

MYASTHENIE

ACTUALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

COURS CLERMONT-FERRAND – AVRIL 2014

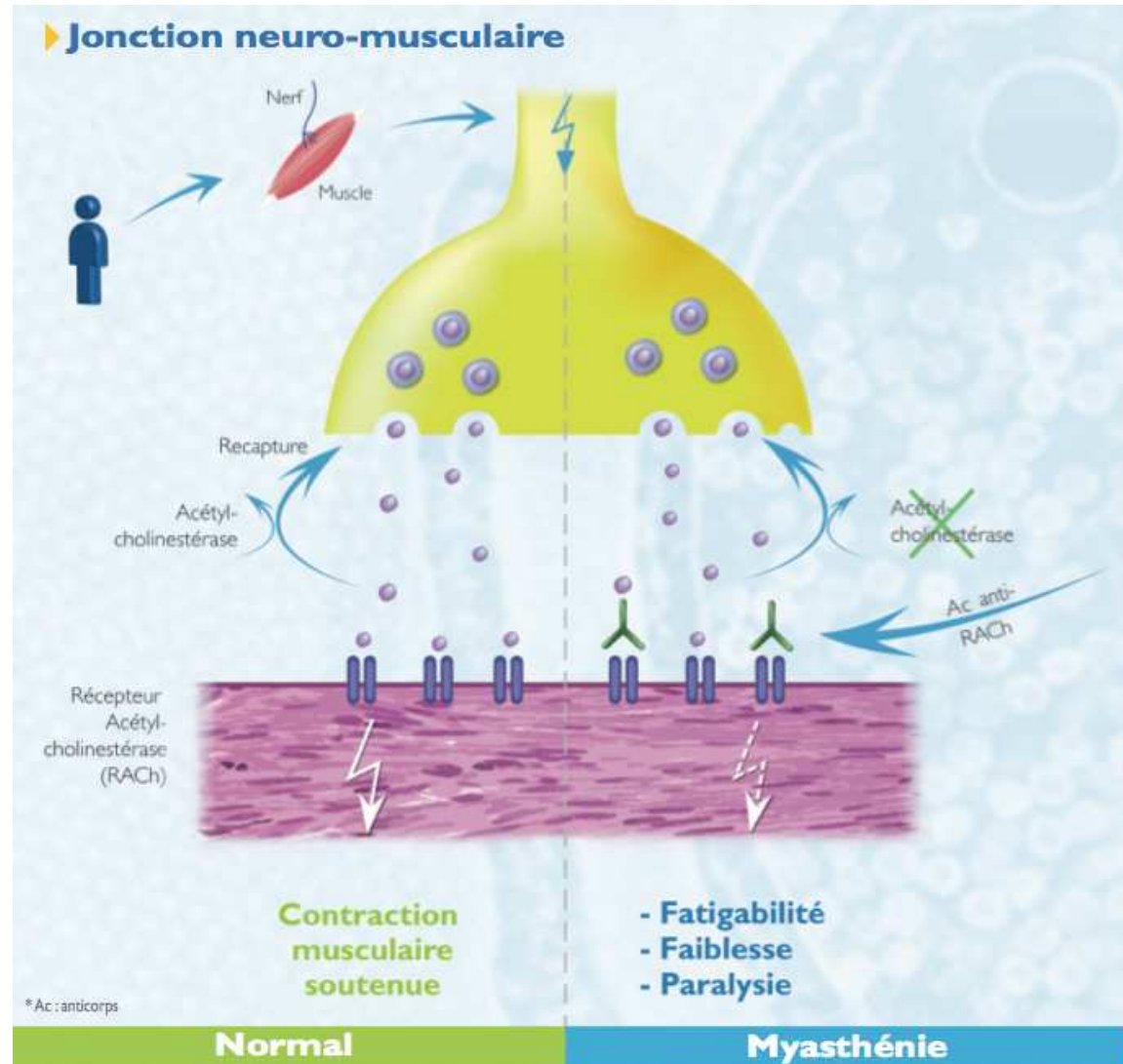
Christophe VIAL

Centre de référence Neuromusculaire LYON

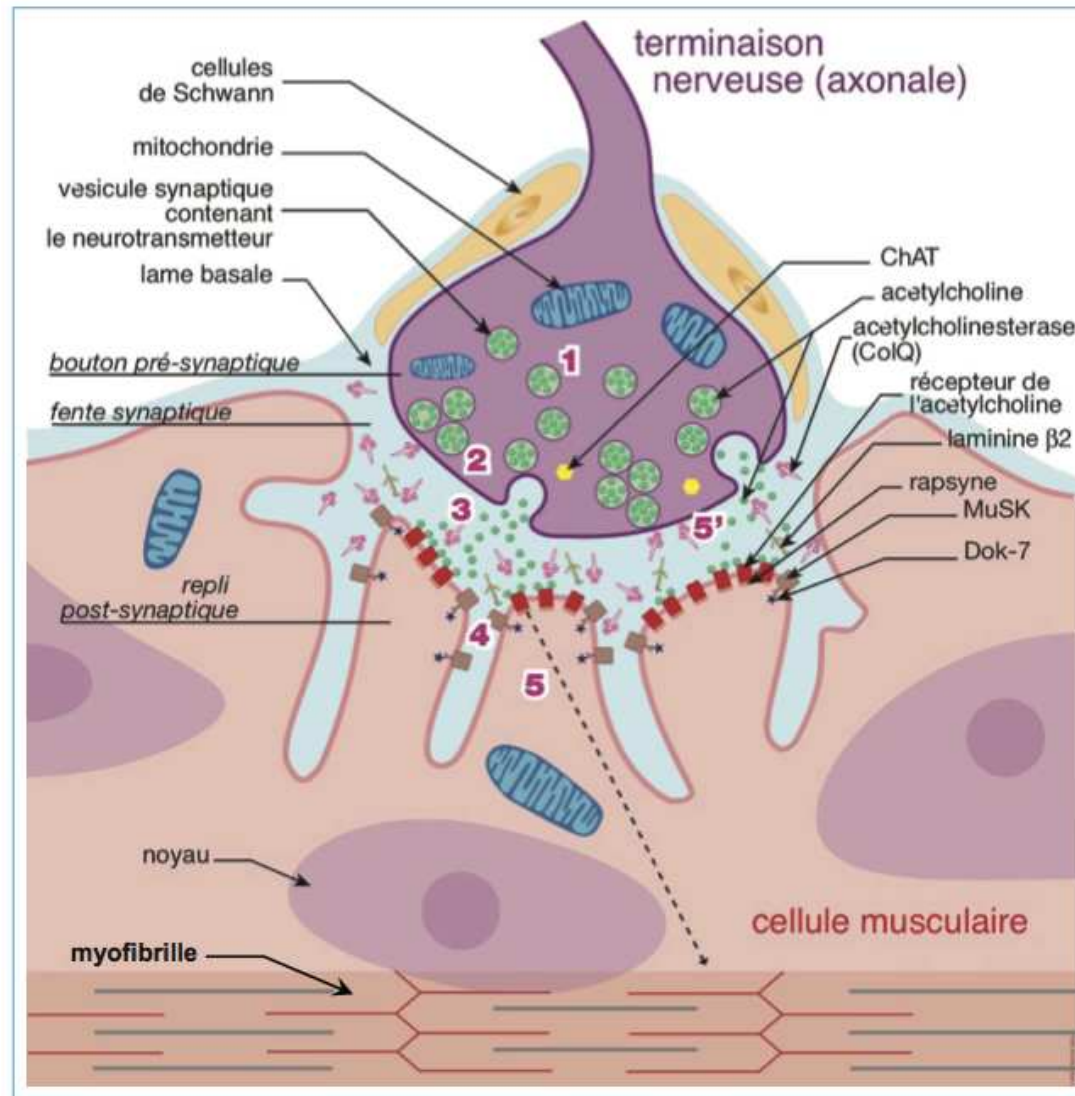


Physiopathologie de la JNM

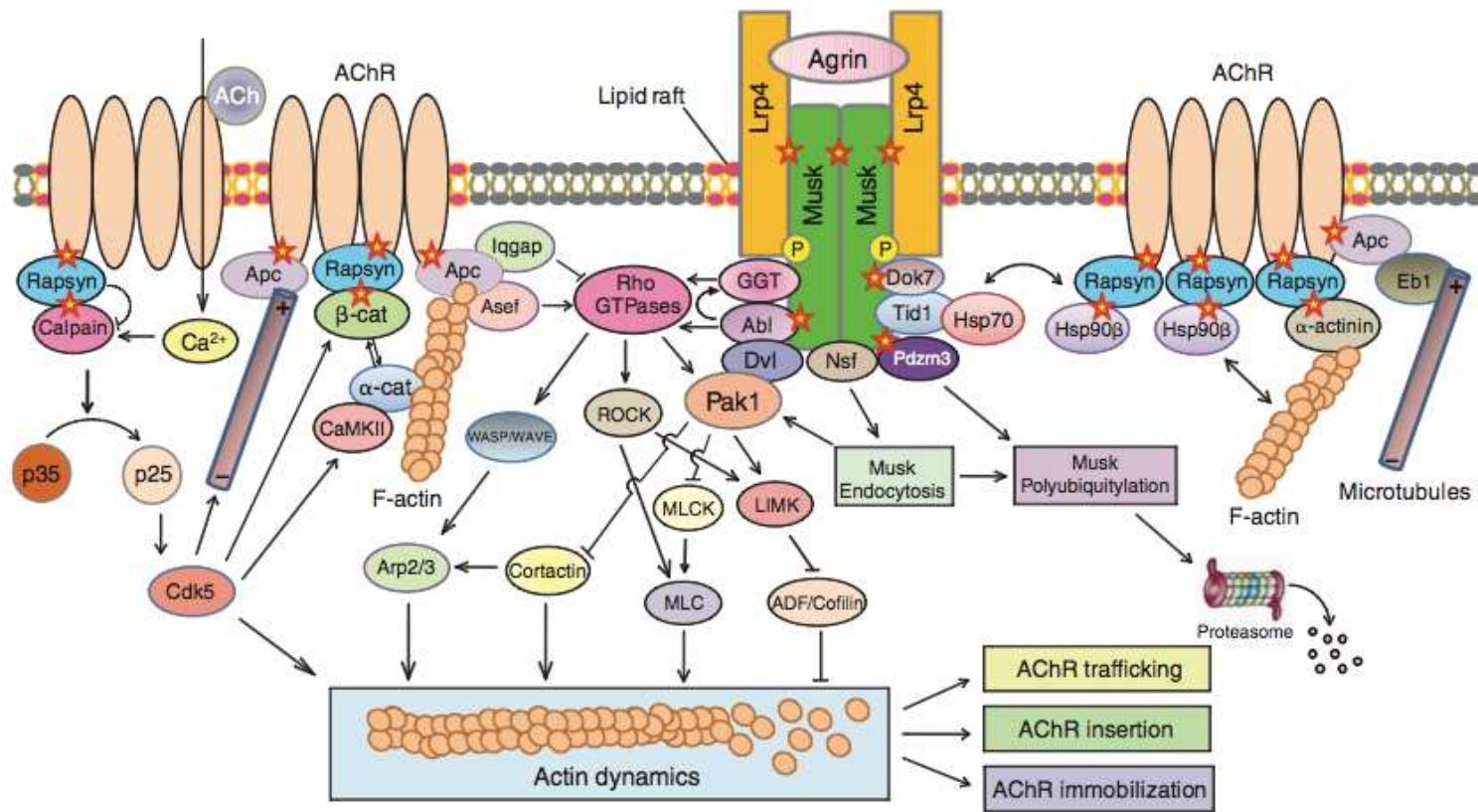
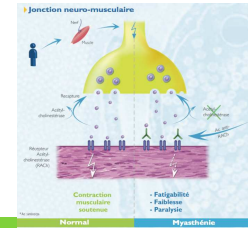
JNM-1



JNM-2



JNM-3

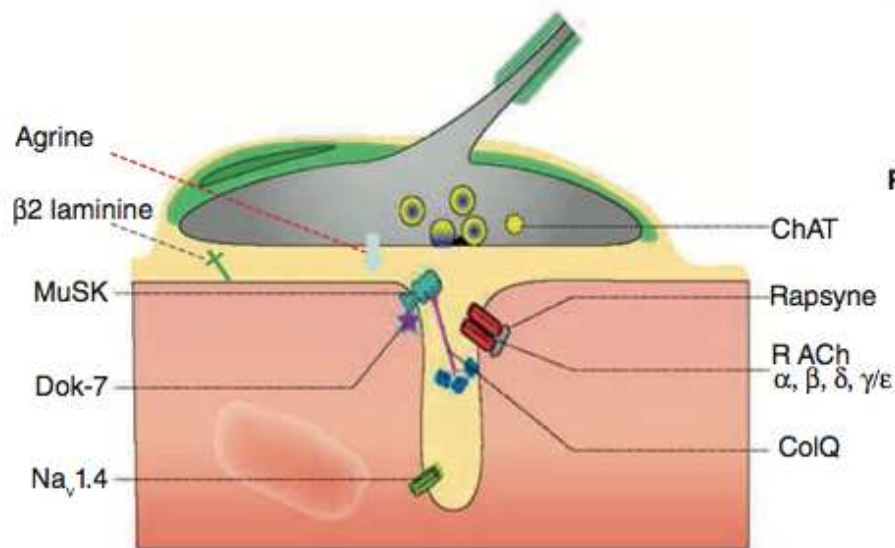


Syndromes myasthéniques congénitaux

Eymard et al Rev Neurol 2013



15 gènes identifiés
SMC de gène non identifié : 40 à 50 %



Présynaptiques 5%

Choline-acétyl6transférase ← *CHAT*
Pauvreté en vésicules synaptiques gène ?
Lambert-Eaton -like gène ?

Synaptiques 10 %

Collagène Q ← *COLQ*
β2 laminine ← *LAMB2*
Agrine ← *AGRN*

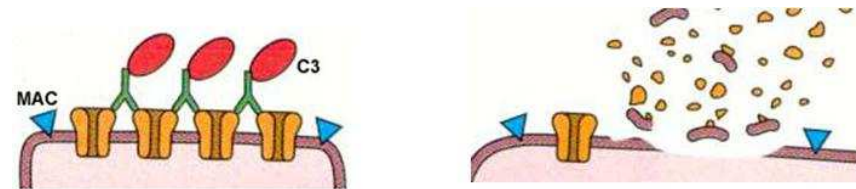
Postsynaptiques 85 %

Anomalies cinétiques RACH :
canal lent/rapide ← $\left\{ \begin{array}{l} \text{CHRNA1} \\ \text{CHRNB1} \\ \text{CHRND} \\ \text{CHRNE} \end{array} \right.$
Perte en RACH
sous unité α,β,δ,ε
Rapsyne ← *RAPSN*
Down-stream kinase 7, Dok-7 ← *DOK7*
Muscle specific kinase, MuSK ← *MUSK*
Canal sodium ← *SCN4A*
Déficit en Plectine ← *PLECTIN*

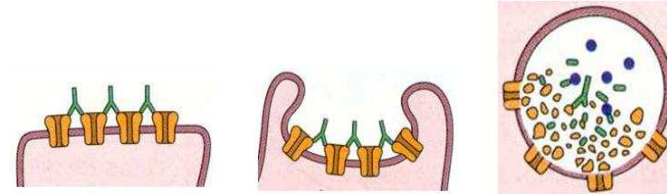
Myasthénie auto-immune

- **1973: rôle des anticorps anti-RACH**
(Patrick et Lindstrom)
- **1976 : dosage des AC**
 α -bungarotoxine I125 (Lindstrom)
- **2001 : AC dirigés contre une kinase**
spécifique du muscle MUSK (Hoh et al)
- **2008**
 - **80 % des MG autoimmunes**
sont AC antiRACH + (taux élevés ou faibles)
 - **20 % des MG autoimmunes sont**
antiRACH –
 - **8 % ont des AC antiMUSK**
 - **12 % sont (doubles) séronégatifs**
 - **66 % sont en fait AC antiRACH+**
à des taux faibles (Leite 2008)

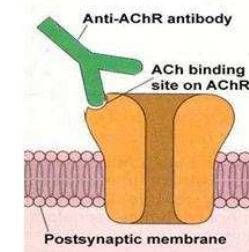
Fixation complément/ Lyse / Redistribution



