

COMMUNICATION

Pathologie dysimmunitaire de la jonction neuro-musculaire : le syndrome de Lambert-Eaton

MOTS-CLÉS : SYNDROME MYASTHÉNIQUE DE LAMBERT-EATON. AUTOANTICORPS. CANAUX CALCIQUES. TUMEURS DU POUMON

Lambert-Eaton myasthenic syndrome, an immune pathology of neuromuscular junctions

KEY-WORDS (Index medicus): LAMBERT-EATON MYASTHENIC SYNDROME. AUTOANTIBODIES. CALCIUM CHANNELS. LUNG NEOPLASMS

Jérôme HONNORAT *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) est une maladie rare, auto-immune, de la jonction neuromusculaire, qui a servi de modèle pour la compréhension des syndromes neurologiques paranéoplasiques, de l'immunité anti-tumorale et pour comprendre le rôle pathologique de certains autoanticorps sur le système nerveux. Les autoanticorps des SMLE sont directement pathogènes et dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendants (CCVD) présents sur les nerfs terminaux des synapses neuro-musculaires. Les anti-CCVD bloquent le fonctionnement des canaux et empêchent l'entrée de calcium lors de la dépolarisation axonale. Près de la moitié des patients atteints de SMLE présentent un cancer du poumon à petites cellules (CPC) qui exprime également les CCVD. L'identification d'un SMLE permet donc fréquemment la détection précoce d'un cancer et son traitement. La connaissance de ce syndrome a permis la découverte d'une large gamme de

* Neuro-Oncologie, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer. Centre de recherche en neurosciences de Lyon, INSERM 1028/CNRS 5292 équipe « neuro-oncologie et neuro-inflammation » ; Université Claude Bernard Lyon 1.

Tirés à part : Professeur Jérôme HONNORAT, Neuro-Oncologie, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, 59 Boulevard Pinel — 69677 Bron Cedex ; e-mail : jerome.honnorat@chu-lyon.fr

Article reçu le 6 janvier 2014, accepté le 3 février 2014

syndromes neurologiques auto-immuns, périphériques et centraux, associés ou non à des cancers, et à des autoanticorps spécifiques qui ont permis d'affiner les diagnostics et d'introduire le concept de synaptopathies autoimmunes.

SUMMARY

Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) is a rare autoimmune disorder affecting neuromuscular junctions. LEMS has served as a model of paraneoplastic neurological syndromes and antitumoral immunity, shedding light on the pathological role of autoantibodies directed against synaptic targets. Autoantibodies associated with LEMS are directed against voltage-gated calcium channels (VGCC) present on nerve terminals of neuromuscular synapses. Anti-VGCC antibodies play a direct pathological role in LEMS by blocking VGCC and calcium entry during depolarisation. Nearly half of patients with LEMS have small-cell lung cancer (SCLC), which also expresses VGCC. Diagnosis of LEMS frequently permits early detection and treatment of SCLC. Knowledge of this syndrome has led to the discovery of a broad range of cancerous and non cancerous antibody-mediated neurological syndromes, and led to the concept of autoimmune synaptopathies.

Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) est une maladie rare. L'incidence est estimée entre 0,48 et 0,75 par millions d'habitants [1, 2] et la prévalence autour de 3,42. Cependant, du fait des difficultés diagnostiques et de la méconnaissance du syndrome, ces chiffres sont certainement sous-estimés. Le premier cas a été rapporté en 1953 chez un homme de 47 ans traité pour un cancer du poumon à petites cellules (CPPC), mais c'est en 1956 que les neurologues américains Lambert, Eaton et Rooke ont établi, à partir de six observations, les éléments cliniques et électrophysiologiques du syndrome qui porte leur nom [3]. Classiquement, le SMLE est décrit comme une maladie de l'homme de plus de 50 ans [4, 5], mais cette assertion n'est valable que pour les formes paranéoplasiques associées aux CPPC. Il est en fait observé chez l'adulte de tout âge et dans les formes idiopathiques, les femmes sont légèrement surreprésentées (52 %). Le SMLE est très rare chez l'enfant et une dizaine de cas seulement ont été décrits. Ils sont généralement idiopathiques, mais exceptionnellement, une association avec un neuroblastome a été rapportée.

