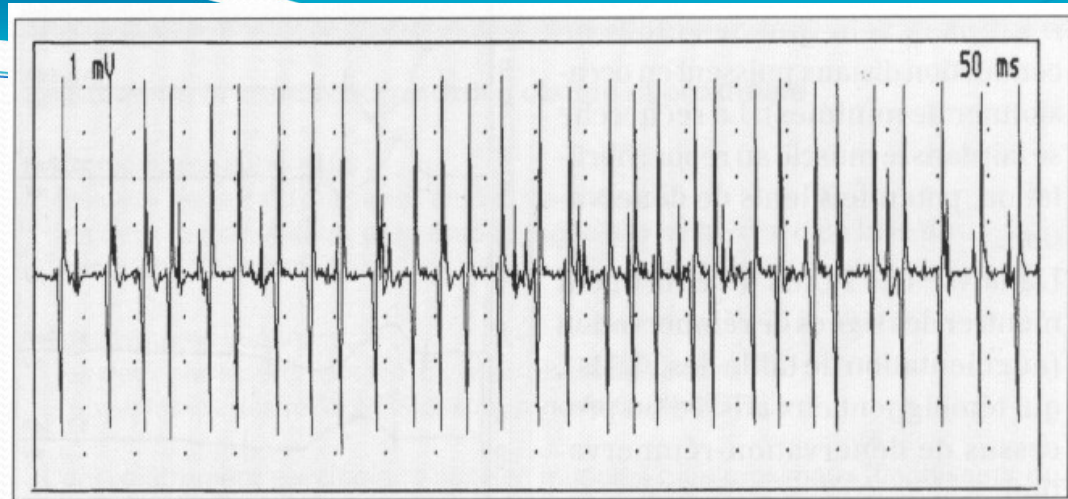


Neuropathic

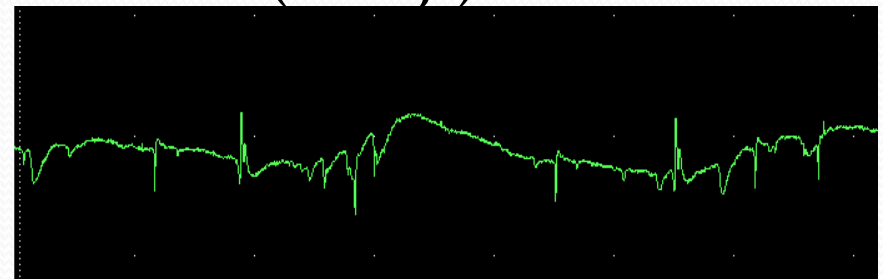
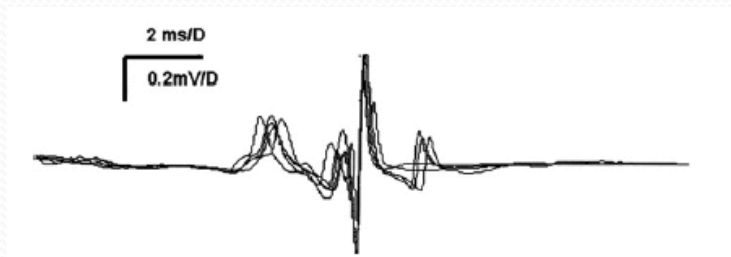


Myopathic

# Myographie



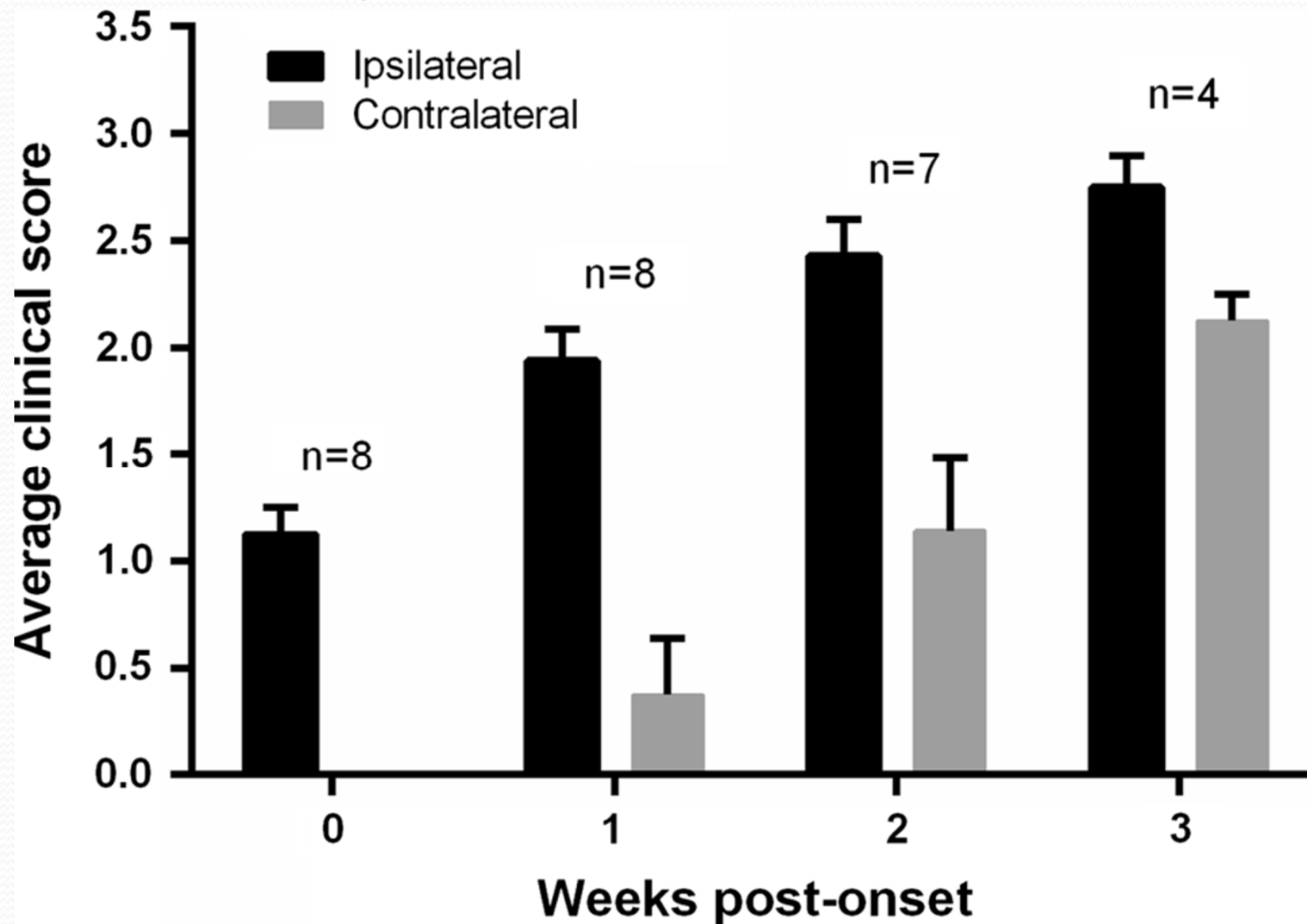
- Dénervation diffuse
  - Présente dans des territoire cliniquement indemnes
- PUM : amples, polyphasiques, instables, fréquence élevée
- Activités spontanées de fibrillation
- Fasciculations : ajouté aux critères EMG (Awaji)





