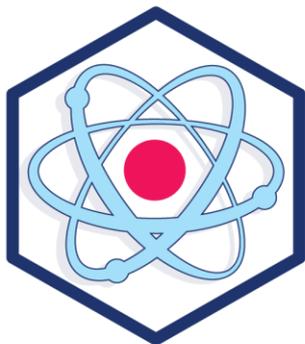


La SLA : une pathologie justifiant une prise en charge neuropalliative

Dr Nathalie Guy

*CRCSLA et maladies du neurone moteur
CHU de Clermont-Ferrand*



FILSLAN

Filière de Santé Maladies Rares
Sclérose Latérale Amyotrophique
et Maladies du Neurone Moteur

filière de santé



maladies rares





Absence de conflit d'intérêt



6 000

personnes vivent avec
la maladie en France.



La maladie touche

1,5 hommes
pour 1 femme.

55 ans

Âge moyen en
début de maladie.



150 000

personnes dans le monde
vivent avec la maladie.

10 génétique %



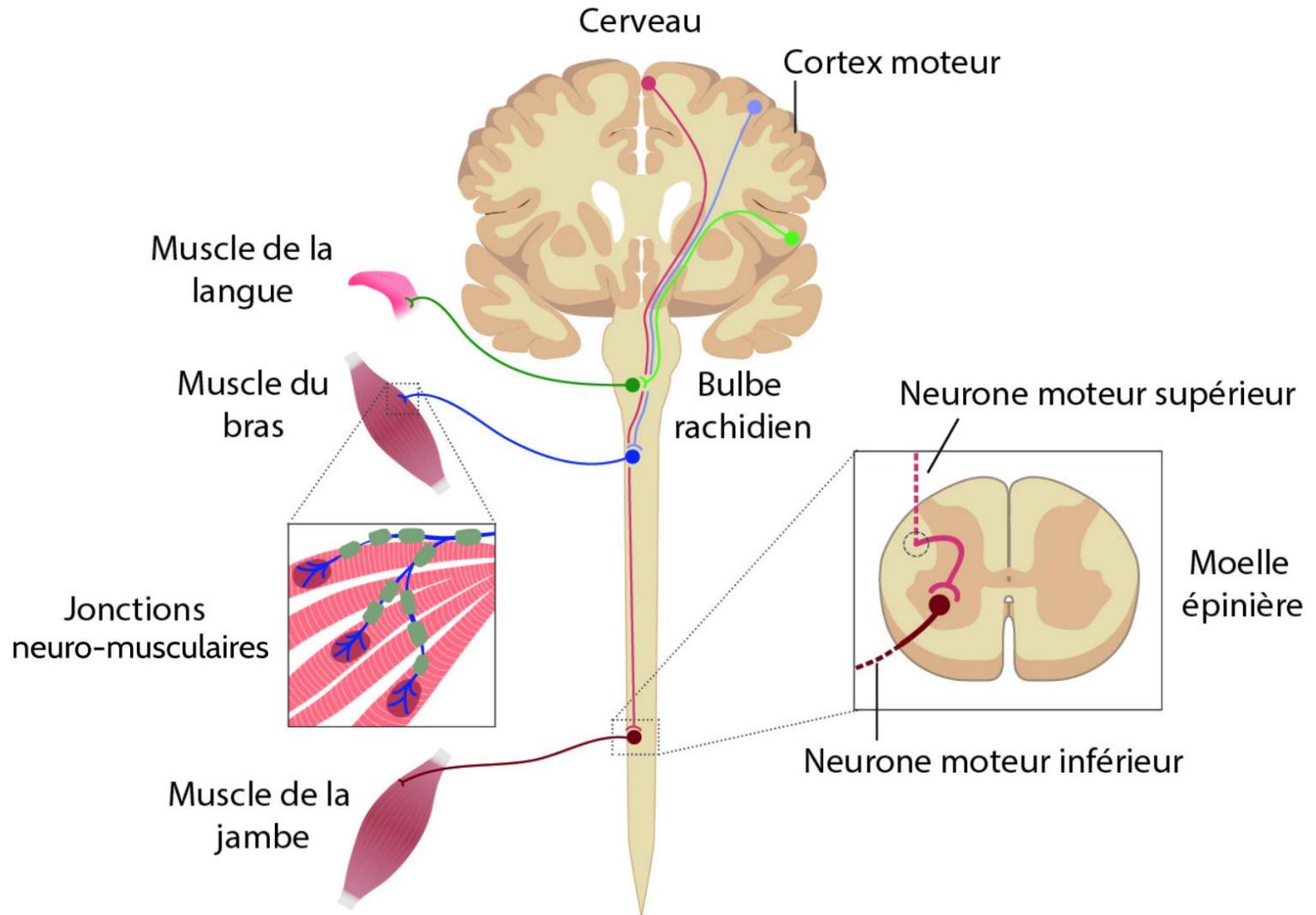
3 nouveaux
diagnostics

par jour, ce qui en fait
la maladie rare la moins rare.

1 200

décès par an.