Au cours de ces trente dernières années, notre connaissance des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des SMLE c'est grandement élargie par la description chez ces patients d'anticorps circulants et pathogènes dirigés contre des canaux calciques voltage-dépendants (CCVD) [6]. Cette description a facilité le diagnostic et surtout amélioré notre compréhension des mécanismes physiopathologiques conduisant au SMLE. La démonstration de l'effet fonctionnel des anti-CCVD sur les cellules des cancers du poumon à petites cellules (CPPC) a fourni une base étiologique de la maladie, au moins chez les patients présentant un carcinome sous-jacent.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de SMLE repose sur la reconnaissance des symptômes et des signes cliniques, sur l'étude électrophysiologique et la mise en évidence des anticorps anti-CCVD. La triade clinique se compose généralement d'une faiblesse musculaire proximale, d'une dysautonomie et d'une aréflexie [4]. Une faiblesse proximale des muscles des jambes est habituellement le premier symptôme noté par le patient dans près de 80 % des cas [7]. Cette faiblesse musculaire se propage généralement des régions proximales à distales et caudale à crânienne [7]. La vitesse de propagation est très variable d'un patient à l'autre et peut être plus rapide en présence d'un CPPC associé [7]. La présence de symptômes oculaires et bulbaires est variable dans le temps et n'affecte pas tous les patients. Contrairement à la myasthénie, ces symptômes sont exceptionnellement isolés et lorsqu'ils sont présents, les patients ont une faiblesse musculaire généralisée. La présence d'une dysautonomie est un élément majeur du diagnostic et est présente dans 80 à 96 % des patients atteints de SMLE [4, 7, 8]. Cette dysautonomie est généralement peu invalidante et se caractérise par une sécheresse de la bouche, qui est le symptôme le plus fréquent, et très évocateur du diagnostic chez un patient ayant une faiblesse musculaire proximale. Les dysfonctions érectiles chez les hommes et la constipation sont également fréquentes. L'hypotension orthostatique, les difficultés de miction, les yeux secs, et les anomalies de transpiration sont moins fréquentes. Les patients atteints de SMLE ont des réflexes ostéotendineux diminués ou absents. Une caractéristique, de ce syndrome est la réapparition de ces réflexes après l'exercice musculaire, mais ce test est peu sensible et n'est retrouvé que chez 40 % des patients [9, 10].

Le diagnostic de SMLE est porté par l'étude électromyographique. L'amplitude des potentiels d'action musculaires des patients est faible et devient encore plus faible lors de stimulations répétitives à basses fréquences de stimulation (2-5 Hz) [11]. À l'opposé, lors de la stimulation à haute fréquence (50 Hz), il est observé une augmentation de l'amplitude des potentiels moteurs parfois de plus de 100 %. Cet effet est inverse à la myasthénie où il est observé au contraire une diminution de l'amplitude des potentiels au fur et à mesure des stimulations. Néanmoins, ce test est très douloureux et peut parfois être remplacé par une exploration après un exercice musculaire intense, mais l'augmentation de l'amplitude des potentiels est de très courte durée et est la plus élevée si le stimulus suit dès que possible la fin de l'exercice musculaire [10, 12, 13].

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Les erreurs et l'errance diagnostique sont fréquentes chez les patients présentant un SMLE. En effet, le syndrome commence souvent par une légère faiblesse proximale d'un ou des membres inférieurs, par contraste avec la myasthénie, où ptosis et

diplopie dominant généralement la présentation clinique. Le temps médian entre début des symptômes et diagnostic peut aller jusqu'à 19 mois (2 à 300) dans les formes non paranéoplasiques [8]. Les symptômes sont le plus souvent confondus avec une myasthénie, une myopathie, une myosite à inclusion, notamment chez les patients âgés, un canal lombaire étroit, qui se présente fréquemment avec une fatigabilité des membres inférieurs ou avec un stade précoce de maladie de Parkinson. Chez certains patients, les symptômes se développent d'une manière subaiguë et si le SMLE n'est pas évoqué rapidement, il est fréquemment discuté une neuropathie, un syndrome de Guillain-Barré ou une sclérose latérale amyotrophique. Cependant, les patients atteints de SMLE n'ont pas de symptômes sensitifs ou douloureux et le liquide céphalo-rachidien est généralement normal.