# Histoire naturelle de la SLA

# Diffusion de la maladie (Ayers et al., 2015)



# Transfert de l'anomalie

- Sod1 misfoldée de souris G93A se transmet à une autre souris à partir d'homogénats

# Ayers, 2015

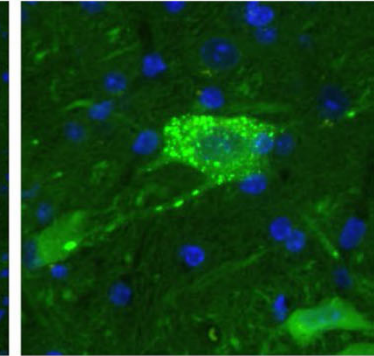
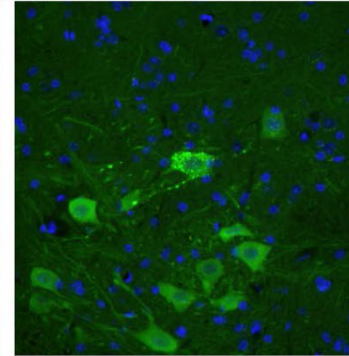
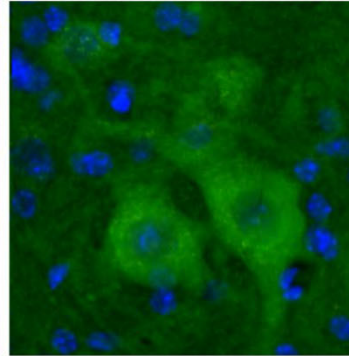
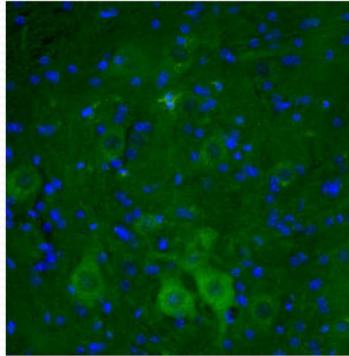
- Prélèvement système nerveux d'une souris SOD<sub>1</sub>
  - Réalisation d'homogénats
  - Injection à une autre souris
- Injection à une souris saine
  - Intrathécale ou ICV : La souris devient malade
  - Dans le nerf sciatique : idem

# Idem dans la moelle

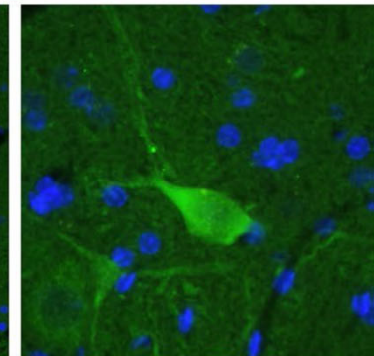
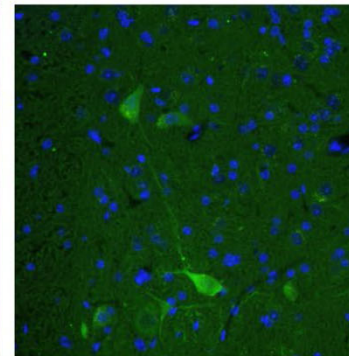
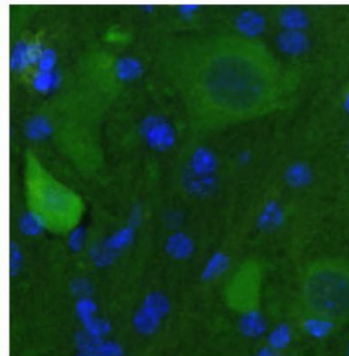
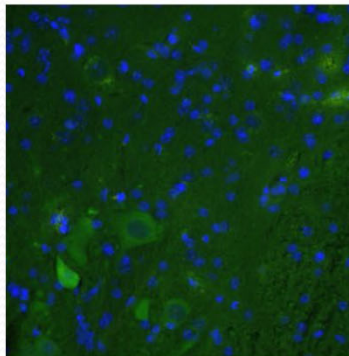
1 mois