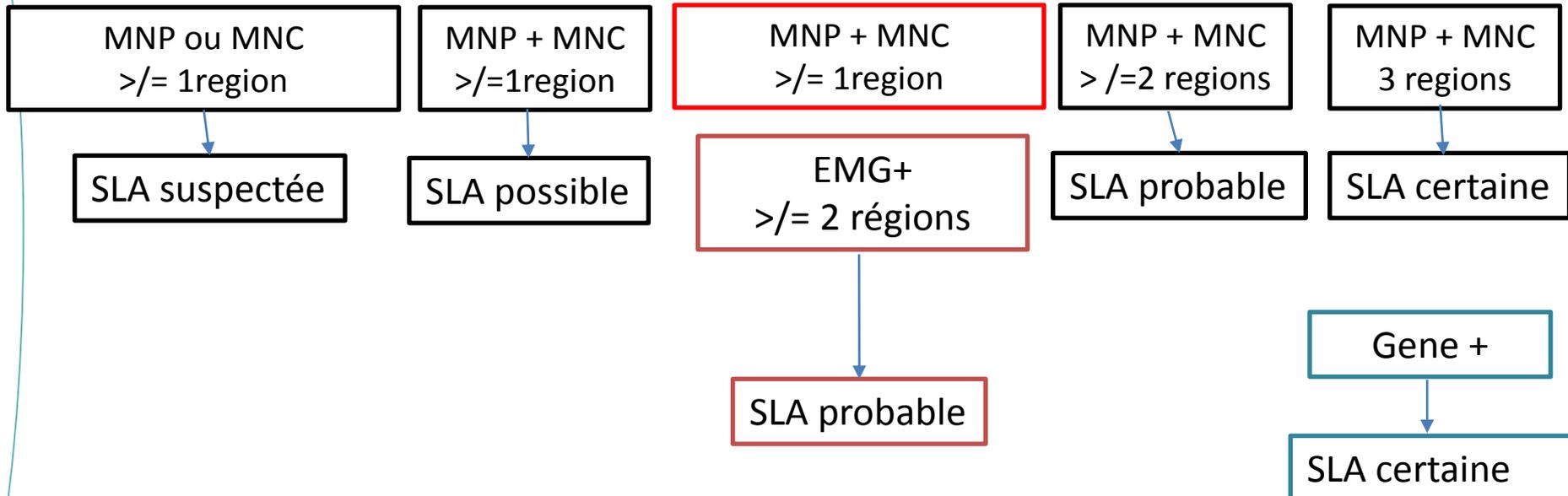




Journée d'Actualités Médicales 2018

Critères El Escorial révisés

SLA
Clinique, ENMG, écarter les diagnostic différentiels



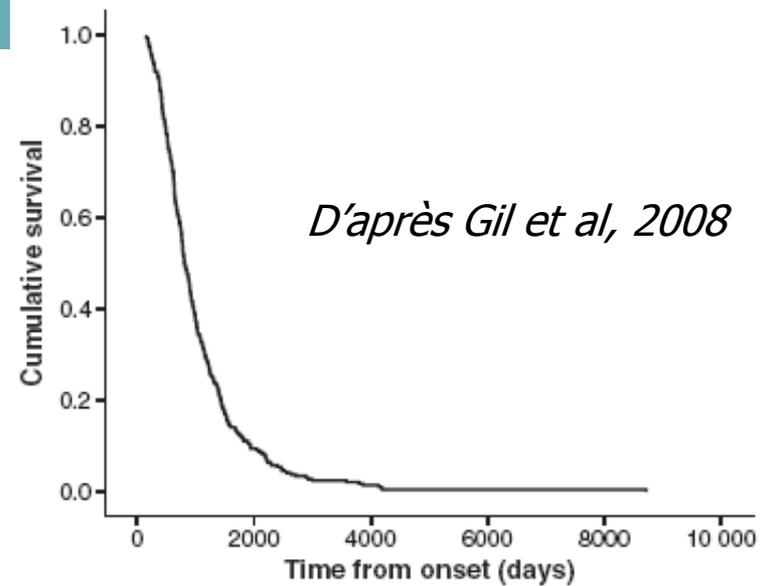
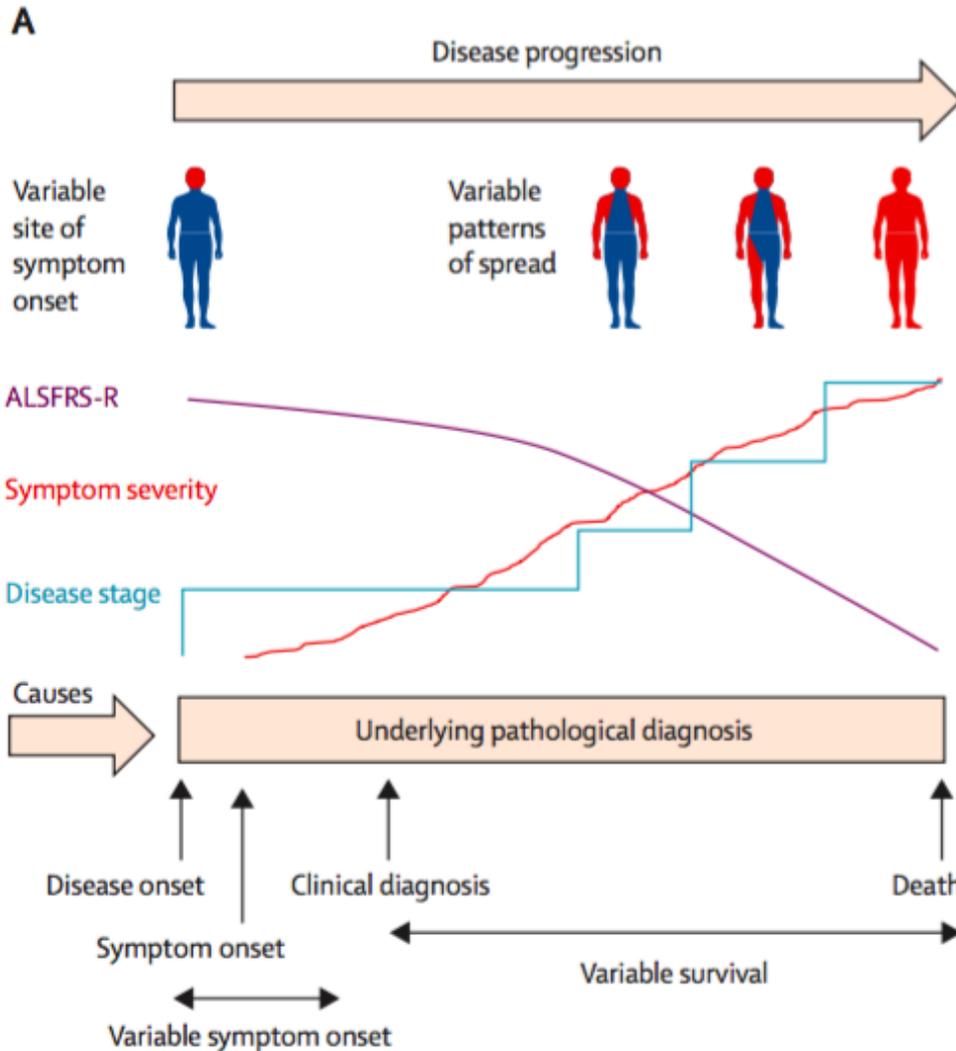
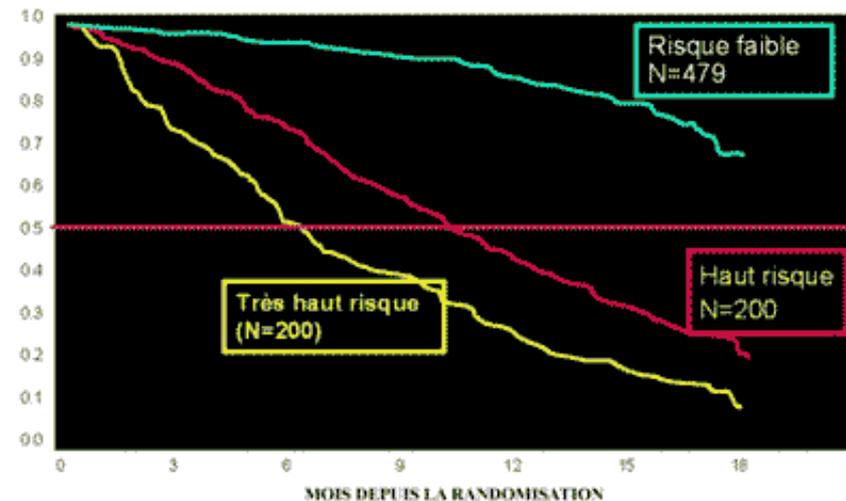
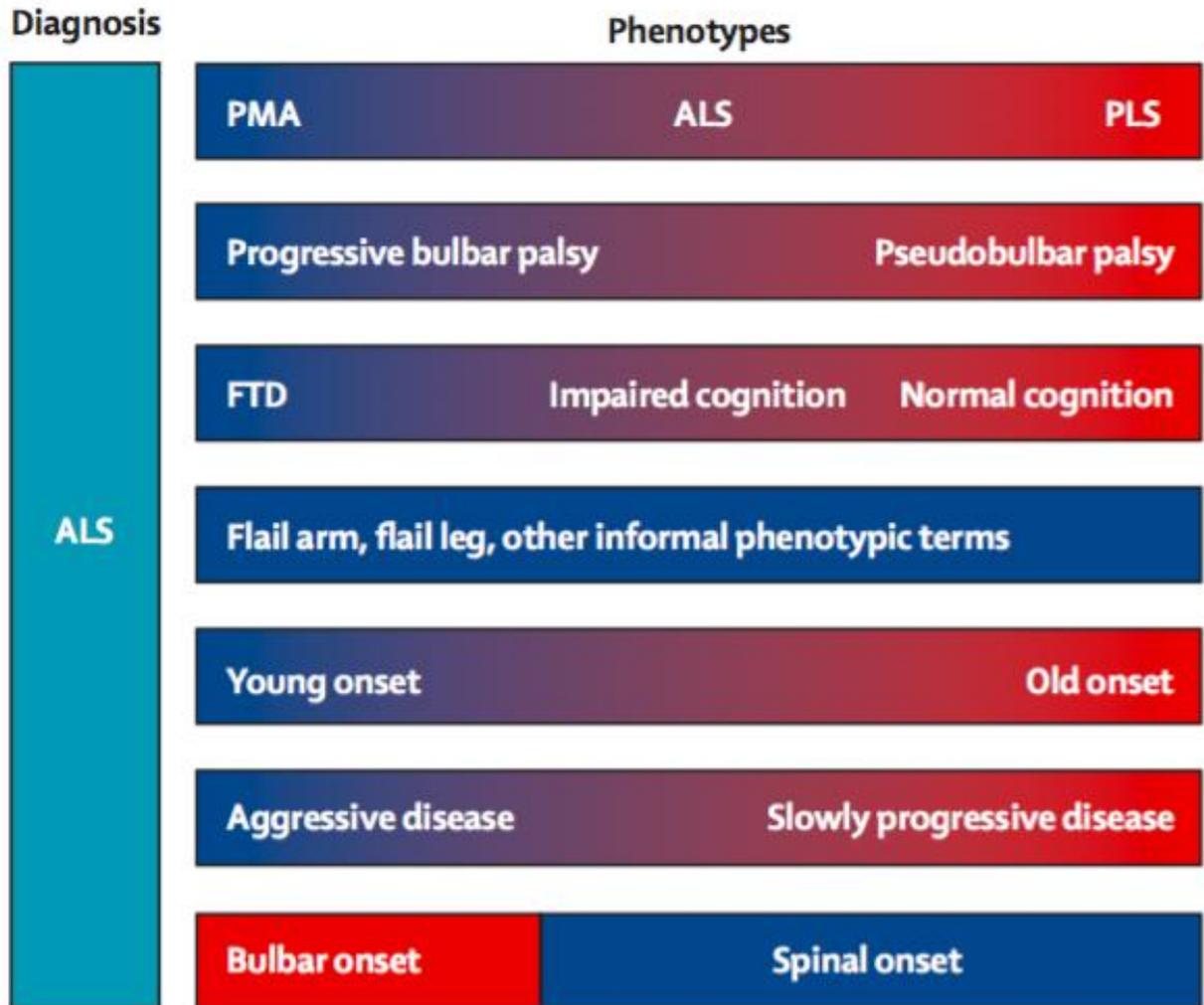


Figure 1 Kaplan–Meier survival curve of the 302 ALS patients indicating a median survival rate from first symptoms of 807 days.





