

# Maladies du motoneurone: Sclérose latérale amyotrophique et Amyotrophies spinales progressives

Dr S.D.Bensemmane Medjaoui  
Service de Neurologie. EHS Ali Ait Idir ,Alger.  
Chef de Service: Pr S. Makri Mokrane

2020

## Inherited motoneurone diseases

Spastic Paraplegia

Upper motoneuron

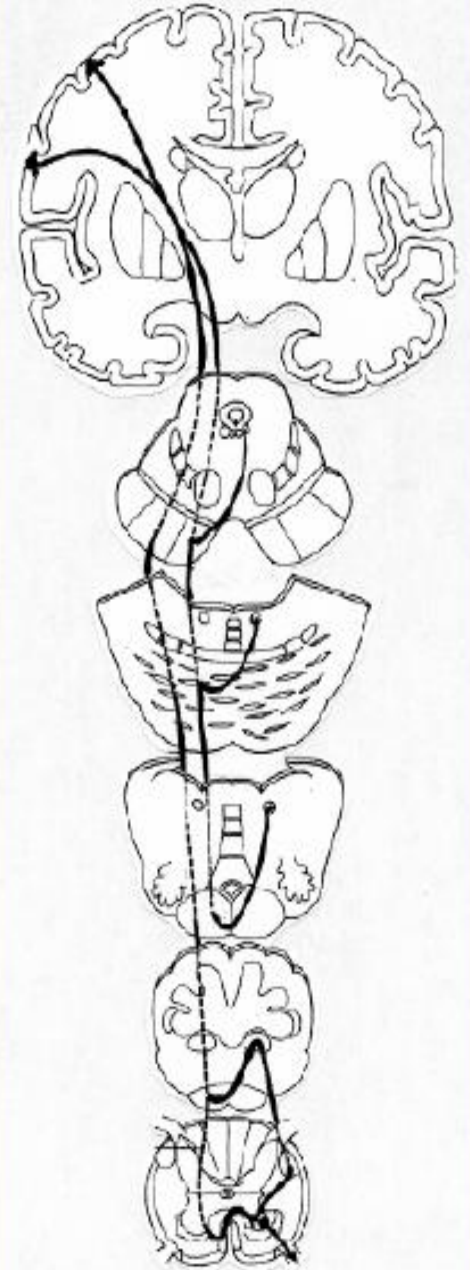


Amyotrophic lateral sclerosis

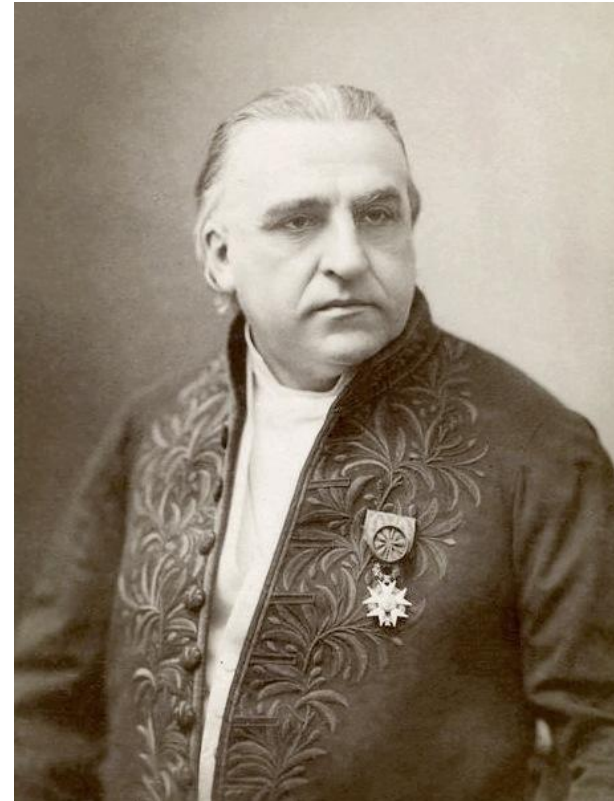


Spinal muscular atrophy

Lower motoneuron



# I. Sclérose latérale amyotrophique



**Jean Martin Charcot**

# Introduction- Généralités

- Décrite par Charcot en 1874, la sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neuro-dégénérative touchant les motoneurones du cortex cérébral, de la corne antérieure de la moelle épinière et du bulbe.
- Elle survient chez l'adulte le plus souvent entre 40 et 65 ans. (63 ans en moyenne)
- Elle touche un peu plus souvent l'homme que la femme.
- 5 à 10% des cas sont familiaux. Le premier gène identifié est celui de la SOD1 (chromosome 21) en 1993.

# Introduction- Généralités

- Elle entraîne des paralysies progressives (muscles striés +++)
- Elle touche aussi les muscles respiratoires à l'origine d'une insuffisance respiratoire restrictive responsable du décès, le plus souvent entre 24 et 36 mois.
- L'association à des troubles cognitifs et comportementaux, toucherait plus de la moitié des patients avec parfois des atteintes démentielles de type fronto-temporal.

# Étiopathogénie

- L'étiologie de cette maladie demeure inconnue.
- Des voies pathogéniques multiples ont été impliquées:
  - Anomalie de l'homéostasie protéique conduisant à la présence d'agrégats protéiques qui forment des inclusions dans les motoneurones (corps de Bunina).
  - L'inflammation.
  - Le stress oxydant.
  - Hypothèse virale: persistance d'un virus dans les MN=> mort cellulaire programmée
  - L'hyperexcitabilité par excès de glutamate=**excitotoxicité +++**

# Diagnostic

## A/ Diagnostic clinique:

- Association de signes cliniques d'atteinte du motoneurone central (ou supérieur) et périphérique (ou inférieur).