2 mois asymptote

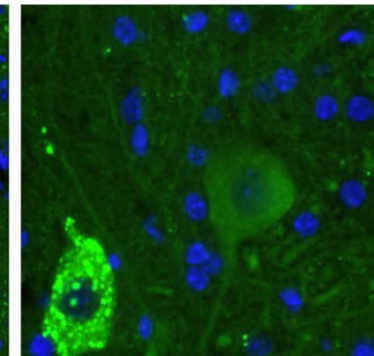
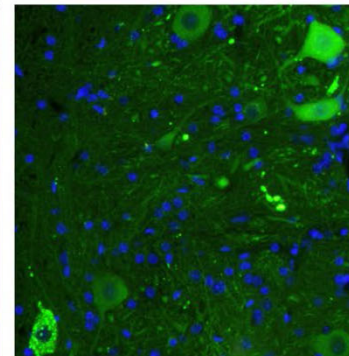
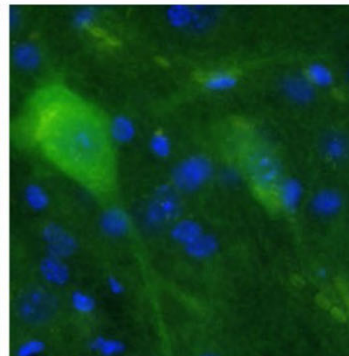
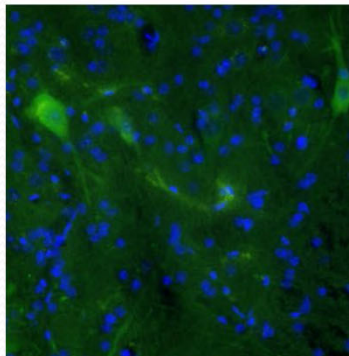
ervicale



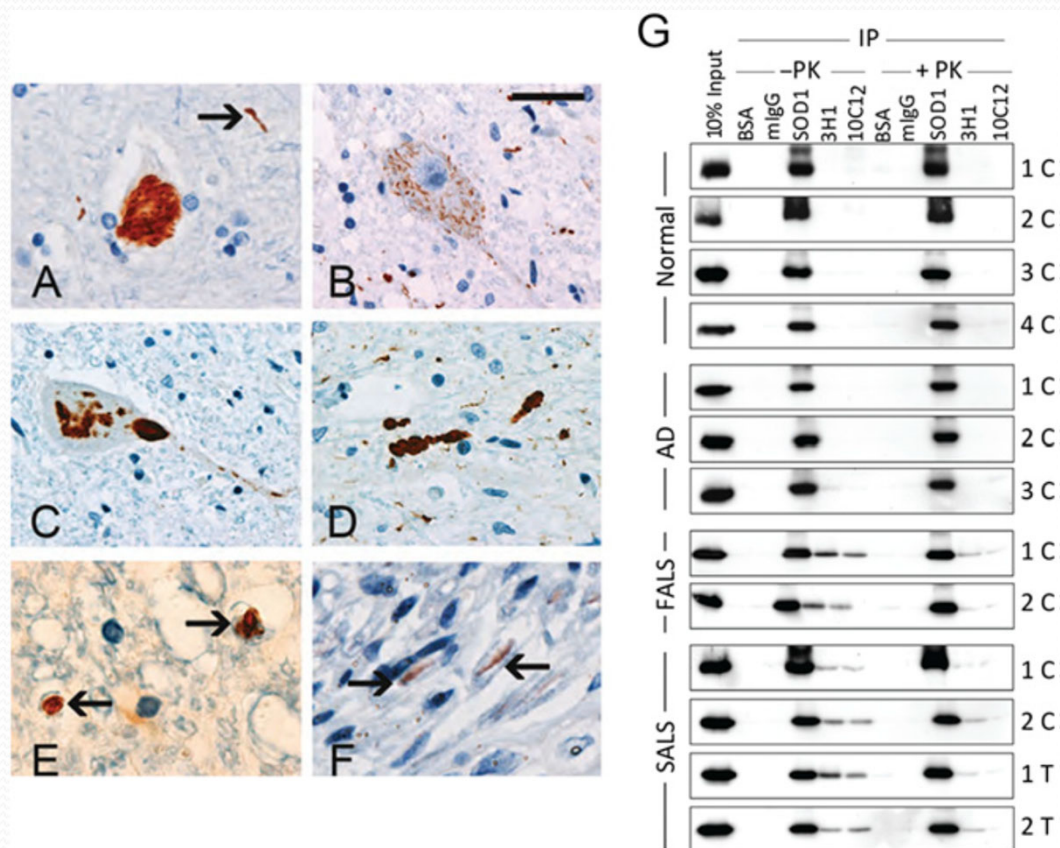
Thoracique



Lombaire



# Misfold SOD1 est présent dans FALS (ABCD) et SALS (EF), Grad et al., 2014





# Modèle pour contracter la SLA

- Création d'une SOD<sub>1</sub> misfoldée
  - Rôle de l'exercice
  - Rôle des toxines, polluants etc..
  - Génétique
- Ou
- Entrée de la SOD<sub>1</sub> misfoldée
  - Ingestion
  - Sanguine
  - Inhalation : gouttelettes aériennes (vent, bronchite, éternuement) qui contiennent des exosomes
- Les MN captent les molécules dans le sang
  - SOD<sub>1</sub> misfoldée est dans le sang circulant



