



**III<sup>èmes</sup> Journées Annuelles  
de la Société Française de Myologie**  
*Paris, 20 et 21 Octobre*  
**2005**

*Institut de Myologie,  
Bâtiment Babinski, Hôpital de La Salpêtrière  
47 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris*

## **Communications orales**

**Titre :** La vie au laboratoire avec M. Couteaux

M. Couteaux a joué dans la seconde moitié du XX<sup>ème</sup> siècle un rôle éminent, que beaucoup d'entre vous connaissent, dans le développement des recherches sur le tissu musculaire, et particulièrement sur les relations neuro-musculaires. Ce rôle est bien évidemment lié à l'importance de sa découverte de l'appareil sous-neural de la plaque motrice, mais il s'est en fait étendu à un champ d'investigations bien plus vaste en raison de sa culture et de ses qualités intellectuelles et humaines. L'objectif de cette causerie sera donc de montrer à ceux qui l'ont peu ou pas connu divers traits d'une personnalité très riche, telle qu'elle se présente, quelques anecdotes à l'appui, à quelqu'un qui l'a côtoyé pendant des années, tant au début qu'à la fin de sa carrière.

**Auteur :**

Jacques Taxi

**Contact Auteur :**

M. le Professeur Jacques Taxi  
Laboratoire de Neurobiologie des Signaux Intercellulaires  
CNRS UMR 7101  
Université Pierre et Marie Curie  
7, Quai Saint Bernard – Bât. A 3<sup>ème</sup> étage – Case 002  
75252 Paris Cedex 05  
France  
Tél : 01 44 27 39 28 - fax : 01 44 27 25 08

**Titre** : Cholinestérase et contrôle de la transmission synaptique à la jonction neuromusculaire

Au niveau de la jonction neuromusculaire, l'acétylcholine est le neuromédiateur qui informe le muscle qu'il doit se contracter. Chez les mammifères, deux enzymes peuvent hydrolyser efficacement l'acétylcholine l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE). Ces deux enzymes présentent des propriétés catalytiques différentes mais des mécanismes communs qui assurent leur localisation. Je montrerai comment deux protéines ColQ et PRiMA organisent des tétramères d'enzymes et assurent leur adressage respectivement dans les lames basales (ColQ) et dans les membranes plasmiques (PRiMA). Les manipulations génétiques chez la souris nous permettent d'éliminer plusieurs des complexes d'enzymes et d'en étudier les conséquences. Chacun des complexes est accumulé au niveau de la jonction neuromusculaire. Je présenterai quelques expériences qui montrent que plusieurs étapes de la transmission synaptique sont contrôlées par ces différentes enzymes.

**Auteur :**

Eric Krejci

Biologie des Jonctions Neuromusculaires Normales et Pathologiques  
Université Paris 5 - INSERM U686, Paris

**Contact Auteur :**

Dr Eric Krejci  
INSERM U686  
45, rue des Saints Pères  
75006 Paris  
France  
Tél : 01 42 86 40 95 - fax : 01 42 86 33 99

[eric.krejci@univ-paris5.fr](mailto:eric.krejci@univ-paris5.fr)

**Titre :** Contrôle de l'expression des gènes musculaires par l'innervation motrice

La jonction neuromusculaire est constituée d'un réseau macromoléculaire complexe entièrement dédié à la communication entre le motoneurone et le muscle. Dans le muscle adulte, la plupart des protéines synaptiques est spécifiquement localisée sous la terminaison nerveuse et les gènes codants pour ces protéines (ou gènes synaptiques) sont spécifiquement exprimés par les quelques noyaux situés directement sous la terminaison nerveuse. Cette compartimentation de l'expression des gènes résulte de l'action conjointe de deux mécanismes régulateurs de l'expression des gènes, contrôlés par l'innervation. D'une part, l'activité électrique évoquée par la terminaison nerveuse réprime la transcription de nombreux gènes synaptiques dans les régions extra synaptiques du muscle. Cette répression est dépendante du calcium et dépend des facteurs de transcription bHLH myogéniques. D'autre part, les facteurs neuraux agrine et neurégulines stimulent localement l'expression des gènes synaptiques. Cette activation de l'expression des gènes synaptiques dans les noyaux sous neuraux est due à l'activation du facteur de transcription GABP qui se lie aux promoteurs des gènes synaptiques. Dans la cellule, l'ADN est empaqueté dans la chromatine, dont l'état de compaction influence l'expression des gènes. Nos travaux suggèrent que le contrôle de l'expression des gènes musculaire par l'innervation motrice implique le contrôle de l'état de compaction de la chromatine dans les noyaux musculaires.

