

Prise en charge MPR des patients atteints de SLA

Généralités et spasticité



S. DEFFONTAINES RUFIN ¹, S. POL ^{1,2}

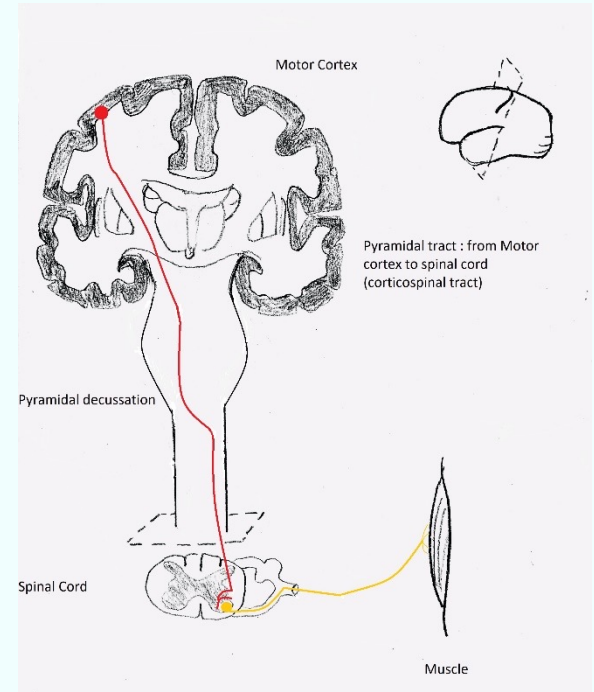
*1. Unité Spasticité Troubles sphinctériens - Département de Médecine Physique et Réadaptation
Hôpital Pitié Salpêtrière- Paris XIII^{ème}*

2. Soins de suite et de réadaptation neurologiques - Centre hospitalier Compiègne-Noyon

SNC ou SNP ?

Dégénérescence des motoneurones

- MOTONEURONE cortex préfrontal : CENTRAL
- MOTONEURONE bulbaire ou de la corne antérieure de la moelle : PERIPHERIQUE



SLA Epidémiologie

- 6000 à 8000 patients en France
- Environ 1000 nouveaux cas par an. 1 personne / 20000
- L'âge médian de survenue de la maladie est de 63 ans. Il existe une prédominance masculine avec un sex ratio moyen à 1,3 à 1,5.

- Espérance de vie statistiquement entre 3 et 5 ans (médiane de survie à 40 mois)



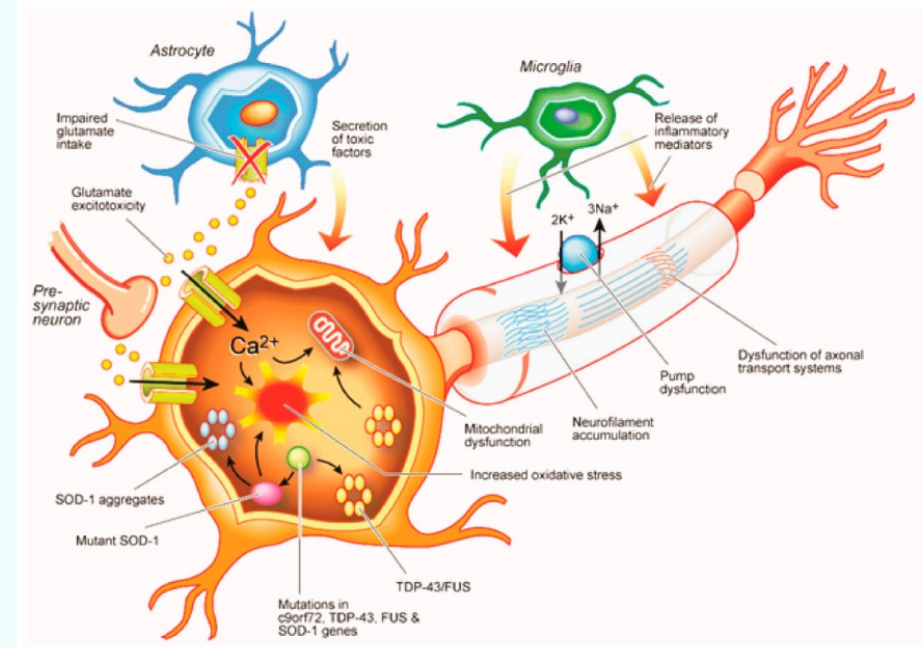
Cause ?

