

Figure 1

Syndromes Myasthéniques : classification

Troubles de la transmission neuromusculaire : perte de la marge de sécurité

Potentiel plaque $\nrightarrow$ Potentiel Action

Autoimmuns

- post-synaptique :
 - Myasthenia gravis
anticorps anti-RACH, anti-MuSK (Muscle specific kinase), anti-LRP4 (low density lipoprotein related protein)
- présynaptique :
 - Syndrome de Lambert Eaton: anticorps anti-canaux calciques

Toxiques et iatrogènes

Botulisme, venins de serpents, magnésium, curare, organophosphorés, médicaments

Génétiques

4 sous unités du RACH, collagène Q, Choline-acétyltransférase, rapsyne, Dok 7, MuSK, (22 gènes identifiés)...

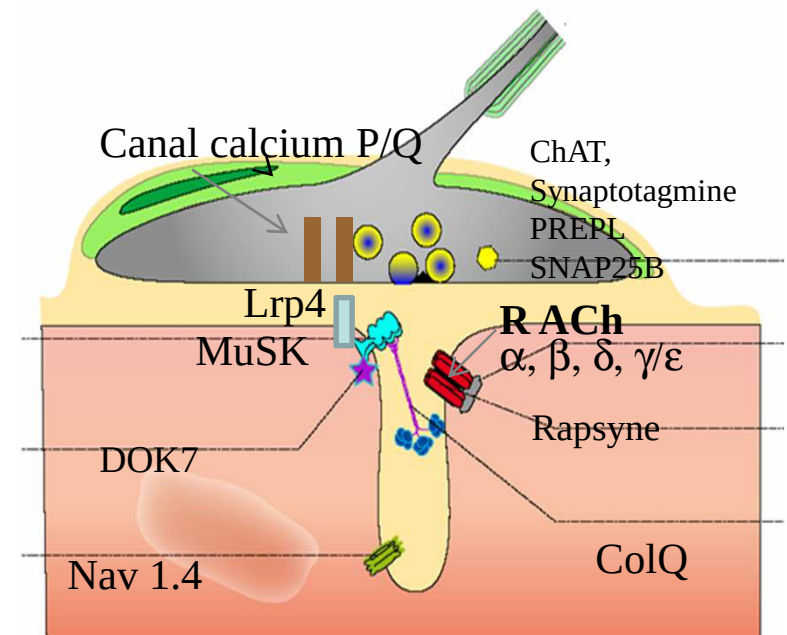


Figure 2

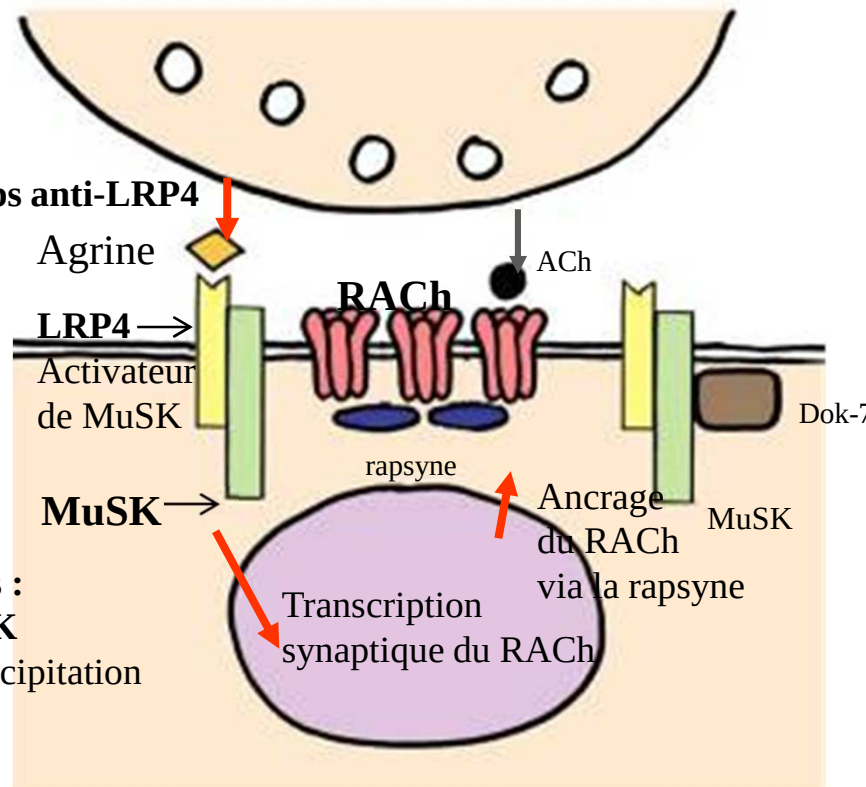
Anticorps spécifiques de la myasthénie autoimmune

