Le syndrome de Lambert Eaton : une maladie auto-immune qui peut révéler un cancer bronchique

Lambert Eaton syndrome: an autoimmune disease that can reveal lung cancer

K. Moussayer*
Spécialiste en Médecine Interne et en Gériatrie, Casablanca. Maroc

Résumé

Le syndrome de Lambert Eaton est une maladie rare, d'origine auto-immune, qui peut révéler une néoplasie sous-jacente dont la recherche doit être active au moment du diagnostic et jusqu'à 5 ans après le début de la maladie. La biologie joue un rôle central dans son diagnostic. C'est une maladie à ne pas confondre avec une myasthénie dont elle diffère par des spécificités cliniques, biologiques, électromyographiques et thérapeutiques.

Mots clés : Syndrome de Lambert Eaton ; maladie auto-immune de la jonction neuromusculaire ; syndrome paranéoplasique neurologique ; anticorps anticanaux calciques voltages dépendants

Abstract

Lambert Eaton syndrome is a rare disease of autoimmune origin which can reveal an underlying neoplasia, the search for which must be active at the time of diagnosis and up to 5 years after the onset of the disease. Biology plays a central role in its diagnosis. It is a disease not to be confused with myasthenia gravis from which it differs in clinical, biological, electromyographic and therapeutic specificities.

Key words: Lambert Eaton syndrome; autoimmune neuromuscular junction disease; neurological paraneoplastic syndrome; anti voltage gated calcium channel antibodies

* **Auteur correspondant :**
Khadija MOUSSAYER
E-mail : moussayerkhadija@gmail.com

Introduction

Le syndrome de Lambert Eaton, encore appelé syndrome myasthénique de Lambert Eaton (SMLE), est une maladie auto-immune de la jonction neuromusculaire, la structure qui permet aux impulsions électriques des nerfs d'être transmises aux muscles. Elle est provoquée par des auto-anticorps dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendants (CCVD) ou *voltage-gated calcium channel* (VGCC) de la terminaison nerveuse. Il en résulte une diminution de la libération des quanta d'acétylcholine dans la fente synaptique altérant ainsi la communication entre les nerfs et les muscles. C'est une maladie très rare, sa prévalence est estimée à 1/250.000 [1]. L'âge d'apparition de la maladie est généralement supérieur à 40 ans, bien qu'elle puisse survenir à tout âge. Dans 50 à 60 % des cas, le syndrome s'associe à certains cancers, notamment le cancer du poumon chez les hommes.

Les symptômes de la maladie : une faiblesse fluctuante à la racine des membres

La maladie est caractérisée par la triade clinique de faiblesse musculaire, perturbation du système nerveux autonome et diminution des réflexes tendineux.
La faiblesse musculaire concerne généralement les muscles des bras et des jambes proximaux près du tronc. Celle des jambes est habituellement le premier symptôme dans près de 80 % des cas [2]. Cette faiblesse musculaire a tendance à débuter au niveau des muscles de la hanche et de la cuisse, se propage généralement, à une vitesse très variable d'un patient à l'autre, dans les muscles de l'épaule, et enfin dans les bras et les jambes jusqu'aux mains et aux pieds, tout en restant néanmoins prédominante à la racine des membres. Typiquement, les personnes ont du mal à se relever d'une chaise, à monter les escaliers et à marcher. Il peut exister des crampes et des douleurs musculaires au niveau du haut des bras et des cuisses [3].
Contrairement à la myasthénie, la faiblesse musculaire affecte davantage les jambes que les bras et elle est souvent améliorée temporairement après un effort ou un exercice physique.

Egalement, en contraste avec la myasthénie, l'atteinte des muscles oculaires, respiratoires et bulbaires est rare au cours du SMLE, même si on peut rencontrer une vision double, des paupières tombantes, une gêne respiratoire, ou des troubles de déglutition.

Dans certains cas rares, des problèmes de coordination (ataxie) surviennent, la réponse immunitaire s'étant étendue au cervelet. Des températures élevées peuvent aggraver les symptômes.