- 90% sporadique / 10% familiale (histoire familiale de SLA +/- DFT)
- Etiologie ?
 - Génétique ? :
 - **4 gènes** (2/3 des formes familiales, 10% des formes sporadiques) **SOD1, C9orf72, TARDBP et FUS**
 - différents modes de transmission (le + souvent autosomique dominant)
 - Mise en évidence d'une mutation -> SLA héréditaire
 - Environnement ?
 - Facteurs environnementaux (toxiques...) ?



Cause ?

- Mécanismes responsables de la dégénérescence neuronale ?
- Mutations
 - C9orf72 : dysrégulation ARN et agrégats protéiques intra cellulaires
 - SOD : protéine mutée toxique / dysfonction mitochondriale / agrégats protéiques
- Dysfonction gliale : sécrétion de cytokines pro inflammatoires
- Diminution de la résorption synaptique du glutamate (excitotoxicité)



Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques. Van den Bos MAJ, et al, Int J Mol Sci. 2019 Jun 10;20(11):2818



Atteinte de la motricité volontaire

- Atteinte du neurone moteur central
 - Syndrome pyramidal / spasticité
- Atteinte du neurone moteur périphérique
 - Déficit moteur, amyotrophie, crampes, fasciculations
 - Atteinte bulbaire

Troubles cognitifs 20%

Forme bulbaire (20-30%) :

- Débute par dysarthrie, troubles de la déglutition
 - Dysarthrie - Dysphonie - Dysphagie - Amyotrophie de la langue, fasciculations - Hypotonie du voile du palais - Stases salivaires

Forme spinale (60%)

- Débute par des troubles moteurs MI ou MS.

Autres formes (10%) :

début atypique (tête tombante, atteinte respiratoire, amaigrissement...)



- EMG : dénervation sur des muscles d'innervation bulbaires, cervicaux, thoraciques et lombaires, pas de blocs de conduction ou démyélinisation
- Éliminer dg différentiel
 - Pathologies centrales : myélopathie compressives +++
 - Pathologies périphériques ou neuro musculaires : compressions tronculaires, myasthénie, neuropathies, myosites



- Actuellement :
 - Riluzole : inhibition du métabolisme glutamaergique. _indiqué pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA).
 - alphatocophérol (1 000 mg/jour) + riluzole, ralentissement d'évolutivité (faible niveau de preuve).
- En développement :
 - **Thérapie génique** : traitement ciblé de mutations SOD 1 Tofersen oligonucléotide anti-sens dirigé contre l'ARN messager du gène SOD1 injecté par voie intrathécale à une fréquence mensuelle
 - Neuroprotection / antioxydants Edaravone ttt IV 14 J/mois



- Prise en charge symptomatique
 - Rééducation :
 - Kinésithérapie :
 - Motrice : préserver la mobilité, lutter contre la spasticité : Pas de travail en force
 - Respiratoire : lutte contre l'encombrement
 - Ergothérapie
 - Orthophonie
 - Prise en charge des douleurs / crampes.