**Auteurs :**

Aymeric Ravel Chapuis, Alexandre Méjat, Francis Ramond, Caroline Huzé, Marie Vandromme, Katia Ancelin, Valérie Risson, Laurent Schaeffer

CNRS / ENS Lyon

**Contact Auteur :**

Dr Laurent Schaeffer

CNRS / ENS Lyon

46, allée d'Italie

69364 Lyon

France

Tel : 04 72728573 - fax : 04 72728080

lschaeff@ens-lyon.fr

**Titre** : Neuromuscular functioning is severely impaired in acetylcholinesterase knockout mice

Acetylcholinesterase (AChE) plays an essential role in neuromuscular transmission, therefore it was surprising that AChE knockout mice could live to the adulthood. Hind limb skeletal muscles of KO and normal (wild type, WT) mice were studied, at different age (1.5, 4 and 9 month old). Isometric muscle force productions in response to nerve or muscle electric stimulation were recorded *in situ* and *in vitro*. Our results show that maximal tetanic forces in response to repetitive nerve stimulation were reduced in 1.5 month KO mice as compared to WT mice ( $p < 0.05$ ). Contrary to WT mice, 1.5 month old KO mice exhibited a decreased in tetanic force (tetanic fade) during short periods (500 ms) of repetitive nerve stimulations. Tetanic fade was also observed in 4 and 9 month old KO mice. Moreover submaximal muscle forces in response to single or repetitive nerve stimulation were increased (potentiation) in 4 and 9 month old KO mice ( $p < 0.05$ ) but not in 1.5 month KO mice, as compared to WT mice. Potentiation and fade were absent when muscles of 4 and 9 month old mice were directly stimulated, indicating neuromuscular transmission alterations in KO mice. In conclusion AChE deficit leads to marked neuromuscular alterations in hind limb muscle that vary with age and a prominent symptom is a null neuromuscular fatigue resistance.

**Auteurs :**

Mouisel E<sup>1,2</sup>, Vignaud A<sup>3,4</sup>, Blondet B<sup>3</sup>, Hourdé C<sup>3</sup>, Escourrou P<sup>1</sup>, Chatonnet A<sup>5</sup>, Molgo J<sup>6</sup>, Ferry A<sup>3,7</sup>

<sup>1</sup>Faculté de Pharmacie, Chatenay-Malabry; <sup>2</sup>INSERM E0223, GENOPOLE, Evry, <sup>3</sup>CNRS FRE 2412, Créteil; <sup>4</sup>CNRS UMR 7000, Paris; <sup>5</sup>INRA, Montpellier; <sup>6</sup>CNRS UPR 9040, Gif-sur-Yvette; <sup>7</sup>Université Paris 5, Paris

**Contact Auteur :**

Pr Arnaud Ferry  
CNRS UMR 7149 - Université Paris 5  
Faculté des Sciences - Université Paris 12  
Avenue du Général de Gaulle  
94010 Créteil  
France  
Tél : 01 45 17 18 14

Arnaud.Ferry@univ-paris5.fr

**Titre** : Syndromes myasthéniques congénitaux : expérience du réseau français

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) forment un groupe hétérogène de maladies génétiques affectant la transmission neuromusculaire au niveau présynaptique, synaptique ou postsynaptique. Leur caractérisation comprend deux étapes : établir le diagnostic puis identifier et caractériser l'anomalie moléculaire.