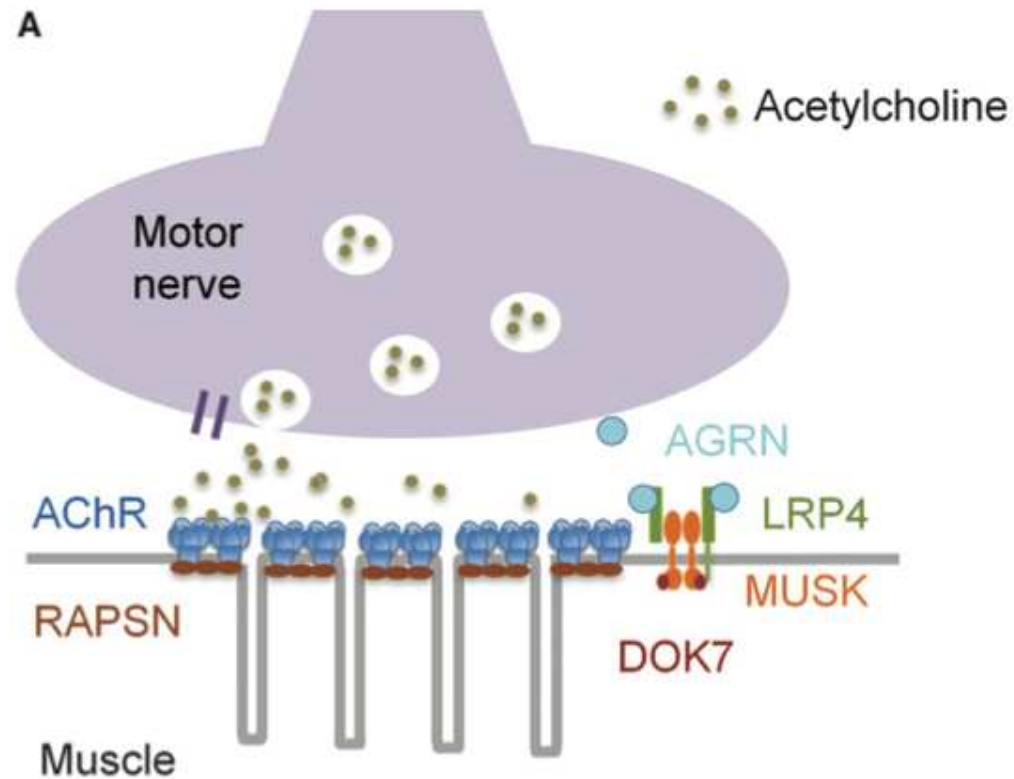
Cross linking/ endocytose/ modulation AG



Altération directe de la fonction



Les nouveaux acteurs de la JNM

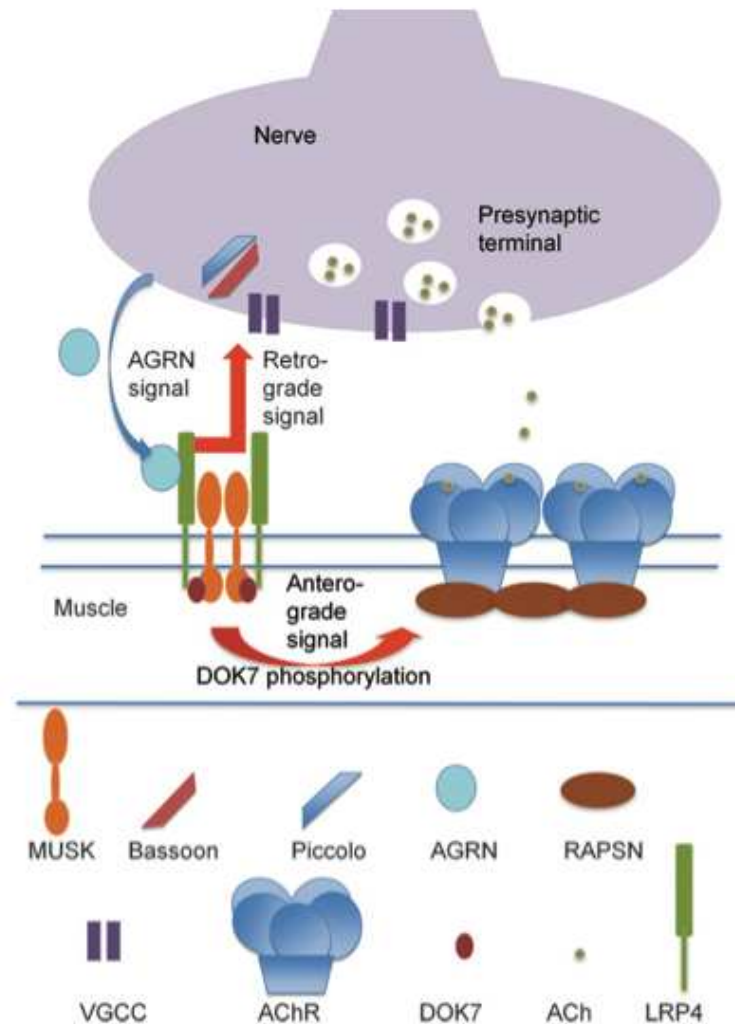


Les nouveaux acteurs de la JNM

REVIEW ARTICLE

The role of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis

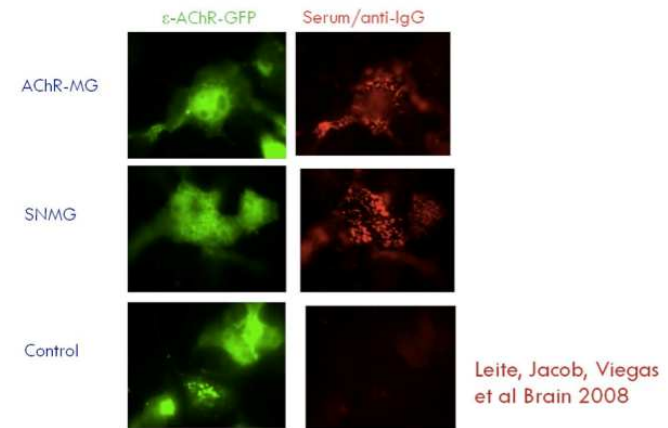
Inga Koneczny, Judith Cossins and Angela Vincent



Myasthénie séro-négative (-,-)

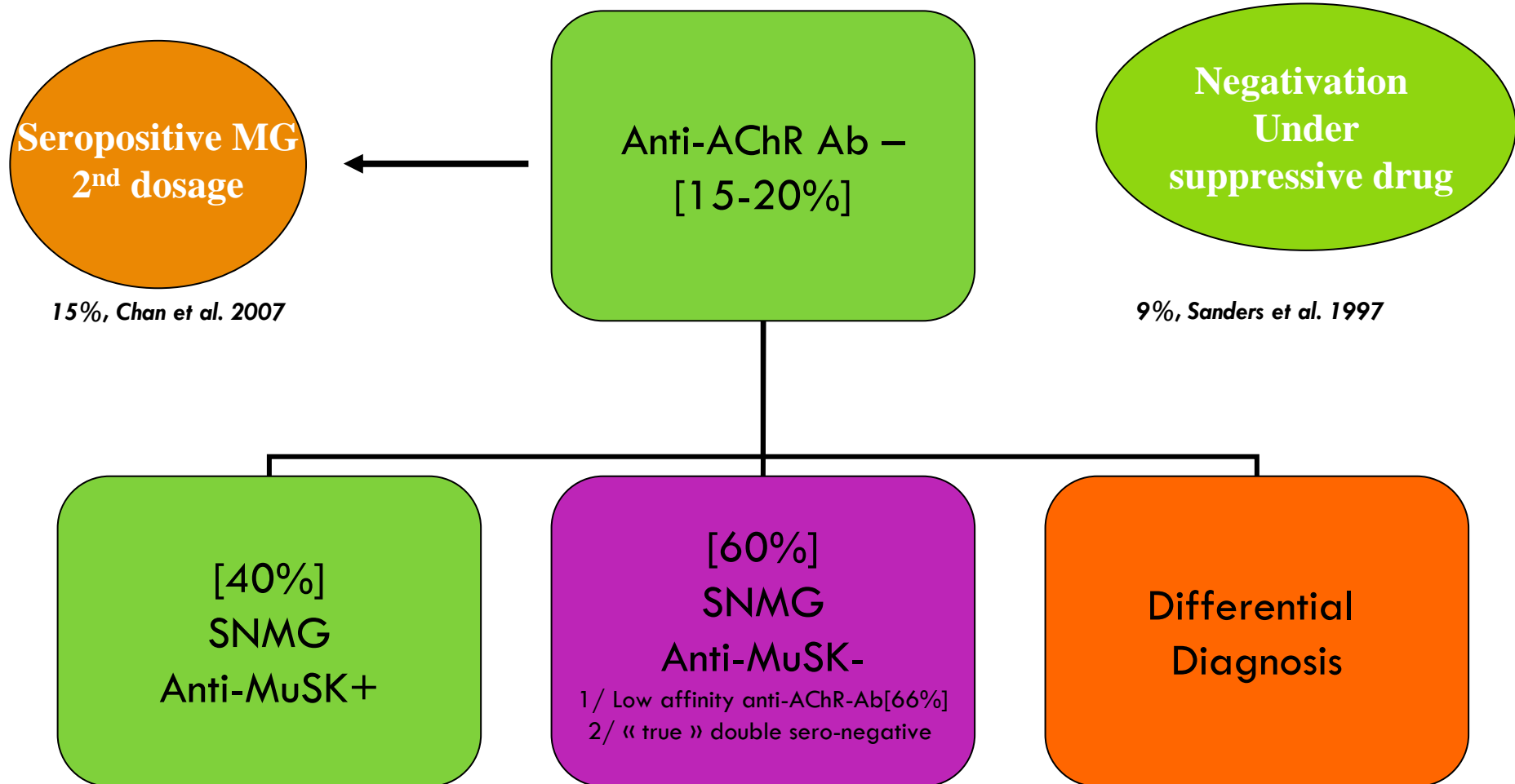
- Ressemble à la MG AntiRACH+ et est différente des MG AntiMUSK+
 - Critères cliniques
 - Sensibilité au tt
 - Pathologie thymique associée
 - Biopsie muscle : perte des RACH et dépôts de complément
- Raisons :
 - AC contre des protéines différentes de la JNM ?
 - Ou problèmes "techniques"
 - Perte des déterminants antigéniques dans les RACH solubilisés utilisés dans les dosages courants
 - Faible affinité des AC pour les RACH solubilisé

SNMG antibodies bind to clustered AChR on HEK cells



- Présence d'AC antiRACH
- Dirigés contre sous unité alpha extra cellulaire
- Ils peuvent induire une perte en RACH par modulation antigénique
- Ils fixent le complément et peuvent ainsi induire une perte de RACH par lyse focale
- Altération thymique avec infiltrats lymphocytaires et centres germinatifs identiques au MG AC-RACH+

Seronegative Myasthenia Gravis

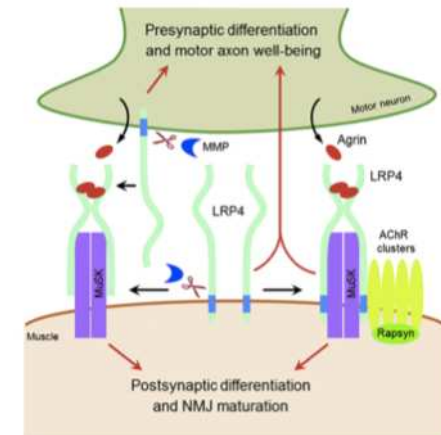
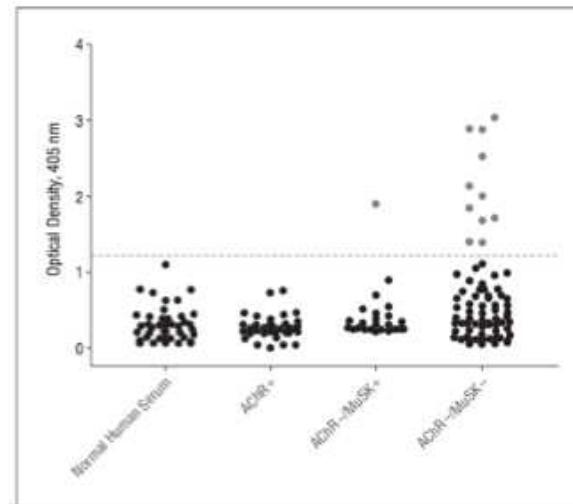
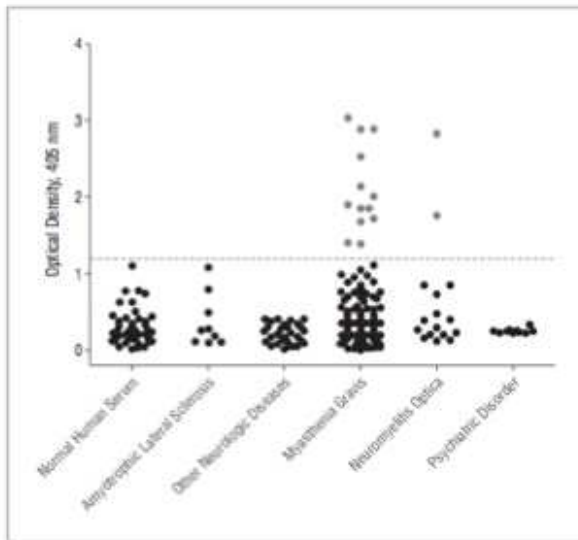


LRP4

Autoantibodies to Lipoprotein-Related Protein 4 in Patients With Double-Seronegative Myasthenia Gravis

Bin Zhang, PhD; John S. Tzartos, MD, PhD; Maria Belimezi, PhD; Samia Ragheb, PhD; Beverly Bealmeas, BS; Richard A. Lewis, MD; Wen-Cheng Xiong, PhD; Robert P. Lisak, MD; Socrates J. Tzartos, PhD; Lin Mei, PhD

- HIGUCHI (2011): 2%: 272 MG (-,-) 6 cas LRP4+ dont 3 MusK +
- PEVZNER(2011): 50% 13 MG (-,-) 6 cas LRP4+
- ZHANG (2012): 9% 120 MG (-,-) 11 LRP4+ dont 1 MUSK+



Distinct Roles of Muscle and Motoneuron LRP4 in Neuromuscular Junction Formation

Haitao Wu,^{1,2} Yisheng Lu,¹ Chengyong Shen,¹ Neil Patel,¹ Lin Gan,⁴ Wen C. Xiong,^{1,2} and Lin Mei^{1,*}



Aspects cliniques



Tête tombante

Déficit moteur proximal

Troubles respiratoires

Déficit moteur proximal

Ptôsis/ Diplopie/ Ophtalmoplégie

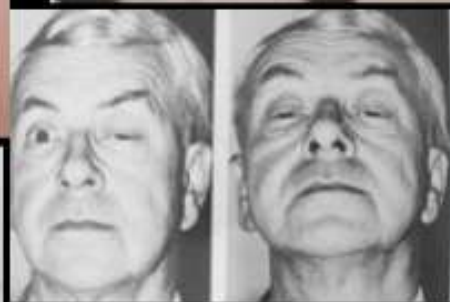
Faiblesse orbiculaire lèvres paupières

Troubles mastication, déglutition

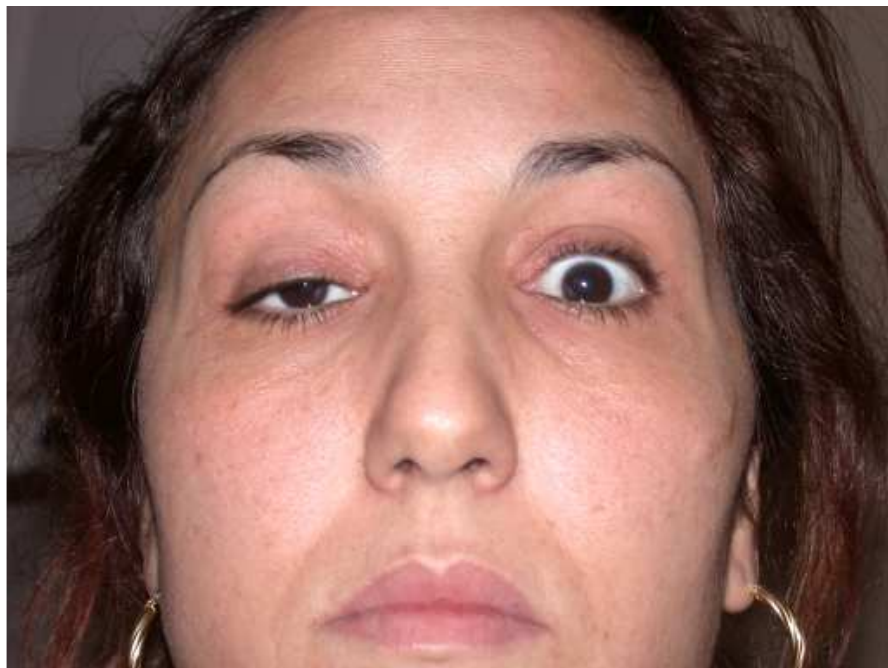
Dysphonie, hypophonie

MG Symptômes à 1 mois (n=1086)
(Grob et al 1981.)