La présence d'une dysautonomie, généralement peu invalidante et présente dans 80 à 96 % des cas, est un élément majeur du diagnostic. La sécheresse buccale est le symptôme le plus fréquent et le plus évocateur du diagnostic en présence d'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 fréquents.

Autre caractéristique de ce syndrome, la diminution ou l'absence des réflexes ostéo-tendineux et leur spécifique réapparition après effort musculaire, mais ce phénomène est peu sensible et n'est retrouvé que chez 40 % des patients [4].

Pathogénie : une tumeur maligne à rechercher impérativement

Le SMLE décrit en 1956 représente avec le botulisme, le modèle des dysfonctionnements de la jonction neuromusculaire de type pré-synaptique, par opposition aux désordres de type post-synaptique comme c'est le cas de la myasthénie auto-immune. Les anticorps anti-canaux calciques bloquent le fonctionnement des canaux et empêchent l'entrée de calcium lors de la dépolarisation axonale.

Dans 70 % des cas, le syndrome est paranéoplasique associé à une tumeur intra-thoracique dans 95 % des cas, et dans plus de 85 % des cas un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) qui expriment les CCVD à leur surface cellulaire. Pour lutter contre ce cancer, le corps synthétise des anticorps anti-CCVD qui attaquent par erreur le CCVD sur la membrane nerveuse, produisant ainsi la maladie. Cette forme concerne essentiellement l'homme de plus de 50 ans [5] avec un passé de fumeur actif. Le bilan carcinologique doit donc impérativement comporter un scanner thoracique hélicoïdal. Si, malgré des recherches répétées, aucune tumeur n'est trouvée

cinq ans après le début des symptômes de SMLE, l'origine paranéoplasique peut être a priori écartée [3]. Les autres cancers potentiels sont, entre autres, des carcinomes pulmonaires, des cancers de la prostate ou du sein, des thymomes, des lymphosarcomes.

On retrouve d'ailleurs dans le cas d'un SMLE paranéoplasique d'autres syndromes paranéoplasiques associés : atrophie cérébelleuse, maladie de Cushing, sécrétion inappropriée d'ADH [4].

La forme non associée au cancer concerne 30 % des cas. C'est une maladie auto-immune qui suit la production des auto-anticorps anti-CCVD. Cette forme concerne les adultes de tout âge notamment des femmes, associée ou non avec d'autres maladies auto-immunes.

On rencontre également des formes pédiatriques parfois associées à un neuroblastome [4].

Le diagnostic positif : rôle central de la biologie et de l'électromyogramme

Le diagnostic du SMLE [5, 6] repose sur la détection d'anticorps anti-CCVD dont plusieurs sous-types (T, L, N, et P/Q) ont été décrits. Les CCVD, exprimés à la membrane plasmique d'un grand nombre de types cellulaires, sont des canaux très sélectifs pour le calcium, au centre de très nombreux processus cellulaires (contraction musculaire, neurotransmission, sécrétion, …).

Environ 90 % des patients possèdent des anticorps pathogéniques dirigés contre les canaux responsables de la libération de l'acétylcholine des terminaisons présynaptiques. Ce taux de positivité augmente (proche de 100 %) lorsque le SMLE est associé à un CPPC.

Les anticorps circulants, dirigés contre la fraction P/Q de ces canaux, sont détectés en utilisant un test d'immunoprécipitation avec une conotoxine. Il s'agit d'un test sensible, mais très dépendant de l'expérimentateur. Ces anticorps ont une spécificité de 100 %, mais la sensibilité varie entre 50 et 80 % selon les techniques.

La présence d'anticorps anti-SOX1 circulants (*anti-SRY-like high-mobility group box-1*) est également un argument fort pour la présence d'un CPPC avec une spécificité de 95 % et une sensibilité de 65 % [4].

D'autres types d'anticorps anti-N-type et L-type des CCVD 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. 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 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. Ce dernier type de patients présente pratiquement toujours un CPPC. Un autre problème est posé par le fait que chez 10 à 15 % de patients présentant d'authentiques SMLE, aucun anti-CCVD n'est détecté. La répétition des dosages des anti-CCVD est utile en cas de négativité initiale et en utilisant des techniques immunologiques plus sensibles.