Hétérogénéité clinique

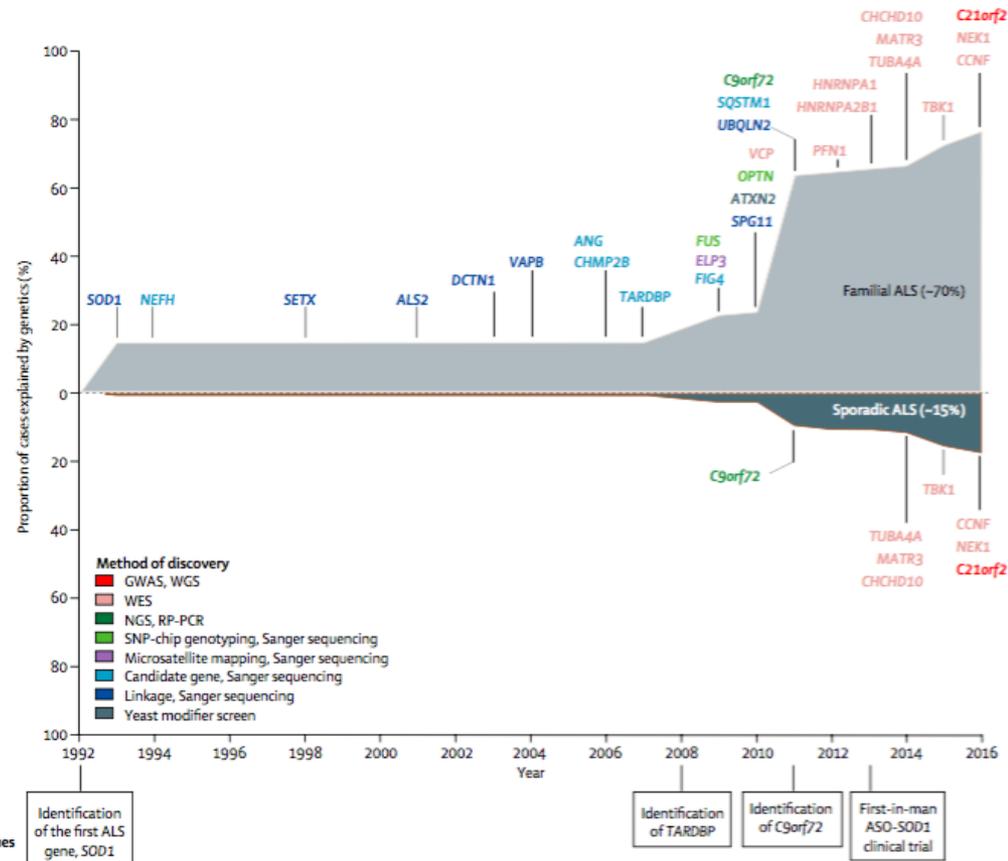


Maladie Multifactorielle ↔ Génétique

Environnement

S

Tabac
Sport de haut niveau
Pesticides
Métaux lourds
Cyanotoxine BMAA





Journée d'Actualités Médicales 2018

Transmission
Autosomique
dominante

<i>C9ORF72</i>	Uncharacterized protein C9orf72	50%
<i>SOD1</i>	Superoxide dismutase 1 (Cu-Zn)	
<i>FUS</i>	RNA-binding protein FUS	
<i>TARDBP</i>	TAR DNA-binding protein 43	
<i>VAPB</i>	Vesicle-associated membrane protein-associated protein B/C	
<i>ANG</i>	Angiogenin	
<i>FIG4</i>	Polyphosphoinositide phosphatase	
<i>CHCHD10</i>	Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 10, mitochondrial	
<i>SETX</i>	Probable helicase senataxin	
<i>VCP</i>	Transitional endoplasmic reticulum ATPase	
<i>OPTN</i>	Optineurin	

Transmission
Autosomique
recessive

<i>SOD1</i> (mutation D90A)	Superoxide dismutase 1 (Cu-Zn)
<i>ALS2</i>	Alsin
<i>OPTN</i>	Optineurin
<i>SPG20</i>	Spartin

Transmission
dominante
liée à l'X

<i>UBQLN2</i>	Ubiquilin-2
---------------	-------------

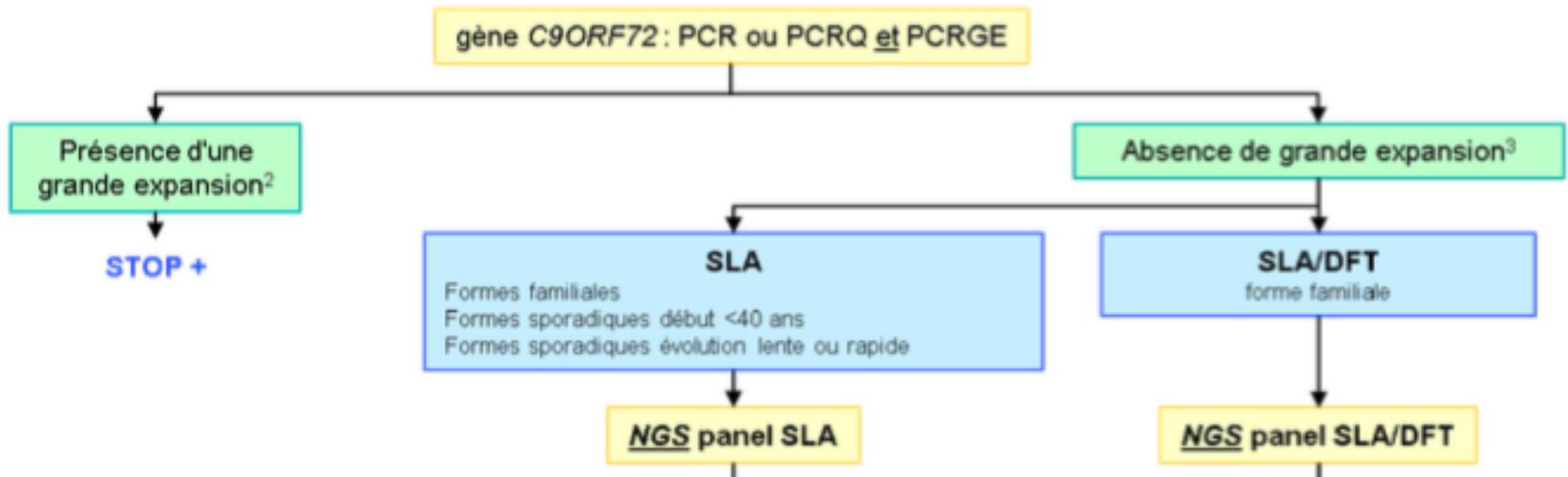


C9ORF72 :

Expansion GGGGCC>30

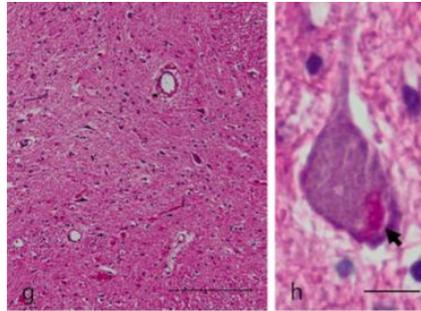
le plus fréquent

65 % des DFT/SLA , 40% des SLA, 25% des DFT



défauts de repliement des protéines mutées qui s'agrègent avec d'autres protéines dans les cellules

perturbation des fonctions de transport dans le neurone



Stress oxydatif : production de radicaux libres

excitotoxicité

Extension par mécanisme Prions-like?

Hypermétabolisme

Inflammation/activation microgliale

dysfonctionnement des mitochondries

Traitements

excitotoxicité

Riluzole cp ou buvable : 50 mg matin et soir

Stress oxydatif :
production
de radicaux
libres

Edavarone : antioxydant ATU

60 mg perf IV / 1h – 15 j de suite puis 15j d'arrêt
puis 10 j /mois

~400 euros la perfusion

Risque allergique, troubles de équilibre, céphalée

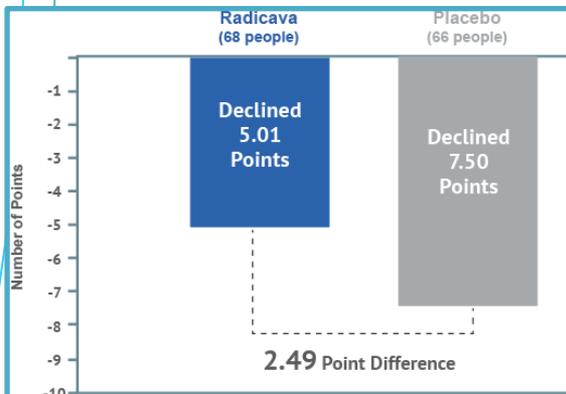
Pas d'effet sur la survie

Critères de prescription strictes :

durée de la maladie < 2 ans

fonction ventilatoire normale – CVF > 80%,

aucun item de l'échelle fonctionnelle ALSFRS-R < 2.