Ptosis	25%
Diplopie	25%
Ptosis+diplopie	40%
Bulbaire	10%
faiblesse des membres	10%
Généralisée	40%



Ptosis test du glaçon



Score clinique Osserman/Gajdos

16

• Tenue des bras tendus (épreuve de Barré) 10 sec=1pt	150 s = 15 pts
• Tenue des jambes levées (épreuve de Mingazzini) 5 sec=1pt	75 s = 15 pts
• Possibilité de soulever la tête du lit	
Avec contre pression	10 pts
Seulement sans contre pression	5 pts
Non	0 pt
• Possibilité de se relever du décubitus sans aide des bras	
Oui	10 pts
Non	0 pt
• Paralyse oculomotrice	
Aucune	10 pts
Ptosis isolé	5 pts
Ophtalmoplégie	0 pt
• Occlusion palpébrale	
Normale	10 pts
Diminuée	7 pts
Incomplète avec recouvrement cornéen	5 pts
Incomplète sans recouvrement cornéen	0 pt
• Mastication	
Normale	10 pts
Faible	5 pts
Nulle	0 pt
• Déglutition	
Normale	10 pts
Difficile	5 pts
Fausse route	0 pt
• Phonation	
Normale	10 pts
Nasonnée	5 pts
Impossible	0 pt
	Total = 100 pts

Score MGFA

Classe I Déficit des **muscles oculaires**. Peut avoir une faiblesse de l'occlusion des yeux. La force de tous les autres muscles est normale

Classe II Déficit **discret** des **muscles autres** que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires de quelque sévérité qu'il soit

II a Affectant de façon prédominante les muscles des **membres ou axiaux**

II b Affectant de façon prédominante les muscles **oropharyngés ou respiratoires**

Classe III Déficit **modéré** des **muscles autres** que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires de quelque sévérité qu'il soit

III a Affectant de façon prédominante les muscles des **membres ou axiaux**

III b Affectant de façon prédominante les muscles **oropharyngés ou respiratoires**

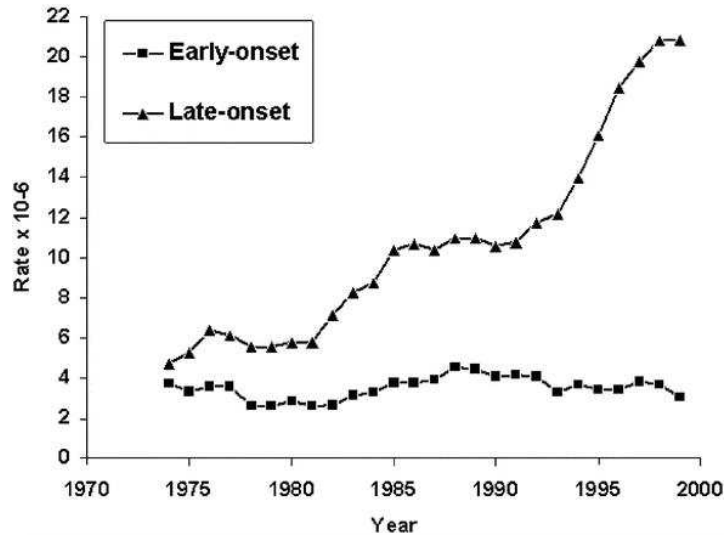
Classe IV Déficit **sévère** des **muscles autres** que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires de quelque sévérité qu'il soit

IV a Affectant de façon prédominante les muscles des **membres ou axiaux**

IV b Affectant de façon prédominante les muscles **oropharyngés ou respiratoires**

Classe V Nécessité d'une **intubation**

Myasthénie du sujet âgé



Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis

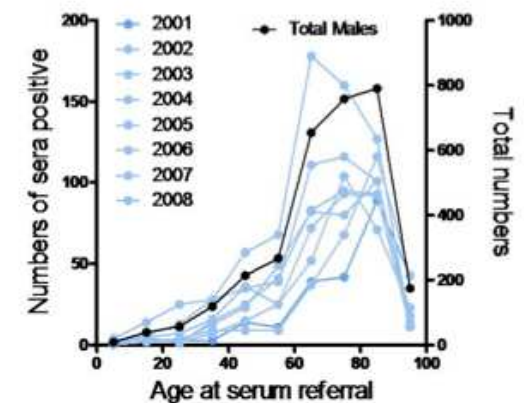
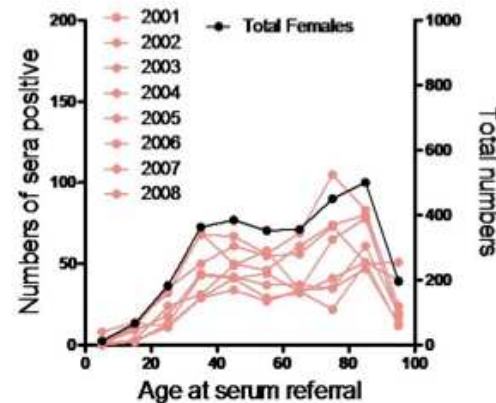
Abstract—The incidence of myasthenia gravis (MG) from 1970 was studied in an area with 2.3 million inhabitants. The mean incidence rate of early-onset MG was constant at 3.5×10^{-6} . In late-onset MG the rate increased from 4.7 to 20.8×10^{-6} . The two onset types of MG are distinct disorders. The author hypothesized that late-onset nonthymomatous acetylcholine receptor antibody-seropositive MG may be provoked by mental factors.

NEUROLOGY 2005;65:928-930

Finn E. Somnier, MD, DSc (Med)

Sommier 2005, Danemark, 2,3 M. hab, 1970 à 1999

AChR Ab positive serum referrals to Oxford (NOT all UK) 2001-2008



Peak age at diagnosis is higher than in Oxford cohort
Oxford not representative of whole MG population?

Vincent A. 2009 <http://euromyasthenia.free.fr/>

European Journal of Neurology 2012

doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03850.x

Late-onset myasthenia not on the increase: a nationwide register study in Denmark, 1996–2009

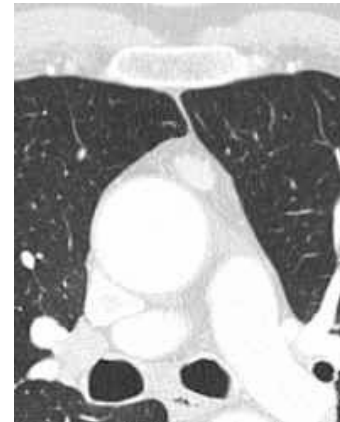
E. G. Pedersen^{a,b}, J. Hallas^c, K. Hansen^d, P. E. H. Jensen^e and D. Gaist^{a,b}

Myasthénie du sujet âgé

Casuistique -2006-2008

- 8251 patients examinés
- 995 >75 ans
- SLA: 37 (sur 249 soit 15%)
- Polynévrites: 182
 - 58 PN sensitive axonale
 - 11 PRNC
- Canal lombaire étroit: 72
- Myopathies
 - 12 myosites
- Myasthénie: 22 (sur 125 soit 20%)
- Tête tombante : 4

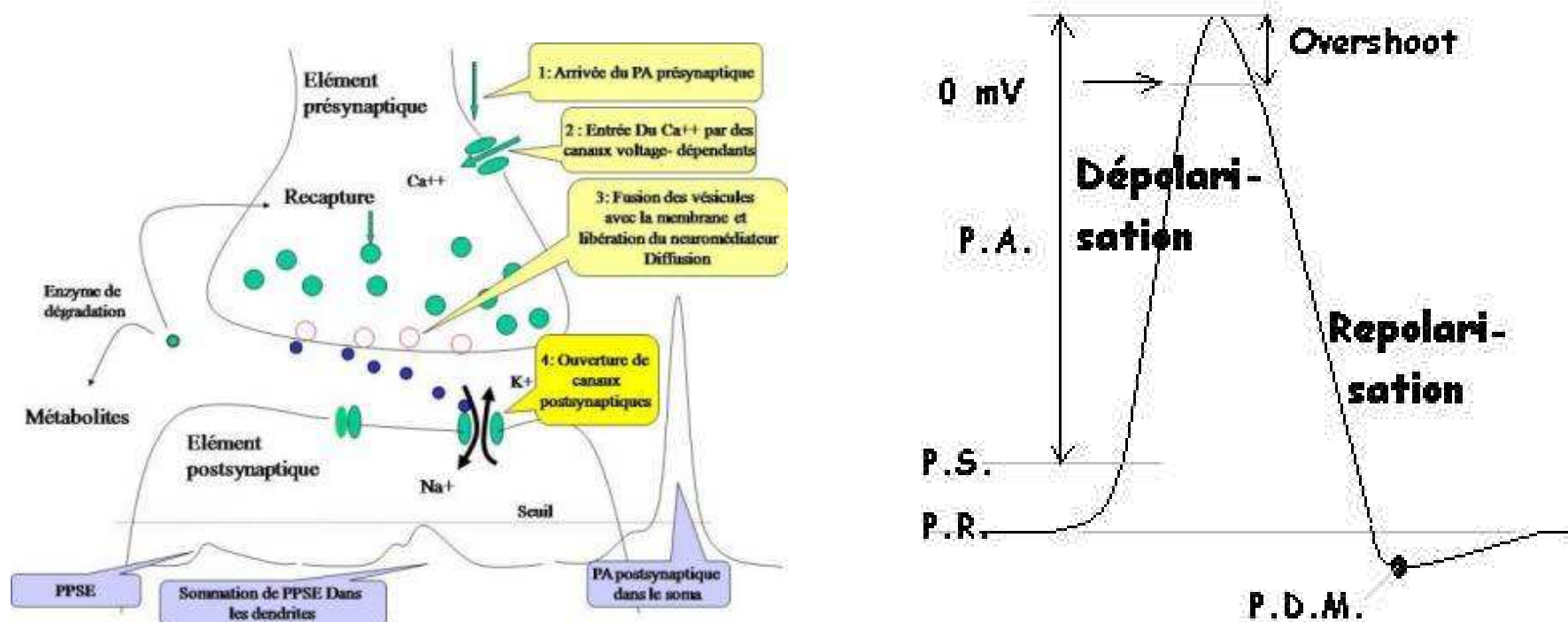
Ptosis myasthénique= TDM thorax





Aspects électrophysiologiques

Électrophysiologie de la JNM : génése du pot d'action musculaire



Pot de plaque → activation croissant du nbre Canaux Na voltage dependant → **pot de mb** franchit le seuil de dépolarisation (30 mV) → PA

Électrophysiologie de la JNM : facteurs modifiant le facteur de sécurité

Qté d'Ach réduite à 25% de sa valeur normale \Rightarrow déclenchement PA = **facteur de sécurité**

Ca⁺⁺ intracellulaire

Ouverture canaux calciques/ sortie or débit de sortie < débit d'entrée. Après PA, 100 à 200 ms pour retour {Ca⁺⁺} normales

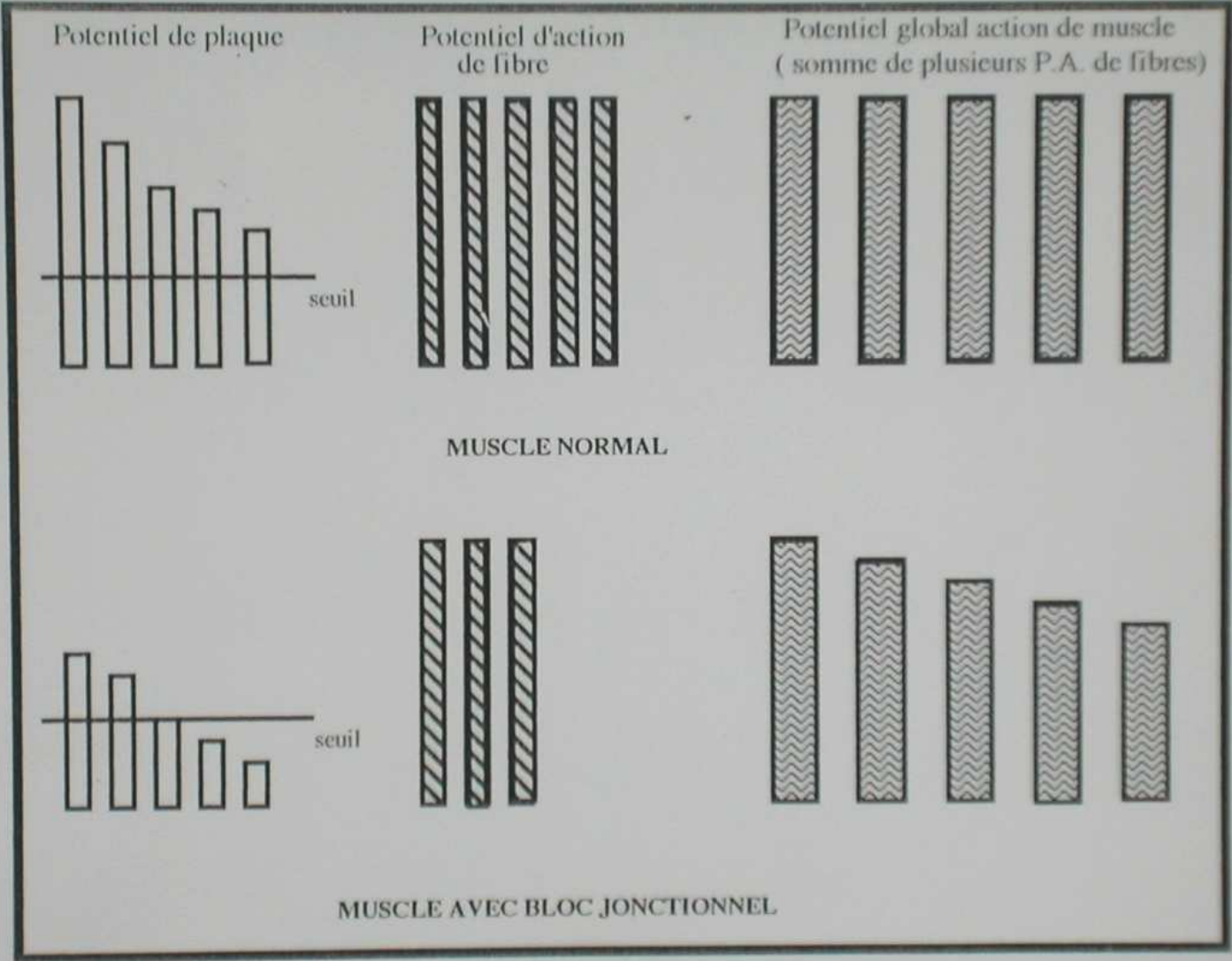
Si PA espacés de < 100ms (> 10Hz) \Rightarrow \uparrow {Ca⁺⁺} pré-synaptique \Rightarrow \uparrow Ach libérée
 \Rightarrow \uparrow ampl EPP et PA \Rightarrow Facilitation de la transmission NM après exercice ou haute fréquence de stimulation