- Prise en charge symptomatique
 - Prise en charge des complications :
 - Surveillance pneumologique :
 - Recommandée / 3 mois : clinique, EFR, Sommeil
 - Ventilation non invasive
 - Gastrostomie



N. Le Forestier , La sclérose latérale primitive et ses périphéries. La lettre du neurologue vol XIV (5) 2010

Tableau clinique : Atteinte du motoneurone central

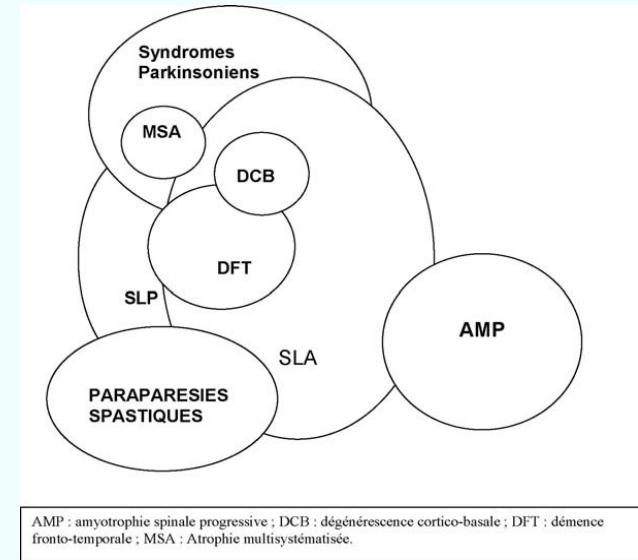
- Âge de début 45-55 ans
- Atteinte progressive pyramidale des membres inférieurs : spasticité > déficit.
- Atteinte possible membres supérieurs + tardive.
- Dysarthrie > troubles de la déglutition.
- Absence d'amyotrophie / absence de fasciculations
- Au moins 4 ans d'évolution

Evolution : lente / survie prolongée



N. Le Forestier , V. Meininger, La sclérose latérale primitive : l'avènement de critères consensuels internationaux, revue neurologique, 2009, 415 – 429

- Maladie du motoneurone
- Rare (2-5% consultations pour symptomatologie neuromusculaire)
- Situé entre plusieurs maladies hérédodégénératives : frontières ou continuum ?
 - SLA centrale / SLA lente / SLP
 - SLP / Paraparésies spastiques



Questionnements

- Coexistence spasticité et signes périphériques (amyotrophie, fasciculation, faiblesse musculaire sévère)
 - Classiquement : Déficit moteur +++, spasticité des membres inférieurs, hypotonie axiale
- Atteinte bulbaire : troubles de la déglutition / faiblesse des muscles respiratoires.
- Toxine botulique : indications / contre indications



Prise en charge de la spasticité

Consultation spasticité :

- Clinique / Capacités fonctionnelles -> objectifs thérapeutiques

Médical : état général / état pulmonaire



Evolutivité

Spasticité : gênante ou utile

Spasticité quadricipitale utile pour tenir debout

Spasticité tricipitale utile pour la propulsion du pas



Prise en charge de la spasticité

- 1) Limiter les facteurs aggravants / épines irritatives
- 2) Kinésithérapie
- 3) Traitements spécifiques
 - Baclofène
 - Toxine botulique
 - Chirurgies (ténotomies)



- Résumé des caractéristiques du produit

Botox	Xeomin	Dysport
<ul style="list-style-type: none">- Une faiblesse musculaire locale = action attendue.- Une faiblesse musculaire des muscles adjacents et/ou à distance du site d'injection a été rapporté.- Effets indésirables liés à la diffusion de la toxine très rarement rapportés (faiblesse musculaire excessive, dysphagie, pneumopathie d'inhalation, pouvant être fatales)	<ul style="list-style-type: none">- De fortes doses peuvent causer une paralysie des muscles situés à distance du site d'injection.- Troubles musculaires préexistants <p>Précaution si antécédents de dysphagie et de pneumopathie d'inhalation</p> <p>Précaution : chez les patients souffrant de sclérose latérale amyotrophique / dysfonctionnement neuromusculaire périphérique / muscles cibles présentant une faiblesse ou une atrophie prononcée.</p>	<ul style="list-style-type: none">- Les patients traités à dose thérapeutique peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive. Les patients souffrant de troubles neurologiques incluant des difficultés de déglutition sont plus à risque de présenter ces effets.- Les patients ayant des antécédents de dysphagie et de pneumopathie d'inhalation doivent être traités avec la plus grande précaution.