Nous avons pu identifier des mutations chez 55 patients provenant de 36 familles différentes. Six patients présentaient un SMC synaptique avec déficit en AChE en relation avec des mutations du gène *COLQ*. Quarante-neuf patients avaient un SMC postsynaptique lié à des mutations touchant aux gènes suivants : *CHRNA1*, *CHRNE* (38 cas), *RAPSN* (10 cas) et, récemment identifié dans notre réseau, *MUSK* (1 cas). Chez certains patients pour lesquels les gènes connus ont été exclus, nous avons entrepris une identification dans d'autres gènes par clonage positionnel et par stratégie gène candidat.

Au total, l'identification de mutations a été réalisée pour la moitié des SMC étudiés, la gravité et l'évolution de la maladie est très variable rendant le pronostic difficile. Le bénéfice des inhibiteurs de cholinestérases, associés ou non à la 3,4-diaminopyridine, est constant sauf pour les canaux lents et le déficit en AChE.

**Auteurs :**

Daniel Hantaï, Pascale Richard, Jeanine Koenig, Bruno Eymard et les membres du réseau français SMC

**Contact Auteur :**

Dr Daniel Hantaï  
INSERM U582 – Institut de Myologie  
Hôpital de la Salpêtrière  
47, Boulevard de l'Hôpital  
75013 Paris  
Tél: 01 42 16 57 06 - fax: 01 42 16 57 00

d.hantai@myologie.chups.jussieu.fr

**Titre :** Diagnostic EMG des syndromes myasthéniques congénitaux

L'étude a porté sur 77 patients examinés en électromyographie (EMG) pour suspicion de syndrome myasthénique congénital (SMC). Des réponses motrices répétitives ont été caractérisées chez 9 d'entre eux. L'analyse moléculaire a révélé que 4 de ces patients étaient porteurs de mutations du gène *COLQ* (déficit en cholinestérase) et 3 de mutations responsables de syndrome du canal lent. La mise en évidence électromyographique d'un excès de fonction de la jonction a un intérêt diagnostique puisqu'elle oriente l'analyse génétique, mais aussi thérapeutique puisqu'elle constitue une contre-indication aux anticholinestérasiques.

Chez 46 autres patients, l'EMG a mis en évidence un phénotype de défaut de fonction de la jonction, caractérisé par un décrétement à la stimulation répétitive 3 Hz, sans dédoublement des réponses motrices. La caractérisation d'un tel phénotype incite à entreprendre un traitement anticholinestérasique. L'analyse moléculaire a pu révéler l'existence de mutations responsables de déficits en récepteur à l'acétylcholine (10 patients), rapsyne (9 patients) et MuSK (1 patient).

Chez un certain nombre de patients souffrant essentiellement d'une faiblesse musculaire proximale (soit une présentation plus myopathique que myasthénique), l'examen EMG a révélé des anomalies de transmission neuromusculaire insoupçonnées. Il en résulte que la recherche d'un SMC est l'un des objectifs que doit se fixer l'examen EMG devant un tableau myopathique sans explication évidente.

**Auteurs :**

Emmanuel Fournier

Hôpital de La Salpêtrière, Paris

**Contact Auteur :**

Dr Emmanuel Fournier

Fédération de Neurophysiologie Clinique

Hôpital de La Salpêtrière

47, Boulevard de l'Hôpital

75013 Paris

France

Tél : 01 40 77 97 77

[emmanuel.fournier@upmc.fr](mailto:emmanuel.fournier@upmc.fr)

**Titre :** Génétique des Syndromes Myasthéniques Congénitaux (SMC) : de la mutation privée à l'effet fondateur

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont des pathologies de transmission dominante ou récessive, caractérisées par un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire. Ils sont classés en formes présynaptiques (*CHAT* ; choline acétyltransférase), synaptiques (*COLQ* ; queue collagénique de l'acétylcholinestérase) ou postsynaptiques (*CHRNA1*, *CHRNAB1*, *CHRND*, *CHRNE* ; sous-unités du récepteur de l'acétylcholine, *RAPSN* ; rapsyne, *SCN4A* ; canal sodium musculaire, *MUSK*, récepteur tyrosine kinase musculaire).