# Prise en charge de la SLA

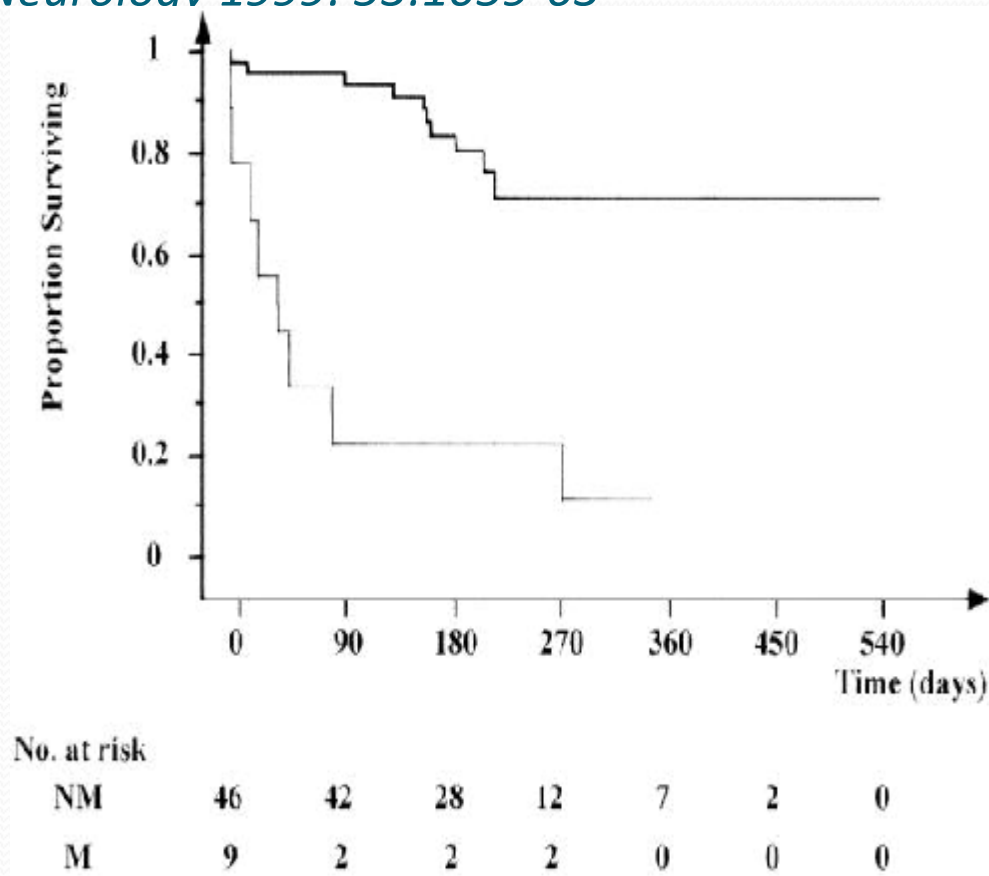
# Evolution très variable !

- Progressive
- Mais de sévérité très variable
- Le plus rapide : 3 mois
- Le plus lent : > 30 ans
- 10 à 20 % : évoluent plus de 5 ans
- 5 à 10 % évoluent plus de 10 ans
- *On ne peut pas, au début, avoir une idée précise de la modalité évolutive d'un patient*

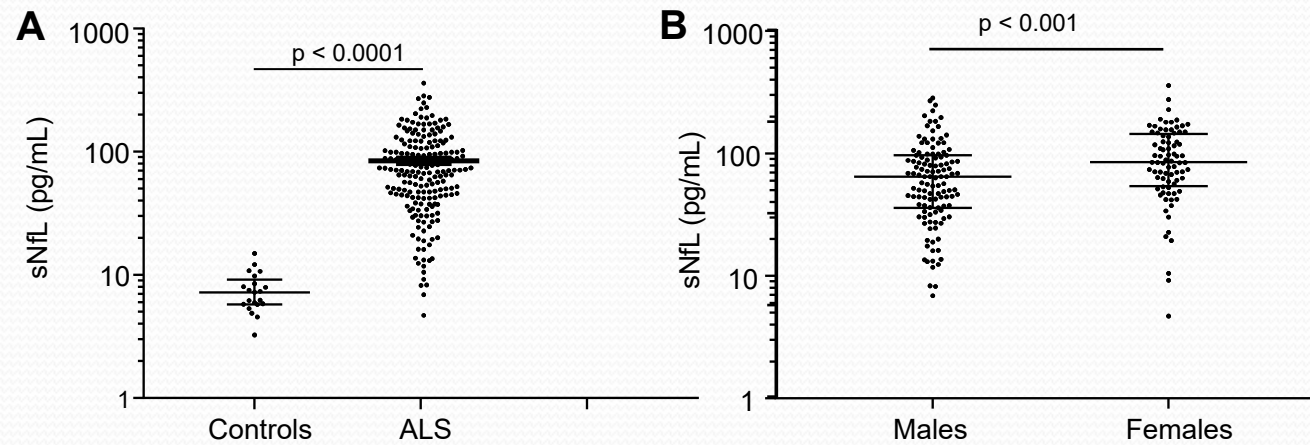
# Facteurs pronostiques

- Les bons :
  - l'âge de début précoce
  - l'importance de l'atteinte du MN central
- Les mauvais :
  - début bulbaire
  - atteinte respiratoire précoce
  - Rapidité de déclin de l'échelle ALSFRS
  - perte de poids ++++
- Marqueur biologique :
  - Taux sérique de NfL

*Desport et al, Neurology 1999; 53:1059-63*



# NfL dans la SLA





# Evolution, 1ers stades

## Prise en charge : s'adapter

- Rôle primordial du centre SLA
  - Harmonise la prise en charge
  - Aide à prévenir les complications
  - Facilite les adaptations

•CHIO et al (JNRP 2006):

1. Prolongation survie d'environ 10 mois.
2. En rapport avec la surveillance de l'état nutritionnel respiratoire, suivi social ...

