

Crampes et fasciculations: est-ce une sclérose latérale amyotrophique?

Dr ANNEMARIE HÜBERS^a, Dr DAMIEN FAYOLLE^a, Dr FRANÇOIS OCHSNER^b, Pr ANDONI ECHANIZ-LAGUNA^{c,d},
Pr LAURENT MAGY^e, Dr ALEX VICINO^b et Dre MARIE THÉAUDIN^b

Rev Med Suisse 2022; 18: 790-3 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.779.790

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est la maladie du motoneurone la plus fréquente de l'adulte. C'est une maladie sévère (la survie moyenne est d'environ 3 à 5 ans), caractérisée par une dégénérescence des premier et deuxième motoneurones. Elle se manifeste par un déficit moteur amyotrophiant progressif des membres, de la langue, des muscles bulbaires et respiratoires. En général, le décès est causé par une hypoventilation chronique. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif. Les deux médicaments autorisés en Suisse peuvent ralentir significativement la progression de la maladie et plusieurs nouvelles molécules sont à l'essai. Les traitements non médicamenteux/symptomatiques constituent le deuxième pilier de la prise en charge: ventilation non invasive, traitement des symptômes bulbaires, stabilisation du poids, physio et ergothérapie.

Cramps and fasciculations: is it amyotrophic lateral sclerosis?

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most common motor neuron disease of the adult age. It is an aggressive condition with a mean disease duration of only 3 to 5 years, characterized by progressive weakness and atrophy of limb, bulbar, and respiratory muscles. In general, death is caused by chronic hypoventilation due to respiratory insufficiency. No causal treatment is known today, but the two therapeutic agents authorized in Switzerland for the treatment of ALS can slow disease progression significantly. Other important therapeutic strategies include invasive/non-invasive ventilation, pain therapy, as well as physio-, ergo- and speech therapy on a regular basis.

INTRODUCTION

Les fasciculations sont un symptôme clinique très fréquent, qui peut être observé occasionnellement chez près de 100% de la population. Malgré cette prévalence importante et sa bénignité, ce symptôme est souvent source d'angoisse chez les patients, surtout si les fasciculations sont fréquentes et abondantes. Leur prise en charge relève en général du médecin de famille en première intention.

^aService de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^bService de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^cService de neurologie, Centre de référence national pour les neuropathies rares, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France, ^dUniversité Paris-Saclay, 3 rue Joliot-Curie, 91190 Gif-sur-Yvette, France, ^eService et laboratoire de neurologie, Centre de référence neuropathies périphériques rares, CHU de Limoges, 2 avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges, France
annemarie.hubers@hcuge.ch | damien.fayolle@hcuge.ch | francois.ochsner@chuv.ch
andoni.echaniz-laguna@aphp.fr | laurent.magy@unilim.fr | alex.vicino@chuv.ch
marie.theaudin@chuv.ch

Dans cet article, nous allons détailler l'approche diagnostique des patients présentant des fasciculations musculaires et faire le point sur la prise en charge actuelle des patients atteints d'une maladie du motoneurone.

SYNDROME DES FASCICULATIONS BÉNIGNES OU SYNDROME CRAMPES-FASCICULATIONS

Cas clinique 1

Une patiente de 39 ans, en bonne santé habituelle hormis plusieurs interventions orthopédiques (genoux, fémur...), décrit depuis quelques mois des fasciculations et des crampes au niveau des plantes des pieds et des mollets, remontant occasionnellement jusqu'aux hanches. Les symptômes sont plus marqués après un effort physique, par exemple, après une longue course à pied.

L'examen clinique neurologique montre quelques fasciculations visibles dans les mollets, le reste de l'examen est dans la norme. Le bilan biologique met en évidence un déficit en vitamine D mais pas d'autre anomalie. L'électromyographie à l'aiguille (EMG) révèle des fasciculations fréquentes dans les muscles gastrocnémiens des deux côtés, mais pas de signes d'atteinte des fibres nerveuses aiguë ni chronique.