Les patients avec déficit en acétylcholinestérase sont mutés dans *COLQ*. Très peu de mutations sont trouvées dans les formes présynaptiques, et dans les SMC postsynaptiques, 20% des patients sont mutés dans *CHRNE* et 20% dans *RAPSN*. Les mutations identifiées sont très hétérogènes (nature, localisation). Chaque famille possède sa mutation ce qui amène à parler de « mutations privées ». Cependant, quelques mutations montrent un effet fondateur dans certaines populations comme la mutation I336T de *CHAT* dans des familles d'origine turque, la mutation G240X de *COLQ* qui aurait un effet fondateur au Moyen Orient, la mutation gitane 1267delG dans *CHRNE* et la mutation N88K dans *RAPSN* qui a un effet fondateur d'origine indo-européenne. Nous décrivons ici chez des patients originaires du pourtour méditerranéen, la mutation 1293insG de *CHRNE*, qui est présente chez 60% des patients et dont l'analyse des marqueurs montre l'existence d'un effet fondateur ancestral.

**Auteurs :**

Pascale Richard<sup>1</sup>, Karen Gaudon<sup>1</sup>, Hafedh Haddad<sup>2,3</sup>, Daniel Hantai<sup>2</sup>, Bruno Eymard<sup>3</sup> et le réseau national SMC

<sup>1</sup>UF Cardiogénétique et Myogénétique, Service de Biochimie B, <sup>2</sup>Inserm U582, Institut de Myologie, <sup>3</sup>Consultation de Myologie, Bâtiment Babinski, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

**Contact Auteur :**

Dr Pascale RICHARD  
UF Cardiogénétique et Myogénétique  
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière  
Bâtiment La Peyronnie, N°10  
47, Boulevard de l'Hôpital  
75651 Paris Cedex 13  
France  
Tél : 01 42 17 76 56 - fax : 01 42 17 76 18

pascale.richard@psl.aphp.fr

**Titre :** Aspects phénotypiques d'un syndrome myasthénique congénital (SMC) dû à des mutations du gène *COLQ*

**Introduction :** Nous décrivons le phénotype d'un adulte avec SMC synaptique causé par 2 mutations dans *COLQ*, gène codant la queue collagénique de l'acétylcholinestérase.

**Patient et Méthodes :** Le patient a 42 ans et est investigué pour l'aggravation d'une faiblesse musculaire. Pour le gène analysé, les exons et jonctions sont séquencés par la technique des BigDyeTerminator™.

**Résultats :** le patient se présente avec des difficultés fluctuantes de la marche depuis l'enfance. Il a été traité pour pied bot. Il décrit une fatigabilité et a fait 2 fausses routes sévères. L'examen montre une parésie asymétrique dominante aux bras. Il ne peut pas s'asseoir. L'EMG montre un décrétement anormal (entre 16 et 50%) lors des stimulations nerveuses répétées, avec un dédoublement de la réponse. Un traitement par Mestinon a aggravé les déficits. La 3,4-diaminopyridine ne l'a pas amélioré. L'analyse moléculaire a montré 2 mutations hétéroalléliques de type faux-sens. La mutation P59S, due à la transition (CCA>TCA) dans l'exon 2 est transmise par sa mère et la mutation C451S due à la transversion (TGC>TCC) dans l'exon 17 est une nouvelle mutation transmise par son père.

**Conclusion :** les déficiences aggravées par l'effort et par Mestinon, avec une double réponse à l'EMG évoquent d'un SMC synaptique dont l'évolution est lente à partir d'un mode de sévérité moyenne. Le phénotype peut s'expliquer par la nature des mutations, les mutations faux-sens étant d'une sévérité moindre que les mutations nulles.