Importance de la dépolarisation

Nombre de vésicules en réserve

Le renouvellement de l'Ach disponible pour une prochaine stimulation = 1 sec

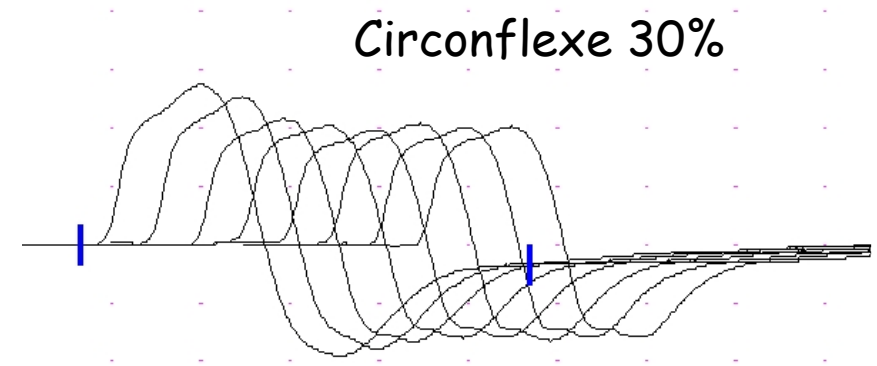
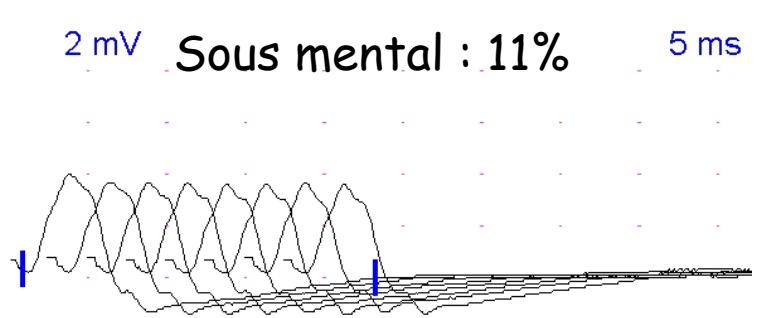
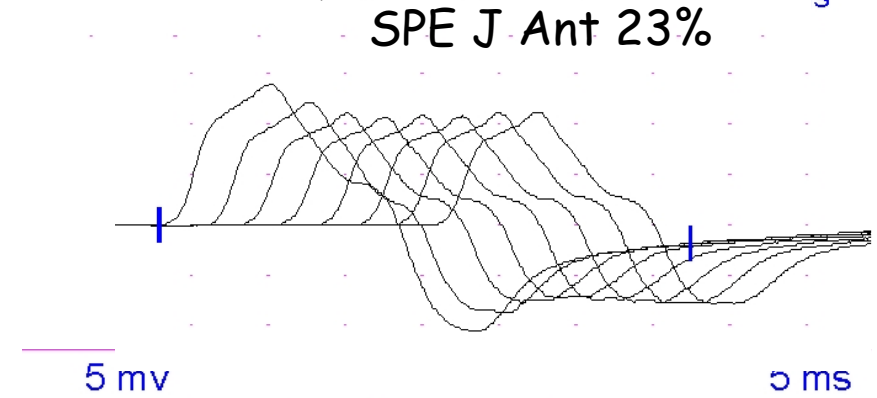
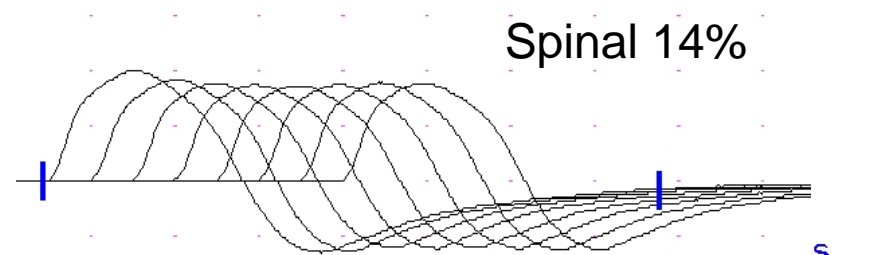
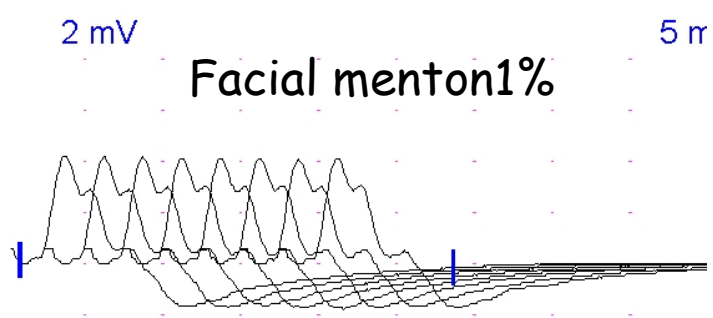
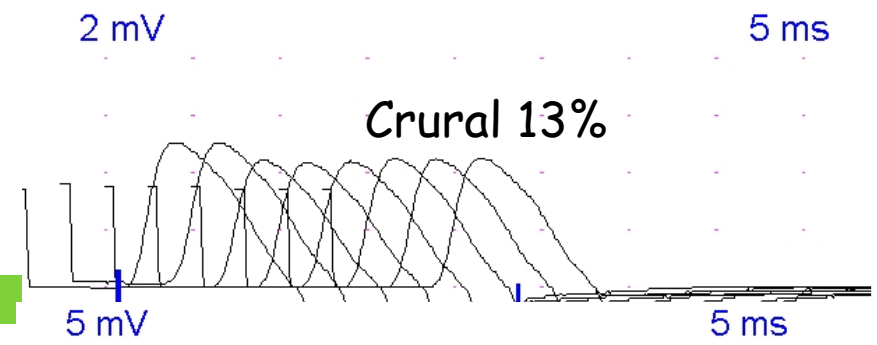
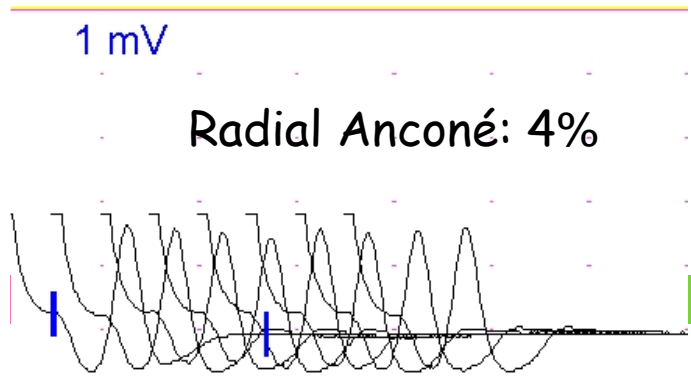
Si stim espacées de < 1sec (> 1 Hz) \Rightarrow qté Ach et amplitude EPP \downarrow) \Rightarrow bloc de la JNM dans la myasthénie



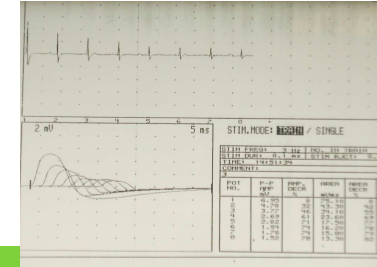
SR à basse fréquence

- Mise en évidence d'une **anomalie de la transmission neuromusculaire, pré ou post synaptique**
- **Technique simple et reproductible**, logiciel facile d'utilisation
- Fréquence de **2 à 5 Hz** (3Hz mais 2 Hz mieux toléré)
- Train de 5 chocs = **décrément** (en surface et amplitude) apparaît dès les premiers chocs, max entre 2ème et/ou 3ème. Intérêt de prolonger le train de stim à 10 stimulations: vérifier la stabilité de la réponse et objectiver la cupule «myasthénique»
- **Décrément pathologique**
Si > 10 %





Pièges à éviter



Faux positifs

1- Atteinte neurogène motrice

Lors de la phase de dégénérescence

Lors de la phase de réinnervation par bourgeonnement collatéral (immaturité des plaques motrices nouvellement formées).

Syndrome de corne antérieure, SLA, radiculopathie, injection de toxine botulique, polyneuropathie...

2-Atteinte myogène

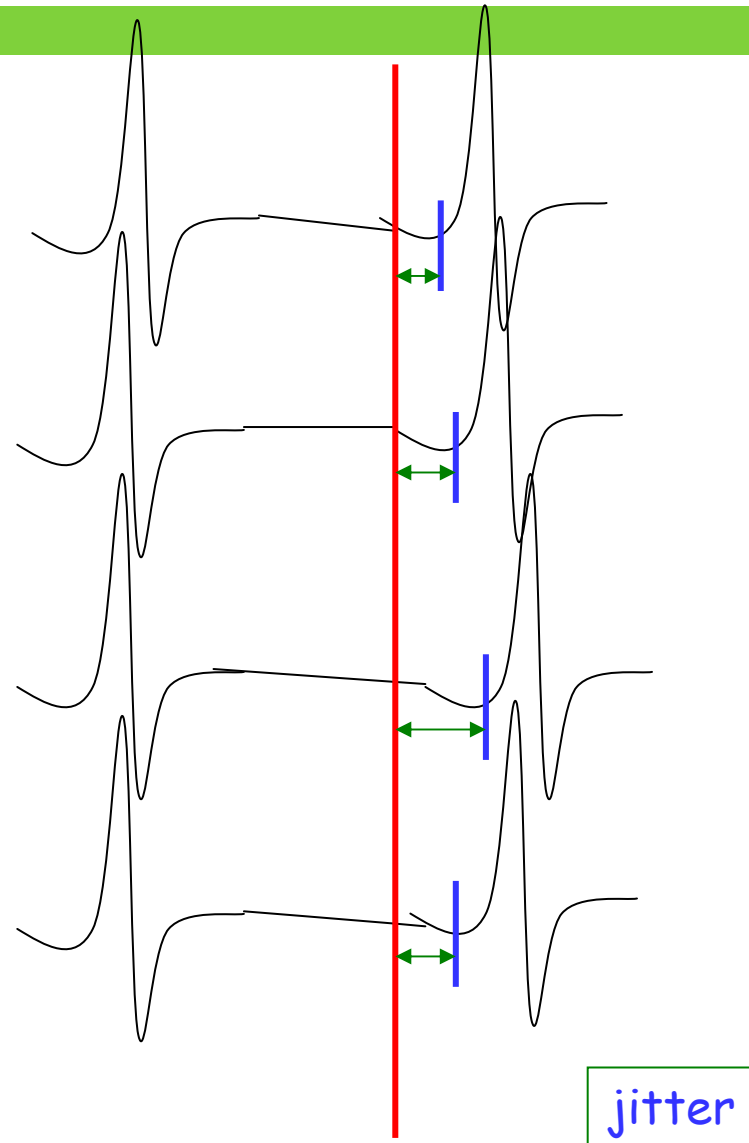
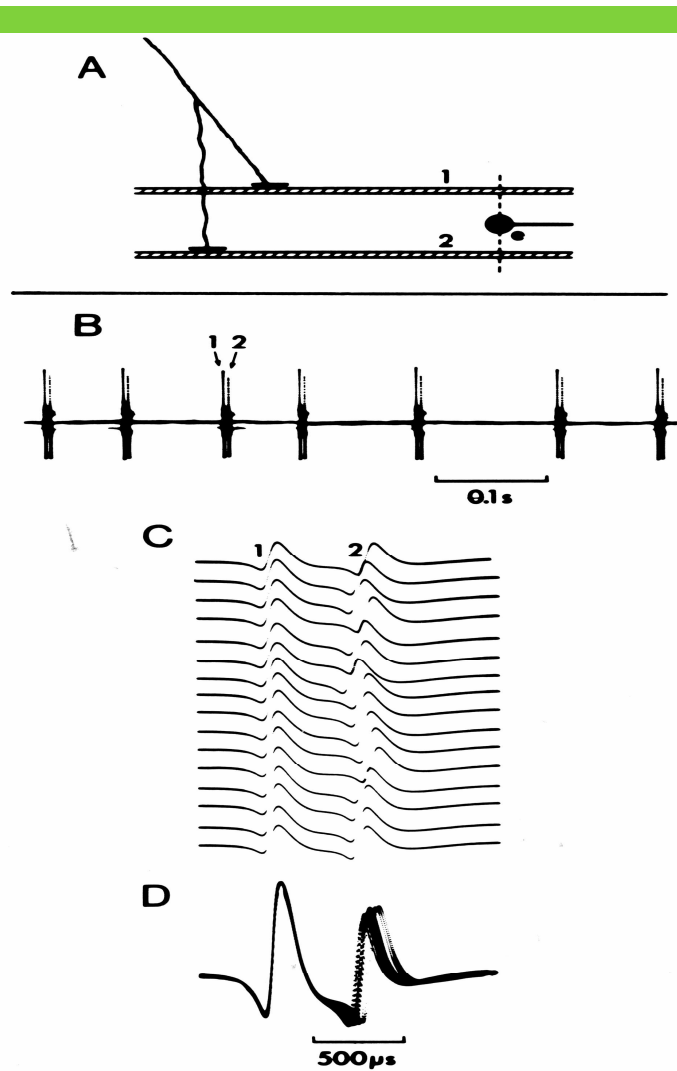
Le décrément augmente avec la fréquence et avec la durée de la stim (témoigne d'une impossibilité pour certaines fibres musculaires pathologiques à engendrer un PA)