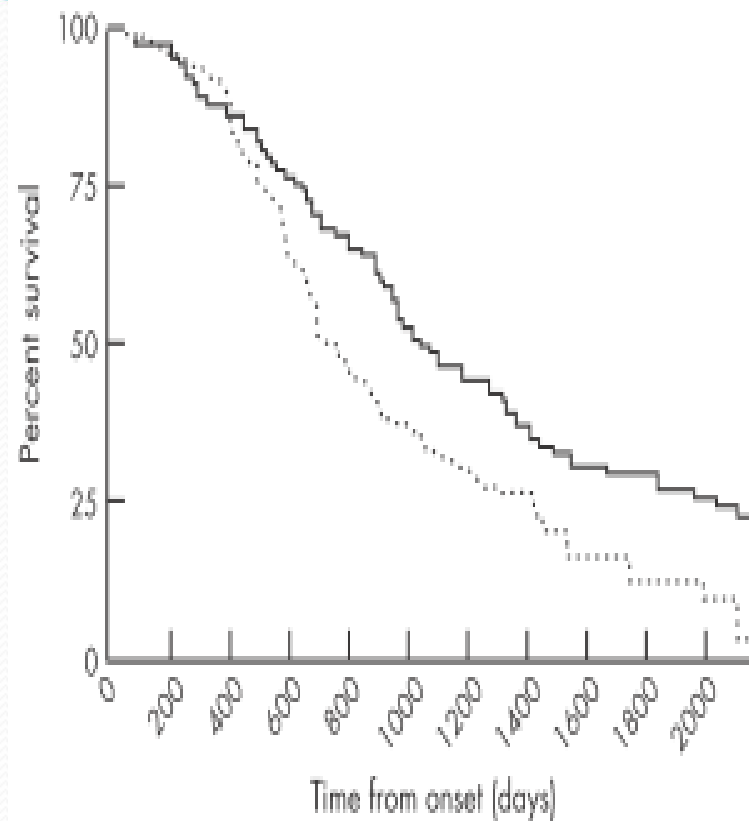


Figure 1 Survival curves of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) followed up by tertiary ALS centres (continuous line) and general neurology clinics (dotted line;  $p=0.0008$ ).



# Etapes initiales

- **Conseils**
  - S'économiser, éviter tout effort
    - L'exercice ou les efforts aggravent ++ la maladie
    - Appareillages si besoin
  - Se peser (hebdomadaire au moins)
    - Risque de perte de poids (hypermétabolisme),
- **Suivi :**
  - Évolutif
  - Corriger les erreurs de comportement
- **Organisation de la prise en charge pluridisciplinaire**
  - médecins, infirmières, psychologue, ergo, kiné, orthophoniste, assistante sociale etc.

# Organisation

- Centre SLA
  - Aider au diagnostic : juste et tôt
  - Assurer une prise en charge :
    - Au domicile ou proche
    - De qualité
  - Assurer un suivi :
    - Coordonné avec les acteurs locaux
    - Remise de documents informatifs
    - Tous les 3 ou 4 mois au centre (et Cs intermédiaire locale)
- Association
  - Information des personnes
  - Contacts, réunions

# Bases thérapeutiques

- Médicament
  - Riluzole, seul médicament autorisé
    - 30 % d'amélioration du pronostic
- Paramédicaux
  - Kiné
    - Mobilisation, Étirements, Massages, Travail respi
    - Sans fatigue, sans exercices, sans électrothérapie
  - Orthophonie
    - Parole et déglutition
    - Sans fatigue

## Suivi: Comment évaluer l'évolution du patient?

- Consultation une fois tous les trois mois.
- Evaluation des incapacités:
  - Echelles d'évaluation d'incapacité: ALSFRS (ALS functional rating scale). Simple et facile à réaliser.
  - Testing manuel musculaire
- Symptomatologie bulbaire: Bilan de la parole, voix, praxies, déglutition...Impact sur la communication, alimentation...
- Suivi nutritionnel: La dénutrition est un facteur de mauvais pronostic: Risque de décès sept fois supérieur si  $IMC < 18.5$  (*Desport et al, Neurology 1999: 53:1059-63*):
  - Variation du poids et de l'index de masse corporelle.
  - Dénutrition: Perte de 10% en 6 mois ou  $IMC < 18$ .

## Suivi: Comment évaluer l'évolution du patient?

- Evaluation respiratoire:
  - Clinique:
    - Dyspnée et orthopnée (d'apparition tardive).
    - Céphalées matinales (hypercapnie nocturne).
    - Réveils avec sensation d'étouffement
    - Somnolence diurne
    - Détérioration cognitive inhabituelle.
  - Bilan fonctionnel respiratoire:
    - EFR trimestriel: CV, Pimax, Pemax, SNIP
    - Oxymétrie nocturne. Normale si  $< 5\%$  du temps saturation  $< 90\%$ . Semestrielle
    - Capnographie nocturne :  $N < 52$
    - Gaz du sang. En fonction de signes d'alerte clinique.

# Suivi: Comment évaluer l'évolution du patient?

- **Psychologique:**
  - Détection de l'anxiété, dépression.
  - Evaluation des fonctions cognitives
- **Ergothérapie:**
  - Aides techniques.
  - Adaptation à l'environnement
- **Assistante sociale**
  - Pour permettre l'adaptation au mieux et au plus vite

# Place de l'orthophonie

- Rééducation régulière
- Travail sur les structures :
  - Les lèvres
  - Les joues
  - La langue
  - Le voile du palais
  - La mandibule
- Travail sur les fonctions :
  - Déglutition +++
  - Voix, coordination pneumophonique
  - Relaxation, massages

# La langue

- Atteinte du grand hypoglosse (XII)
- Fasciculations
- Atrophie
- paralysie
- FR aux liquides





Evolution, stades avancés :

*améliorer la qualité de vie*

# Patient de plus en plus dépendant

- La famille veut assumer mais a besoin d'aide : difficile à convaincre parfois
- Le domicile doit avoir été adapté *avant* cette phase
- Grandes difficultés chez le sujet vivant seul ou très âgé en couple
- Il faut :
  - Mettre tout le monde en sécurité, tout en organisant le maintien à domicile ou institutionnalisation
  - Parler *éventuellement* plus précisément de la suite : directives avancées vis-à-vis surtout de l'attitude vs troubles respiratoires