IDENTIFICATION D'UN CPPC

L'association d'un CPPC est observée chez 50 à 60 % des patients atteints de SMLE [8]. Il s'agit plus fréquemment d'hommes ayant un passé de fumeur actif. Les formes non à petites cellules sont plus rares [4], ainsi que les autres types de cancer [2]. La recherche d'un CPPC est très importante, car sa présence influe sur le traitement et le pronostic des patients atteints de SMLE. Le diagnostic de CPPC précède la reconnaissance du SMLE dans moins de 6 % des cas [14]. Il est donc recommandé de pratiquer chez tous les patients présentant un SMLE, un scanner thoracique et un PET-scan corps entier au Fluorodesoxyglucose. Si ce premier bilan est négatif, il doit être répété 3 à 6 mois plus tard [8,14]. Généralement, lorsqu'un CPPC est présent, il est détecté dans les 3 mois qui suivent le diagnostic de SMLE dans 91 % des cas et dans l'année qui suit dans 96 % des cas. Tous les patients décrits qui ont eu un diagnostic de CPPC plus de deux ans après la découverte du SMLE, n'avaient pas eu une recherche correcte du cancer [4, 14]. Plusieurs facteurs de risques de CPPC ont été identifiés chez les patients présentant un SMLE : le fait d'être un homme, un âge supérieur à 50 ans, une perte de poids de plus de 5 %, être fumeur, avoir une forme très déficitaire et étendue de la maladie. L'utilisation de ces critères a permis de développer un score appelé Delta-P qui peut prédire à 90 % la présence d'un CPPC [8]. La présence d'anticorps anti-SOX1 circulants est également un argument fort pour la présence d'un CPPC avec une spécificité de 95 % et une sensibilité de 65 % [15, 16]. A l'opposé la présence des allèles HLA-B8 et DR3 sont un marqueur des formes non paranéoplasiques [8].

PHYSIOPATHOLOGIE DES SMLE

Les anticorps circulants anti-CCVD dirigés contre la fraction P/Q de ces canaux sont responsables des symptômes cliniques de la SMLE. Ces anticorps sont été détectés dans le sérum de 85 à 90 % des patients atteints de SMLE, et certaines études rapportent un pourcentage proche de 100 % lorsque le SMLE est associé à un

CPPC [15, 17, 18, 19]. Ces anticorps sont détectés en utilisant un test d'immunoprécipitation avec une conotoxine. Il s'agit d'un test sensible, mais très dépendant de l'expérimentateur. Des anticorps anti-N-type et L-type des canaux calciques voltages dépendant ont également été signalés chez certains patients avec SMLE (30-40 % pour l'un et 25 % des patients pour l'autre), mais l'ensemble de ces patients avaient également des anti-CCVD de type P/Q [18, 20]. Bien que les anti-CCVD dirigés contre la fraction P/Q soient hautement spécifiques du SMLE, ils sont également détectés chez 4.1 % des patients ayant un CPPC sans trouble neurologique [15] et dans le sérum et le LCR d'un petit nombre de patients présentant une ataxie cérébelleuse subaiguë, avec ou sans symptômes cliniques de SMLE [21]. Ce dernier type de patients présente pratiquement toujours un CPPC.

Le CCVD est une protéine complexe composé de plusieurs sous-unités. La sous-unité $\alpha 1$ forme un pore et est responsable des caractéristiques biochimiques et électrophysiologiques du canal. Il semble que les anti-CCVD reconnaissent plus particulièrement la région extra-cellulaire de cette sous-unité [22, 23]. L'identification d'un rôle pathogène des anti-CCVD repose sur plusieurs arguments : — i) L'antigène est présent à la fois dans les CPPC et sur la terminaison nerveuse présynaptique de la jonction neuromusculaire ; — ii) un transfert passif de la maladie a été décrit pour une mère affectée d'un SMLE à son enfant, provoquant une faiblesse musculaire néonatale transitoire [24] ; — iii) Le transfert passif d'anticorps humains à des souris induit également une faiblesse musculaire chez ces animaux [25, 26] ; — iv) L'immunisation active de rats avec des peptides du canal calcique voltage dépendant induit chez l'animal une faiblesse musculaire similaire au SMLE [27]. Enfin, — v) des mutations géniques du CCVD reproduit certaines caractéristiques électrophysiologiques du SMLE [28].

S'il est maintenant clair que les IgG de patients, dirigés contre les CCVD présentant un SMLE, sont responsables du syndrome neurologique, le mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé. Les essais de transfert passif des anticorps anti-CCVD chez la souris ont montré une réduction des quantum d'acétylcholine libérés par la stimulation nerveuse et des modifications des flux calciques, ce qui indique un effet fonctionnel des anticorps sur les canaux pré-synaptiques [26]. Il était également constaté une diminution de la densité des canaux. Ces résultats suggèrent que les anti-CCVD du SMLE induisent une perte fonctionnelle des CCVD, ce qui conduit à une réduction de l'entrée de calcium dans l'axone présynaptique pendant la dépolarisation et une diminution subséquente de la libération de neurotransmetteurs. Les CCVD de type P/Q sont également présents et fonctionnels dans les CPPC et dans le cervelet [6]. En utilisant des techniques de patch-clamp sur le cervelet de rat et des neurones en culture incubés pendant une nuit avec des IgG de patients ayant un SMLE, il a été montré une réduction substantielle des courants de type P des CCVD, associés à une augmentation concomitante des courants de type R des CCVD, sans effet sur les sous-types N et L [29]. Cette plasticité dans l'expression des CCVD pourrait expliquer en partie pourquoi les anti-CCVD n'ont pas un effet plus dévastateur, ainsi que les variations dans le temps

chez un même patient et entre les patients. Néanmoins, le rôle exact de l'anticorps sur le canal calcique n'est pas encore compris. De même, il est difficile de comprendre pourquoi dans certains cas rares, la réponse immunitaire s'étend au cervelet. Une explication pourrait être la présence d'autres autoanticorps associés non encore détectés.