Evaluation pluridisciplinaire

PAPER

Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996–2000

B J Traynor, M Alexander, B Corr, E Frost, O Hardiman

J Neural Neurosurg Psychiatry 2003;74:1258–1261

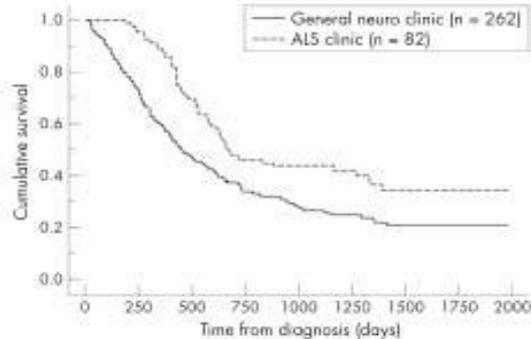


Figure 1 Survival of Irish ALS patients according to the clinic type attended, 1996–2000.

Différents intervenants :

Infirmière coordinatrice,
Neurologue, Pneumologue,
Médecins de soins palliatifs,
Médecin nutritionniste,
Kinésithérapeute,
Ergothérapeute,
Orthophoniste,
Assistant de service social,
Psychologue,
Diététicien,
aidants (famille, bénévoles),
prestataires de service.

Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS

J.P. Van den Berg, MD; S. Kalmijn, MD, PhD; E. Lindeman, MD, PhD; J.H. Veldink, MD, PhD;
M. de Visser, MD, PhD; M.M. Van der Graaff, MD; J.H.J. Wokke, MD, PhD;
and L.H. Van den Berg, MD, PhD



Les symptômes

1. Déficiences

- dénutrition
- insuffisance respiratoire/encombrement

3. Atteinte de la voie cortico-spinale

- Spasticité
- Labilité émotionnelle

2. Symptômes généraux

- Anxiété et Dépression
- Douleurs
- Constipation
- Troubles trophiques
- Bavage

4. Atteinte de la corne antérieure

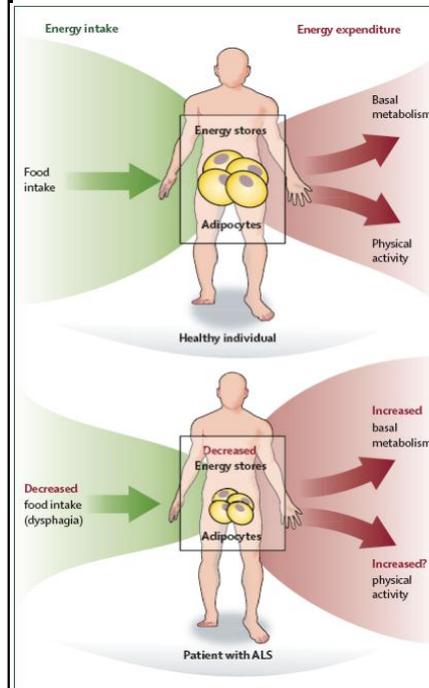
- Crampes
- Fasciculations

5. Les troubles cognitifs

1- Prise en charge nutritionnelle :

Diminution des ingestas

- Fatigabilité** / perte d'autonomie des membres supérieurs
- Troubles de la **déglutition** et de la **mastication**
- Troubles **salivaires**
- Troubles digestifs
- Anorexie**
- Modification du goût, dégoûts alimentaires.



Augmentation des besoins :

Hypermétabolisme
pour environ 50% des patients (DER +10%)



Evaluation

- **% perte de poids / poids de forme > IMC.**
- **Composition corporelle :**
mesures anthropométriques
(Pli cutané tricipital/périmètre brachial)
impedancemétrie
pas en routine
- **Dépense énergétique de repos :**
- Albumine : souvent normale. Diminution trop tardive





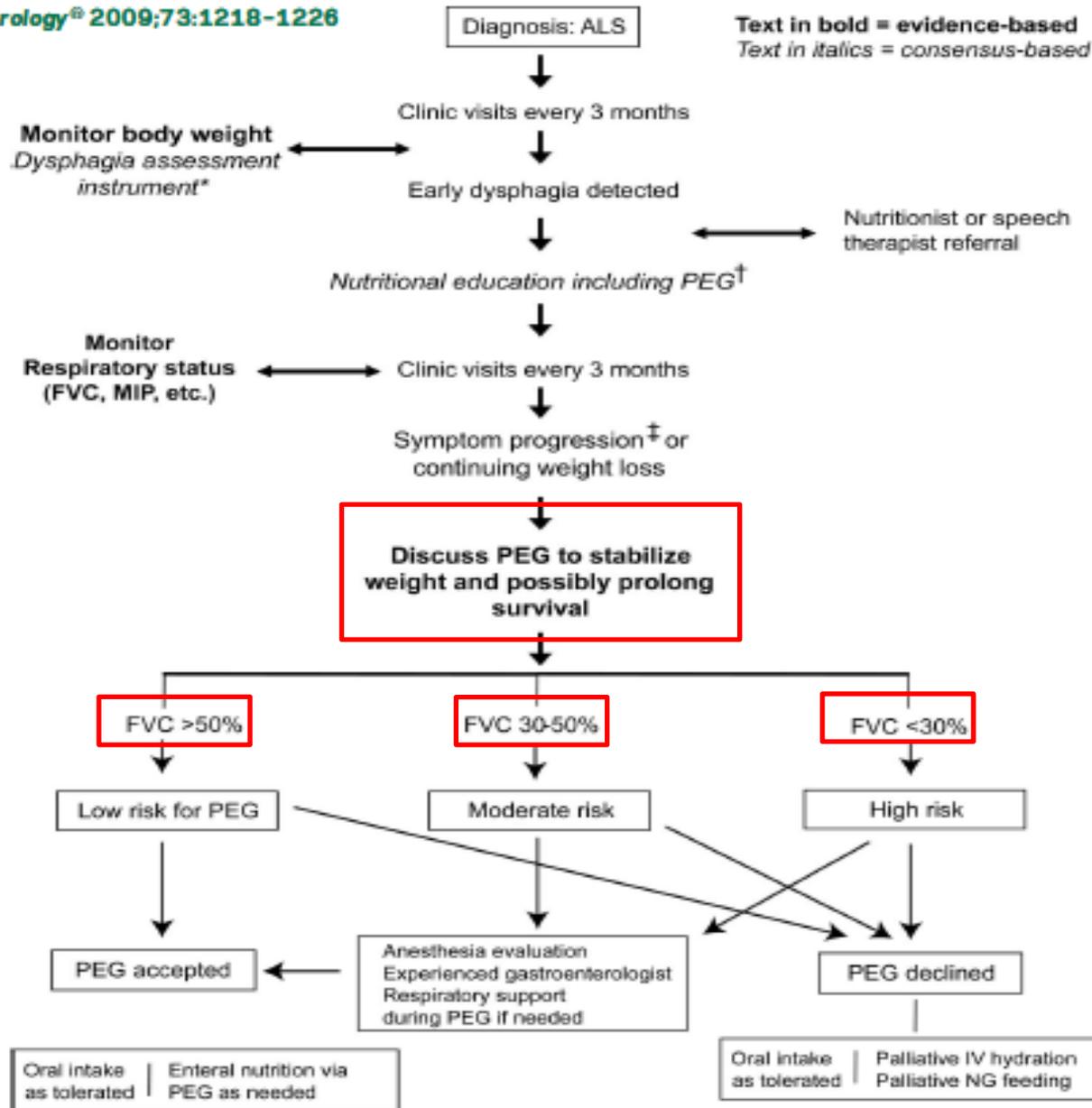
Prise en charge

- **En l'absence de risque nutritionnel :**
conseils de prévention , Eviter restrictions et carences
- **En cas de risque de dénutrition :**
 - enrichissement et de fractionnement
 - Adaptation des textures : Conseils et recettes
 - Prescription d'une complémentation orale avec éducation
- **Information précoce sur la gastrostomie**
=moyen d'amélioration de la qualité de vie.
- **Proposition gastrostomie**



Journée d'Actualités Médicales 2018

Neurology® 2009;73:1218-1226





2-Prise en charge respiratoire

Causes of death	Total, <i>N</i> (%)	Medical facility (189), <i>n</i> (%)	Outside a medical facility (113), <i>n</i> (%)	<i>P</i> *
Terminal respiratory insufficiency	176 (58.0)	122 (65.0)	54 (48.0)	0.004
Pneumonia (infectious or aspiration)	42 (14.0)	32 (17.0)	10 (9.0)	0.049
Asphyxia/foreign body	9 (3.0)	4 (2.1)	5 (4.4)	0.302
Pulmonary embolism	6 (2.0)	6 (3.2)	0 (0.0)	0.087
Dysrhythmias	6 (2.0)	2 (1.1)	4 (3.5)	0.201
Head trauma	5 (1.7)	4 (2.1)	1 (0.9)	0.654
Suicide	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (3.5)	0.019
Septic shock	3 (1.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0.295
Cachexia	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.7)	0.052
Myocardial infarction	2 (0.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	0.530
Acute pulmonary oedema	2 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.9)	0.985
Sudden death	2 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.9)	0.985
Acute renal insufficiency	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0.843
Haematemesis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0.860
Bronchospasm	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0.860
Undetermined	39 (13.0)	11 (6.0)	28 (25.0)	<0.001