5 à 10% des formes généralisées légères et oculaires: anticorps anti-LRP4

dosés par immunomarquage sur cellules HEK exprimant LRP4

5 à 10% des formes généralisées sévères: anticorps anti-MuSK

dosés par immunoprécipitation



80% des formes généralisées , 50% formes oculaires : anticorps anti-RACH

dosés par immunoprécipitation sur cellules TE671

- Modulation antigénique

Pontage de 2 RACH adjacents

→ **dégradation accélérée**

- Blocage du site de fixation de l'ACh

- Lyse membranaire par dépôt de complément →

5 à 10% généralisées ou oculaires anticorps anti-RACH à faible affinité, dosés par immunomarquage sur cellules HEK

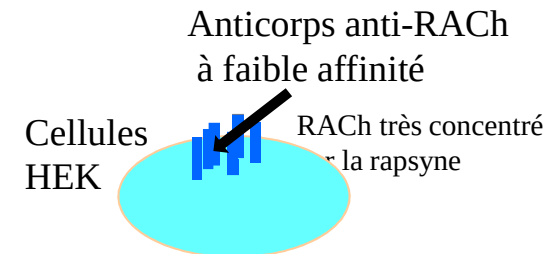
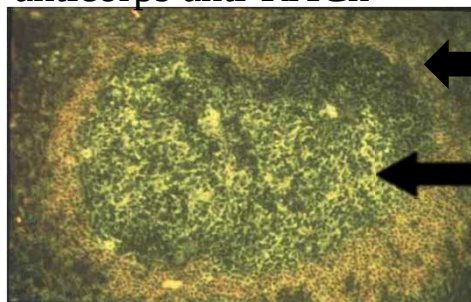


Figure 2

Figure 3 Thymus hyperplasique et myasthénie autoimmune

Thymus hyperplasique: follicule lymphoïde
femme jeune, HLAB8DR3, taux élevé
d'anticorps anti-RACH



Follicule lymphoïde
en périphérie lymphocytes B
au centre lymphocytes T

Activation intrathymique des lymphocytes T et B thymiques
vis-à-vis du RACH exprimé par les cellules épithéliales et myoïdes
→ 1) production in situ d'anticorps anti-RACH
→ 2) migration en périphérie de lymphocytes T activés

↑↑ chemokines CXCL13, CCL21 → attraction de lymphocytes B dans le thymus
↑↑ interleukines → activation lymphocytes T
↑↑ interférons γ et α → ↑ expression RACH par les cellules épithéliales et myoïdes thymiques,
↑ différenciation des lymphocytes T

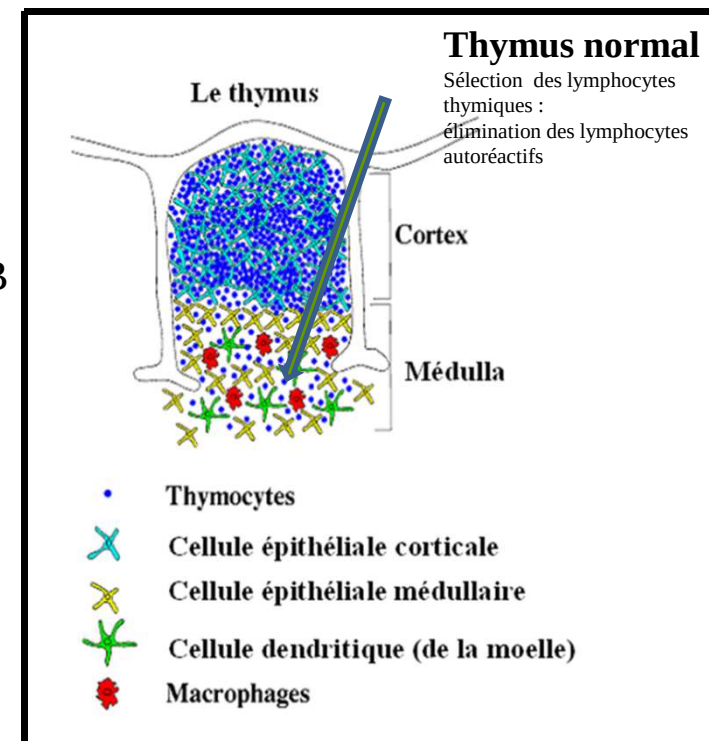
Inefficacité des lymphocytes T régulateurs incapables de contrôler les lymphocytes effecteurs activés