# Troubles de déglutition

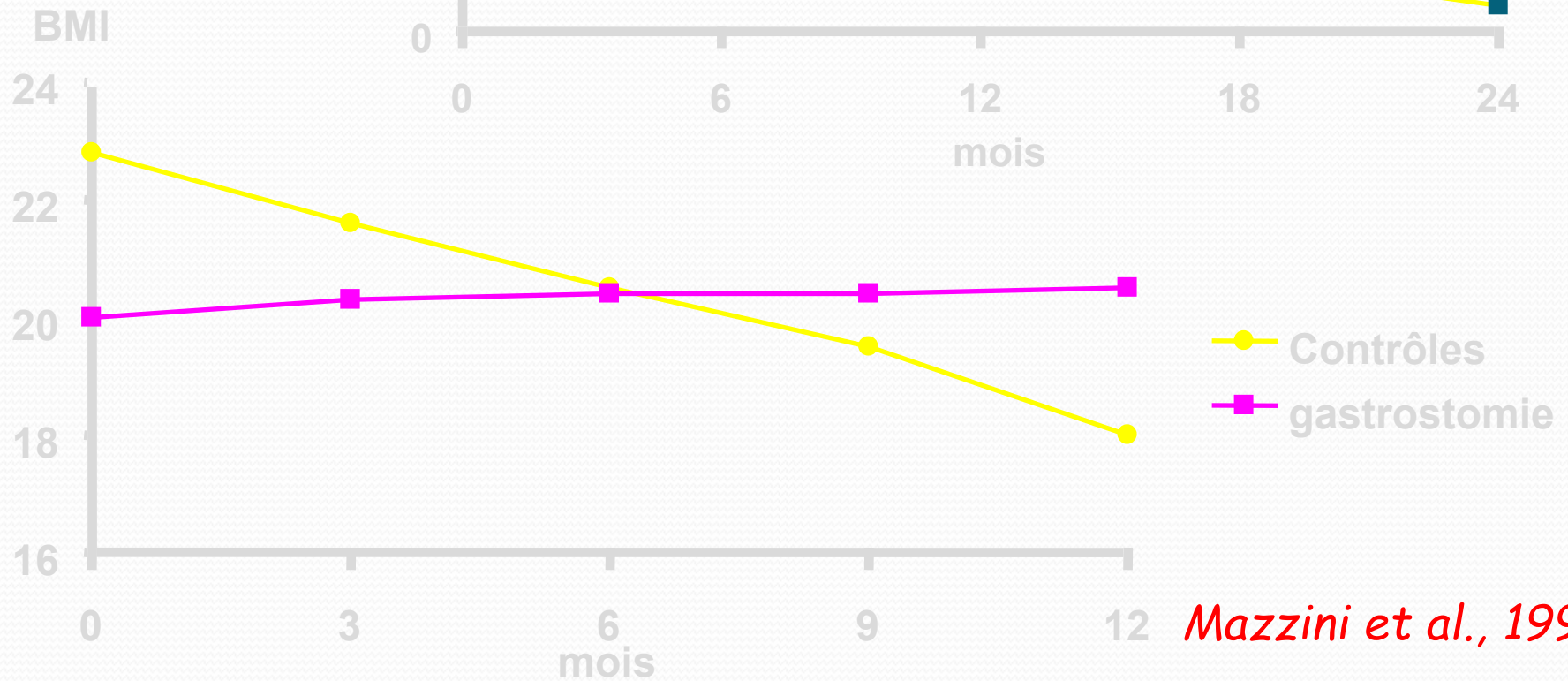
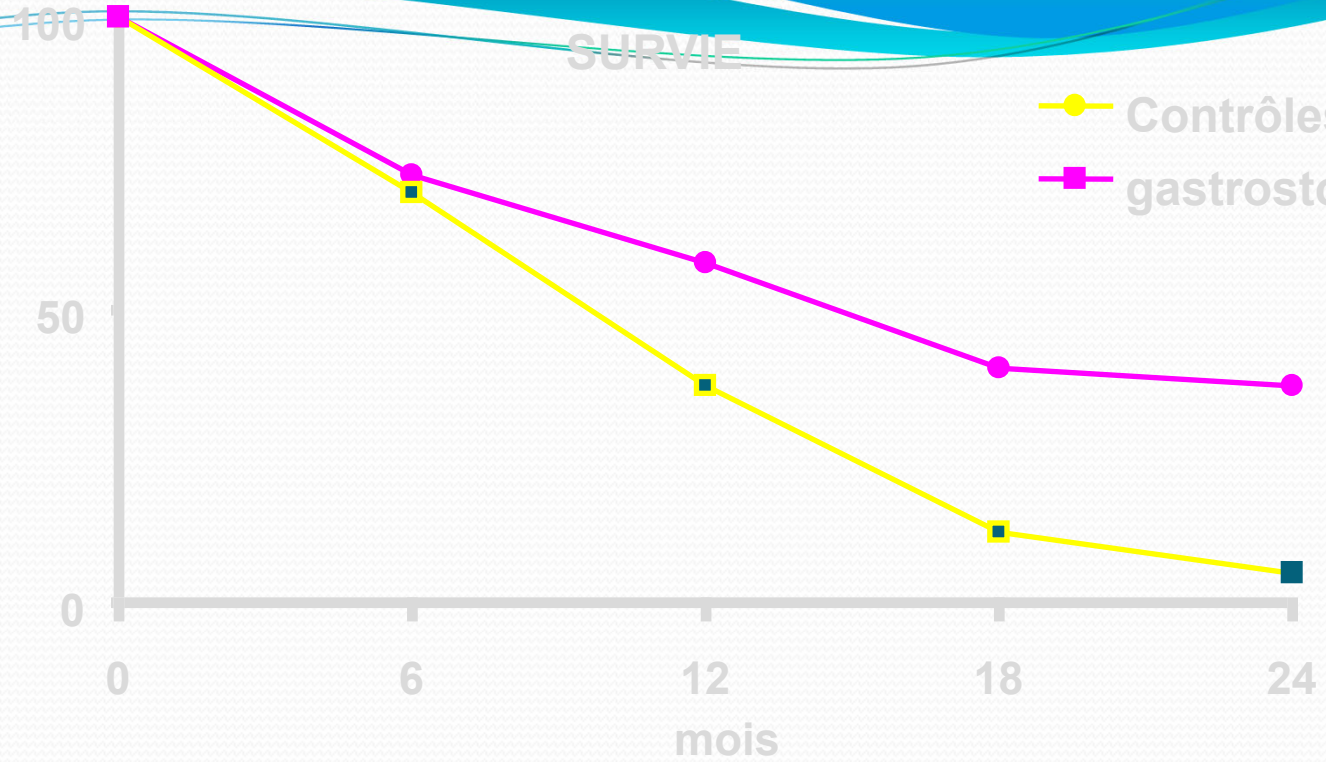
- Surveiller ++
  - Le patient deviendra aphagique
- Fausses routes
  - Infections respiratoires
  - Aggrave l'insuffisance respiratoire existante
- Actions
  - Positionnement pour avaler
    - Boire dans un verre à large col +++
  - Environnement calme
  - Petites bouchées, texture non sèches (huiler ++)
  - Pour l'aidant : prendre son temps, bien en face du patient, un peu plus bas que lui