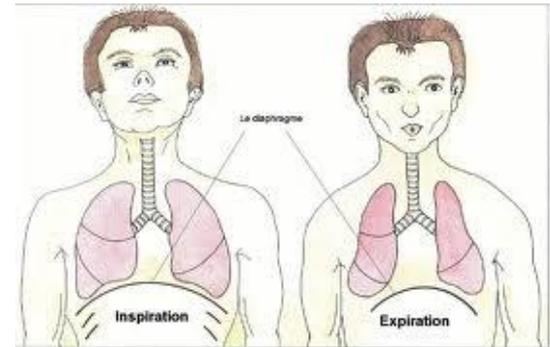


Evaluation

- **insuffisance** ventilatoire d'évolution progressive de type **restrictive**
- Atteinte possible de la commande centrale
- Troubles posturaux et aggravation des troubles respiratoires
- atteinte des muscles pharyngo-laryngés entrave la déglutition et aggrave la situation

En Sommeil paradoxal chez le sujet sain

- **Diminution du tonus musculaire** de tous les muscles striés **sauf le diaphragme** (et les muscles extra-oculaires)
- **Diminution de la compliance** de la cage thoracique mais surtout augmentation de la résistance des VAS
- **Augmentation de la contraction diaphragmatique** et de la fréquence respiratoire



En cas d'insuffisance diaphragmatique => Troubles nocturnes



signes d'atteinte diaphragmatique

- Sommeil :**
- fragmenté, éveils nombreux asphyxique
 - Apnées ou hypopnées, cauchemards
 - Sueurs nocturnes

Somnolence diurne

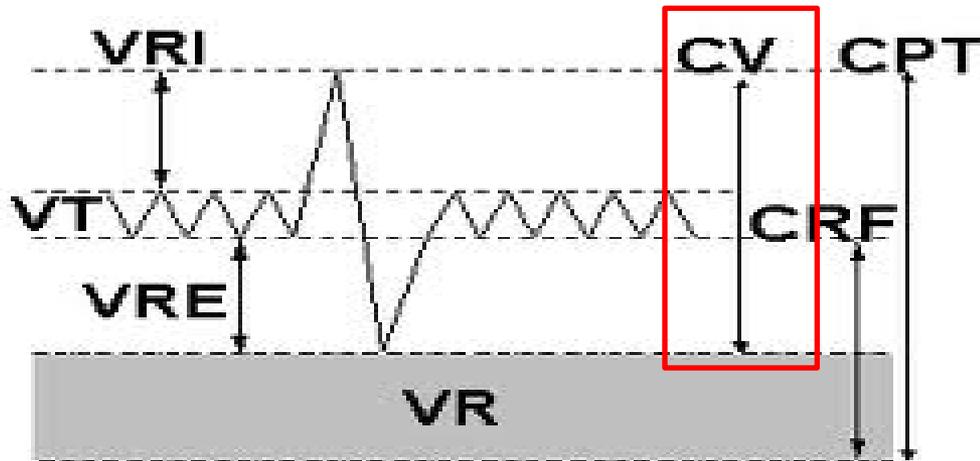
Dyspnée effort/repos/orthopnée

Céphalées matinales (hypercapnie)



Observation de la mécanique ventilatoire

- **Respiration paradoxale**
- **Tirage** sus claviculaire
- **Faire tousser**
- **Encombrement**
bronchique et ses complications
=> Auscultation régulière
- **Dépister les thromboses**



SPIROMETRIE

Capacité vitale ($VC + VRI + VRE$) ; vitesse de décroissance est de 3.5 % à 4 % par mois

Sensibilité médiocre

Atteinte diaphragmatique :

↘ **de CV en position couchée / assise**



MESURE de la force des muscles INSPIRATEURS

- Mesure de la pression inspiratoire max : **P_Imax**
- Pression inspiratoire nasale : sniff test **SNIP**



MESURE de la force des muscles EXPIRATEURS

- **PE max**
- Débit expiratoire de pointe **DEP à la toux**
- **Peak flow à la toux**



GAZOMETRIE

hypoxémie \searrow PaO₂ par hypoventilation alvéolaire

hypercapnie \nearrow PaCO₂ tardivement.

L'EXPLORATION DU SOMMEIL :

○ Polysomnographie

Fragmentation du sommeil

\searrow SLP \searrow S Paradoxal

Recherche d'apnées, d'hypopnées

○ Oxymétrie nocturne

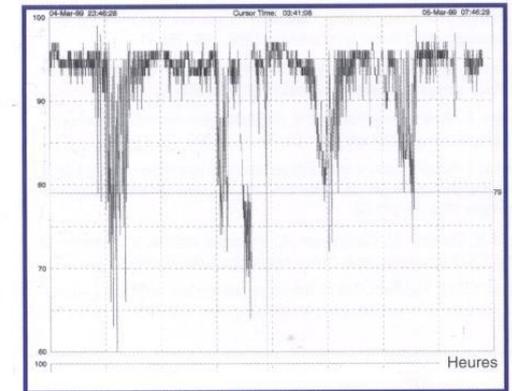


Figure 4- Oxymétrie nocturne chez un patient présentant une restriction et une hypercapnie diurne: désaturations prolongées liées à une hypoventilation en sommeil paradoxal.



Prise en charge

Permet :

- de **soulager** les symptômes d'inconfort
- d'**améliorer** la qualité de **sommeil**
- de **mettre au repos** les muscles respiratoires
- de **lutter contre l'encombrement** bronchique
- de **corriger l'hypercapnie**
- d'**améliorer l'hypoxémie**
- de **supprimer les arrêts ventilatoires** nocturnes

Noninvasive ventilation in ALS

Indications and effect on quality of life

Bourke et al,

NEUROLOGY 2003;61:171-177

Ventilation et survie

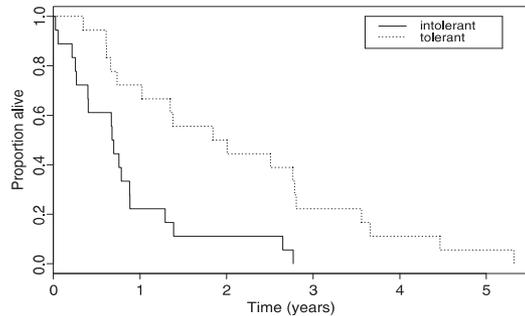
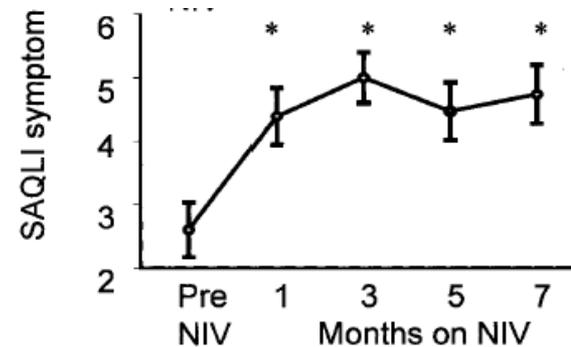
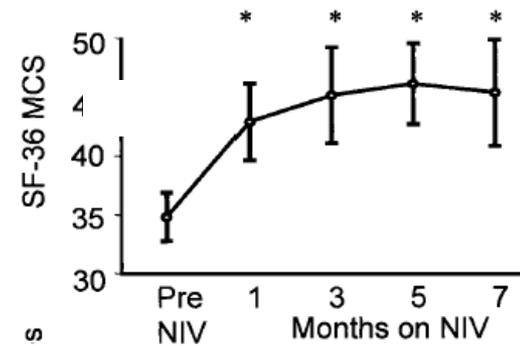
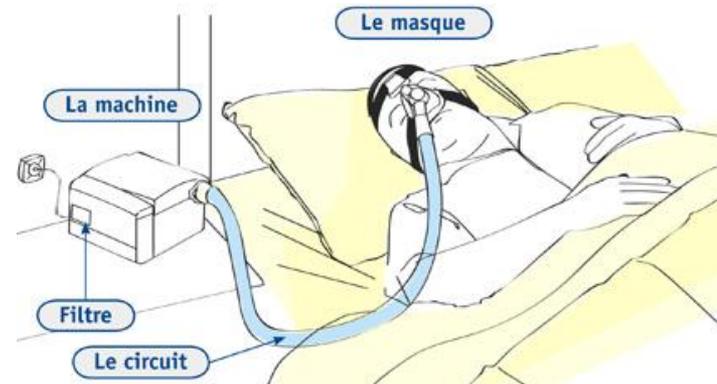
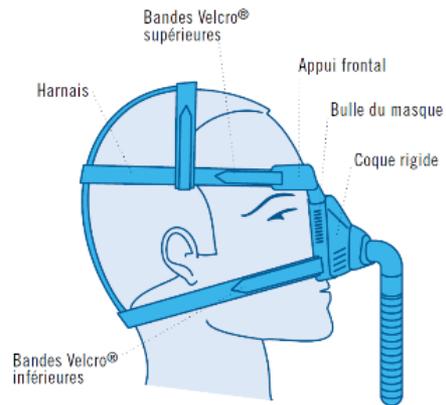


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves comparing NIPPV tolerant and intolerant groups ($p=0.001$).