Un autre problème est posé par l'existence de 10 à 15 % de patients présentant d'authentiques SMLE mais chez qui aucun anti-CCVD n'est détecté [30]. Le phénotype clinique de ces patients est tout à fait superposable aux patients séropositifs, mais l'incidence des CPPC n'est que de 12 %, contre 60 à 70 % chez les séropositifs. Les caractéristiques électrophysiologiques sont également similaires. Étonnamment, le transfert passif d'IgG de patients SMLE séronégatifs reproduit chez la souris les changements électrophysiologiques typique observé chez les souris transférées passivement avec des sérums de séropositifs [31]. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces résultats. Les patients séronégatifs pourraient avoir les mêmes anticorps anti-CCVD, mais à une concentration inférieure au seuil de détection de nos tests ou avoir généré des anticorps contre une autre protéine régulatrice des CCVD. Des auto-anticorps reconnaissant d'autres protéines ont parfois été décrits chez des patients atteints de SMLE. Plusieurs études ont rapporté des anticorps contre la synaptotagmine, une protéine des vésicules synaptiques partiellement exposée à la surface au cours de l'exocytose [19, 32, 33] et des essais d'immunisation de rats contre cette protéine semblent pouvoir induire des anomalies électrophysiologiques caractéristiques des SMLE [33]. Les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine de type m1 (AChRm1) pourraient également être une cible [34]. Enfin, les anticorps anti-Sox1 sont présents chez 65 % des patients avec CPPC, mais un rôle pathogène direct de ces derniers semble peu probable [16].

TRAITEMENT DES SMLE

Les principes du traitement du SMLE ont deux objectifs : l'un symptomatique, en augmentant la libération des quantums d'Acétylcholine au niveau de la synapse musculaire pour favoriser la contraction musculaire et l'autre étiologique en bloquant la réaction dysimmunitaire. Le traitement de la tumeur est naturellement une priorité si elle est présente.

Le traitement symptomatique de premier choix des SMLE est l'amifampridine qui est un sel de phosphate de la 3,4-diaminopyridine (nom commercial : Firdapse). En général, ce produit est bien toléré. Il est utilisé à des doses de 90 à 360 mg par jour [35, 36]. Les effets secondaires les plus courants sont des fourmillements, des troubles gastro-intestinaux et des paresthésies péri-buccales. Des tachycardies supra-ventriculaires ont été rapportées après de fortes doses. La 3,4-diaminopyridine est un composé organique dérivé de la pyridine qui a pour effet de bloquer les canaux potassiques voltage-dépendants et de prolonger le potentiel d'action au niveau des terminaisons nerveuses motrices en allongeant la durée d'ouverture des CCVD [37].

Il est également possible qu'ils puissent également potentialiser la transmission neuromusculaire en ciblant directement la sous-unité β des CCVD [38]. La guanidine ou la pyridostigmine, ou les deux sont également utilisés dans le traitement de SMLE, quand la 3,4-diaminopyridine n'est pas facilement disponible. Néanmoins, ces composés n'ont été étudiés dans de grandes séries. Si la 3,4-diaminopyridine contrôle de manière satisfaisante les symptômes de la SMLE, aucun autre traitement n'est nécessaire. Si les symptômes persistent, un traitement à long terme avec de la prednisone et/ou de l'azathioprine doit être discuté [39]. Immunoglobulines intra-veineuses et plasmaphérèses sont réservées aux formes très sévères ne répondant pas aux autres thérapeutiques [40].