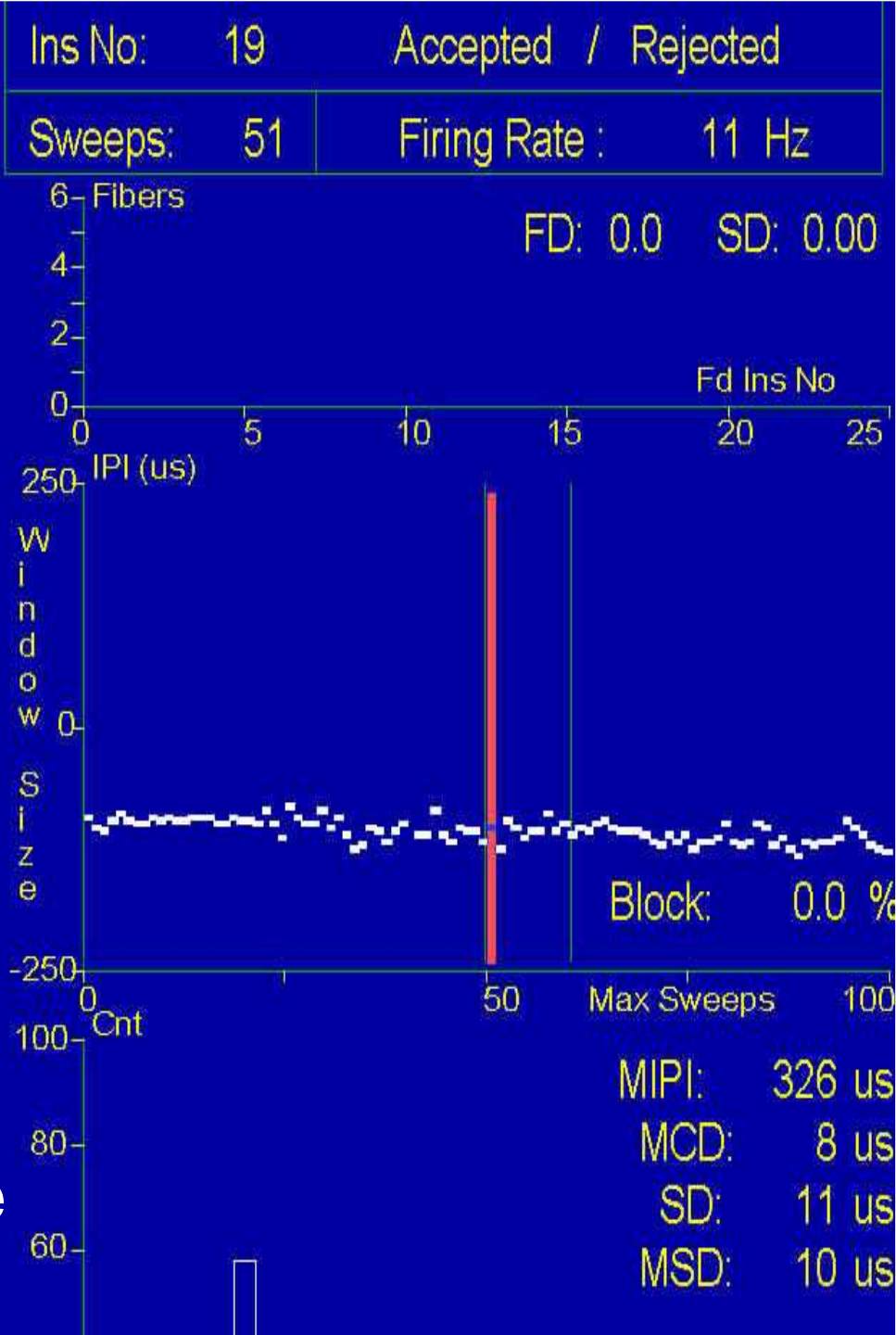
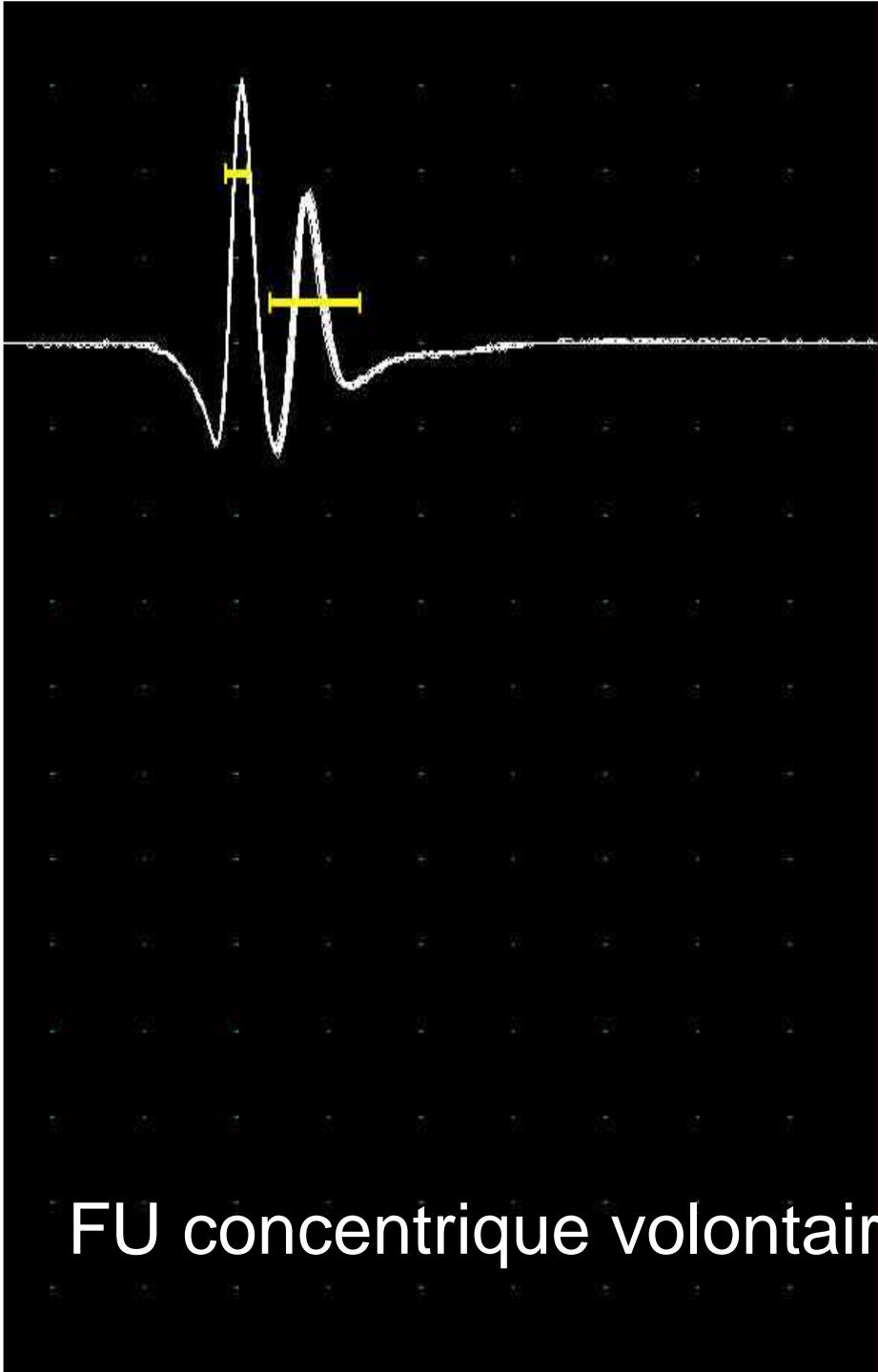
Intérêt des VCM et examen myographique pour l'interprétation d'un décrément

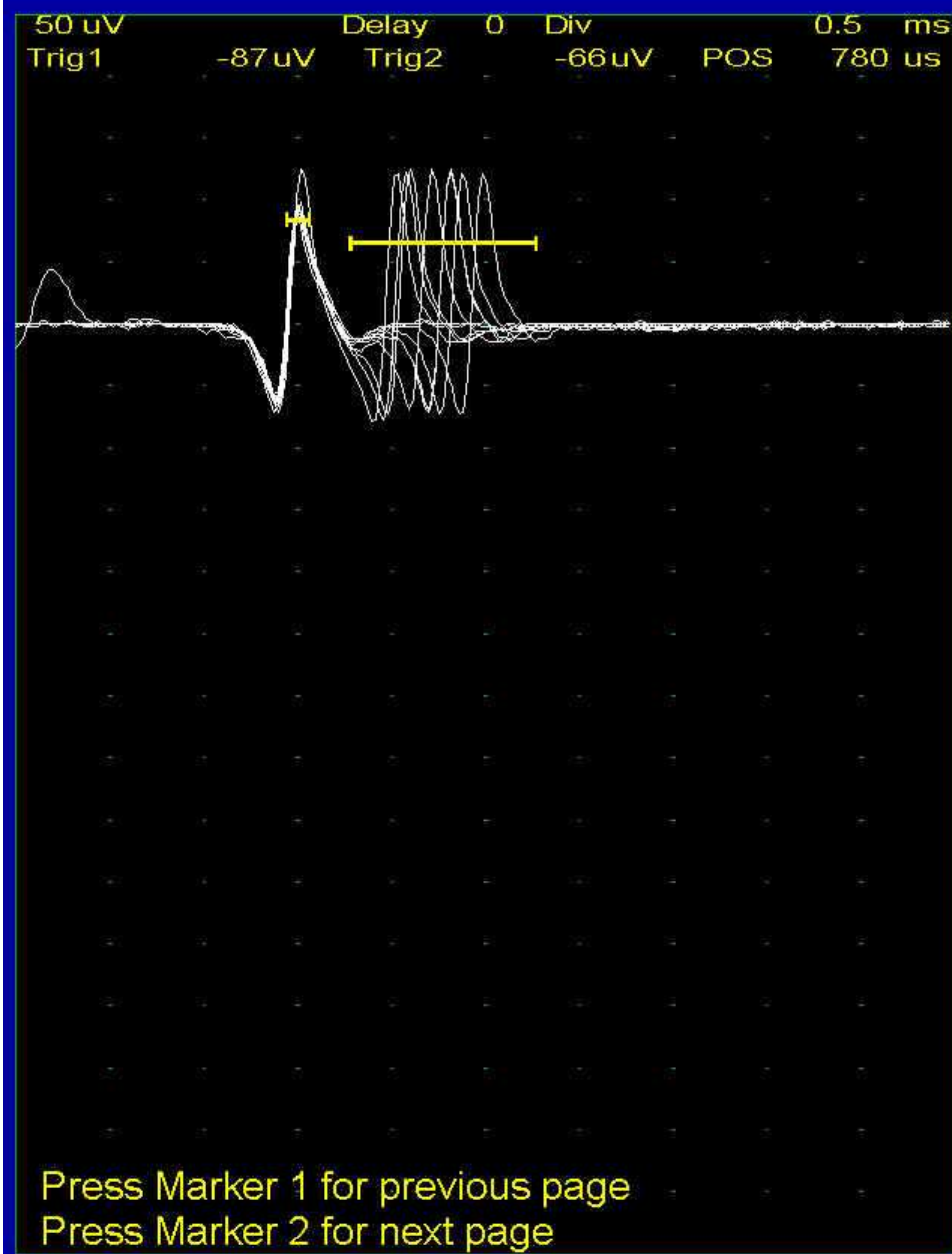
Problèmes techniques

- Intensité de stimulation initiale infra-maximale
- PGAM non stable :
 - déplacement des électrodes de recueil,
 - Déplacement du stimulateur
 - mouvement du patient car immobilisation insuffisante et/ou tolérance médiocre (surtout muscles proximaux+++),
 - contraction musculaire simultanée
- Température < 32 °

ENMG de fibre unique: principe



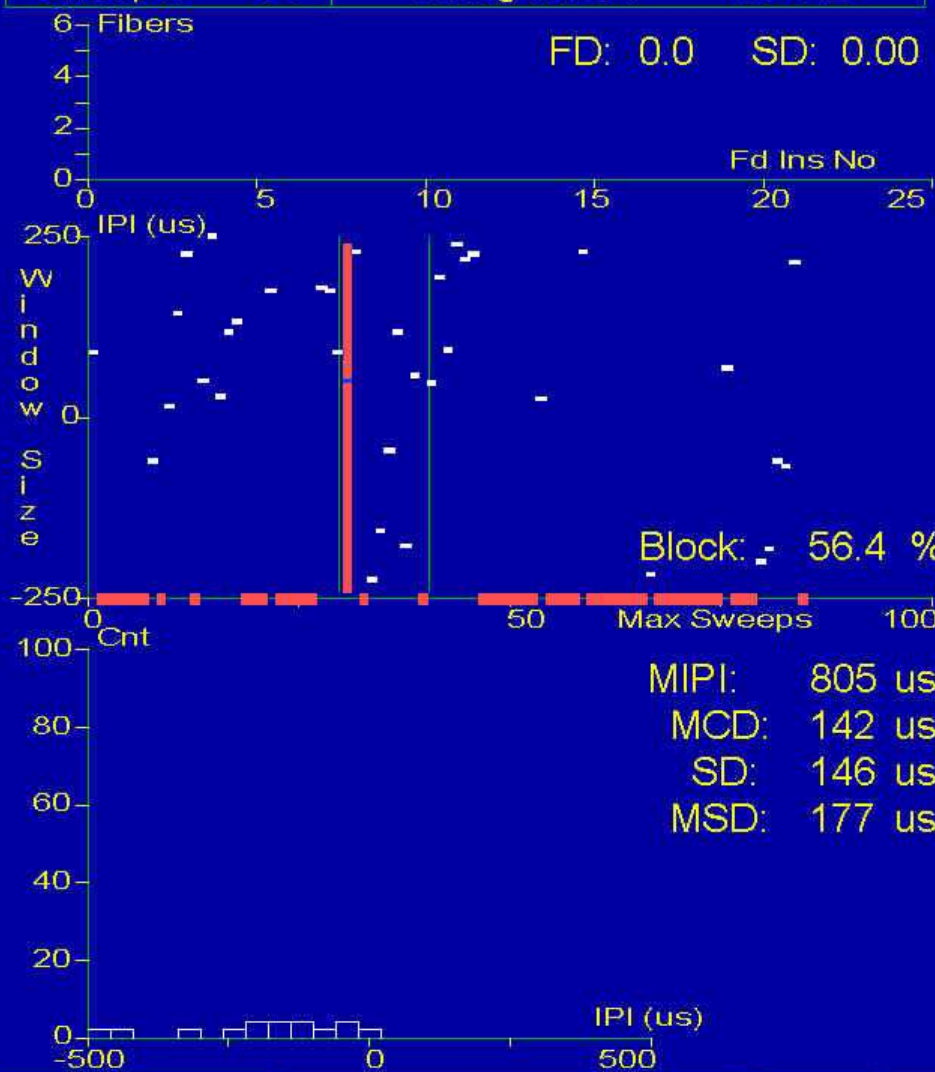


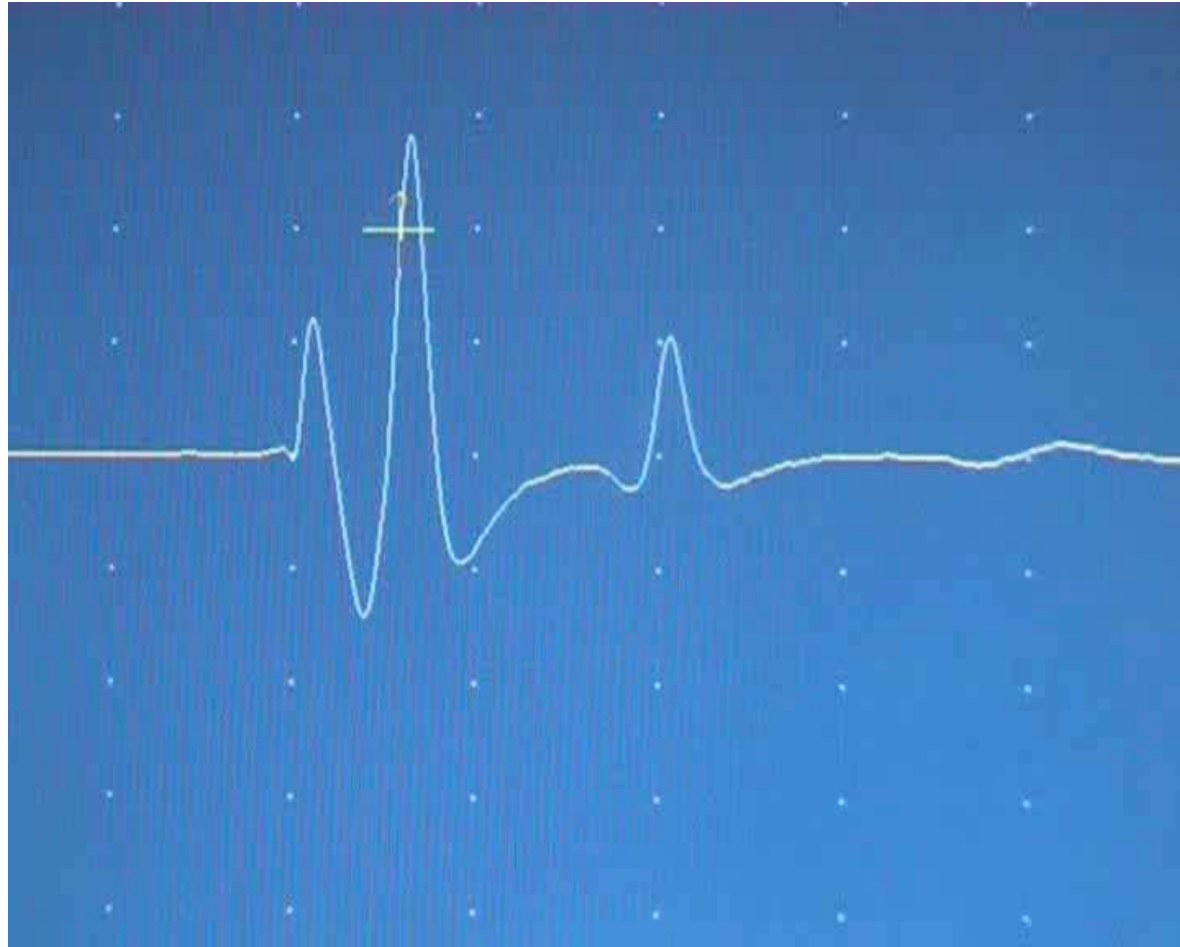


Blocking Detector: On / **Off**

Ins No: 15 Accepted / **Rejected**

Sweeps: 31 Firing Rate: 10 Hz





Paramètres de suivi

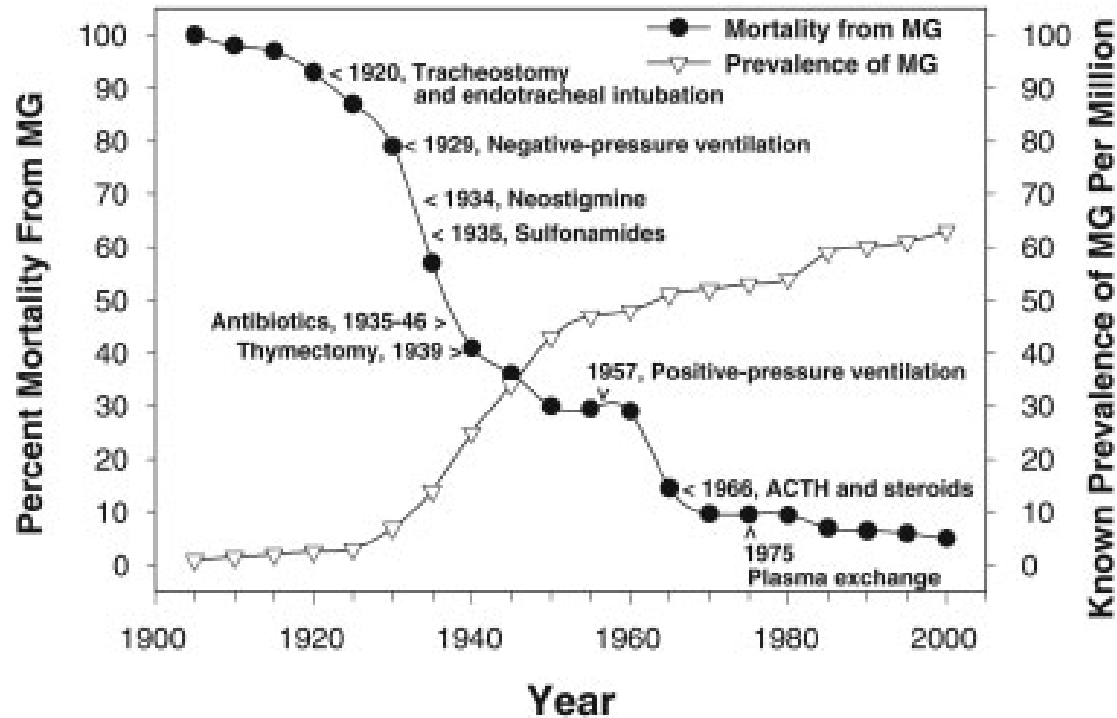
31

- Toute myasthénie être suivie par un spécialiste référent
- Evaluer avec le maximum de précisions,
 - l'importance des déficits moteurs
 - leurs répercussions fonctionnelles, pour adapter le TT
- Difficulté du fait de la variabilité des localisations des fluctuations et de la fatigabilité musculaire.
 - un score quantitatif (Osserman Gajdos)
 - classification clinique de la gravité : MGFA
 - mesure de capacité vitale
- La répétition du dosage des anticorps n'est pas validée
- Le scanner thoracique initial doit être contrôlé
- Recherche de maladies auto-immunes associées