Induction du processus d'autoactivation d'origine virale ?

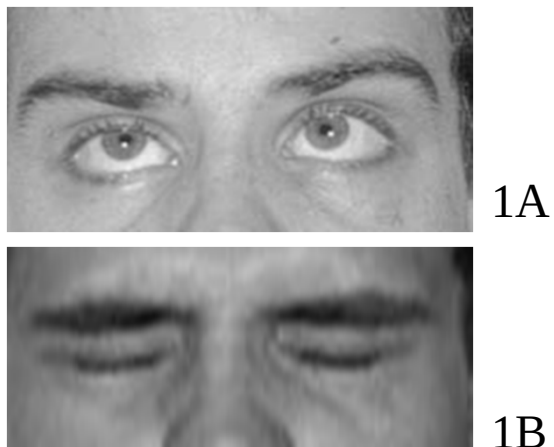
Présence d'ARN, d'ADN et de protéines du Virus EBV dans les centres germinatifs

Reproduction de l'effet viral par injection d'une molécule synthétique PolyIC, mimant son effet:

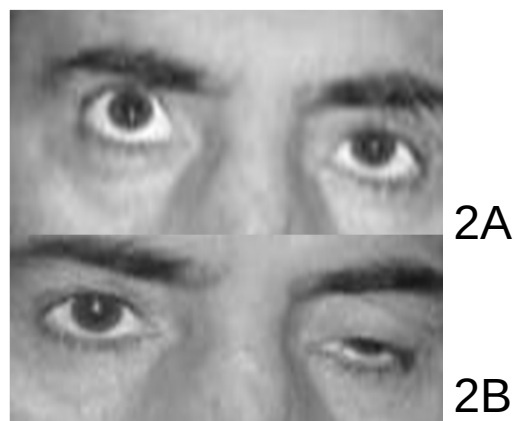
↑↑ de l'expression intrathymique du RACH par l'intermédiaire de l'interféron β .



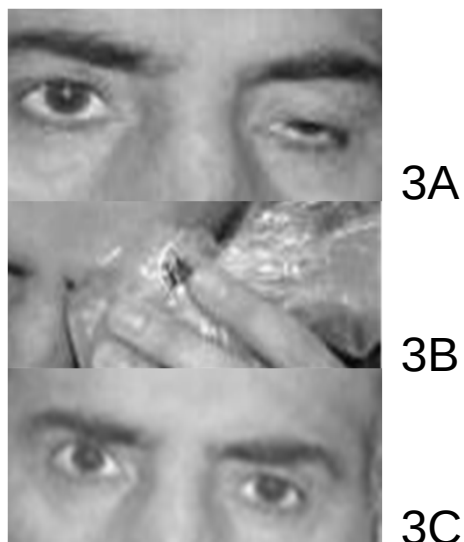
Atteinte des muscles oculomoteurs
et des orbiculaires des yeux



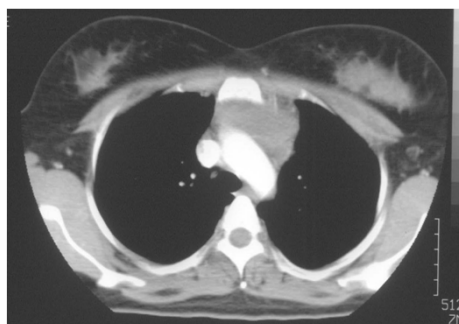
Variation du ptosis sur quelques minutes