**Auteurs :**

Thierry Kuntzer<sup>1</sup>, Pascale Richard<sup>2</sup>, Karen Gaudon<sup>2</sup>, Daniel Hantai<sup>3</sup>, Bruno Eymard<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unité Nerf-Muscle, Service de Neurologie, CHU Vaudois, Lausanne, Suisse, <sup>2</sup>UF Cardiogénétique et Myogénétique, Service de Biochimie, <sup>3</sup>INSERM U582, Bâtiment Babinski,

<sup>4</sup>Consultation Neuromusculaire, Bâtiment Babinski, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

**Contact Auteur :**

M Thierry Kuntzer

Chuv

rue du Bugnon 27

1011 Lausanne

Suisse

Tél : +41 21 3141291 - fax : +41 21 3141290

thierry.kuntzer@chuv.ch

**Titre** : Myasthénies congénitales: à propos de 4 observations illustrant différents phénotypes

La première observation est celle d'une femme de 21 ans, d'origine française, présentant depuis l'enfance un ptosis bilatéral, une ophtalmoplégie associée à un déficit des extenseurs des mains. L'examen du père, d'une sœur et d'un frère révéla des signes cliniques similaires. L'électroneuromyographie (ENMG) révéla un bloc neuromusculaire post-synaptique et un dédoublement de la réponse motrice. Une mutation sur le gène codant pour la sous-unité epsilon du récepteur de l'acétylcholine (V259L) fut mise en évidence.

La deuxième observation est celle d'un patient de 34 ans, d'origine française, hospitalisé en réanimation pour une décompensation respiratoire nécessitant une intubation et une ventilation. On nota un ptosis bilatéral associé à un déficit moteur proximal et axial. L'ENMG confirma un bloc neuromusculaire post-synaptique et un dédoublement de la réponse motrice. Les anticorps anti-RACH et MuSK étaient absents. Une néo-mutation (L269F) de la sous-unité epsilon du récepteur de l'acétylcholine fut découverte.

Enfin, 2 patientes, d'origine portugaise, ont été suivies depuis l'adolescence pour une myasthénie séro-négative. L'absence d'efficacité des traitements immunosuppresseurs et l'intolérance aux anticholinestérasiques fit évoquer le diagnostic de myasthénie congénitale consécutive à un déficit en acétylcholinestérase (mutation du gène *COLQ*).

**Auteurs** :

T. Stojkovic<sup>1</sup>, JP Hurtevent<sup>2</sup>, P Richard<sup>3</sup>, B Eymard<sup>4</sup>, P Vermersch<sup>1</sup>

CHU de Lille, <sup>1</sup>Service de Neurologie D et de <sup>2</sup>Neurophysiologie, Lille; <sup>3</sup>UF Cardiogénétique et Myogénétique, Service de Biochimie B et <sup>4</sup>Institut de Myologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris

**Contact Auteur** :

Dr Tanya Stojkovic  
CHU de Lille, Hôpital Roger Salengro  
Clinique Neurologique  
59037 Lille Cedex  
France  
Tél : 03 20 44 57 65 - fax : 03 20 44 44 84

t-stojkovic@chru-lille.fr

**Titre :** Association génétique de la sous-unité alpha du récepteur de l'acétylcholine dans la myasthénie autoimmune

La myasthénie acquise autoimmune est une maladie multifactorielle. L'étude des facteurs génétiques est complexe, d'une part parce qu'il s'agit en général de polymorphismes communs, c'est-à-dire également présents dans la population générale, d'autre part à cause du déséquilibre de liaison, c'est-à-dire l'association préférentielle des allèles de locus proches. Le complexe HLA fournit à cet égard un premier exemple emblématique qui sera discuté.

Un deuxième exemple est fourni par le gène candidat *CHRNA1*, qui code la sous-unité alpha du récepteur musculaire de l'acétylcholine, la cible de l'attaque autoimmune chez la majorité des patients myasthéniques. Grâce à une étude exhaustive, nous avons identifié un polymorphisme situé dans la région promotrice qui est associé à un âge de début très précoce de la maladie dans deux populations indépendantes, l'une française, l'autre anglaise. Nous avons ensuite montré que ce polymorphisme était fonctionnel et altérait un motif de liaison à un facteur de transcription de la voie de signalisation des interférons. L'allèle de fréquence mineure, qui est associé au début précoce de la maladie, détermine un faible niveau d'expression du gène dans les cellules épithéliales thymiques et une absence de réponse aux interférons. Ce résultat prend son sens à la lumière des travaux très récents sur le rôle essentiel de l'expression des autoantigènes périphériques par l'épithélium thymique dans la tolérance immunitaire vis-à-vis des antigènes du soi.