Aspects thérapeutiques

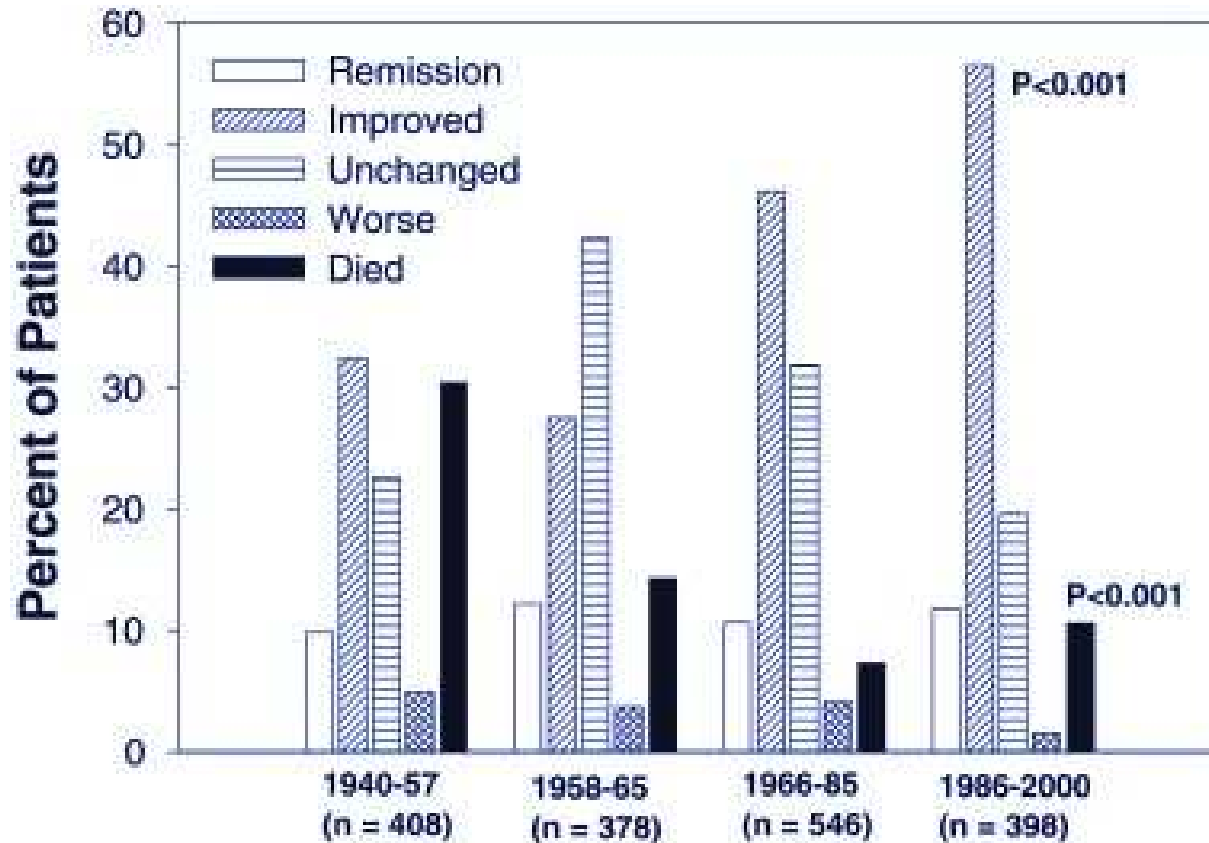
Consensus ?

MG: des progrès indiscutables...mais anciens



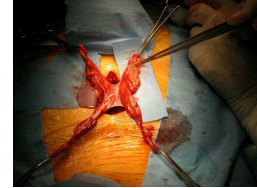
LIFETIME COURSE OF MYASTHENIA GRAVIS. DAVID GROB et al *Muscle Nerve* 2008

Mais pas sur le taux de rémission



LIFETIME COURSE OF MYASTHENIA GRAVIS. DAVID GROB et al *Muscle Nerve* 2008

Thymectomie



Efficacité ?

□ AAN 2000 (Gronseth et al): 21 cohortes analysées: Thymectomie induit

- Rémission sans traitement (X 2)
- Asymptomatique (X 1,6)
- Amélioration (X 1,7)
- Surtout Osserman 2b-4
- Pas de différence entre seronégative et séropositive
- **Recommandation niveau B**

□ Pour qui?

- Avant 65 ans
- Avant 3 ans d'évolution
- Thoracoscopie vidéo assistée
- Pas recommandé si Musk+
- Possible si RACH et Musk –
- Si thymome (**bonne pratique**)

□ Absence de consensus

- Age limite de thymectomie
- Myasthénie oculaire
- Stade de la maladie (sévérité moyenne à importante)
- Type de geste chirurgical: sternotomie transcervicale, VATET

□ ?? Etude prospective prednisone seul ou associé à thymectomie *Newsom-Davis et al. 2008*

« Consensus » scientifique

Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis (Review)

Gajdos P, Chevret S, Toyka K



2006-2008

Corticosteroids for myasthenia gravis (Review)

Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR



Immunosuppressive agents for myasthenia gravis (Review)

Hart IK, Sathaiyam S, Sharshar T



Plasma exchange for generalised myasthenia gravis (Review)

Gajdos P, Chevret S, Toyka KV



Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis (Review)

Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T



AUTHORS' CONCLUSIONS

Implications for practice

There is no evidence from RCTs to support the common practice of using AChEIs to treat myasthenia gravis.

Implications for research

No adequate RCT has been performed but the evidence from observational studies is so strong that none is needed to establish that AChEIs are efficacious.

Etudes Cochrane 2007 (Gajdos P, Chevret S, Toyka K)



- Plasma exchange for MG:
 - There are no adequate randomised controlled trials to establish whether plasma exchange improves the long or short term outcome from myasthenia gravis, but many case series report short-term benefit from plasma exchange in myasthenia gravis, especially in myasthenic crisis.

- Intravenous immunoglobulin for MG
 - Further RCTs are needed to confirm the effectiveness of IVIg compared to plasma exchange for the treatment of MG exacerbations or crisis and to determine the indications for IVIg in moderate and severe MG and whether intravenous immunoglobulin reduces the need for steroids.

IgIV et MG : étude cochrane

auteur	Type étude	résultats
Gajdos (2008)	Cochrane : 6 essais contrôlés	
1	N = 51 V / <i>placebo</i>	S
2	N= 87 V / <i>EP</i> (2S)	NS
3	N= 12 V / <i>EP</i> cross-over	NS
4	N= 15 V / <i>placebo</i> 7S puis ouverte	NS
5	N= 33 V / stéroïdes	NS
6	N= 173 <i>IgIV</i> 1 g/kg - 2 j V/ <i>IgIV</i> 1 g/kg - 1J	NS

Conséquences « pratiques? »

- Pour les IgIV: RBU (2007):
 - **Situation temporairement acceptable:** protocoles thérapeutiques temporaires
 - Myasthénie aigüe dans les phases de poussées



- Pour les EP:
 - Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: Cortese et al. Neurology 2011
 - Because of the lack of randomized controlled studies with masked outcomes, **there is insufficient evidence to support or refute the efficacy of plasmapheresis....”**

EDITORIAL

Muscle Nerve 43: 625–626, 2011

PRACTICE PARAMETERS AND FOCUSING RESEARCH: PLASMA EXCHANGE FOR MYASTHENIA GRAVIS

HENRY J. KAMINSKI, MD,¹ GARY CUTTER, PhD,² and ROBERT RUFF, MD, PhD³

IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis

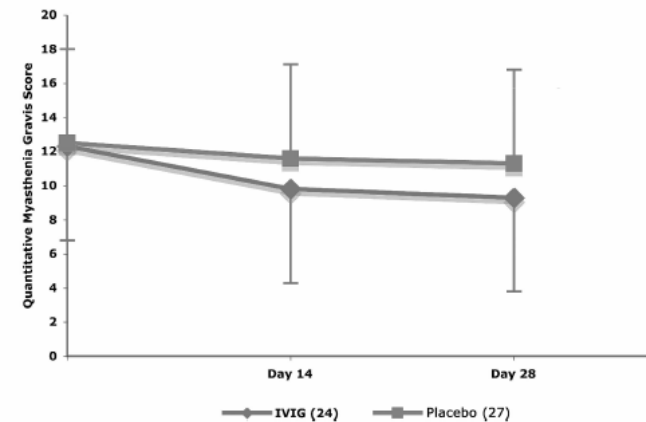
A randomized controlled trial

Lorne Zinman, MD, MSc; Eduardo Ng, MD; and Vera Bril, MD

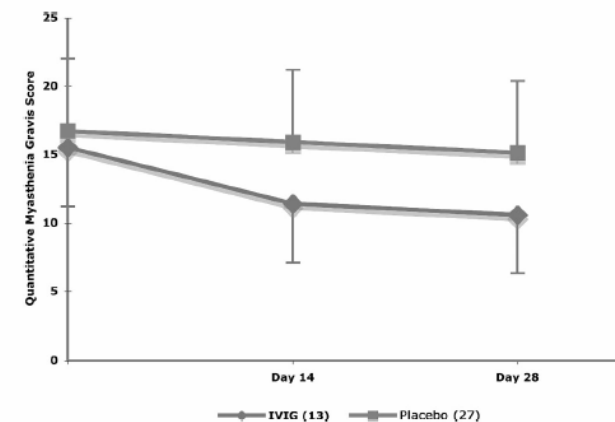
40

- Etude en double aveugle randomisée IgIV contre placebo
- IgIV 2g/kg en 2 jours
- Evaluation d'un score quantifié (Quantitative Myasthenia Gravis score) à J14 et J28
- **Amélioration plus importante du groupe II (MG modérée à sévère)** que du groupe I (MG discrète)
- **Le bénéfice reste faible** (amélioration du score de 2.5 contre 3.5 prévu; lié aux formes oculaires?)
- Preuve d'efficacité **niveau 1**

Neurology 2007



groupe I : QMG score > 10,5 (p < 0.047)



groupe II : QMG score < 10,5 (p < 0.001)

IgIV ou EP ?

NEUROLOGY

Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis

D. Barth, M. Nabavi Nouri, E. Ng, et al.
Neurology; Prepublished online May 11, 2011;
 DOI 10.1212/WNL.0b013e31821e5505

Table 2 Mean \pm SD change in QMGs for disease severity from baseline to days 14, 21, and 28*

	IVIg (n = 41)	PLEX (n = 43)	p Value ^b
Baseline QMGs	14.2 \pm 4	14.4 \pm 3.8	0.83
Δ QMGs			
Day 0-14 ^c	3.2 \pm 4.1	4.7 \pm 4.9	0.13
Day 0-21	3.3 \pm 3.6	5.3 \pm 5.5	0.07
Day 0-28	2.6 \pm 4.0	4.7 \pm 5.7	0.08

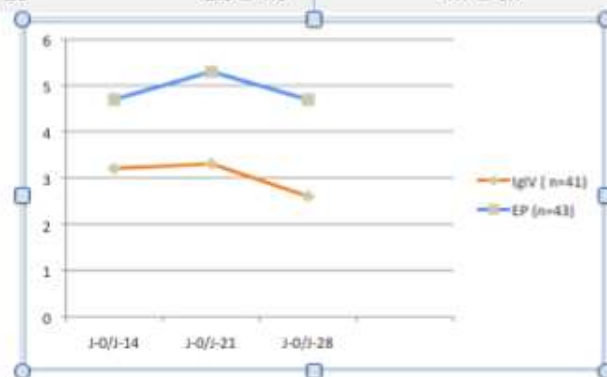
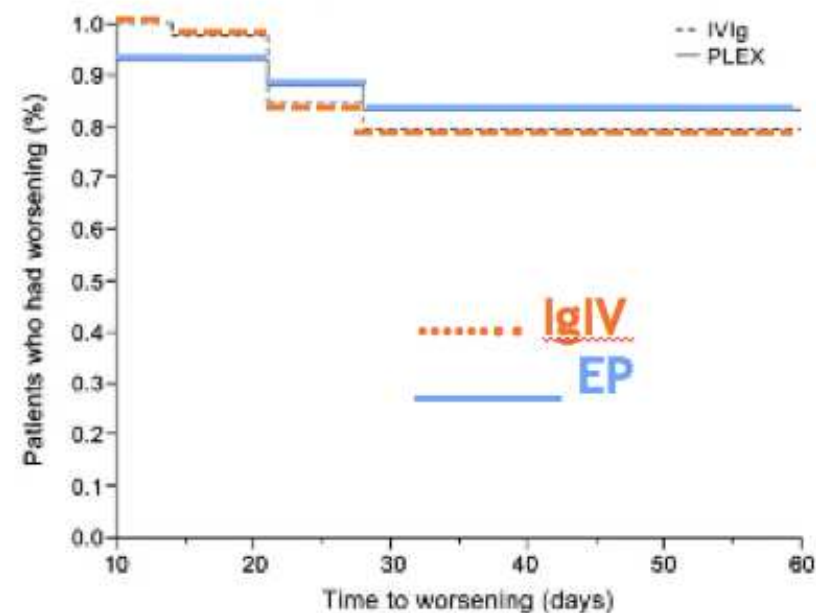


Figure 2 Duration of treatment effect with IV immunoglobulin (IVIg) and plasma exchange (PLEX) in patients with myasthenia gravis (MG)



Consensus délai d'action

Nom	Action	Délai d'action
Pyridostigmine Mestinon, Mytelase 60mg Mestinon R 180mg	anticholinestérasique	<1h
Prednisone	Action sur lymphocytes, TNF, IL-2,3, présentation antigénique	2 à 4 semaines
Azathioprine	Inhibition Lympho T et B Réduction synthèse acide nucléique	12 à 24 mois
Cyclosporine	Inhibition de la Synthèse des T helpers	6 mois
Mycophenolate de Mofetil		>6 mois
Tacrolimus	Inhibition cellules T et production ITL2	3 à 6 mois
Cyclophosphamide		6 à 12 mois
Rituximab	AC monoclonal contre cellules B	3 semaines à 2 mois


Mycophenolate mofetil (MMF CELLCEPT®)