L'électromyographie (EMG) est un autre examen indispensable au diagnostic de la pathologie. Il est important de préciser les renseignements cliniques à l'électrophysiologiste car les paramètres étudiés lors d'un EMG standard ne permettent pas de diagnostiquer un SMLE en l'absence de recherche spécifique orientée par les données cliniques [6].

L'EMG montre une diminution d'amplitude et de durée des potentiels moteurs, cette amplitude devenant encore plus faible lors de stimulations répétitives à basses fréquences de stimulation (2 - 5 Hz). Mais, lors de la stimulation à haute fréquence (50 Hz), test très douloureux et susceptible d'être parfois remplacé par une exploration après un exercice musculaire intense, l'amplitude des potentiels moteurs augmente parfois de plus de 100 %. Cet effet est inverse à la myasthénie où on observe, au contraire, une diminution de l'amplitude des potentiels au fur et à mesure des stimulations.

Le traitement : efficacité de l'amifampridine

La prise en charge du syndrome a un double objectif, traiter d'une part les symptômes en augmentant la libération d'acétylcholine au niveau de la synapse musculaire, favorisant ainsi la contraction musculaire, et bloquer d'autre part la réaction dysimmunitaire sous-jacente. Le traitement de la néoplasie est une priorité si elle est découverte, sachant qu'il peut améliorer les signes cliniques du syndrome.

Le traitement symptomatique de premier choix est représenté depuis 2010 par l'amifampridine (firdapse), administrée par voie orale [7]. Elle facilite la transmission neuromusculaire en bloquant les canaux potassiques prolongeant ainsi la dépolarisation de cellules présynaptiques. Des effets secondaires peuvent survenir, les convulsions étant les plus fréquentes parmi les événements indésirables graves.

Chez certains patients, la combinaison de la pyridostigmine avec l'amifampridine pourrait avoir un effet positif additionnel. Si ce traitement symptomatique est insuffisant, un traitement immunosuppresseur à long terme est parfois proposé (prednisone seule ou combinée à de l'azathioprine).

Dans les formes très sévères ne répondant pas à ces thérapeutiques, la plasmaphérèse et l'administration de fortes doses d'immunoglobulines intraveineuses sont préconisées, en dépit de leur effet de courte durée. La prise en charge des formes paranéoplasiques du SMLE est essentiellement basée, sur le traitement de la tumeur (chimiothérapie) qui aura par ailleurs un effet immunosuppresseur. Les traitements immunosuppresseurs doivent d'ailleurs être évités avant que le diagnostic de tumeur ne soit exclu.

Conclusion

Le SMLE répond bien en général aux traitements symptomatiques et immunosuppresseurs. En l'absence de cancer, l'espérance de vie est considérée comme normale. Le pronostic des patients ayant un SMLE associé à un cancer est par contre plutôt réservé. Des rémissions durables sont possibles en cas de SMLE d'origine auto-immune.

Lien d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

1- Orphanet. Syndrome de Lambert-Eaton. Portail des maladies rares. 2013.

2- Titulaer MJ et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. J Neuroimmunol. 2008;201-202:153-8.

3- Rubin M. Syndrome de Lambert-Eatonavr. Manual MSD. 2022. https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/maladies-des-nerfs-p%C3%A9riph%C3%A9riques-et-maladies-apparent%C3%A9es/syndrome-de-lambert-eaton

4- Honnorat J. Pathologie dysimmunitaire de la jonction neuro-musculaire : le syndrome de Lambert-Eaton Bull. Acad Natle Méd. 2014;198(2):243-55.

5- Carpentier AF et al. Delattre-Le syndrome de Lambert-Eaton Mise au point. La Lettre du Neurologue. 2000;2(IV):105-7.

6- Lalive MPH et al. Autoanticorps en neurologie : implications cliniques. Rev Med Suisse. 2009;5:942-50.

7- Virdal. FIRDAPSE 10 mg cp: Amifampridine. 2021. Disponible sur : "https://www.vidal.fr/medicaments/firdapse-10-mg-cp-97532.html".