Tableau clinique

La plainte principale est motivée par les tressautements musculaires (fasciculations) généralisés ou focaux. D'autres symptômes sont possibles: paresthésies et crampes. Souvent les patients rapportent aussi une fatigue généralisée, des douleurs musculaires, de l'anxiété ou une intolérance à l'effort. Plus rarement, sont décrits des raideurs musculaires, des tremblements, des sensations de «vibration profonde», un prurit et même des myoclonies. L'examen clinique met parfois en évidence des réflexes vifs. Le SFB (syndrome des fasciculations bénignes) n'entraîne en revanche jamais de déficit moteur ni d'atrophie musculaire. Comme son nom l'indique, il s'agit d'un syndrome bénin, dont le traitement est symptomatique. L'ENMG ne montre pas d'anomalie des conductions nerveuses, des fasciculations peuvent être enregistrées au repos mais les tracés d'effort sont normaux. En cas d'atteinte sévère ou d'autres signes d'hyperexcitabilité nerveuse périphérique (myokymies, neuromyotonie), on complétera le bilan par la recherche d'anticorps anticanaux potassiques voltage-dépendants (VGKC) ou anti-onconeuronaux, dont la présence motiverait des démarches diagnostiques plus poussées à la

recherche d'une tumeur. Une maladie du motoneurone peut bien sûr débiter par des fasciculations isolées, mais leur persistance pendant plus de 5 ans sans autre symptôme rend le diagnostic de SLA (sclérose latérale amyotrophique) très improbable.

SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Cas clinique 2

Un patient de 62 ans, sans antécédents médicaux hormis une hypertension artérielle traitée, décrit depuis environ 6 mois une gêne progressive à la motricité de la langue et des fausses routes occasionnelles.

L'examen clinique neurologique de ce patient droitier révèle des fasciculations de la langue et du menton, une atrophie et une hypomobilité de la langue, un réflexe massétérin vif. On observe également des fasciculations du premier espace interosseux dorsal des 2 côtés, une atrophie et une parésie M4 de la musculature intrinsèque de la main droite.

L'EMG révèle des fasciculations fréquentes de la langue, des fasciculations, une fibrillation et des ondes positives du muscle premier interosseux dorsal des 2 côtés, sans signes de dénervation chronique. Il n'y a pas de signes de dénervation aiguë ou chronique au niveau des jambes.

Les potentiels évoqués moteurs (PEM) indiquent une atteinte du premier motoneurone à l'étage cervical. L'IRM du cerveau et de la colonne cervicale est normale. Le bilan sanguin large, y compris le dosage du facteur rhumatoïde, des anticorps antinucléaires, anticytoplasmes de neutrophiles et antineuro-naux, se révèle négatif. La ponction lombaire est normale.

Tableau clinique

La SLA est la maladie du motoneurone la plus fréquente à l'âge adulte, avec une prévalence d'environ 5 à 8/100 000 habitants. Il s'agit d'une maladie sévère avec une survie moyenne d'environ 3 à 5 ans.¹ Elle est caractérisée par une dégénérescence progressive combinée des premier (c'est-à-dire, central) et deuxième (c'est-à-dire, périphérique) motoneurons. Cette atteinte mène à un déficit moteur amyotrophiant des membres, de la langue et de la musculature bulbaire, ainsi que des muscles respiratoires et du tronc. L'atteinte respiratoire est en général la cause du décès sur hypoventilation progressive.

Les symptômes «classiques» consistent en des signes cliniques d'atteinte des premier (spasticité, réflexes pyramidaux) et deuxième (fasciculations, déficit moteur, amyotrophie) motoneurons. Les méthodes électrophysiologiques (ENMG, PEM) peuvent démasquer une atteinte infraclinique des systèmes nerveux périphérique et central. La forme de la SLA est définie par l'étage atteint au début de la maladie :

- Musculature de la langue et du pharynx (étage bulbaire) : 34,1%.
- Extrémités supérieures (étage cervical) : 27,0%.
- Étage thoracique : 3,1%.
- Extrémités inférieures (étage lombaire) : 30,7%.
- «Indéfini» : 5,1%.