K.L. Gruis et al. / Journal of the Neurological Sciences 247 (2006)





- La nuit puis selon les besoins
- Atteinte bulbaire n'est pas une CI

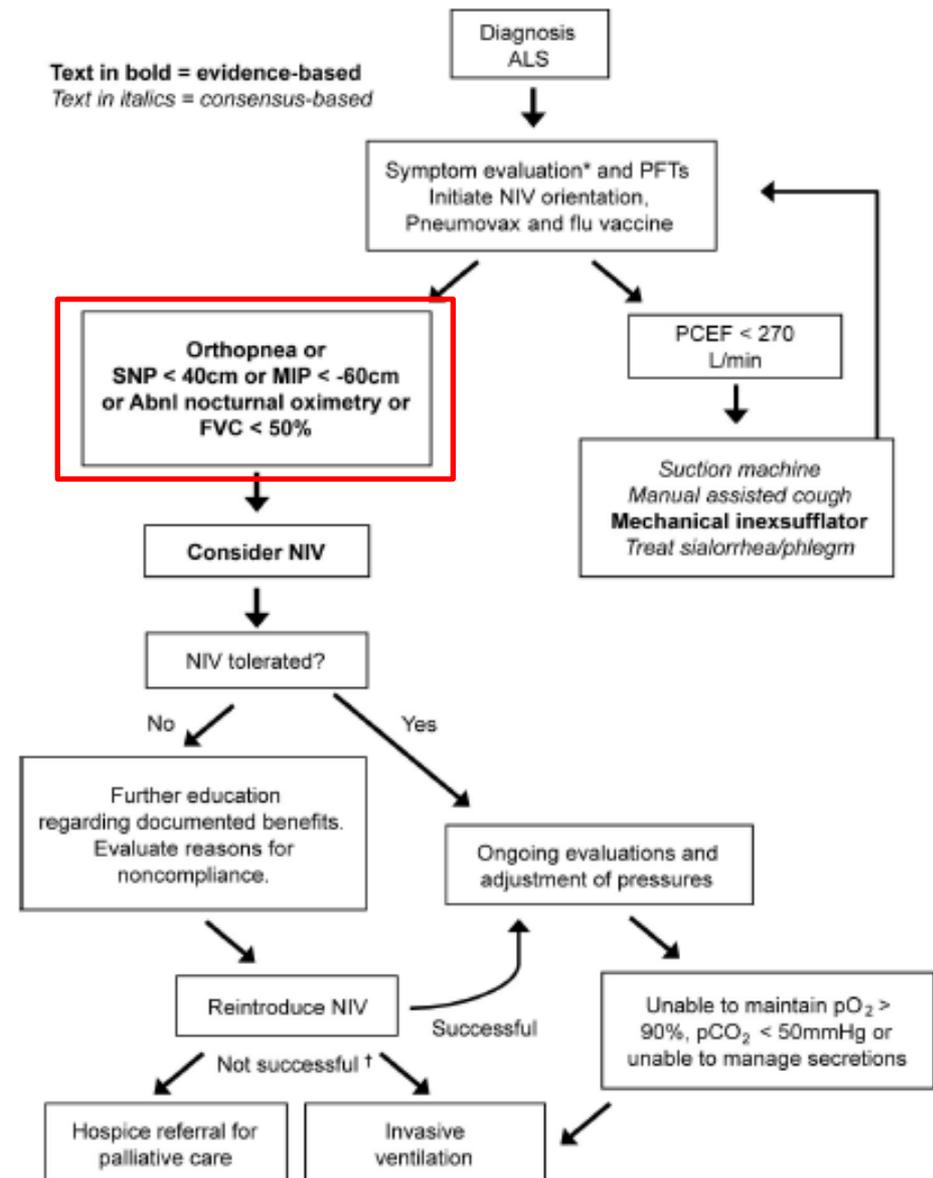


Journée d'Actualités Médicales 2018

Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review)

Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology

Neurology® 2009;73:1218-1226





Mais :

- A terme dépendance 24 h / 24 h
- Tolérance du masque parfois médiocre
- Risques de ballonnement
- Nécessité d'une aide pour mise en place du dispositif
- Problèmes d'interruption de celle-ci si le patient le souhaite.

La trachéotomie?

0. &(' * - " 1.)12 3&)\$H& 4 & 5)\$1 4 & 2 31)(15- \$*
+)" (' +. * +" (1. \$ 6

Héritier Barras et al 2013

« avantages »

Augmente la survie

Permet l'aspiration des sécrétions

Permet une ventilation plus efficace

Améliore les symptômes de détresse respiratoire en cas d'échec de VNI

Evite les complications cutanées liées à l'interface facial

« inconvénients »

Génère plus de sécrétions

Augmente le risque infectieux

Risque de trachéomalacie, de fistule oesotracheale, de sténose trachéale

Coût très important

Charge pour l'entourage+++

Problèmes éthique en cas de volonté d'arrêt



La VNI

La ventilation invasive

patient plus à même de se voir proposer une ventilation invasive?

- jeune
- évolution lente
- moyens** financiers
- qualité de l'entourage familial
- motivation du patient et de l'entourage après information éclairée** au sujet des avantages et inconvénients et sur les conséquences du geste (évolution de la maladie)
- absence de troubles cognitifs du patient

Young et al, 1994; Lyall et al, 2006

et al JNNP 2010

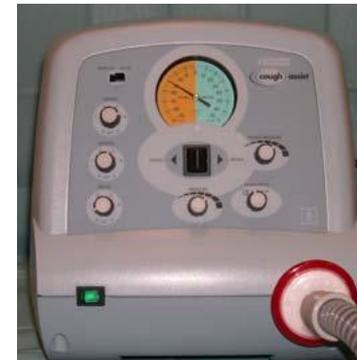
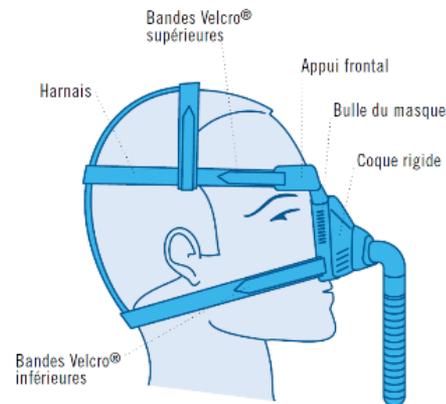
Kaub-Wittemer J Pain Symptom Manage 2003

Problématique de l'encombrement bronchique

DEP à la toux < 270 l/mn => risque d'encombrement

Indication à une **kinésithérapie respiratoire préventive avec aide instrumentale**

Augmenter les volumes d'air inspiré → d'ou augmentation du débit expiratoire et de la vidange trachéale