- **Progression** des signes dans la même région ou dans une région différente
- La maladie est caractérisée par son hétérogénéité phénotypique.



# Diagnostic

## 1/ Forme classique à début brachial:

- Age de début autour de 60ans
- Syndrome neurogène périphérique associant:
  - Déficit musculaire avec atrophie des membres supérieurs débutant à l'extrémité distale (main de singe) **souvent asymétrique**
  - Crampes
  - Fasciculations
- Syndrome pyramidal associant:
  - Réflexes tendineux vifs dans les territoires amyotrophiés
  - Parfois hypertonie spastique et démarche spastique
  - Signe de Babinski (inconstant)

# Diagnostic



**Figure 1:**« Main d'Aran Duchenne »

# Diagnostic

- Signes bulbaires et pseudo-bulbaires:
  - Fasciculations de la langue
  - Paralysie progressive de la langue, du voile, des muscles péribuccaux, du pharynx (troubles de la déglutition) et du larynx (voix nasonnée)
  - Dysarthrie, exagération des réflexes massétéris, nasopalpebraux et palmomentoniers
  - Rire et pleurs spasmodiques

# Diagnostic

Signes habituellement absents:

- ❖ Troubles de la sensibilité
- ❖ Syndrome cérébelleux
- ❖ Troubles sphinctériens
- ❖ Troubles dysautonomiques
- ❖ Troubles oculomoteurs

Critères diagnostiques:

- El Escorial révisés (1998)

# Diagnostic

## 2/ Autres formes de début:

- Forme pseudopolynévritique (Patrikios):
  - Début par l'extrémité distale d'un membre inférieur, puis le membre controlatéral, puis les membres supérieurs sans Sd pyramidal au début.
  - Des entorses répétées sont parfois révélatrices.
- Forme bulbaire pure (30%):

Début plus tardif (69ans) et médiane de survie plus courte. ( Dysphagie, dysarthrie puis perte de la déglutition, stase salivaire et encombrement trachéobronchique se compliquant de pneumopathies)
- Forme à début respiratoire (7%)

# Diagnostic

## 3/ Autres formes cliniques:

- SLA familiales: âge moyen plus précoce (46 ans)
- Formes du pacifique Ouest:
  - Île de Guam, Péninsule Kii et Nouvelle- Guinée occidentale.
  - Fréquence plus élevée de SLA
  - Association syndrome parkinsonien et démence fronto-temporale au syndrome SLA