**Auteur :**

Henri-Jean Garchon

Inserm U580, Université Paris Descartes, Paris

**Contact Auteur :**

Docteur Henri-Jean Garchon

Inserm U580 - Université Paris Descartes

161, rue de Sèvres

75015 Paris

France

Tel : 01 44 49 53 67

**Titre :** Rôle du thymus et des facteurs inflammatoires dans la myasthénie autoimmune

Myasthenia Gravis (MG) is an autoimmune disease mediated by anti-acetylcholine receptor (AChR) antibodies found in 85% of the patients. Thymic hyperplasia, found in about 50% of MG patients, is characterized by the presence of ectopic germinal centers containing B cells involved in the pathogenic anti-AChR antibody production. Our recent work has clarified the mechanisms leading to the formation of germinal centers in the thymus. First, we showed that the T regulatory (Treg) cells, whose role is to down regulate the normal immune response, are severely defective in the thymus from MG patients. That could explain the chronic immune activation observed in MG thymic hyperplasia. Second, we evidenced pro-inflammatory activity in the thymus from MG patients at the molecular level (by microarrays), and in the periphery by the high expression of CXCR3 on CD4+ cells. Since pro-inflammatory cytokines can upregulate antigenic presentation molecules and the autoantigen itself, the AChR, this could trigger and maintain the autoimmune response. Third, we evidenced an overexpression of CXCL13, a chemokine attracting B cells, in the MG thymus and sera. The expression in the periphery is reduced after treatment in correlation with clinical improvement. Altogether, these new data suggest that CXCL3 overproduced in the MG thymus attracts peripheral B cells that are then activated in the inflammatory thymic environment and are maintained highly activated because of the defect of Treg.

**Auteur :**

Sonia Berrih-Aknin

CNRS UMR 8078, UPS, IPSC, Hôpital Marie Lannelongue  
and Weizmann Institute

**Contact Auteur :**

Dr Sonia Berrih-Aknin  
CNRS UMR 8078, UPS, IPSC  
Hôpital Marie Lannelongue  
133, avenue de la Résistance  
92350 Le Plessis Robinson  
France

Tel : 01 40 94 25 11 - fax : 01 46 30 45 64

sonia.berrih@ccml.u-psud.fr

**Titre :** Estrogen enhances susceptibility to experimental autoimmune myasthenia gravis by promoting type-1 polarized immune responses

Myasthenia gravis (MG) is an organ-specific autoimmune disease caused in most cases by autoantibodies against the nicotinic acetylcholine receptor (AChR). It is now well documented that many autoimmune diseases, including MG, are more prevalent in women than in men, and that fluctuations in disease severity occur during pregnancy. These observations raise the question of the potential role of sex hormones, such as estrogens, as mediators of sex differences in autoimmunity. In the present study, we have analyzed the effect of 17beta-estradiol (E2) on the pathogenesis of experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG), an animal model of MG. We show that treatment with E2 before Ag priming is necessary and sufficient to promote AChR-specific Th1 cell expansion in vivo. This time-limited exposure to E2 enhances the production of anti-AChR IgG2a and IgG2b, but not IgG1, and significantly increases the severity of EAMG in mice. Interestingly, the E2-mediated augmentation in AChR-specific Th1 response correlates with an enhanced production of IL-12 by splenic APCs through the recruitment of CD8alpha(+) dendritic cells. These data provide the first evidence that estrogen enhances EAMG, and sheds some light on the role of sex hormones in immune responses and susceptibility to autoimmune disease in women.