Prise en charge de la spasticité

- Population de patients SLA – SLP du centre de référence adressée en consultation MPR de juin 2005 à décembre 2017
 - 99 patients SLA : 59 H, 40 F, âge moyen 52,2 ans (21-80, SD 13)
 - 52 patients SLP : 32H, 20 F, âge moyen 64 ans (42-82, SD 9,3)



- Option thérapeutique choisie lors de la 1^{ère} consultation : 79/99 patients
- Décision prise après bloc : 20/99 patients
 - Spasticité ou rétraction tendineuse (équins)
 - Spasticité utile ou gênante (proximal / bilatéral - équins)
 - Schéma d'injection
 - Confirmer l'intérêt du traitement



Blocs sélectifs	Nombre de patients	Effet du bloc
Nerf du Droit fémoral	2 unilatéral -13 blocs bilatéraux	13 confirment indication
Nerf du Droit fémoral + Branche antérieure Nerf obturateur	1 bilatéral	1 Confirme indication droit fémoral
Nerf du Droit fémoral + Nerf du Vaste intermédiaire	1 bilatéral	1 Confirme indication vaste intermédiaire
Nerf tibial	2 unilatéral - 1 bilatéral	3 confirment indication
Total	20	18 +



- **Pas d'indication de traitement par toxine botulique : 12/99**
 - 6 patients : Spasticité modérée
 - 4 patients : Spasticité proximale utile
 - 2 patients : Bloc bilatéral droit fémoral
 - 2 patients : Examen clinique
 - 2 patients : Rétraction
 - Equins -> traitement chirurgical



- 1^{ère} séance d'injection : 87/99

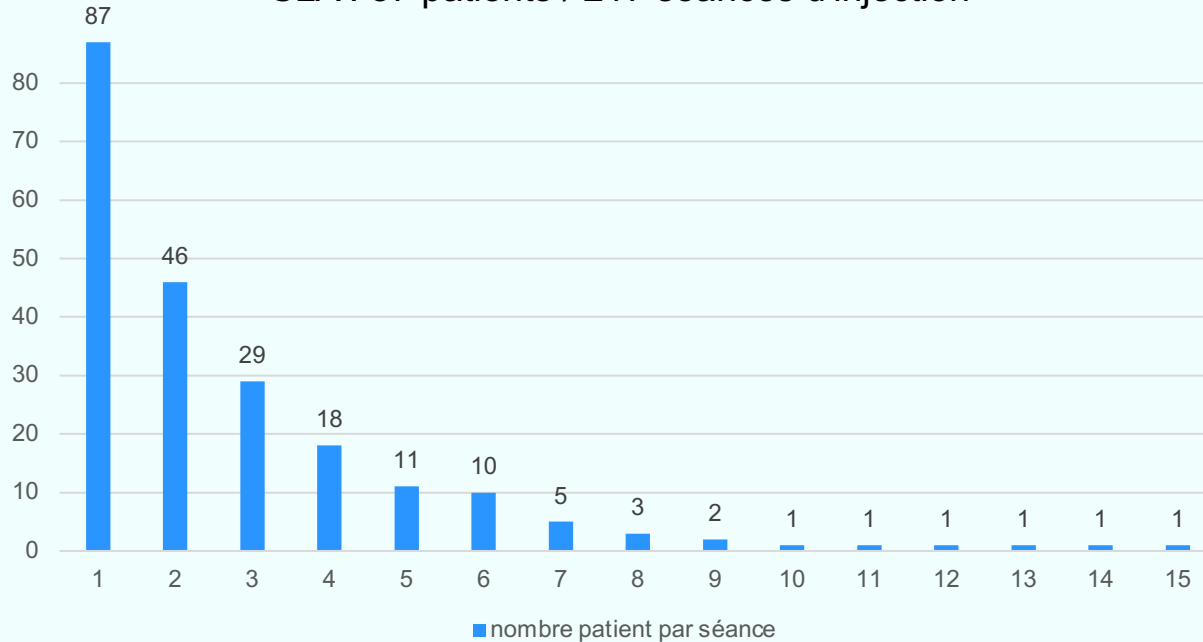
	Indication	87
75 patients marchants Marche autonome 18, Marche avec aide technique 42, Marche avec aide humaine 15 Objectif antalgique associé pour 16 patients	Marche	17
	Marche + transfert	51
	Transferts	2
	Installation, nursing	5
	Transferts	2
12 patients non marchants Transferts pivot sur MI 10	Transferts + antalgie	4
	Antalgie	3
	Installation, nursing + antalgie	3