LES AUTRES SYNDROMES NEUROLOGIQUES PARANEOPLASIQUES

À la suite des travaux physiopathologiques sur les SMLE, des autoanticorps ont systématiquement été recherchés chez des patients suspects de syndromes neurologiques paranéoplasiques périphériques ou centraux. Plusieurs autoanticorps spécifiques de ces affections ont été identifiés et leurs rôles physiopathologiques ont été étudiés (Tableaux 1 et 2). Leurs rôles physiopathologiques apparaissent différents en fonction de la cible reconnue. Chez les patients présentant des autoanticorps reconnaissant une cible intra-cellulaire (anti-Hu, Yo, Ri, CV2/CRMP5, etc.), les lésions cérébrales observées chez les patients sont caractérisées par une mort neuronale, l'immunité cellulaire semble au cœur du mécanisme physiopathologique et les anticorps ne semblent jouer aucun rôle direct [41]. À l'opposé, il existe de nombreux arguments permettant de suspecter un rôle pathologique direct des anticorps ciblant une protéine membranaire ou synaptique (NMDAR, AMPAR, GABA_BR, Lgi1, CASPR2, mGluR1, etc.). L'injection d'IgG de patients chez l'animal a permis dans certains cas de reproduire les troubles neurologiques observés chez les patients comme par exemple l'ataxie cérébelleuse avec les anti-mGluR1 [42]. Dans d'autres cas, les troubles neurologiques développés par les patients sont similaires à ce qui est observé lors d'une inhibition pharmacologique des récepteurs reconnus par les autoanticorps. C'est notamment le cas des patients avec anti-NMDAR, ce qui laisse penser que les autoanticorps pourraient inhiber le fonctionnement des récepteurs aux niveaux pré et post-synaptiques et de ce fait, modifier les boucles de régulation neuronales. Cette hypothèse est corroborée par des arguments expérimentaux puisque lorsque les anti-NMDAR sont mis en présence de cultures de neurones, ils provoquent l'internalisation des récepteurs NMDA [43, 44]. Ce phénomène est réversible lorsque les anti-NMDAR sont retirés du milieu de culture. De plus, les anti-NMDAR diminuent spécifiquement, *in vitro*, les courants synaptiques issus des récepteurs NMDA, sans affecter ceux modulés par les récepteurs AMPA [43] et injectés *in vivo*, en intracérébral, ils provoquent une augmentation pathologique des taux extracellulaires de glutamate et une susceptibilité anormale à la perfusion d'AMPA [45]. D'autres éléments expérimentaux suggèrent que les anti-AMPA [46], les anti-GABA_BR [47] ou les anti-mGluR1 [42] pourraient également jouer

TABLEAU 1. — Principaux autoanticorps à cible intra-cellulaire associés aux syndromes neurologiques paranéoplasiques

Anticorps	Syndromes neurologiques les plus fréquents	Cancers les plus fréquemment associés	Antigène	Fonctions
Anti-Hu	EMN, NSS, ND, EL, DCP	CPPC	HuD	Protéine de liaison à l'ARN : différenciation neuronale
Anti-Ri	Rhombencéphalite, myélite, OM	CPPC, carcinome mammaire	NOVA	Protéine de liaison à l'ARN : épissage alternatif
Anti-Ma1	EL, rhombencéphalite, atteinte diencephalique, syndrome parkinsonien	Tumeur germinale testiculaire CPPC	Ma1	Non connue
Anti-Yo	DCP	Utérus, ovaires, sein	CDR62	CDR62 : régulateur de l'expression génique
Anti-Tr	DCP	Lymphome de Hodgkin	DNER	DNER : rôle dans l'interaction neuro-gliale
CV2/CRMP5	DCP, EL, rétinite/uvéïte, SMLE, chorée, neuropathie mixte sensorimotrice	CPPC, thymome, sarcome utérin	CRMP5	Rôle dans la différenciation neuronale et la pousse axonale
Anti-Sox1	SMLE, DCP	CPPC	Sox1	Différenciation et migration neuronale
Amphiphysin	SPR, EMN, DCP, SMLE	CPPC, sein	Amphiphysin	Recyclage des vésicules synaptiques, régulation des récepteur GABAergiques
GAD65	SPR, DCP, EL, épilepsie auto-immune	Thymome, CPPC	GAD65	Glutamic Acid Decarboxylase : synthèse du GABA
anti-CAR	rétinopathie	Sein, CPPC	recoverine	Recoverine : rôle dans la phototransduction

- EMN : encéphalomyélonévrite ;
 NSS : neuronopathie sensitive subaiguë,
 EL : Encéphalite limbique,
 DCP : dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique ;
 ND : neuropathie dysautonomique ;
 SMLE : syndrome myasthénique de Lambert-Eaton ;
 OM : opsoclonus myoclonus ;
 SPR : syndrome de la personne raide ;
 NMT : neuromyotonie ;
 CPPC : cancer pulmonaire à petites cellules ;
 SIADH : sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

TABLEAU 2. — Principaux autoanticorps à cible membranaire ou synaptique associés aux syndromes neurologiques paranéoplasiques