# Diagnostic

## B/ Diagnostic paraclinique:

### 1/EMG

- Indispensable pour le diagnostic positif et pour exclure les diagnostics différentiels.
- Conditions pour retenir le diagnostic:
  - Dénervation diffuse (touchant également des territoires indemnes)
  - Normalité des vitesses de conduction motrices et sensitives
  - Absence de bloc de conduction

2/ Autres examens utiles pour le diagnostic différentiel: IRM cérébrale et médullaire, étude du LCR, Potentiels évoqués.

# Diagnostic

C/ **Diagnostics différentiels:** Certains syndromes peuvent mimer la SLA:

- Les neuropathies : les neuropathies motrices telles que la neuropathie motrice multifocale.
- Les lésions médullaires: compressions (myélopathie cervicarthrosique), tumeurs, syringomyélie et lésions post-radicales .
- Les endocrinopathies: le diabète, l'hyperthyroïdie et l'hyperparathyroïdie .



# Diagnostic

- Les dysglobulinémies malignes et autres hémopathies malignes.
- Les cancers solides et les syndromes paranéoplasiques .
- Les maladies inflammatoires systémiques: la maladie de Gougerot+++
- Autres maladies du motoneurone: ASP, poliomyélite AA, maladie de Kennedy (atteinte spinobulbaire lente, récessive liée à l'X).

# Prise en charge de la SLA

## 1/ Traitement étiologique (neuroprotecteur)

- Le Riluzole (Rilutek\*) est le seul traitement qui ait prouvé son efficacité pour ralentir l'évolution de la SLA.
- Il est indiqué au stade de début.
- Il prolonge la survie et retarde le recours à la ventilation assistée.

# Prise en charge de la SLA

## 2/ Traitements symptomatiques:

- Pour la spasticité: Baclofène
- Pour les douleurs: analgésique, morphiniques non contre-indiqués
- Hypersalivation: aspiration, amitriptyline
- Dysphagie: sonde gastrique, gastrostomie
- Héparine de BPM: prévention de l'embolie pulmonaire chez les tétraplégiques
- Insuffisance respiratoire: ventilation non invasive au masque, assistance ventilatoire, trachéotomie...

# Prise en charge de la SLA

## 3/ Prise en charge globale:

- Kinésithérapie, aides techniques: orthèses, cannes, déambulateur, fauteuil roulant
- Orthophonie: rééducation à la parole et à la déglutition
- Surveillance nutritionnelle
- Psychothérapie

## II. Amyotrophies Spinales Progressives ou SMA (Spinal Muscular Atrophy)

# Introduction

- Affections héréditaires dues à une dégénérescence des neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle épinière et/ou du tronc cérébral.
- Grâce aux avancées de la génétique, plusieurs formes cliniques et génétiques ont été identifiées
- Leur classification est basée sur 3 critères:
  - La distribution de la paralysie
  - Le mode de transmission: AD, AR ou liée à l'X
  - L'âge de début: anté/périnatale, enfance, adolescence ou âge adulte

# 1/ ASP proximales

- La plupart sont dues à une anomalie du gène SMN1 au niveau du chromosome 5 (délétion homozygote de l'exon 7)
- Elles sont autosomiques récessives, et subdivisées en 2 groupes:
  1. Les amyotrophies spinales infantiles (ASI)
  2. L'amyotrophie spinale adulte (ASA)

# 1/ ASP proximales

1. Les amyotrophies spinales infantiles (ASI):  
Il en existe 3 types selon l'âge de début:
  - Type I = Forme sévère ou Maladie de Werdnig-Hoffmann
  - Type II = Forme intermédiaire (de Dubowitz)
  - Type III = Forme légère ou Syndrome de Kugelberg Welander ( Forme juvénile)