87 patients	Unilatéral	Bilatéral
Droit fémoral / DF + muscle distal	4 / 5	15 / 1
Vaste intermédiaire / VI + muscle distal	-	1 / 1
Adducteurs / Add + muscle distal	1 / 1	8 / 2
Ischio-jambiers		1
TS / TS + autre distal / TS + MS	12 / 1 / 1	26 / 2 / 1
Fléchisseurs d'orteils	-	1
Membre supérieur uniquement	2	1



SLA : 87 patients / 217 séances d'injection



11 patients / 87 sont en attente de la prochaine injection

76 patients / 87 ne sont plus traités par toxine botulique :

- Évolution pathologie 29
- Perdus de vue 28
- Effet insuffisant 14
- Effet indésirable 5



- Survenue d'effets indésirables : 8 / 217 séances
 - Effet locorégional :
 - 1 patient : Perte de force membre injecté. **traitement non poursuivi**
 - Effet général :
 - 4 patients : sensation de fatigue généralisée. Traitement poursuivi 3 cas / 4 à posologie inférieure
 - Effet général :
 - 2 patients : majoration de l'hypotonie axiale, majoration transitoire des troubles de la déglutition, plainte respiratoire. **traitement non poursuivi**
 - Effet ? :
 - 1 patient : toux **traitement non poursuivi**



- Option thérapeutique choisie lors de la 1^{ère} consultation : 32/52 patients
- Décision prise après bloc : 20/52 patients
 - Spasticité ou rétraction tendineuse (équins)
 - Spasticité utile ou gênante (proximal / bilatéral - équins)
 - Schéma d'injection



Blocs sélectifs	Nombre de patients	Effet du bloc
Nerf du Droit fémoral	2 unilatéral - 9 blocs bilatéraux	11 +
Nerf du Vaste intermédiaire	2 bilatéral	1 + / 1 – (mais indication autre muscle)
Nerf du Droit fémoral + Nerf du vaste intermédiaire	1 bilatéral	1 + vaste intermédiaire
Nerf du Droit fémoral + Nerf du vaste externe	2 bilatéral	1 + droit fémoral 1 + vaste externe
Branche antérieure Nerf obturateur	1 unilatéral – 1 bilatéral	2 +
Nerf tibial	1 unilatéral - 1 bilatéral	2 +
Total	20	19 +



- **Pas d'indication de traitement par toxine botulique : 4/52**
 - Spasticité modérée : 2 patients
 - Spasticité utile : 1 patient
 - Rétraction : 1 patient (équien)