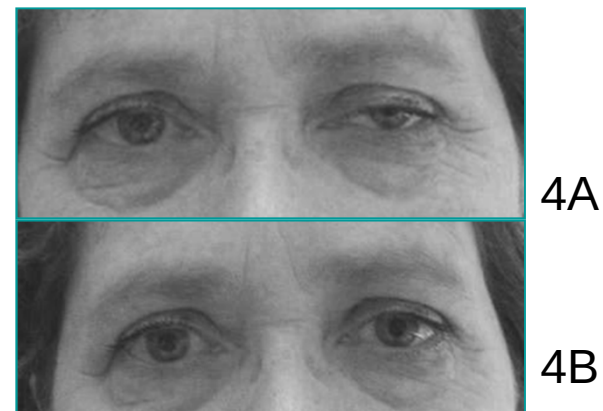
Signe du glaçon



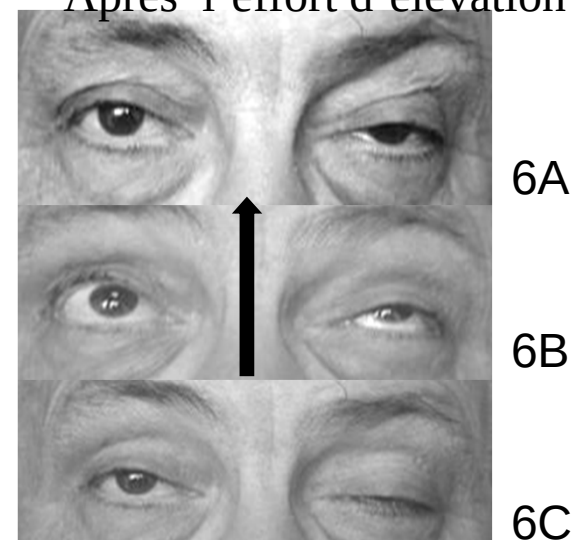
Atrophie linguale
Myasthénie MuSK



Amélioration du ptosis
Après injection d'Enlon



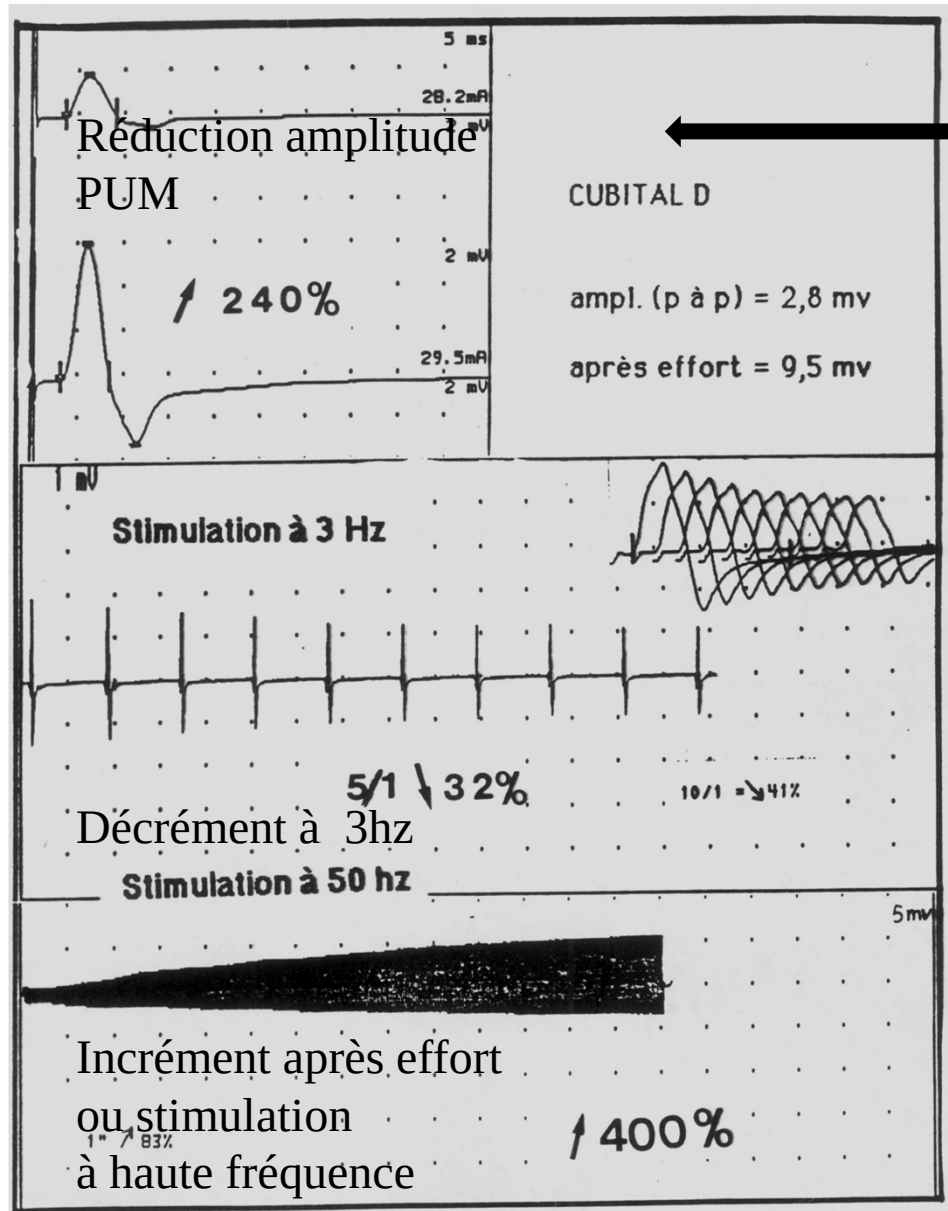
Aggravation du ptosis
Après l'effort d'élévation