Dans la plupart des cas, les muscles distaux et extenseurs sont cliniquement plus sévèrement et précocement atteints que les muscles proximaux et fléchisseurs.² En général, l'atteinte motrice initiale a une distribution asymétrique, prédominant, le plus souvent sur le membre dominant.³ La **figure 1** montre le modèle de «vulnérabilité clinique» et la distribution de l'amyotrophie au niveau des membres. La connaissance de ce pattern peut aider lors du bilan diagnostique des patients avec une suspicion de maladie du motoneurone. La présence d'une atteinte du cortex frontal (paralysie pseudo-bulbaire), souvent associée à une SLA bulbaire, peut également aider à distinguer la SLA d'une neuropathie motrice ou d'un syndrome myalgies-fasciculations-crampes.

Stratégies thérapeutiques

Il n'existe actuellement aucune thérapie curative de la SLA. En Suisse, deux médicaments qui peuvent ralentir la progression de la maladie de manière significative sont autorisés, le riluzole et l'édaravone.

Riluzole

Le riluzole est disponible depuis les années 1990 pour des patients atteints de SLA. C'est un traitement antiglutamatergique, dont le mécanisme d'action dans cette pathologie n'est pas entièrement connu. Un excès du neurotransmetteur

	FIG 1	Schéma du modèle de vulnérabilité clinique	
--	--------------	---	--

Le degré de sévérité de l'atteinte des différents groupes musculaires est symbolisé par des couleurs représentant l'incidence (avec rouge > orange > jaune > vert).



(Adaptée de réf. 2).

glutamate pouvant avoir une toxicité cellulaire, on présume que le riluzole agit, au moins partiellement, comme neuroprotecteur. À la dose de 50 mg 2 fois par jour, il a démontré une efficacité pour ralentir la progression de la maladie, retarder la transition vers des stades plus avancés et prolonger la survie jusqu'à 19 mois.⁴ Un contrôle des enzymes hépatiques est recommandé toutes les 4 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement et tous les 3 mois par la suite, en raison d'une élévation possible de l'ALAT (alanine aminotransférase; tolérée jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale). D'autres effets secondaires fréquents incluent des troubles digestifs et des nausées.

Édaravone

L'édaravone (Radicava) était autorisé au Japon depuis plusieurs années pour le traitement des patients après un accident vasculaire cérébral. Depuis 2019, il l'est également en Suisse, aux États-Unis, au Japon et en Corée du Sud pour les patients atteints d'une SLA. L'étude initiale n'a pas atteint son objectif primaire,⁵ mais dans une analyse post-hoc, il a été démontré un ralentissement de la progression de la maladie d'environ 30% chez des patients prenant également le riluzole, comparativement à ceux sous riluzole seul. Toutefois, aucun effet clair sur la survie n'a pu être démontré dans cette étude peut-être trop courte (48 semaines). L'Agence européenne du médicament (EMA) n'a par conséquent pas donné d'autorisation pour ce produit, mais la Food Drug Administration (FDA) et Swissmedic l'ont fait. L'édaravone est un antioxydant, qui réduit probablement l'effet nocif des radicaux libres d'oxygène sur les cellules nerveuses. Ce traitement s'administre par voie intraveineuse, à la dose de 60 mg par jour sur une période de 14 jours chaque mois. Les effets secondaires principaux sont des réactions allergiques au produit, observées le plus souvent lors du deuxième ou troisième cycle, ainsi que des réactions locales liées au mode d'administration.

Molécules en cours de développement

Plusieurs médicaments sont actuellement testés dans le cadre d'essais cliniques à divers stades. Des substances actives à petites molécules (par exemple, masitinib, rasagiline, ravulizumab, arimoclomol, phénylbutyrate/acide tauroursodésoxycholique et beaucoup d'autres) sont à l'essai, ainsi que des oligonucléotides antisens pour le traitement des patients atteints de SLA familiale avec une mutation causale (par exemple, les mutations SOD1 ou C9ORF72). Tous les patients atteints de SLA devraient avoir la possibilité de participer à des études cliniques menées dans les centres de référence s'ils répondent aux critères d'inclusion appropriés.

Stratégies thérapeutiques non médicamenteuses et symptomatiques

Le but du traitement symptomatique est de soulager les symptômes du patient et de maintenir son autonomie et sa qualité de vie. De nombreux aspects du traitement symptomatique des patients atteints d'une SLA sont similaires aux principes de la médecine palliative.