- 1^{ère} injection de toxine botulique : 44 / 52 patients

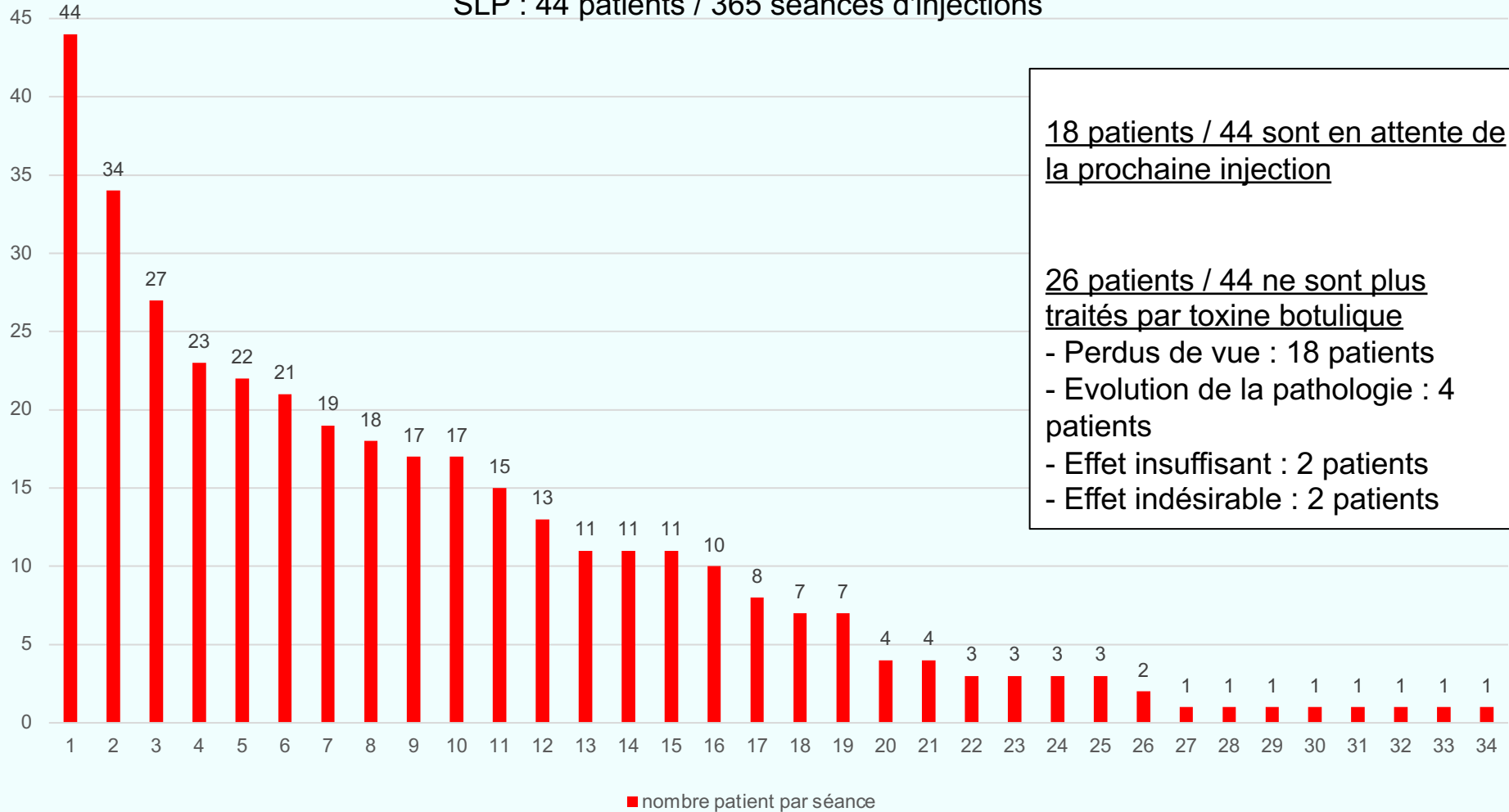
	Indication	44
40 patients : objectif fonctionnel Marche autonome 13 Marche avec aide technique 23 Marche avec aide humaine 4	Marche	4
	Marche + transfert	31
	transferts	2
	Installation nursing	3
Objectif antalgique associé 9 patients		
4 patients non marchants Transferts pivot sur MI 3	Transfert	1
	Transfert + antalgie	1
	Installation+ antalgie	2