Anticorps		Cancer le plus fréquemment associé	Syndromes neurologiques les plus fréquemment observés	Fréquence des formes paranéoplasiques	Antigène : fonction
VGKC complex	Lgi1	Thymome, CPPC	EL, épilepsie auto-immune, SIADH, troubles du sommeil	6-30 %	Ligand soluble extracellulaire, liaison au VGKC, impliqué dans des épilepsies héréditaires
	Caspr2		NMT, syndrome de Morvan, SIADH, troubles du sommeil		Localisation des VGKC et ancrage de la myéline au niveau des régions juxtaparanodales des axones
	Contactin2		NMT, syndrome de Morvan	Protéine d'adhésion. Axonogénèse, Localisation de Caspr2 et VGKC aux juxtaparanodes	
NMDAr		Tératome de l'ovaire	EL	59 %	Récepteur glutamatergique ionotropique ubiquitaire du SNC
AMPAr		Thymome, sein, poumon	EL	65 %	Récepteur glutamatergique ionotropique ubiquitaire du SNC
GABABr		CPPC	EL	47 %	Récepteur GABAergique
anti-VGCC		CPPC	SMLE, DCP	50-60 %	Canal calcique : rôle dans l'exocytose des vésicules synaptiques

- AMPAr : récepteur AMPA ;
- EL : Encéphalite limbique,
- DCP : dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique ;
- GABABr : Récepteur GABA de type B ;
- SMLE : syndrome myasthénique de Lambert-Eaton ;
- NMDAr : Récepteur NMDA ;
- NMT : neuromyotonie ;
- CPPC : cancer pulmonaire à petites cellules ;
- SIADH : sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ;
- VGKC : Voltage gate potassium channel ;
- VGCC : Voltage gate calcium channel ;

un rôle direct dans la survenue des troubles neurologiques en perturbant le fonctionnement des récepteurs reconnus. De nombreux travaux sont encore nécessaires pour comprendre les mécanismes physiopathologiques exacts et le rôle de ces différents autoanticorps dans la survenue des troubles neurologiques, mais il apparaît maintenant clairement que des dysfonctionnement synaptiques, même centraux, peuvent être liés uniquement à la présence d'anticorps dirigés contre des protéines ou des canaux essentiels au bon fonctionnement synaptiques.

CONCLUSION

Les SLME sont rares, mais permettent d'aborder de nombreuses questions physiopathologiques concernant l'effet des IgG sur le fonctionnement synaptique, les interactions protéiques au sein de la synapse et le rôle de l'immunité anti-tumorale. Une meilleure compréhension de ce syndrome a permis de découvrir d'autres pathologies neurologiques centrales directement liées à des autoanticorps. De nombreuses questions restent encore posées, notamment sur la physiopathologie des patients séronégatifs, sur le rôle des cellules T, sur le mode d'immunisation des patients qui ne présentent pas de tumeurs et sur l'effet mécanistique des IgG sur la synapse. Une étude détaillée des patients et de leurs anticorps circulants permettra certainement de mieux comprendre les mécanismes de l'auto-immunité en générale et de l'immunologie des tumeurs en particulier.

RÉFÉRENCES

- [1] WIRTZ P.W., NIJNUIS M.G., SOTODEH M., *et al.* — The epidemiology of myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their associated tumours in the northern part of the province of South Holland. *J. Neurol.*, 2003, 250, 698-701.
- [2] TITULAER M.J., LANG B., VERSCHUUREN J.J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol.*, 2011 Dec., 10(12), 1098-107.
- [3] LAMBERT E.H., EATON L.M., ROOKE E.D. — Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am. J. Physiol.*, 1956, 187, 612-13.
- [4] O'NEILL J.H., MURRAY N.M.F., NEWSOM-DAVIS J. — The Lambert-Eaton myasthenic syndrome — a review of 50 cases. *Brain.* 1988, 111, 577-96.
- [5] SANDERS D.B. — Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical diagnosis, immune-mediated mechanisms, and update on therapies. *Ann. Neurol.*, 1995, 37 (suppl 1) 63-73.
- [6] ROBERTS A., PERERA S., LANG B., VINCENT A., NEWSOM-DAVIS J. — Para-neoplastic myasthenic syndrome IgG inhibits Ca-45(2+) flux in a human small cell carcinoma line. *Nature.* 1985, 317, 737-39.
- [7] TITULAER M.J., WIRTZ P.W., KUKS J.B., *et al.* — The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J. Neuroimmunol.*, 2008, 201-02, 153-58.
- [8] TITULAER M.J., MADDISON P., SONT J.K., *et al.* — Clinical Dutch-English Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *J. Clin. Oncol.* 2011, 29, 902-08.
- [9] ODABASI Z., DEMIRCI M., KIM D.S., *et al.* — Postexercise facilitation of reflexes is not common in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 2002, 59, 1085-87.
- [10] OH S.J., KUROKAWA K., CLAUSSEN G.C., RYAN H.F. JR. — Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve.*, 2005, 32, 515-20.
- [11] AAEM — Quality Assurance Committee. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement. *Muscle Nerve.*, 2001, 24, 1236-38.