Les symptômes

1. Déficiences

- dénutrition
- insuffisance respiratoire/encombrement

3. Atteinte de la voie cortico-spinale

- Spasticité
- Labilité émotionnelle

2. Symptômes généraux

- Anxiété et Dépression
- Douleurs
- Constipation
- Troubles trophiques
- Bavage

4. Atteinte de la corne antérieure

- Crampes
- Fasciculations

5. Les troubles cognitifs

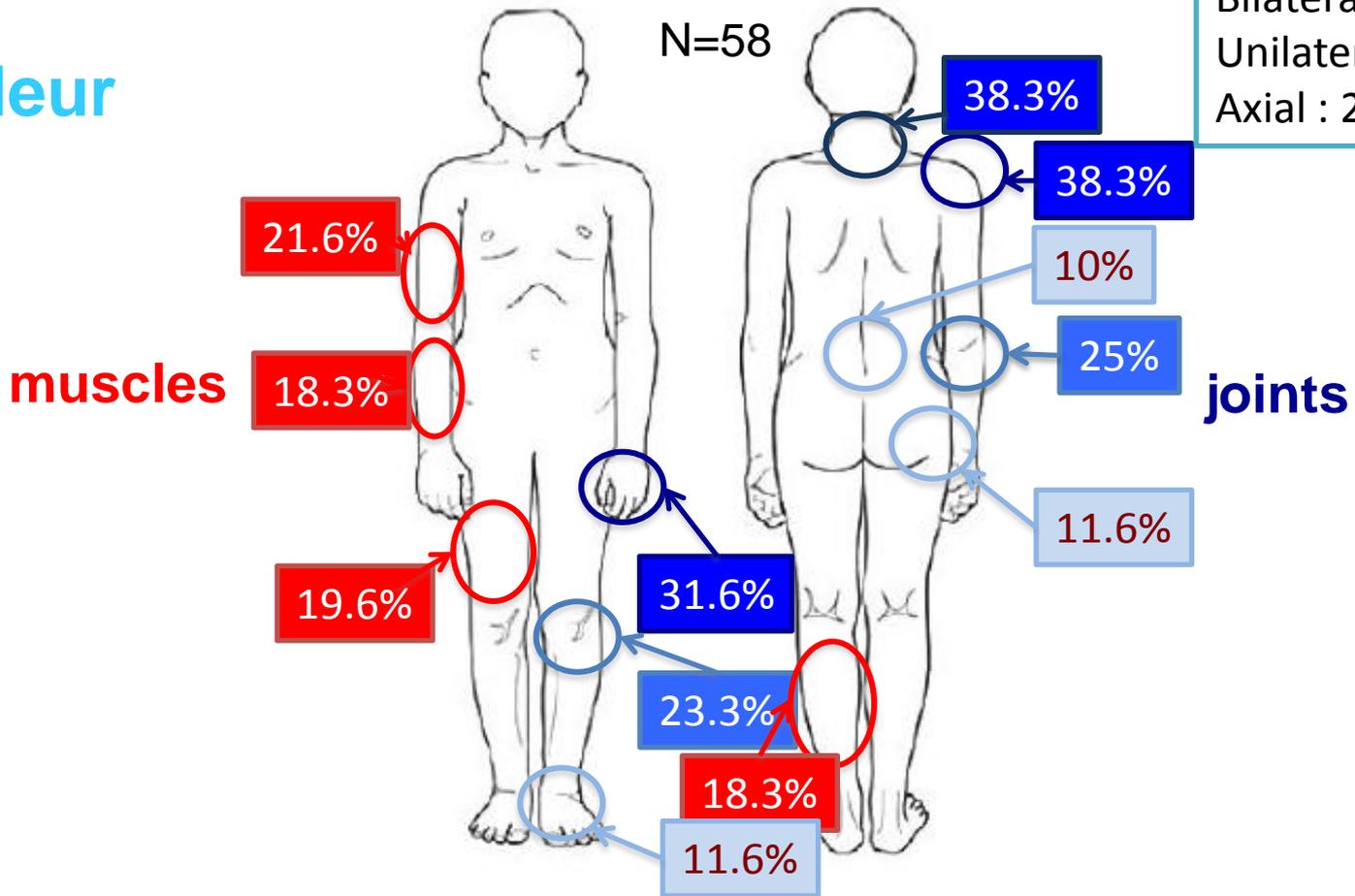


Table 4. Treatments used for ALS

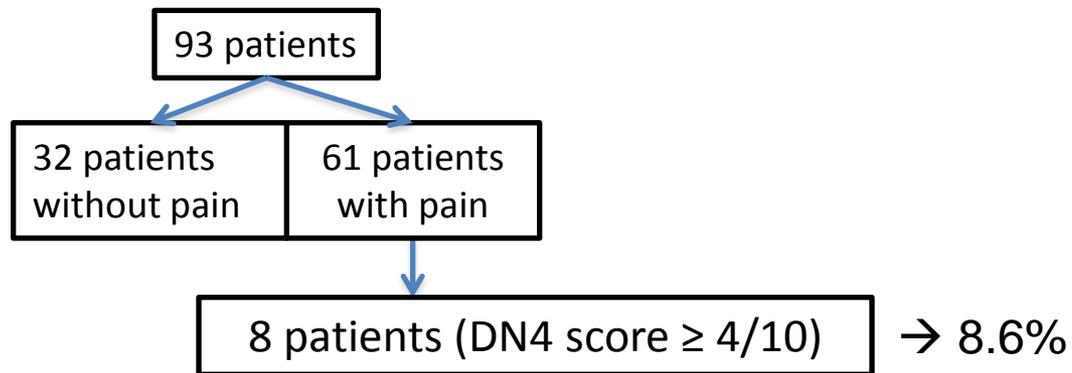
Treatment	Administration	Indication
Amitriptyline	12.5-125 mg qhs	Anxiety
SSRI antidepressants	20-100 mg qd	
Mirtazapine	15-30 mg qhs	
Buspirone	10 mg tid	
Diazepam	2-10 mg tid	
Lorazepam	0.5-2 mg tid	
Mirtazapine	15-30 mg qhs	
SSRI antidepressants	10-100 mg qd	
Mirtazapine	15-30 mg qhs	Depression
SSRI antidepressants	20-100 mg qd	
Tricyclic antidepressants	12.5-150 mg qhs	
Venlafaxine	37.5-75 mg qd	
Amantadine	100 mg qAM, qnoon	Fatigue
Bupropion SR	150-450 mg qd	
Fluoxetine	20-80 mg qd	
Pemoline	18.75-93.75 mg qd	
Pyridostigmine	60 mg tid	
Venlafaxine	75-225 mg qd	

**Anxiété,
dépression**

Douleur



neuropathic characteristics?



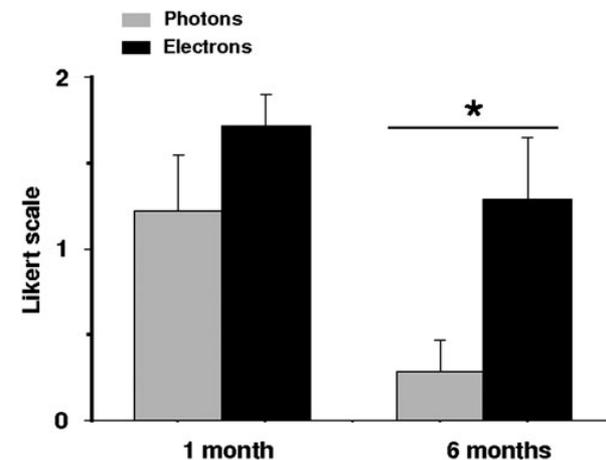
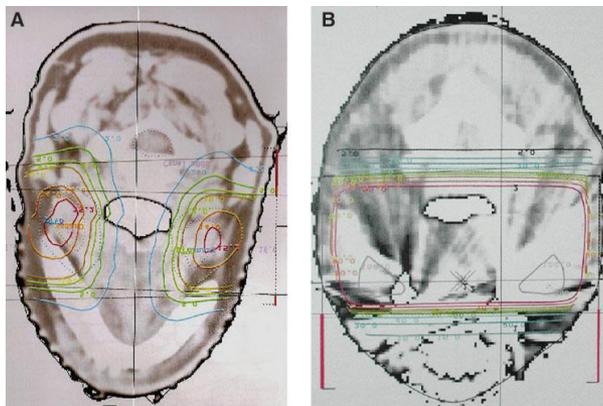
	Burning	Electrick shock	Tingling	Pins and needles	Numbness	Painful cold	Itching	Touch hypoesthesia	Allodynia
1	X	X	X	X	X		X		
2	X	X	X	X	X		X		
3	X		X	X	X				
4	X	X		X	X				
5	X	X	X		X				
6	X	X			X				X
7		X	X	X	X	X			X
8	X		X	X			X	X	

Bavage

Anticholinergiques

Atropine sulphate	0.4 mg q4-6h 1-2 ophthalmic drops SL q4-6h	Sialorrhoea
Diphenhydramine	25-50 mg tid	
Hyoscyamine sulfate	0.125-0.25 mg q4h	
Scopolamine transdermal patch	0.5 mg q72h	

Radiothérapie





Les symptômes

1. Déficiences

- dénutrition
- insuffisance respiratoire/encombrement

3. Atteinte de la voie cortico-spinale

- Spasticité
- Labilité émotionnelle
- Troubles urinaires centraux

2. Symptômes généraux

- Anxiété et Dépression
- Douleurs
- Constipation
- Troubles trophiques
- Bavage

4. Atteinte de la corne antérieure

- Crampes
- Fasciculations

5. Les troubles cognitifs



Journée d'Actualités Médicales 2018

- Labilité émotionnelle / rire-pleurer spasmodique

Fluvoxamine

Nuedexta[®], association de 2 substances

(dextrométhorphan 20 mg et quinidine 10mg)

- Spasticité : pas de spécificité

Baclofen	10-60 mg tid	Spasticity
Benzodiazepines	2-10 mg tid	
Dantrolene	25-100 mg tid	
Tizanidine	2-8 mg tid	

- Troubles urinaires centraux

Amitriptyline	12.5-75 mg qhs	Urinary urgency
Oxybutynin	2.5-5 mg bid 3.9 mg patch qd	
Tolterodine	1-2 mg bid	

Bid = twice daily; IU = international units; qAM = every morning qd = daily; qhs = every day qt bedtime; qid = four times daily; qnoon = every day at noon; qhx = every x hours; SL = sublingual; SR = slow release; SSRI = serotonin-specific reuptake inhibitor; tid = three times daily.

*shown to have a beneficial effect in ALS



Les symptômes

1. Déficiences

- dénutrition
- insuffisance respiratoire/encombrement

3. Atteinte de la voie cortico-spinale

- Spasticité
- Labilité émotionnelle
- Troubles urinaires centraux

2. Symptômes généraux

- Anxiété et Dépression
- Douleurs
- Constipation
- Troubles trophiques
- Bavage

4. Atteinte de la corne antérieure

- Crampes
- Fasciculations

5. Les troubles cognitifs



crampes

Sels de quinine	3 cp/j
diazépam	2-10 mg
phénytoïne	100-300 mg

Fasciculations...