44 patients	Unilatéral	Bilatéral
Droit fémoral / DF + MS / DF + muscles distaux	3 / 0 / 1	13 / 1 / 1
Vaste intermédiaire	1	2
Vaste externe	0	1
Ischio-Jambiers	0	1
Adducteurs / Add + IJ / Add + muscles distaux	0	4 / 1 / 1
Triceps / TS + muscles distaux	5 / 1	5 / 3



SLP : 44 patients / 365 séances d'injections



18 patients / 44 sont en attente de la prochaine injection

26 patients / 44 ne sont plus traités par toxine botulique

- Perdus de vue : 18 patients
- Evolution de la pathologie : 4 patients
- Effet insuffisant : 2 patients
- Effet indésirable : 2 patients

- Survenue d'effets indésirables 4/365 :
 - Local :
 - 1 patient : hématome triceps sural – **traitement non poursuivi**
 - Loco régional : 2 patients Faiblesse localisée ttt poursuivi autre schéma injection / **traitement non poursuivi**
 - Général :
 - 1 patient : faiblesse généralisée, difficultés respiratoires traitement poursuivi à dose inférieure



- SLP / SLA

- Objectifs thérapeutiques

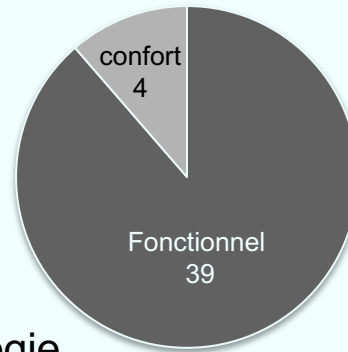
- Interruption de traitement :

- SLP : perdus de vue
- SLA : évolution de la pathologie

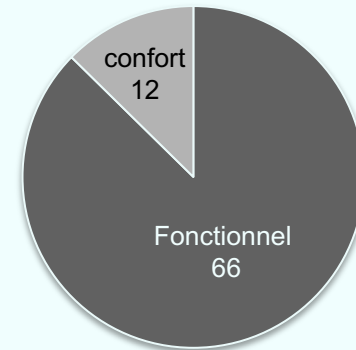
- Effet indésirable :

- SLP 4/365 – 1% (1 effet général = 0,3%)
- SLA 8/217 – 3,7% (7 effets généraux = 3,2%)

44 SLP



87 SLA



- Toxine botulique : Rappel sur les effets indésirables :
 - Rares / Etudes de cas
 - Le + fréquent = Faiblesse de muscles voisins
 - Effets secondaires (dont cas de fatigue généralisée) plus fréquents chez les enfants (dose > au regard du poids)
- Therapeutic use of botulinum toxin in neurorehabilitation. Intiso D. J Toxicol. 2012 Epub 2011 Sep 14
- Incidence
 - Asthénie : fréquente
 - Faiblesse musculaire / Dyspnée / dysarthrie : peu fréquent 1/1000



Toxine botulique

- Effets secondaires : Facteurs favorisants ?

Table 1. Factors Thought to Affect Diffusion

Factor	Does It Affect Diffusion?
Protein composition	No
Molecular size	No
Injection volume	Yes
Injection dose	Yes
Injection concentration	Yes
Injection method	Maybe

Diffusion of botulinum toxins. M. A. Brodsky et al, tremor and other hyperkinetic movements 2012;2
Epub 2012 Aug 6.



« Maladie du motoneurone » en consultation de spasticité

- Diagnostic / Évolution / pronostic
- Objectif fonctionnel (marche / transferts) - confort (crampes)
- Raisonement thérapeutique
 - SLA : Objectif / timing.
 - SLP : Raisonement + classique pour traiter une spasticité diffuse, bilatérale
 - Prudence dans le maniement de la toxine (dose / augmentations de dose)

