

# UE 2.7 Défaillances organiques et processus dégénératifs

## Sclérose Latérale Amyotrophique

### Partie 1 :

Des premiers symptômes à l'annonce du diagnostic

**Dr Emilien BERNARD**

**CRC SLA de Lyon**

- **Amyotrophic lateral sclerosis.** Van es et al., Lancet Neurology, 2017
- **EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS).** Andersen et al., European Journal of Neurology, 2012.
- **Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Sclérose Latérale Amyotrophique (ALD9).** Haute Autorité de Santé (HAS), novembre 2015

# ÉPIDÉMIOLOGIE (1/2)

- En France, l'**incidence** est de 2,7 nouveaux patients pour 100000 habitants soit 1500-1700 nouveaux patients par an et la **prévalence** est d'environ 7 patients pour 100 000 habitants soit 4500-5000 patients
- Globalement identique sur l'ensemble du territoire
- Cette incidence est stable dans le temps
- Dans le monde, l'incidence est plus élevée chez les caucasiens que chez les asiatiques, africains ou hispaniques. Elle est évaluée globalement à 1,9 nouveaux patients/100000 habitants.
- En raison surtout du **vieillissement** de la population, le nombre total de patients dans le monde va passer de 222 801 cas en 2015 à 376 674 cas en 2040 (+69%).

## ÉPIDÉMIOLOGIE (2/2)

- Âge moyen des premiers symptômes 60 ans dans les formes sporadiques
- 10-15% de formes familiales
- Plus fréquent chez les hommes (1,5 hommes pour une femme)
- Survie très variable, principalement liée à l'atteinte respiratoire : généralement décès 3-4 ans après les premiers symptômes
- 5% des patients peuvent vivre plus de 10 ans.

# PRÉSENTATION CLINIQUE

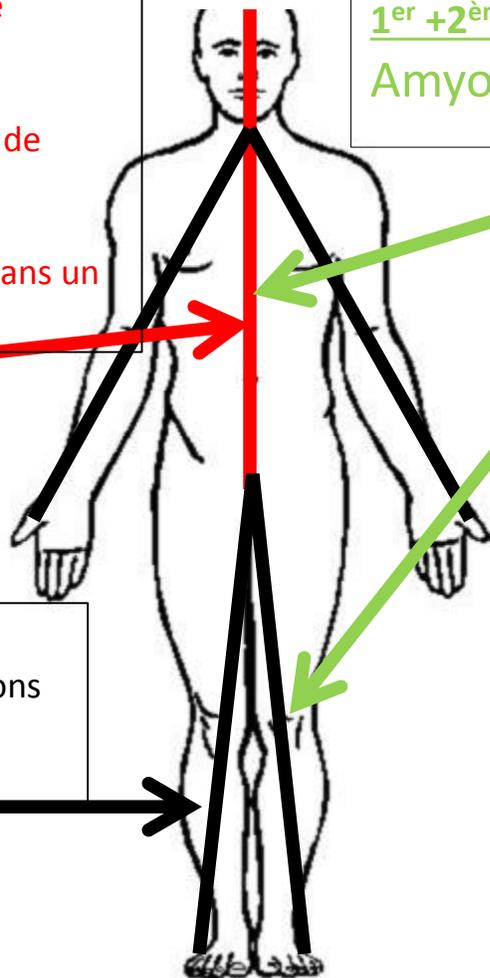
- Déficit moteur progressif s'installant en quelques semaines à quelques mois.
- Tout muscle volontaire peut être touché
- Relative préservation des nerfs oculomoteurs et des fonctions sphinctériennes
- Présentation hétérogène: de la dysarthrie au steppage
- Association de signes d'atteinte du premier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