- Le MMF inhibe la Σ des nucléotides à base de guanosine, altère la prolifération des lymphocytes B et T.
- Les indications \approx azathioprine.
- (Meriggioli et al 2003) amélioration 73 % des cas
- (Sanders et al, 2008) non confirmatif (9 mois)
- Posologie 2 g/jour.
- Effets indésirables: nausées, diarrhées et céphalées ; risque de lymphome?
- Chez les patients intolérants ou non répondeurs à l'Azathioprine, le MMF peut être essayé (Recommandation niveau B)

Autres immunosuppresseurs

- Cyclosporine
 - TT de 2^{ème} ligne (niveau B, études classe II et III)
 - Toxicité rénale, HTA, difficulté de maniement
- Methotrexate
 - TT de 2^{ème} ligne (bonne pratique)
 - Essai phase II en cours (Barohn 2012)
- Cyclophosphamide
 - 1 étude classe II, mais effets II
 - TT de 3^{ème} ligne
- Tacrolimus
 - 1 étude classe III
 - Si anticorps anti Ryanodine (RyR) (recommandation C)
- Rituximab
 - Pas de recommandation, classe IV, prometteurs

Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia:
A retrospective multicenter study.
Collongues et al. Muscle Nerve Nov 2012



- Groupe MG Réfractaire
 - Taux de rechute passe de 2 à 0,3
 - Score MGFA passe de 5-3b à 4b-0

- Groupe MG non réfractaire
 - Taux de rechute passe de 1,9 à 0,1
 - Score MGFA passe de 4-2b à 3b-0

Recommandations EFNS 2010

- Après le Dg de MG:
 - introduire un TT anticholinestérasique
- En cas de thymome:
 - Thymectomie
- En cas MG généralisée antiRACH + de début précoce, insuffisamment équilibrée par anticholinestérasique:
 - Thymectomie avant 1 an
- Traitement immunosuppresseur chez toute MG en progression
 - Prednisone + Imurel
 - Non répondeur ou intolérance: autre immunosuppresseur
- Niveau de recommandation: B, C et bonnes pratiques

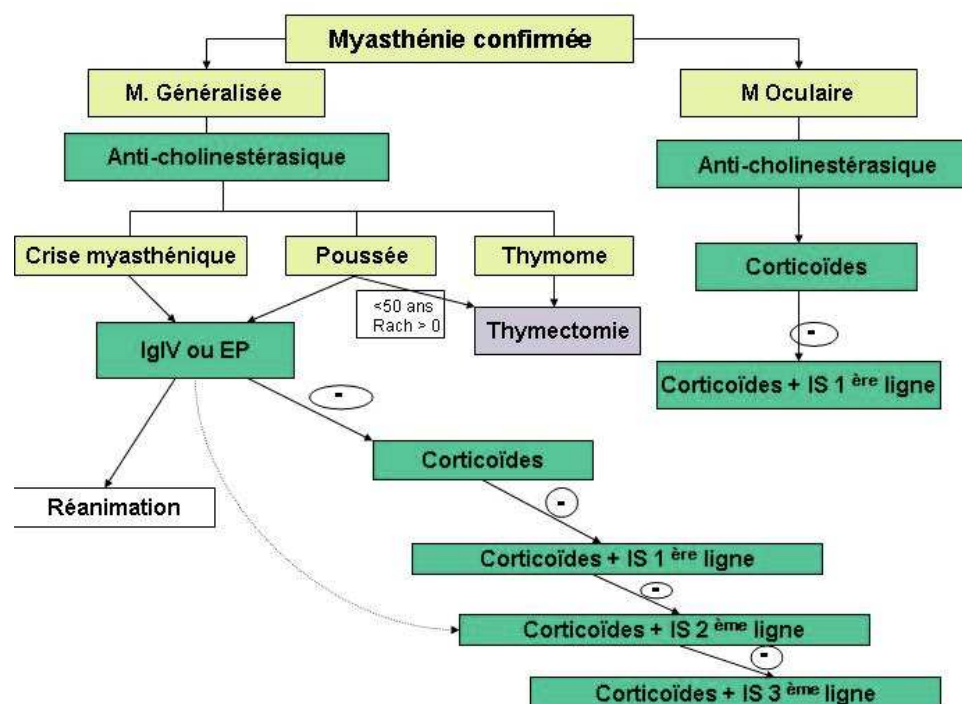
Propositions

F. Chenevier, H. Gervais-Bernard, F. Bouhour, C. Vial.
 Myasthénies et syndromes myasthéniques
 EMC - Neurologie 2011

Barohn 2008

TABLE 5. Myasthenia gravis: my treatment recommendations

	Prior to 2002 MGFA/ NYAS Meeting	2007
1st Line	Mestinon Prednisone Thymectomy	Mestinon Prednisone Thymectomy
2nd Line	Azathioprine Myocphenolate mofetil Cyclosporine	Azathioprine Cyclosporine IVIg
3rd Line	IVIg Plasmapheresis	Mycophenolate mofetil Plasmapheresis
4th Line		Tacrolimus
5th Line		Rituximab Cyclophosphamide





Myasthénie MUSK+

Myasthénie MuSK+

Expérience CR Rhône-Alpes maladies Neuromusculaires rares

□ ...12 patients

□ *Christophe Vial, Françoise Bouhour, Philippe Petiot, Guy Chauplannaz, Pierre-Marie Gonnaud, Hugues Rousset, Jean-Christophe Antoine, Jean-Philippe Camdessanche*

ANTI-MuSK ANTIBODY MYASTHENIA GRAVIS: CLINICAL FINDINGS AND RESPONSE TO TREATMENT IN TWO LARGE COHORTS

JEFFREY T. GUPTILL, MD,¹ DONALD B. SANDERS, MD,¹ and AMELIA EVOLI, MD²

Muscle Nerve 44: 36–40, 2011

□ 110 MuSK+ MG

□ 1819 AChR-Ab+ MG

Myasthénie MuSK+

Expérience CR Rhône-Alpes maladies Neuromusculaires rares

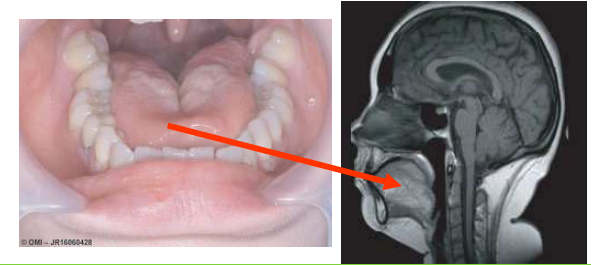
	Sex	History	Age at onset	Inaugural clinical signs
K.B	M	0	16	Ocular signs
S.Q	M	0	26	Oculobulbar signs
R.J.	M	Type 2 diabetes, kidney cancer	71	Lower limb fatigability + diplopia
C.C	F	0	36	Oculobulbar signs
C.M	F	0	33	Oculobulbar signs
E.S	F	FMF Anorexia nervosa	27	Oculobulbar signs
J.M	M	0	55	Oculobulbar signs
C.N	F	0	29	Bulbar disorder
A.M	F	TB, asthma, HBP	55	Ocular signs
D.P	M	smoking, alcohol, sural phlebitis (AVK)	49	Oculobulbar signs (nicotine)
S.Z	F	0	13	Oculobulbar signs
R.G	F	Hashimoto (orbital myositis?), sustained AF, asthma	71	Oculobulbar signs

Reported symptoms at disease onset		
Symptoms distribution	Nb MuSK-MG patients (%)	Total MG patients (%)
Pure ocular	39 (36%)	60%
Oculobulbar	29 (26%)	4%
Pure bulbar	19 (17%)	15%
Generalized weakness	12 (11%)	12%
Neck Weakness	6 (5%)	2%
Limb weakness only	3 (3%)	5%
Respiratory Failure	2 (2%)	-

ANTI-MuSK ANTIBODY MYASTHENIA GRAVIS: CLINICAL FINDINGS AND RESPONSE TO TREATMENT IN TWO LARGE COHORTS

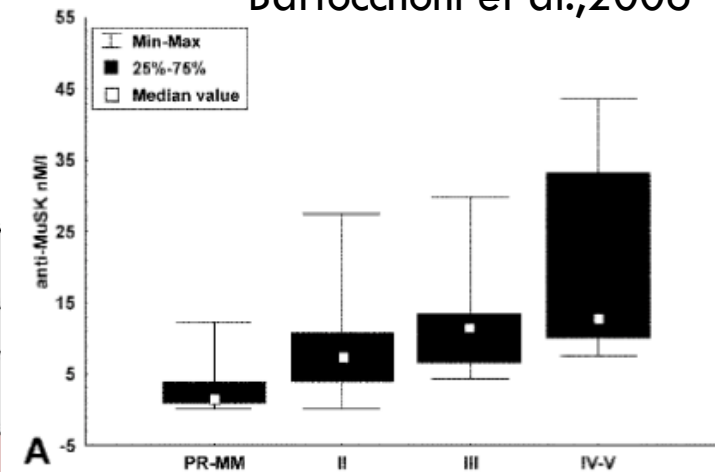
JEFFREY T. GUPTILL, MD,¹ DONALD B. SANDERS, MD,¹ and AMELIA EVOLI, MD²
 Muscle Nerve 44: 36-40, 2011

Myasthénie MuSK+



Bartocchoni et al., 2006

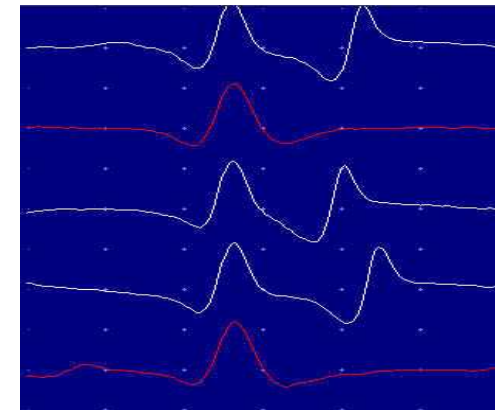
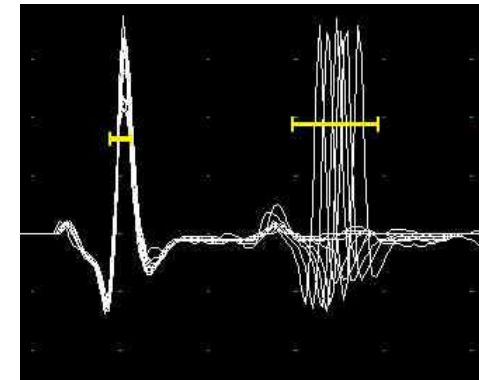
	Permanent clinical s.	Development	MGFA classification
K.B	0	Exacerbation (shoulder girdle)	II a
S.Q	Frontal + tongue atrophy	Exacerbation with permanent bulbar weakness	II b
R.J	0	Severe exacerbation + RF (IC) Bowel cancer	III b
C.C	Cervical m. weakness	Oculobulbar exacerbation (2/8 yrs)	II b
C.M	Cervical m. weakness	Oculobulbar exacerbation(2/10 yrs)	II b
E.S	thinness	Oculobulbar exacerbation + RF (IC)	IV b
J.M	0	Oculobulbar exacerbation(1/3 yrs)	II b
D.P	Cervical m. weakness	Ocular + bulbar exacerbation + RF	III to IV b
C.N	Tongue atrophy + dysphonia	Oculobulbar exacerbation	III to IV b
A.M	Cervical m. weakness	Oculobulbar exacerbation	III to IV b
S.Z	0	Oculobulbar exacerbation	III to IV b
R.G	0	Bulbar exacerbation	III to IV b



Myasthénie MuSK+

RNS positive: 7/12 patients
SFEMG positive 10/10 patients

	SS		SFEMG	MCD	Bloc
B.K	> 0	spinal	> 0	104	> 0
S.Q	< 0		> 0	97	> 0
R.J	> 0	radial , spinal, facial, circonflex, IX	> 0	77	> 0
C.C	> 0	ulnar, radial	-		
C.M	< 0	ulnar + ischaemia	> 0	56	> 0
E.S	> 0	spinal	< 0	28	> 0
J.M	> 0	facial	> 0	185	> 0
D.P	< 0		> 0	40	> 0
C.N	< 0		> 0		> 0
A.M	< 0		> 0		> 0
S.Z	> 0	facial, cubital, radial	-		
R.G	> 0		> 0		> 0



Myasthénie MuSK+

MGFA status at last clinic visit		
	MuSK-MG (n=109) %	AChR-Ab+ (n=1582) %
Complete stable rémission	7.3	12.3
Pharmacological rémission	6.4	16.4
Minimal manifestation	40.4	27.9
Improved	37.6	35.9
Unchanged	7.3	5.5
Worse	0.9	2

	Anticholinest	Sensitivity to corticosteroids	IgIV	Immuno suppressor	Thymectomy	Overall response to ttt
K.B	0	++	-	-	-	2
S.Q	Not tolerated	++	-	-	-	4
R.J	+/-	+++	+/- (PI+)	Imurel, Cellcept	-	4
C.C	+/-	+++	+	Imurel	-	2
C.M	0	+++	+ then 0	Imurel	+	2
E.S	0	++	?	-	-	4
J.M	0	+++	-	Imurel	-	2
D.P	0	+++	0 (PI +/-)	Imurel, ciclo, cellcept	+	4
C.N	+	+++	+++	Imurel, ciclo	+	4
A.M	0	++	++ (PI++)	Cellcept	-	4
S.Z	cholinergic crisis	+++	++	Imurel	+	4
R.G	Not tolerated	-	+++	Imurel	-	4

ANTI-MuSK ANTIBODY MYASTHENIA GRAVIS: CLINICAL FINDINGS AND RESPONSE TO TREATMENT IN TWO LARGE COHORTS

JEFFREY T. GUPTILL, MD,¹ DONALD B. SANDERS, MD,¹ and AMELIA EVOLI, MD²
 Muscle Nerve 44: 36-40, 2011

Sensibilité aux anticholinestérasiques

Improvement 57%

Side effects :

marked fasciculations (16%)

Cramps (9%)

Worsening symptoms : 5%

MG MuSK + et Rituximab

Table 1. Frequency of respiratory crises in MuSK-MG

Series	Ref.	No. of Patients	Patients with crises (%)
Deymeer <i>et al.</i>	9	32	11 (34%)
Evoli <i>et al.</i>	11	57	21 (37%)
Lavrnjc <i>et al.</i>	8	17	6 (35%)
Pasnoor <i>et al.</i>	13	53	18 (34%)
Sanders <i>et al.</i>	22	12	3 (25%)
Wolfe <i>et al.</i>	23	21	10 (48%)

Table 2. Characteristics of response to rituximab in MuSK-MG

Series	Ref.	MuSK ⁺ patients	Follow-up	Status after rituximab
Baek <i>et al.</i>	49	1	6 months	CSR(1)
Blum <i>et al.</i>	55	3	4–47 months	CSR(1); PR(2)
Burusnukul <i>et al.</i>	50	2	21–24 months	CSR(2)
Diaz-Manera <i>et al.</i>	47	6	4–60 months	CSR(2); PR(2); MM(2)
Hain <i>et al.</i>	48	1	12 months	I(1)
Guptill <i>et al.</i>	19	6	2–40 months	PR(2); MM(2); I(2)
Lebrum <i>et al.</i>	51	3	18 months (mean)	I(3)
Lin <i>et al.</i>	24	1	NR	UNC(1)
Maddison <i>et al.</i>	46	3	12–48 months	CSR(1); I(2)
Nowak <i>et al.</i>	53	8	12–24 months	CSR(3); PR(2); MM(3)
Stein <i>et al.</i>	54	2	14–18 months	PR(2)
Thakre <i>et al.</i>	25	1	13 months	PR(1)
Zebardast <i>et al.</i>	52	4	NR	CSR(3); MM(1)

NOTE: CSR, complete stable remission; PR, pharmacological remission; MM, minimal manifestations; I, improved; UNC, unchanged; (patient number); NR, not reported.