# 1/ ASP proximales

## Type I = Maladie de Werdnig-Hoffmann

- Forme aiguë du nourrisson, la plus sévère
- Début avant 6 mois
- Hypotonie et faiblesse musculaire proximale et axiale
- Maintien de la tête et de la station assise impossibles
- Atteinte des muscles intercostaux
- Signes bulbaires: difficultés succion et déglutition, fasciculations de la langue
- Développement intellectuel normal
- Evoluant vers l'aggravation rapide: infections respiratoires récurrentes et décès avant l'âge de 2 ans

# 1/ ASP proximales

## Type II = Forme intermédiaire ( de Dubowitz)

- Début: < 18 mois
- Vers 2 ans: amyotrophie, faiblesse musculaire des membres inférieurs surtout proximale
- La station debout et la marche ne sont jamais acquises.
- On peut observer une amyotrophie et des fasciculations de la langue.
- Évolution variable, durée de vie > l'âge de 2ans.

# 1/ ASP proximales

## Type III = Syndrome de Kugelberg Welander

- Début: > 18 mois (2 – 17 ans)
- Retard à la marche, difficultés à se relever de l'accroupissement.
- Clinique: similaire aux dystrophies musculaires:
  - Atrophie et déficit musculaire proximal et symétrique puis extension aux muscles du tronc et aux muscles distaux.
  - Hypertrophie de mollets, signe de Gowers, hypotonie, pieds plats en éversion.
  - Evolution peu sévère, muscles intercostaux respectés, marche longtemps conservée, décès à l'âge adulte.

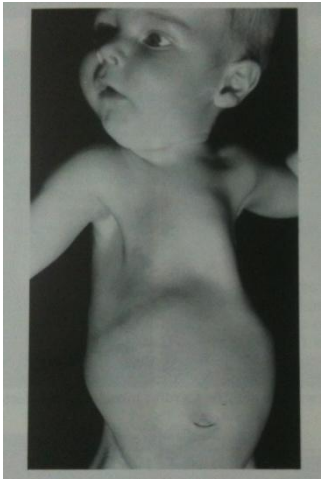
# 1/ ASP proximales

**Tableau 1:** Amyotrophies spinales infantiles : Classification clinique

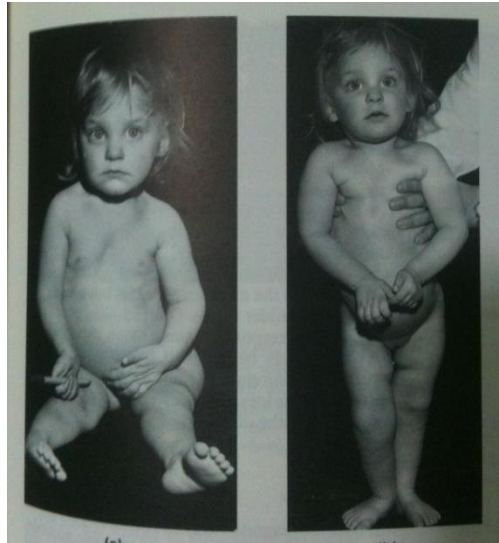
Type	Début	Évolution	Age de décès
1 (sévère)	naissance- 6 mois	Station assise jamais acquise	< 2 ans
2 (intermédiaire)	< 18 mois	Station debout jamais acquise	> 2ans
3 (légère)	> 18 mois	Station debout acquise	Adulte

Source: International consortium on SMA, Munsat, 1991(Traduit de l'anglais)