# SIGNES CLINIQUES

## 1<sup>er</sup> MN :

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

1<sup>er</sup> + 2<sup>ème</sup> MN = Sclérose Latérale Amyotrophique

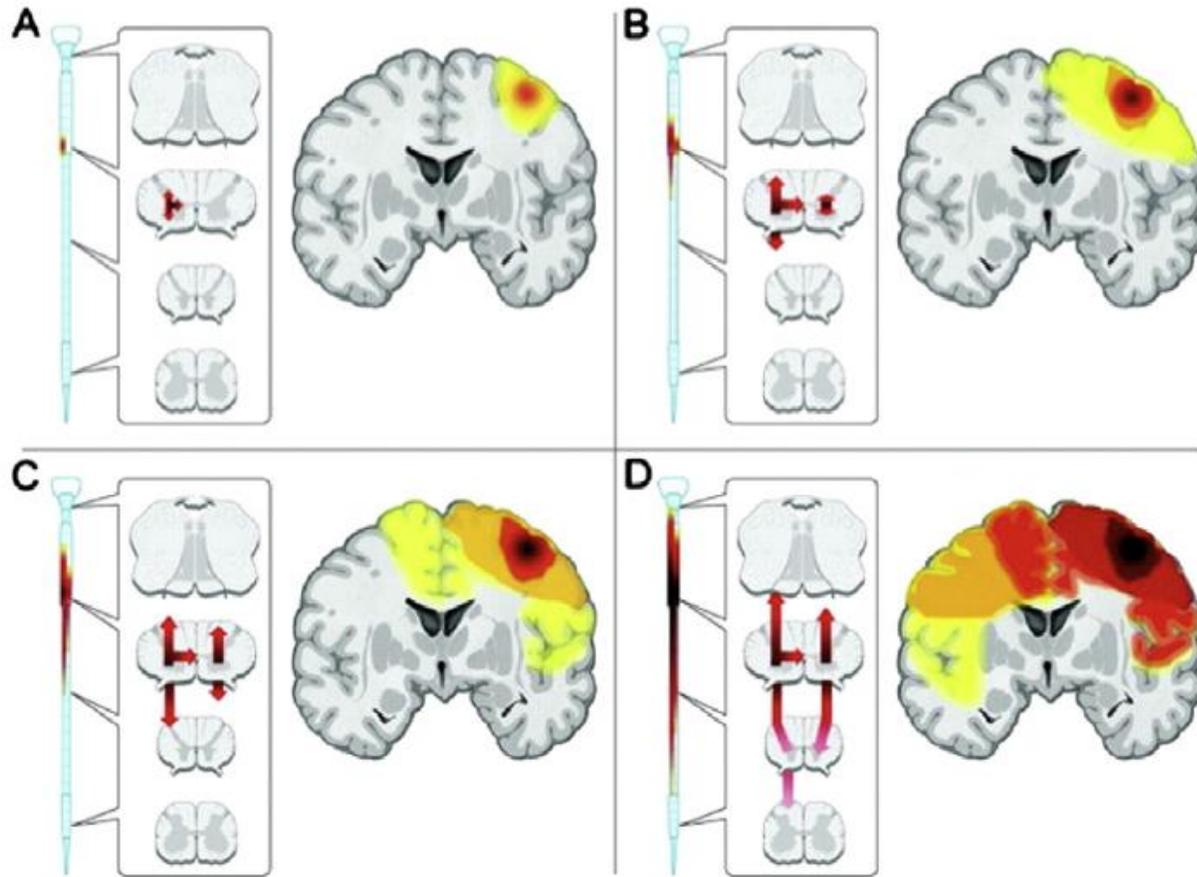


## 2<sup>ème</sup> MN :

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

# PROPAGATION DES SYMPTÔMES

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

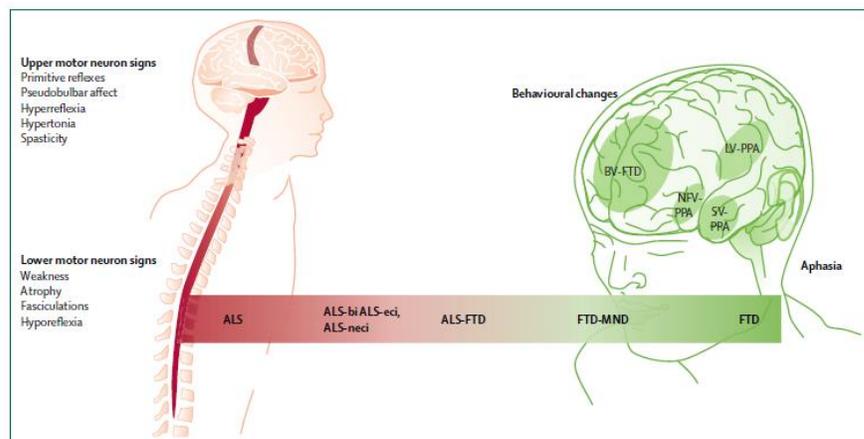


Formes cliniques	Caractéristiques
<b>SLA classique (70%)</b>	
Bulbaire (33%)	Bulbaire puis des autres régions
Spinale (66%)	Flail arm Flail leg Hémiplégique Pseudopolynévritique
<b>SLA/DFT (5-15%)</b>	
Bulbaire ou spinal	Comme dans les SLA classiques
<b>Atteinte bulbaire isolée (5%)</b>	
Paralysie pseudobulbaire,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



# TROUBLES COGNITIFS

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



## DIAGNOSTIC (1/2)

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

## DIAGNOSTIC (2/2)

- En cas de doute, le bilan exploratoire initial doit être réévalué entre 3 et 6 mois.
- Une aggravation symptomatique sur un délai de 3 à 6 mois est mentionnée comme un élément de confirmation du diagnostic par certains experts.
- **Principaux diagnostic différentiels:**
  - Devant une atteinte bulbaire: myasthénie, paralysie supranucléaire progressive, état lacunaire
  - Devant une atteinte spinale: myélopathie cervicarthrosique, myopathies, autres maladies rares du motoneurone (amyotrophies spinales), neuropathie motrice à blocs de conduction