# Prise en charge de la perte de poids

- Pesée hebdomadaire !
- Supplémentation alimentaire
  - Selon le goût du patient
- Gastrostomie
  - Si perte de poids (+10%, ou rapide) ou repas longs
  - Rapide et simple : GEP ou radiologique
- Conséquences
  - Très bonne tolérance
  - Rares complications
  - Arrêt de la perte de poids
  - Amélioration significative de la qualité de vie



# SLA et GPE



*Mazzini et al., 1995*

# Insuffisance respiratoire

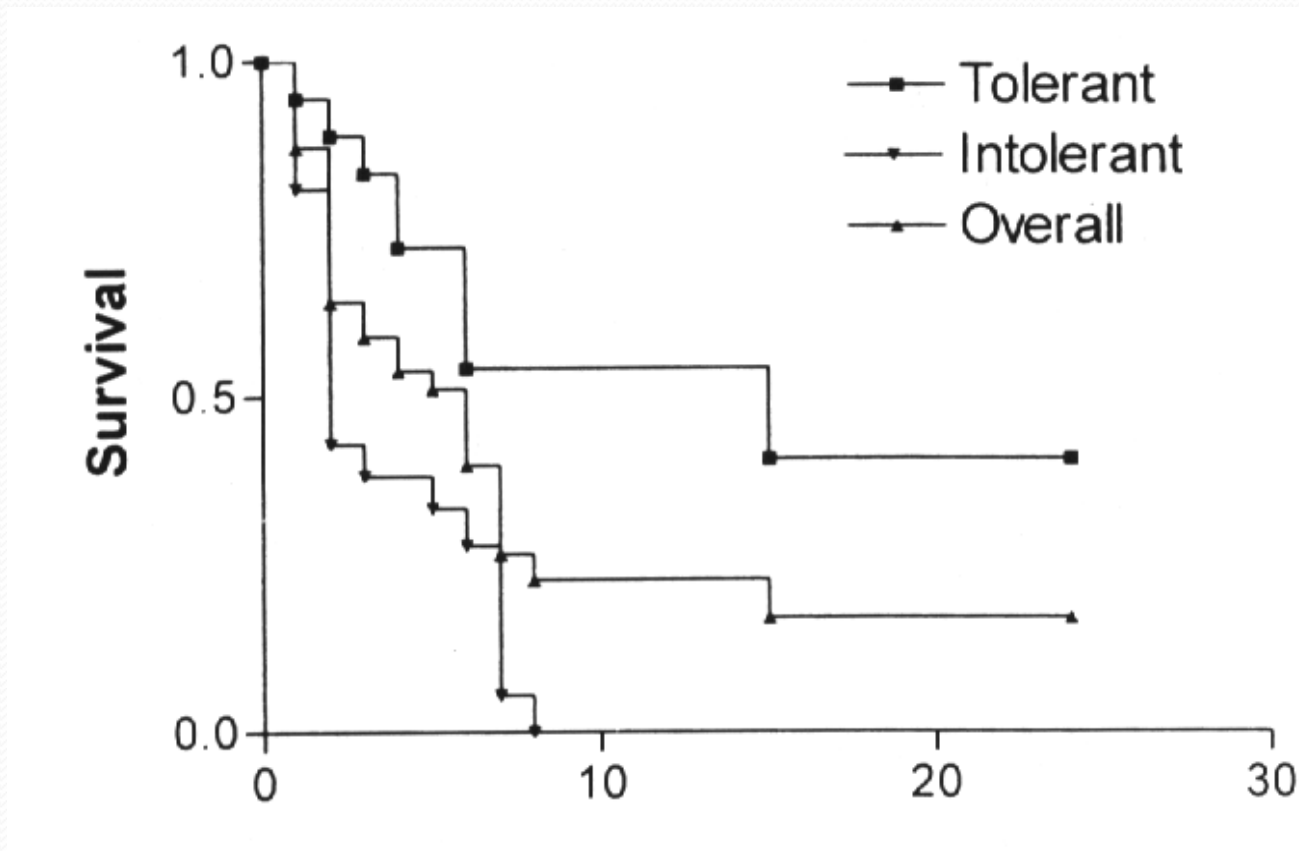
- Diminue volume des échanges gazeux
  - Risque d'infections respiratoires
- Diminue la pression en oxygène
  - Conséquences physiques : fatigue
  - Aggrave la mort neuronale
- Augmente la dépense énergétique
  - Aggrave la perte de poids
- Augmente la pression en gaz carbonique
  - Somnolence, carbonarcose :
    - dire aux patients que *l'on ne s'étouffe pas* avec une SLA +++
  - Arrêt cardiaque

# Ventilation

- Indications
  - CV < 60 %
  - Hypercapnie
  - Temps la nuit passé sous 90 % : > 5%
  - SNIP et Pimax < 60 %
- Ventilation au masque
  - Empêche la perte du sommeil
  - Améliore la qualité
  - Améliore la durée de vie