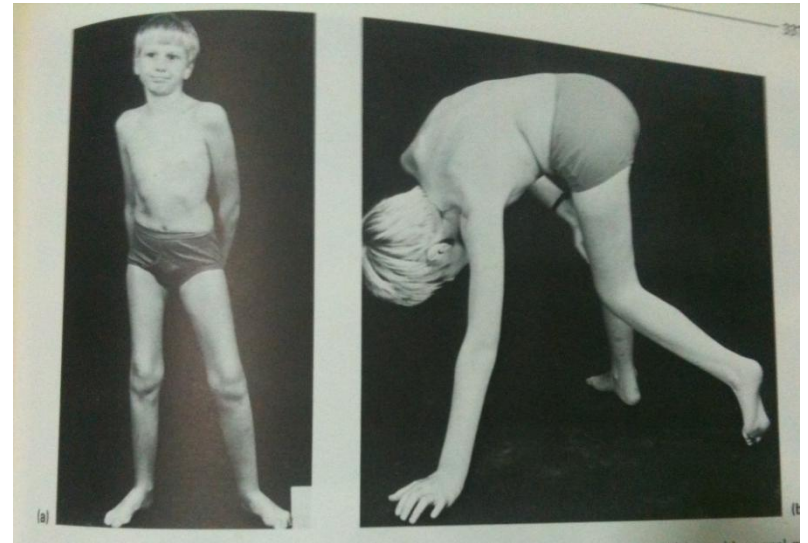
# 1/ ASP proximales



Type 1



Type 2



Type 3

# 1/ ASP proximales

## Type IV: forme de l'adulte

- Développement moteur normal pendant l'enfance.
- Débute généralement après 30 ans.
- Évolution très lente, espérance de vie normale.

## 2/ ASP distales

- Appelées également CMT spinales (distal HMN)
- Affectent initialement et de façon prédominante la musculature distale des membres (inférieurs surtout), sans atteinte sensitive
- Plusieurs types ont été identifiés, de transmission AD, AR ou liée à l'X
- 1<sup>ère</sup> Classification : de Harding (1993) en 7 sous-types, qui ne cesse de s'enrichir.

## 3/ ASP liées à l'X

- Forme néonatale avec arthrogrypose
- Forme de l'adulte: Syndrome de Kennedy:
  - Début 30-50 ans
  - Déficit proximal, fasciculations de la face, la langue avec atrophie, aréflexie, tremblements, gynécomastie et diabète (syndrome neuro-endocrinien)
  - Lié à une anomalie dans le gène du récepteur aux androgènes localisé en Xq12



# Classification

**Table 1 Spinal muscular atrophies with known gene abnormalities**

Type of SMA	Inheritance	Locus			
Proximal SMAs			Distal SMAs or hereditary motor neuropathies (HMNs)		
Proximal spinal muscular atrophy (SMA)	Autosomal recessive	5q12.2–q13.	HMN 2A (allelic with Charcot Marie Tooth type 2L, CMT2L)	Autosomal dominant	12q24.3
			HMN 2B (allelic with CMT2F)	Autosomal dominant/ recessive	7q11.23
Infantile SMA with arthrogryphosis	X-linked	Xp11.23	HMN 2C HMN 4	Autosomal dominant Autosomal recessive	5q11.2 1p36
SMA with pontocerebellar hypoplasia	Autosomal recessive	14q32	HMN 5A (allelic with CMT2D)	Autosomal dominant	7p15
SMA type I phenotype due to mitochondrial dysfunction	Autosomal recessive	22q13	HMN 5B	Autosomal dominant	11q13
Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA)	X-linked	Xq12	HMN 7B (distal spinal and bulbar muscular atrophy with vocal fold paresis) Scapuloperoneal SMA (SPSMA, allelic with CMT2C)	Autosomal dominant Autosomal dominant	2p13 12q24.1
Adult onset proximal SMA (Allelic with ALS 8)	Autosomal dominant	20q13.3	Distal SMA, X-linked 3	X-linked	Xq12–q13
			Spinal muscular atrophy with respiratory distress 1 (SMARD1, HMN 6)	Autosomal recessive	11q13.2–q13.4

# Diagnostic et prise en charge

- Devant un tableau clinique évocateur de d'ASP, un examen EMG est indispensable pour objectiver les signes d'atteinte motrice axonale chronique.
- Le diagnostic sera confirmé par l'analyse génétique.
- Il existe un traitement spécifique de découverte récente pour les ASP proximales liées au chromosome 5q: Nusinersen (Spinraza\*)
- Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire surtout:
  - Des troubles respiratoires, des contractures et des déformations rachidiennes pour les ASP proximales.
  - Rééducation fonctionnelle, aides techniques, orthèses, etc. pour les ASP distales.