Les piliers principaux de la thérapie symptomatique sont:

1. Le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique, le traitement et la prévention des pneumonies sévères: ventilation non invasive ou invasive, physiothérapie respiratoire, cough assist et traitement de l'hypersialorrhée.⁶
2. La logothérapie et le suivi en ORL: prévention des pneu-

monies d'aspiration, traitement de l'hypersialorrhée, amélioration/maintien de la communication verbale, adaptation des moyens auxiliaires de communication (tablettes, «eye tracker», etc.).^{7,8}

3. La physiothérapie.
4. L'ergothérapie.
5. Le suivi par un-e nutritionniste pour le maintien du poids corporel.⁹
6. Si nécessaire, la mise en place d'une sonde gastrique percutanée pour la prévention des pneumonies d'aspiration et le maintien du poids corporel.^{9,10}
7. La thérapie médicamenteuse et non médicamenteuse des douleurs.

CONCLUSION

La SLA est une maladie sévère, marquée par une dégénérescence progressive des premier et deuxième motoneurons. Elle peut être associée à une atteinte du cortex frontal et montre un certain chevauchement avec les démences fronto-temporales. Deux traitements médicamenteux sont à ce jour autorisés en Suisse et de nombreux médicaments sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques. Afin d'optimiser le processus diagnostique, il est nécessaire que les patients avec suspicion de SLA soient référés rapidement à un centre neuromusculaire avec expérience dans la prise en charge des patients atteints d'une maladie du motoneurone. Si le diagnostic est posé, le patient devrait également avoir la possibilité d'être inclus dans une étude clinique.

En l'absence de traitement curatif, les thérapies non médicamenteuses et symptomatiques jouent un rôle important dans la prise en charge des patients. De ce fait, un encadrement pluridisciplinaire, comprenant des neurologues, pneumologues, ORL, gastroentérologues, ainsi que des infirmiers spécialisés, des logo, ergo et physiothérapeutes, est nécessaire pour répondre aux besoins particuliers de cette population vulnérable.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le syndrome crampes-fasciculations est fréquent et en général bénin, et ne s'accompagne jamais de déficit moteur ou d'amyotrophie
- La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie sévère avec non seulement des fasciculations, mais également des signes de dégénérescence des premier et deuxième motoneurons.
- Le délai diagnostique pour les patients atteints d'une SLA est souvent long, raison pour laquelle il est important que les médecins de premier recours sachent identifier précocement les signes d'une dégénérescence motoneuronale diffuse, pour orienter les patients rapidement vers un neurologue ou un centre de référence neuromusculaire

- 1 **van Es MA, Hardiman O, Chio A, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Lancet* 2017;390:2084-98.
- 2 Hubers A, Ludolph AC, Rosenbohm A, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Multisystem Degeneration. *Nervenarzt* 2016;87:179-88.
- 3 *Hubers A, Hildebrandt V, Petri S, et al. Clinical Features and Differential Diagnosis of Flail Arm Syndrome. *J Neurol* 2016;263:390-5.
- 4 **Hinchcliffe M, Smith A. Riluzole: Real-World Evidence Supports Significant Extension of Median Survival Times in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2017;7:61-70.
- 5 *Writing G, Edaravone ALSSG. Safety and Efficacy of Edaravone in Well Defined Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:505-12.
- 6 Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, et al. Effects of Non-Invasive Ventilation on Survival and Quality of Life in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomised Controlled Trial. *Lancet Neurol* 2006;5:140-7.
- 7 Korner S, Sieniawski M, Kollwe K, et al. Speech Therapy and Communication Device: Impact on Quality of Life and Mood in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14:20-5.
- 8 Rogus-Pulia NM, Plowman EK. Shifting Tides Toward a Proactive Patient-Centered Approach in Dysphagia Management of Neurodegenerative Disease. *Am J Speech Lang Pathol* 2020;29:1094-109.
- 9 Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, Loeffler JP. Energy Metabolism in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Lancet Neurol* 2011;10:75-82.
- 10 Dorst J, Dupuis L, Petri S, et al. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Prospective Observational Study. *J Neurol* 2015;262:849-58.

* à lire

** à lire absolument