- [12] TIM R.W., MASSEY J.M., SANDERS D.B. — Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) — clinical and electrodiagnostic features and response to therapy in 59 patients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998, 841, 823-26.
- [13] HATANAKA Y., OH S.J. — Ten-second exercise is superior to 30-second exercise for post-exercise facilitation in diagnosing Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve.*, 2008, 37, 572-75.
- [14] TITULAER M.J., WIRTZ P.W., WILLEMS L.N., van Kralingen K.W., Smitt P.A., Verschuuren J.J. — Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26, 4276-81.
- [15] TITULAER M.J., KLOOSTER R., POTMAN M., et al. — SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27, 4260-67.
- [16] SABATER L., TITULAER M., SAIZ A., VERSCHUUREN J., GURE A.O., GRAUS F. — SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 2008, 70, 924-28.
- [17] LENNON V.A., KRYZER T.J., GRIESMANN G.E., et al. — Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1467-74.
- [18] MOTOMURA M., LANG B., JOHNSTON I., PALACE J., VINCENT A., NEWSOMDAVIS J. — Incidence of serum anti-P/Q-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J. Neurol. Sci.*, 1997, 147, 35-42.
- [19] TAKAMORI M., TAKAHASHI M., YASUKAWA Y., et al. — Antibodies to recombinant synaptotagmin and calcium channel subtypes in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J. Neurol. Sci.*, 1995, 133, 95-101.
- [20] JOHNSTON I., LANG B., LEYS K., NEWSOM-DAVIS J. — Heterogeneity of calcium channel autoantibodies detected using a small-cell lung cancer line derived from a Lambert-Eaton myasthenic syndrome patient. *Neurology.* 1994, 44, 334-38.
- [21] GRAUS F., LANG B., POZO-ROSICH P., SAIZ A., CASAMITJANA R., VINCENT A. — P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology.*, 2002, 59, 764-66.
- [22] PARSONS K.T., KWOK W.W. — Linear B-cell epitopes in Lambert-Eaton myasthenic syndrome defined by cell-free synthetic peptide binding. *J. Neuroimmunol.*, 2002, 126, 190-95.
- [23] TAKAMORI M., IWASA K., KOMAI K. — Antibodies to synthetic peptides of the alpha1A subunit of the voltage-gated calcium channel in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.*, 1997, 48, 1261-65.
- [24] LECKY B.R. — Transient neonatal Lambert-Eaton syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006, 77, 1094.
- [25] REUNER U., KAMIN G., RAMANTANI G., REICHMANN H., DINGER J. — Transient neonatal Lambert-Eaton syndrome. *J. Neurol.*, 2008, 255, 1827-28.
- [26] LANG B., NEWSOM-DAVIS J., PEERS C., WRAY D.W. — Selective action of Lambert-Eaton myasthenic syndrome antibodies on Ca-2+ channels in the neuroblastoma × glioma hybrid cell-line Ng108-15. *J. Physiol. Lond.*, 1987, 394, 43.
- [27] KOMAI K., IWASA K., TAKAMORI M. — Calcium channel peptide can cause an autoimmune-mediated model of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in rats. *J. Neurol. Sci.*, 1999, 166, 126-30.
- [28] KAJA S., VAN DE VEN R.C., VAN DIJK J.G., et al. Severely impaired neuromuscular synaptic transmission causes muscle weakness in the Cacna1a-mutant mouse rolling Nagoya. *Eur. J. Neurosci.*, 2007, 25, 2009-20.