# CRITÈRES D'AWAJI

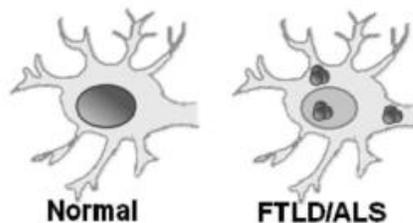
<b>SLA certaine</b>	<b>Signes cliniques ou ENMG d'atteinte des NMP et signes cliniques d'atteinte des NMC dans 3 territoires</b>
SLA probable	Signes cliniques ou ENMG d'atteinte des NMP et signes cliniques d'atteinte des NMC dans 2 territoires avec présence de signes d'atteinte des NMC au-dessus de l'atteinte des NMP
SLA possible	Signes cliniques ou ENMG d'atteinte des NMP et signes cliniques d'atteinte des NMC dans 2 territoires,  OU signes cliniques d'atteinte des NMC dans 2 territoires,  OU signes clinique ou ENMG d'atteinte des NMP au-dessus de l'atteinte des NMC

De Carvahlo et al., Clin Neurophy 2008

# PHYSIOPATHOLOGIE

- Maladie de la protéine TDP-43 (protéinopathie), qui s'agrège dans le cytoplasme des neurones moteurs
- À part le tabac, aucun facteur environnemental prédisposant certain.
- Arguments croissants en faveur d'un mécanisme « prion-like »
- Formes familiales : découvertes d'un nombre croissant de gènes (C9ORF72, SOD1, FUS, TDP-43....)
- Formes sporadiques : rôle de la génétique moins bien connu, probablement en partie oligogénique.

● TDP-43



# ÉTUDE GÉNÉTIQUE

- N'est proposée en pratique qu'en présence d'une forme familiale (au moins deux cas familiaux dans la généalogie quel que soit le degré de la parenté) ou s'il existe un antécédent familial de démence et plus spécifiquement de démence fronto-temporale, même s'il s'agit du premier cas de SLA dans cette famille.
- Lorsque cette étude est réalisée, elle se fait dans un contexte de génétique clinique sans omettre d'expliquer au patient et à sa famille les implications de la découverte éventuelle d'une mutation (conseil génétique).

# LA LISTE DES GÈNES RECONNUS ACTUELLEMENT COMME AYANT UNE IMPLICATION DANS LA MALADIE :

ALS2	MATR3
ALS3	NEFH
ALS7	OPTN
ANG	PFN1
ATXN2	PRPH
C9ORF72	SETX
CHCHD10	SIGMAR1
CRMP4	SMN1
DAO	SMN2
DCTN1	SOD1
DLEC1	SPAST
ELP3	SPG11
EPHA4	SPG20
ERBB4	TAF15
ESWR1	TARDBP
FIG4	TBK1
FUS	TUBA4A
HNRNPA1	UBQLN2
HNRNPA2B1	UNC13A
LMNB1	VAPB

## Légende



Core panel SLA

### C9ORF72

Découvert en 2011

60% des formes familiales

7% des formes sporadique

SLA, SLA/DFT, DFT....

Antécédents psychiatriques

Autosomique dominant

Pénétrance complète vers

80ans



# L'ANNONCE DU DIAGNOSTIC

Tâche	Recommandation
Lieu	Tranquille, confortable, privé
Organisation	En personne, en face-à-face Ne pas être dérangé Temps suffisant disponible (45-60 minutes) S'asseoir près du patient
Participants	Connaître le patient avant Présence de la famille ou amis proches IDE ou autre membre de l'équipe
Ce qui est dit	Demander ce que le patient sais déjà Donner l'information que le patient souhaite obtenir, pas plus Toutes les informations ne se donnent pas en même temps Prévenir qu'il s'agit d'une mauvaise nouvelle Dire le nom précis de la maladie : SLA Rappel anatomique (schéma +++) Si le patient veut un pronostic, être honnête mais donner une échelle large, étant donné les incertitudes Expliquer qu'il n'existe pas de traitement curatif, et que les symptômes peuvent s'aggraver Prendre acte des réactions du patient et le laisser s'exprimer émotionnellement Prendre du temps pour répondre aux questions
Réassurance	Tout en reconnaissant qu'il s'agit d'une mauvaise nouvelle, discuter des raisons d'espérer (recherche, essais thérapeutiques, variabilité de la maladie). Expliquer que les complications de la maladie sont traitables Expliquer que tout sera fait pour que la patient soit le plus autonome possible et que ses décisions seront toujours respectées. Lui assurer qu'il sera régulièrement suivi et jamais abandonné L'informer de l'existence d'associations de patients L'informer de l'existence du Riluzole Lui proposer de participer à de la recherche Accepter que le patient demande un second avis s'il le souhaite
Comment dire	être chaleureux, empathique, respectueux Être honnête et sympathique mais sans sentimentalité Laisser le patient décider de ce qui doit être dit
langue	Choix simple et précautionneux des mots, pas d'euphémisme ni de jargon médical.

# CENTRES SLA

- 18 centres en France depuis 2004
- Financement spécifique : MIG



# Université Claude Bernard Lyon 1



Réalisation technique : **Service ICAP - Université Claude Bernard Lyon 1**  
Soutien financier : **Région Auvergne Rhône-Alpes** dans le cadre de l'**UNR-RA**