7 Scanner thoracique
Thymome

Figure 4

Figure 5
Syndrome de Lambert-Eaton



Poser le diagnostic

- Formule clinique : faiblesse /fatigabilité prédominant aux membres inférieurs, dysautonomie, abolition des réflexes rotuliens
- Electromyogramme
- Anticorps anti-canaux calciques (P/Q) 80% des patients

Rechercher une origine paranéoplasique

- Arguments cliniques
Terrain: fumeur, homme de 50 ans,
Sévérité et évolutivité du déficit et de la dysautonomie
Autre syndrome paranéoplasique
- Anticorps anti-SOX1
- Recherche cancer bronchique
FDG-PET, scanner à répéter

Figure 6

Diagnostic d'un SMC

1ère étape : évoquer un SMC

A) Il s'agit d'un syndrome myasthénique

Atteinte oculo-bulbaire

Variabilité court et long terme

Bloc neuromusculaire (couples nerf-muscles proximaux)

Réponse aux anticholinestérasiques

B) d'origine congénitale

Début précoce (souvent néonatal, voire fœtal)

Histoire familiale

Absence d'anticorps anti-RACH, anti-MuSK

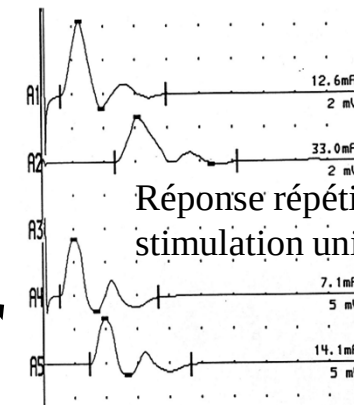
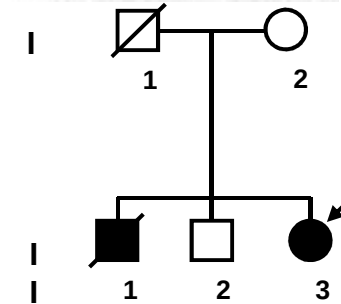
Aspect particulier EMG : réponse répétitive

C) Ne pas méconnaître les pièges

Début tardif, absence d'histoire familiale

Présentation myopathique (faiblesse > fatigue, amyotrophie, scoliose, rétractions)

Absence de réponse aux anticholinestérasiques, biopsie musculaire trompeuse



Réponse répétitive après stimulation unique

2ème étape : identifier le type précis de SMC

Réponse répétitive + transmission A. Dom. → Syndrome du canal lent
à l'EMG + transmission A. Rec. → Déficit en Acétylcholinestérase (COLQ)

Contexte ethnique : population gitane, maghrébine, ibérique → mutations fondatrices sous unité ϵ du RACH

Atteinte prééminente de ceintures : *DOK7*, *COLQ*, *GFPT1*, *DAPGT1*, *ALG2*, *ALG14*

Arthrogrypose : *RAPSN*, canal rapide, sous unité δ du RACH

Absence de réponse aux anticholinestérasiques : Canal lent, *DOK7*, *COLQ*

En définitive : génétique moléculaire