- [29] PINTO A., IWASA K., NEWLAND C., NEWSOM-DAVIS J., LANG B. — The action of Lambert-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulin G on cloned human voltage-gated calcium channels. *Muscle Nerve.*, 2002, 25, 715-24.
- [30] NAKAO Y.K., MOTOMURA M., FUKUDOME T., et al. — Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.*, 2002, 59, 1773-75.
- [31] OH S.J., HATANAKA Y., CLAUSSEN G.C., SHER E. — Electrophysiological differences in seropositive and seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve.*, 2007, 35, 178-83.
- [32] EL FAR O., MARQUEZE B., LEVEQUE C., et al. — Antigens associated with N- and L-type calcium channels in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J. Neurochem.*, 1995, 64, 1696-702.
- [33] TAKAMORI M., HAMADA T., KOMAI K., TAKAHASHI M., YOSHIDA A. — Synaptotagmin can cause an immune-mediated model of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in rats. *Ann. Neurol.*, 1994, 35, 74-80.
- [34] TAKAMORI M., MOTOMURA M., FUKUDOME T., YOSHIKAWA H. — Autoantibodies against M1 muscarinic acetylcholine receptor in myasthenic disorders. *Eur. J. Neurol.*, 2007, 14, 1230-35.
- [35] McEVOY K.M., WINDEBANK A.J., DAUBE J.R., LOW P.A. — 3, 4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 1567-71.
- [36] WIRTZ P.W., VERSCHUUREN J.J., VAN DIJK J.G., et al. — Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2009, 86, 44-48.
- [37] MOLGO J., LUNDH H., THESLEFF S. — Potency of 3,4-diaminopyridine and 4-aminopyridine on mammalian neuromuscular transmission and the effect of pH changes. *Eur. J. Pharmacol.*, 1980, 61, 25-34. 94.
- [38] WU Z.Z., LI D.P., CHEN S.R., PAN H.L. — Aminopyridines potentiate synaptic and neuromuscular transmission by targeting the voltage-activated calcium channel beta subunit. *J. Biol. Chem.*, 2009, 284, 36453-61.
- [39] NEWSOM-DAVIS J., MURRAY N.M. — Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.*, 1984, 34, 480-85.
- [40] BAIN P.G., MOTOMURA M., NEWSOM-DAVIS J., et al. — Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 1996, 47, 678-83.
- [41] DARNELL R.B., & POSNER J.B. — Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 1543-1554.
- [42] SILLEVIS SMITT P., A. KINOSHITA, et al. — Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *New. Engl. J. Med.*, 2000, 342(1), 21-27.
- [43] HUGHES E.G., X. PENG, et al. (2010). — Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J. Neurosci.* 2010, 30(17), 5866-5875.
- [44] MIKASOVA L., DE ROSSI P., BOUCHET D., GEORGES F., ROGEMOND V., DIDELOT A., MEISSIREL C., HONNORAT J., GROG L. — Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. *Brain.*, 2012, 135, 1606-21.
- [45] MANTO M., J. DALMAU, et al. — In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet journal of rare diseases* 2010, 5, 31.
- [46] LAI M., E.G. HUGHES, et al. — AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann. Neurol.*, 2009, 65(4), 424-434.
- [47] LANCASTER E., M. LAI, et al. — Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol.*, 2010, 9(1), 67-76.

DISCUSSION

M. Jacques-Louis BINET

Le traitement du cancer du poumon dans la maladie de Lambert-Eaton peut-il améliorer les troubles liés aux canaux ?

Oui, la rémission complète du cancer permet d'améliorer les symptômes neurologiques, mais le syndrome de Lambert-Eaton peut parfois évoluer indépendamment. Cette dernière situation est néanmoins rare.

Dans les deux cas que vous avez montrés de maladies des canaux au cours d'une maladie de Hodgkin le traitement de cette maladie (qui pourrait être guérie) a-t-elle amélioré les signes neurologiques ?

Dans le cadre des maladies de Hodgkin associées à des ataxies cérébelleuses ou des encéphalites limbiques et des autoanticorps circulants, les troubles neurologiques disparaissent ou sont généralement fortement améliorés par la mise en rémission complète.

M. Jean-Pierre OLIÉ

Dans certaines formes gravissimes de troubles schizophréniques ou autistiques des plasmaphères ont permis d'obtenir des améliorations : le résultat favorable de la plasmaphère est-il un préalable nécessaire à votre avis pour la mise en route ultérieure d'un traitement immunomodulateur ?

De nombreuses recherches sont actuellement développées pour rechercher des stigmates de l'autoimmunité chez certains patients présentant des maladies psychiatriques. La mise en route d'un traitement immunomodulateur doit être réservé à des patients présentant un faisceau d'arguments solides pour une origine autoimmune aux troubles psychiatriques. L'efficacité des plasmaphères peut être un élément, mais ne doit pas être testé en dehors d'essais cliniques contrôlés.

M. Jacques BATTIN

Mettez-vous dans le diagnostic différentiel du symptôme majeur qu'est la fatigabilité musculaire un autre trouble ubiquitaire que sont les mitochondriopathies, dont le diagnostic ne peut être fait que sur l'étude in vivo des muscles ?

Effectivement, les mitochondriopathies peuvent être un diagnostic différentiel du syndrome de Lambert-Eaton et doivent être recherchées si l'électromyogramme ne montre pas une augmentation significative de l'amplitude des potentiels moteurs lors d'une stimulation à haute fréquence.