**Auteurs :**

Laurent Delpy, Victorine Douin-Echinard, Lucile Garidou, Corinne Bruand, Abdelhadi Saoudi, and Jean-Charles Guéry

INSERM U563 CPTP, Hôpital Purpan, Toulouse

**Contact Auteur :**

Dr Laurent DELPY  
INSERM U563  
Centre de Physiopathologie de Toulouse-Purpan  
Equipe J-C. Guéry (Bât. A)  
Hôpital Purpan  
BP 3028  
31024 Toulouse  
France  
Tel : 05 62 74 83 76 - fax : 05 62 74 83 84

Laurent.Delpy@toulouse.inserm.fr

**Titre** : Myasthenia gravis (MG) in Lausanne: an analysis of factors responsible for unsatisfactory outcome

**Objective:** To study 41 patients with autoimmune MG in order to know the percentage and the reasons of unsatisfactory outcome.

**Methods:** Patients were initially diagnosed with MG in the general hospital before being referred lately to our Nerve-Muscle Unit. Outcome was rated according to the Myasthenia Gravis Foundation of America Postintervention Status. The Complete Stable remission, Pharmacologic Remission, Minimal Manifestations and Improved Status were considered as satisfactory outcome.

Patients scoring Unchanged (U), Worse (W) or Exacerbated (E) during follow-up were all taken into account and the reasons leading to unsatisfactory responsiveness were analysed.

**Results:** Unsatisfactory outcome rate was 19.5% (8/41) with 4 patients scoring U, 3 W and 1 E at the last visit, but during the follow-up, 22 patients (54%) were U (3/22), W (8/22) or E (11/22). They were related to insufficient medication (36%), infectious diseases (23%) and no compliance (28%).

**Conclusion:** This study points out that more than 50% (22/41) of our MG patients had an unsatisfactory outcome during follow-up. Part (60%) of this unsatisfactory outcome could be prevented by tailoring adequate treatments during regular appointments by interested specialists in myology.

**Auteurs :**

Murielle Dunand<sup>1</sup>, François-Xavier Borruat<sup>2</sup>, Stephan Botez<sup>1</sup>, Pascale Roux-Lombard<sup>3</sup>, Thierry Kuntzer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurology Service, Unité Nerf-Muscle, CHU Vaudois, Lausanne

<sup>2</sup>Hôpital Jules-Gonin, Unité de Neuro-Ophtalmologie, Lausanne

<sup>3</sup>Unité Immunologie Clinique, HCU Genève

**Contact Auteur :**

Mme Murielle DUNAND  
Unité Nerf-Muscle, Service de neurologie  
Rue du Bugnon  
BH 07  
1011 Lausanne  
Suisse  
Tel : +41 21 3141291 - fax : +41 21 3141290

thierry.kuntzer@chuv.ch

**Titre :** Forme sévère de myasthénie néonatale chez l'enfant d'une femme suivie pour une myasthénie séronégative

Une patiente âgée de 26 ans présentait une diplopie et un ptosis fluctuants depuis l'âge de 22 ans. L'examen EMG n'avait pas révélé de bloc de transmission neuromusculaire, la recherche d'anticorps anti-RACH était négative et le scanner thymique était sans particularité. Une corticothérapie avait été instaurée en raison de l'absence de réponse de la diplopie aux anticholinestérasiques. Des épisodes transitoires de troubles de déglutition et de phonation survinrent à partir de l'âge de 23 ans. La première grossesse de la patiente, à l'âge de 26 ans, s'accompagna d'une rémission de la myasthénie, mais fut marquée par la survenue d'un hydramnios au cours des dernières semaines. Une césarienne fut pratiquée au terme de 38 semaines pour kyste de l'ovaire, et l'enfant présenta d'emblée un stridor et des troubles respiratoires nécessitant une intubation. L'extubation de l'enfant put être effectuée à 6 semaines de vie, après deux cures d'immunoglobulines intraveineuses. L'examen clinique de l'enfant à 11 mois montrait la persistance d'une paralysie laryngée partielle, sans retard des acquisitions psychomotrices. La gravité des symptômes observés chez l'enfant conduisit à envisager la possibilité d'un syndrome myasthénique congénital.