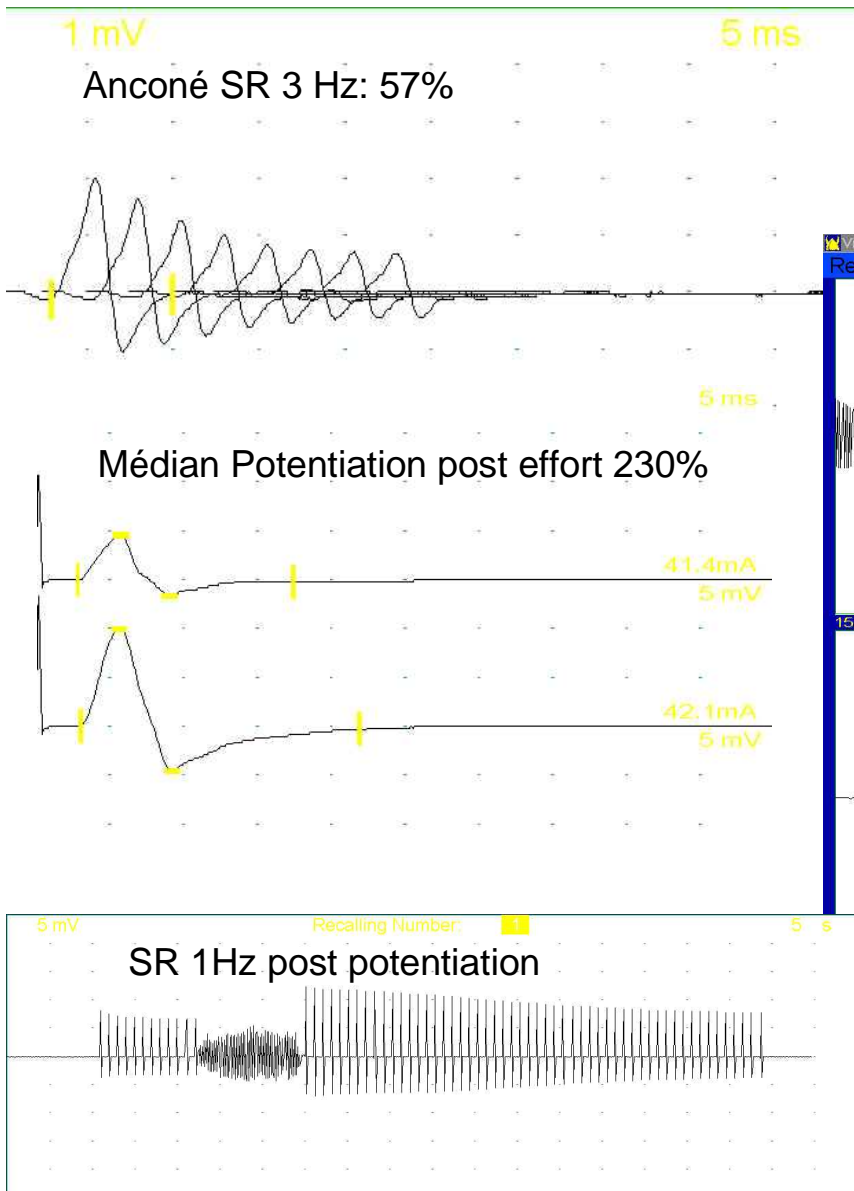


Sd LAMBERT-EATON

SMLE – Plaintes (n=227)

- **Faiblesse musculaire: 96%**
 - MI (87%) MS (55%) cou (7%) fatigabilité (33%)
- **Symptômes oculobulbaires 51%**
 - Ptosis (21%) diplopie (21%) dysarthrie (19%) dysphagie (24%) tr masticatoires (5%)
- **Symptômes sensitifs: 15%**
 - Paresthésies (5%) raideur (12%)
- **Perte de poids: 21%**
- **Symptômes végétatifs 49%**
 - Sécheresse bouche (39%) impuissance (12%) constipation (6%) tr mictionnels (6%)
- **Symptômes respiratoires 16%**
 - Dyspnée (13%) décompensation AG (6%)

Mme GRAN...catherine DDN 20-3-52



SR 20 Hz potentiation 200%

Viking NT

Rep Stim Review # 5 GRANDINOI Catherine CUBITALL abducteur 5.L 18:16:01

5 mV Recalling Number: 5 1 s

5 mV 2 ms

Stim. Mode: Train / Single

Stim Freq:	20 Hz	No. in Train:	350
Stim Dur:	0.1 ms	Stim Rjct:	0.5 ms
Time:	14:58:49		
Comment:			

Pot No.	P-P Amp mV	Amp. Decr %	Area mVms	Area Decr %	Stim. Level
1	7.39	0	19.10	0	33.3mA
5	6.60	11	13.60	29	33.3mA
10	6.02	19	10.90	43	33.3mA
20	6.97	6	11.90	38	33.3mA
50	10.58	-43	16.20	15	33.3mA
100	15.92	-115	22.90	-20	33.3mA
150	20.22	-174	28.50	-49	33.3mA
200	22.51	-205	32.20	-69	33.3mA

Setup Record Comment Bar Histogram: Off Include Recording Exclude Recording Previous Recording Next Recording Recall Recording No. SNS: 5 mV

emarret Viking NT 18:16

Syndrome de Lambert Eaton: SOX-1

- ❑ 50 à 60% SLE sont associés CPPC
- ❑ SLE précessif au CPPC 94%
- ❑ SOX1 présent dans les SLE paraN et dans les CPPC

B Categories	< 3 months of onset	Score
D Dysarthria, dysphagia, chewing, neck weakness: bulbar weakness	absent present	0 1
E Erectile dysfunction	female male: absent male: present	0 0 1
L Loss of Weight	absent or < 5% ≤ 5 %	0 1
T Tobacco use at onset	absent present	0 1
A Age of onset	< 50 years ≤ 50 years	0 1
P Karnofsky Performance Score	70-100 0-60	0 1
DELTA-P score		0 - 6

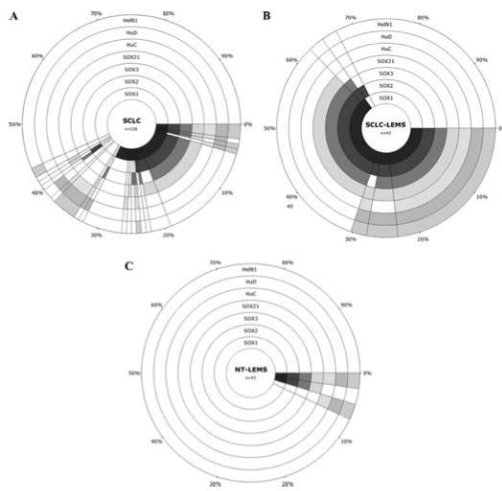
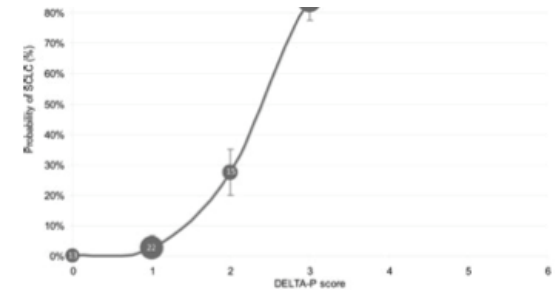
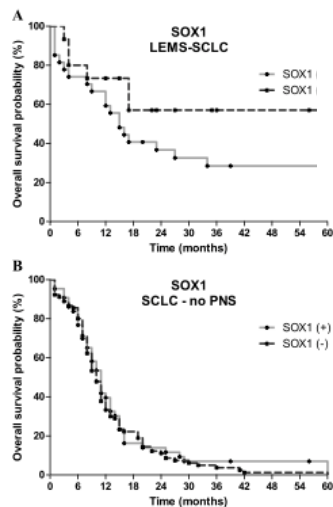


Figure 1. SOX and Hu-antibody responses in (A) SCLC patients without paraneoplastic syndrome; (B) SCLC-LEMS patients; and (C) nontumor LEMS patients. Reprinted with permission from Reference 31.



TITULAER et al 2008/2011

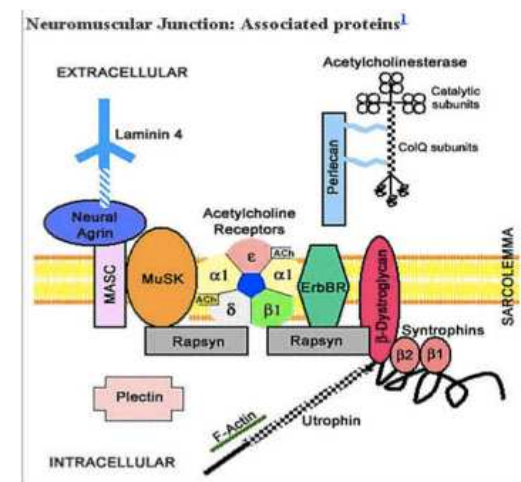


Myasthénies congénitales

Mme F.. DDN 14/01/1957

- Absence d'ATCD familial
- 3 ans :
 - ptôsis bilat, ophtalmoplégie incomplète
 - troubles masticatoires
- 7 ans
 - Diagnostic myasthénie infantile généralisée
 - EMG+
 - test à la Prostigmine ++
 - Amélioration clinique durable sous anti-cholinestérasiques
- 15 ans: aggravation
 - troubles bulbaires, fatigabilité,
 - ophtalmoplégie complète,
- Evolution fluctuante avec tableau myopathique persistant
- Ac anti-récepteur Ach ≤ 0

Mutation gène CHRNE codant pour la sous-unité ϵ du récepteur Ach (autosomique récessive) donc myasthénie congénitale □



Syndromes myasthéniques congénitaux

Eymard et al Rev Neurol 2013

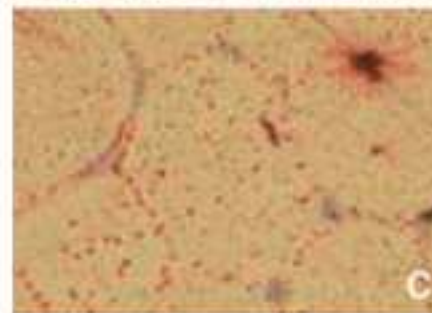
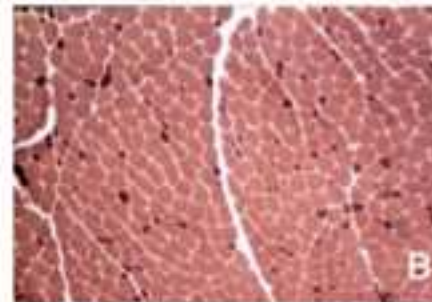


Caractéristiques trompeuses de certains SMC induisant une confusion diagnostique

Début tardif (adolescence et âge adulte)
Absence de réponse aux anticholinestérasiques
Absence d'histoire familiale
EMG : tracés myopathiques
Biopsie : anomalies de distribution, de structure interne (minicores, cores), surcharge lipidique.

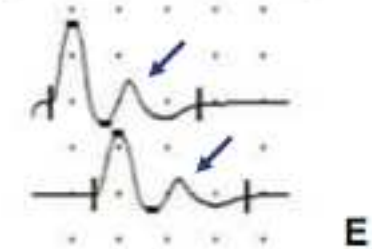
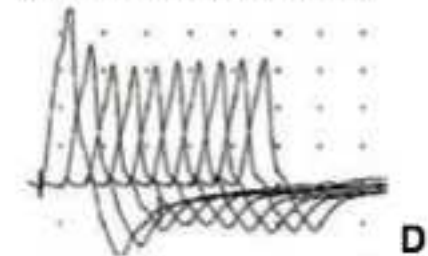
Affections évoquées à tort

Myopathies congénitales
Myasthénie auto-immune séronégative
Myopathies métaboliques (lipidose, mitochondriopathie)
Canalopathie musculaire



Arguments permettant de corriger le diagnostic

Fluctuations
Atteinte oculomotrice
Étude de la transmission neuromusculaire
Couples nerf-muscles proximaux et distaux



Syndromes myasthéniques congénitaux

Eymard et al Rev Neurol 2013



Tableau 1 – Traitement des syndromes myasthéniques congénitaux

Déficit en AChE : Ephedrine¹ ou Albuterol/Salbutamol², pas d'anticholinestérasiques, si nécessaire + 3,4-DAP³

Déficit en RACH : anticholinestérasiques⁴; si nécessaire 3,4-DAP³

Syndrome canal rapide : anticholinestérasiques⁴; si nécessaire 3,4-DAP³

Syndrome canal lent : sulfate de Quinidine⁵; Fluoxetine⁶; pas d'anticholinestérasiques

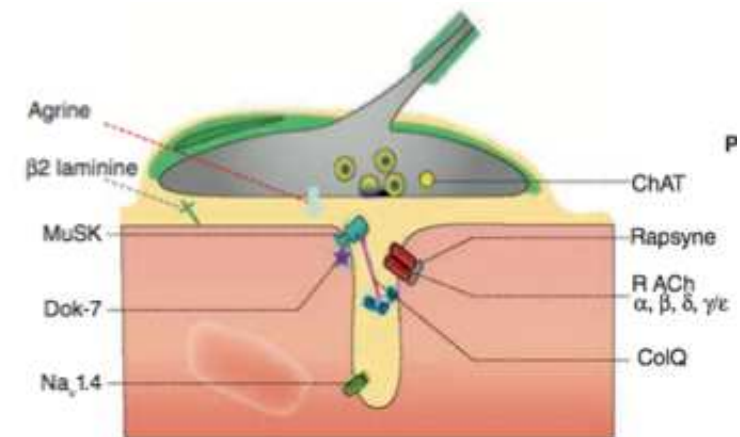
β2-Laminine : Ephedrine¹; pas d'anticholinestérasiques

ChAT : anticholinestérasiques⁴ si nécessaire + 3,4-DAP³, pas d'anticholinestérasiques

DOK7 : Ephédrine¹ ou Albuterol/Salbutamol²; pas d'anticholinestérasiques ; si nécessaire + 3,4-DAP³

GFPT1: anticholinestérasiques⁴

Rapsyne : anticholinestérasiques⁴; si nécessaire 3,4-DAP³



MG....le futur ??

Drug Design, Development and Therapy

Dovepress
open access to scientific and medical research

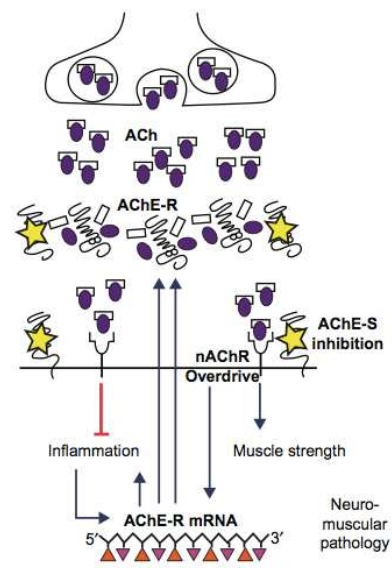
Open Access Full Text Article

REVIEW

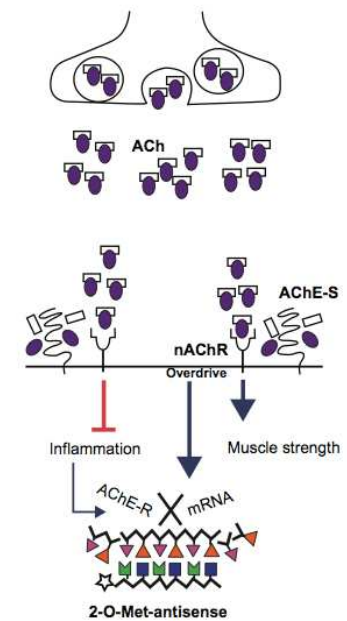
New treatments for myasthenia: a focus on antisense oligonucleotides

Corrado Angelini¹
Sara Martignago²
Michela Bisciglia²

A Myasthenia and anti-AChE treatment



B Myasthenia and antisense treatment



MG: Historique

- 1672: WILLIS « paralytia spuria non habitualis »
- 1868: HERARD « De la paralysie labioglossopharyngée »
- 1878: ERB: 3 patients avec paralysies fluctuantes
- 1892: CHARCOT: erreur Dg « polioencéphalite » corrigée par..
- 1893: GOLDFLAM « à propos de symptômes paralytiques bulbaires apparemment curables »
- 1895: JOLLY « Ueber Myasthenia Gravis pseudoparalytica »
 - Déficit de maintien d'une contraction tétanique sous stimulation faradique
 - utilisation de la physostigmine
- 1900: CAMPBELL: 60 cas
- 1912: STAR : 212 cas de la littérature, 28% gros thymus



Opchanacanough
(v.1550-1646),
l'oncle de
Pocahontas,