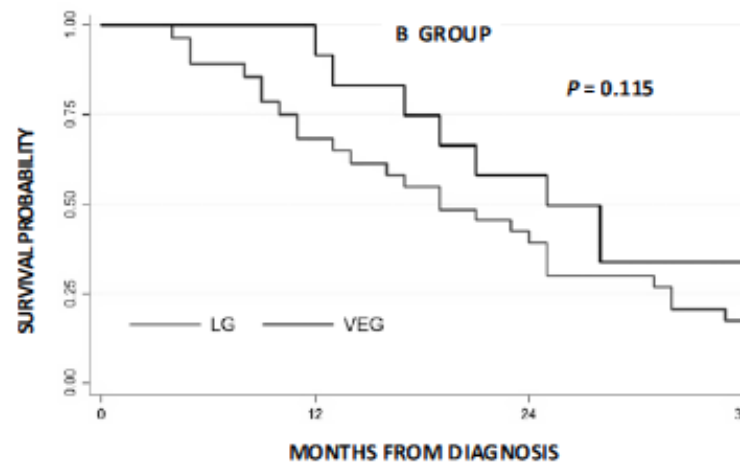
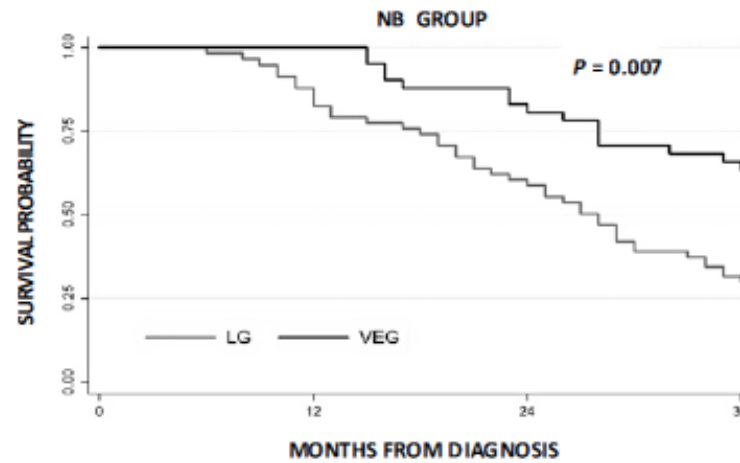


# Survie avec ou sans ventilation

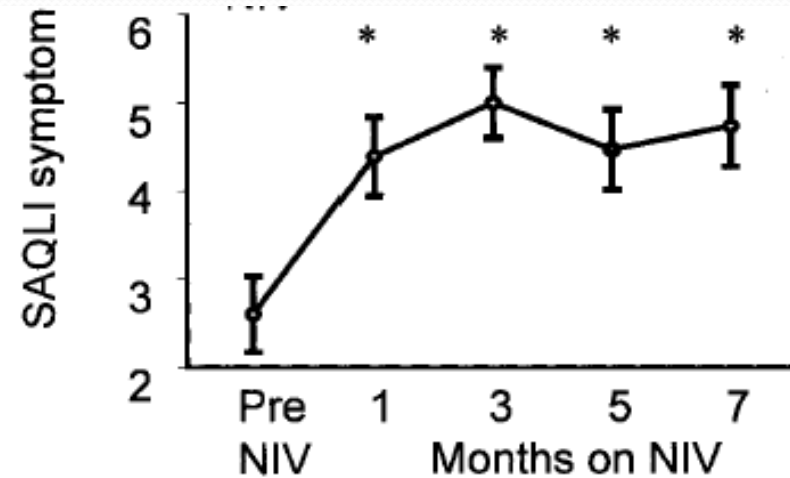
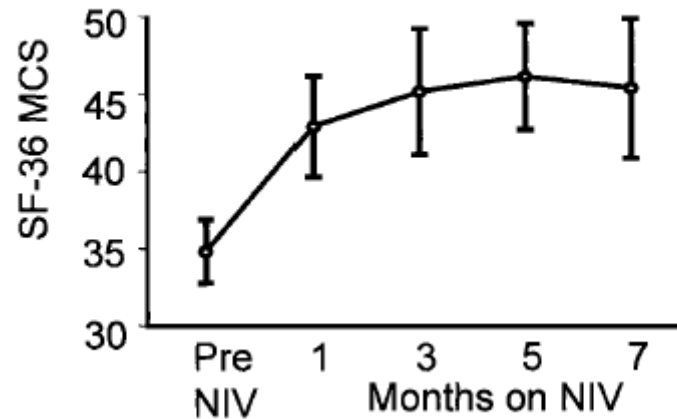


# Importance de sa précocité

Vitacca et al., 2018



# Qualité de vie sous ventilation





Evolution, stades terminaux :  
accompagner, anticiper

# Organisation

- Centre
  - Visite souvent plus difficiles, parfois venue impossible
  - Prévention et ttt des complications
  - Directives anticipées : souhait ou non de trachéo, utile à savoir mais *non imposées et non systématiques*
- Liens avec
  - Les équipes locales, de neurologie, de soins palliatifs (voire au stade précédent, selon les problématiques)
  - Les HAD etc.

# SLA, phases Terminales

- Importance des directives anticipées:
- La plupart des patients meurent pendant le sommeil.
- Cause : insuffisance respiratoire
  - Carbonarcose progressive, puis coma puis décès
  - Si dyspnée et angoisse (rare, mais traumatisant)
    - Morphine s.c. ou i.v. Début par 0.5 mg/h et augmenter si besoin
    - Midazolam (Hypnovel)

# La mort peut-elle être évitée ?

- En partie
  - Ventilation artificielle par trachéotomie
- Mais
  - Artificiel, choix du patient (et de sa famille), PAS des médecins
  - Dire la lourdeur
    - Certains patients ne sortent plus de l'hôpital
    - A domicile il faudra plusieurs intervenants permanents
  - Dire l'avenir
    - 50 % des patients décèdent dans l'année qui suit
    - N'empêche pas l'évolution de la paralysie, le patient se retrouvera en locked-in syndrome
    - Et la neurodégénérescence se poursuit et touchera tout le cerveau
    - Après 20 à 30 ans : système nerveux « vide »

# SLA

- Maladie fréquente et grave
- Paralyse progressive
- Suivi et suppléances pour améliorer la qualité de vie
- Organisation en centres experts
- Rôle important de l'orthophonie et de la kiné
- Perspectives thérapeutiques importantes