Les symptômes

1. Déficiences

- dénutrition
- insuffisance respiratoire/encombrement

3. Atteinte de la voie cortico-spinale

- Spasticité
- Labilité émotionnelle

2. Symptômes généraux

- Anxiété et Dépression
- Douleurs
- Constipation
- Troubles trophiques
- Bavage

4. Atteinte de la corne antérieure

- Crampes
- Fasciculations

5. Les troubles cognitifs



Journée d'Actualités Médicales 2018

- Fin du XIX^{ème} siècle : SLA → « patients parfaitement conscients de leur condition, se souvenant avec détails de leur maladie et en somme, ayant des fonctions normales à l'exception de celle du mouvement » *Aran, 1850*
- Puis multiplication de description de cas s'associant à une **atteinte cognitive frontale**
- **1994** : le consensus de Lund et Manchester → caractérisation de la **démence associé à la SLA** dans le cadre des DFT.

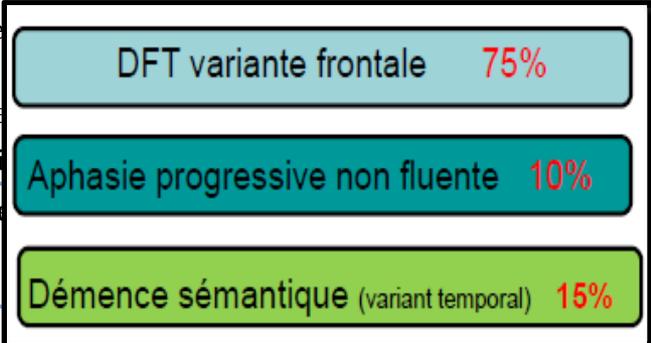


Journée d'Actualités Médicales 2018

Tableau 1. Classification des troubles cognitifs et du comportement dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) (d'après Strong et al)

SLA		révisés porale
SLA avec troubles		sts ais insuffisantes
SLA avec troubles		écifiques,
SLA-DFT		
SLA-DFT (variante frontale)	DFT variante frontale 75%	critères de Neary ou de Hodges pour la variante
SLA-APP (aphasie primaire)		critères de Neary pour l'APP
SLA-DS (démence sémantique)	Aphasie progressive non fluente 10%	critère 10 à 15% pour la DS
DFT et maladie du motoneurone		ue de DLFT avec des signes de dégénérescence insuffisants pour poser le diagnostic
SLA et autres démences	Démence sémantique (variant temporal) 15%	avec une maladie d'Alzheimer
		Patient SLA en association avec une démence vasculaire Patient SLA en association avec une démence mixte
Complexe SLA/Parkinson/démence dans les îles du Pacifique Ouest		SLA concomitante d'une démence et/ou d'un syndrome parkinsonien apparaissant dans des zones hyperendémiques du Pacifique Ouest

30 à 50% des patients : altération de la flexibilité mentale, troubles de la mémoire des travail, diminution du contrôle attentionnel





Journée d'Actualités Médicales 2018

- **Protéger**
- **Aider** l'entourage (soumis à plus de responsabilités ou de décisions)
- **Modifier l'environnement** de la personne
- **Mieux comprendre** certains comportements ou décisions du patient
- Permettre aux soignants de **prendre des décisions** / de faire appel à la **personne de confiance** lorsque le patient n'est pas à même de décider pour elle même

Echelle ECAS (échelle d'edinbourg) :

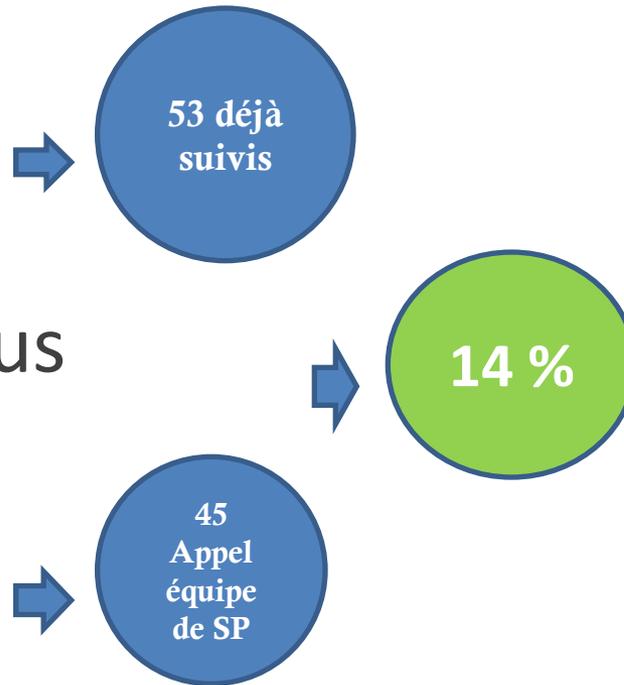
fonctions exécutives
mémoire,
Langage
capacités visuo-spatiales
cognition sociale
comportement

+ entretien avec l'aidant
ou le conjoint.



Sollicitation des soins palliatifs 2017

- 683 patients vus



-45 % équipe
SP du
Domicile

-30 % équipe
mobile intra
hospitalière

- 21% unité de
soins palliatif

- 4 % LISP

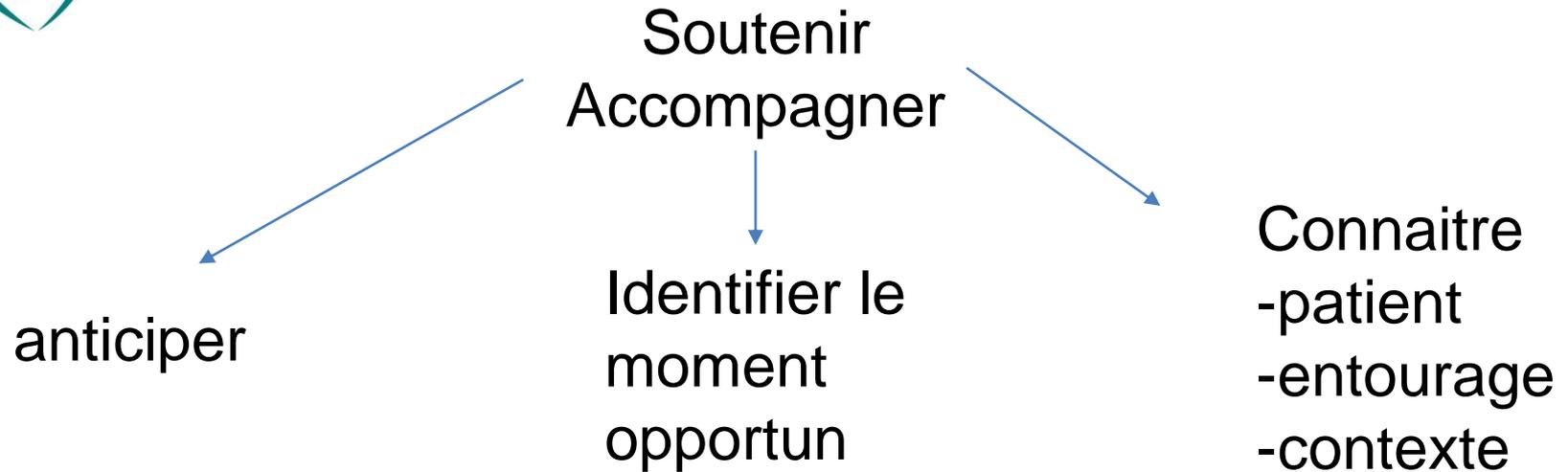


MOTIF des DEMANDES

- Symptômes pénibles : 13%
- **accompagnement, réorganisation domicile : 24%**
- **séjours de répit : 23 %**
- **élaboration autour des DA : 20 %**
- prise en charge de la fin de vie : 12%
- accompagnement dans le cadre de demande de suicide assisté 2%



Journée d'Actualités Médicales 2018



- Outils de communication variables selon les problématiques de terrain.

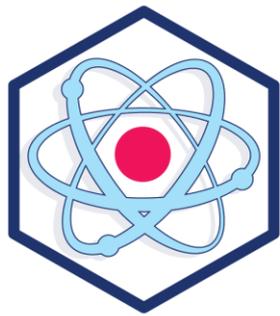


Rencontres
Téléphone
Courrier
Base de donnée
Dossier partagé avec des alertes
RCP Neuro/Pallia



Travail en cours SFAP/FILSLAN.....

Meilleure coordination et communication



FILSLAN

Filière de Santé Maladies Rares
Sclérose Latérale Amyotrophique
et Maladies du Neurone Moteur



- Développer un outil pour aider a détecter **le** moment
- Mise en place d'outils de communication : forme, et contenu
- Améliorer l'information des patients, des aidants et des soignants
- Créer de la cohérence et entretenir la confiance autour du patient
- Améliorer la prise en charge de l'urgence



Journée d'Actualités Médicales 2018

21 juin, journée mondiale de la SLA et des maladies du motoneurone