**Auteurs :**

P. Laforêt<sup>1</sup>, I. Arnault<sup>2</sup>, B. Kassis-Makhoul<sup>2</sup>, M. de Gaudemar<sup>3</sup>, M. Mayer<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Institut de Myologie, GHPS, Paris

<sup>2</sup>Service de Médecine néo-natale, CH de Troyes

<sup>3</sup>Service d'ORL, Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris

<sup>4</sup>Service de Neuropédiatrie, Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris

**Contact Auteur :**

Dr Pascal Laforêt

Consultation de Pathologie Neuromusculaire

Institut de Myologie

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

47-83, Boulevard de l'Hôpital

75651 Paris Cedex 13

France

Tel : 01 42 16 37 75 - fax : 01 42 16 37 93

[pascal.laforet@psl.ap-hop-paris.fr](mailto:pascal.laforet@psl.ap-hop-paris.fr)

**Titre :** Autoimmune mechanisms in myasthenia gravis

The neuromuscular junction is the prototype synapse and is the site of neurotoxic, genetic and autoimmune diseases. The neurotoxins that bind with high affinity and specificity to components of the neuromuscular junction have been of immense help in defining the different ion channels and receptors involved in neuromuscular transmission. In addition, much progress has been made in defining the targets for the inherited congenital myasthenic syndromes and in understanding their mechanisms, as described by others at this meeting.

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease of the neuromuscular junction, associated in most cases with antibodies to the acetylcholine receptor (AChR-MG). The disease is usually adult-onset and there are increasing numbers of patients developing MG after the age of 60 years. In AChR-MG the antibodies act by a combination of complement-mediated lysis of the postsynaptic membrane and increased degradation of the AChRs; direct pharmacological block of function is uncommon in MG. The thymus gland is often hyperplastic in younger patients, or contains a thymoma (as described by Berrih-Aknin), and immunosuppressive treatments usually lead to clinical benefits in all cases.

In the sera of some mothers whose babies develop fatal arthrogryposis multiplex congenital (AMC), there are antibodies that directly inhibit the function of the fetal isoform of the AChR. These antibodies cause fetal paralysis with congenital contractures and hypoplasia of the lung. There may be antibodies to other muscle or neuronal antigens in serum from mothers whose babies develop other developmental disorders.

In some MG patients without AChR antibodies, there are antibodies to the muscle specific tyrosine kinase, MuSK (MuSK-MG), defining a distinct form of MG. It is still not clear how the antibodies affect neuromuscular transmission. One problem is that the most severe features of the disease are usually in the facial and bulbar muscles, which are not easy to examine *in vitro*. These patients often develop facial and tongue muscle atrophy with fatty replacement. The thymus glands are usually normal but immunosuppressive treatments are mostly beneficial, although steroids are not always effective. Preliminary data suggests that the MuSK antibodies can upregulate muscle atrophy related genes in *in vitro* cell culture systems; a role for steroids in causing muscle atrophy is also a possibility.

In those patients who don't have either AChR or MuSK antibodies (seronegative-MG, SN-MG) the diagnosis can be difficult although electrophysiology *in vivo* is usually helpful. Sera from these patients cause desensitisation of the AChRs in cell culture models, but this appears to be an IgM-mediated effect rather than caused by IgG antibodies. The thymus glands in these patients are often similar to those in AChR-MG, and one possibility is that low affinity antibodies to AChR may be involved.

These different forms of MG illustrate the diversity of this autoimmune condition, how different antibodies lead to a similar clinical phenotype, the compensatory processes that occur at the neuromuscular junction, and the basis for wide phenotypic diversity between the disorders.

**Auteur :**

Angela Vincent

**Contact Auteur :**

Prof Angela Vincent  
Honorary Consultant Immunologist  
Neurosciences Group  
Institute of Molecular Medicine  
John Radcliffe Hospital  
Oxford OX3 9DS  
Tel: 44 1865 222321 – fax: 44 1865 222402

avincent@hammer.imm.ox.ac.uk

