

Université de POITIERS

U.F.R. Santé

ANNEE 2024

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)**

présentée et soutenue publiquement
le 26 novembre 2024 à POITIERS
par Madame MAZOT Chloé
Née le 21 décembre 1999

**Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton et carcinome
pulmonaire à petites cellules : de la physiologie à la thérapeutique**

Composition du jury :

Président : Monsieur VENISSE Nicolas, Docteur en pharmacie, Professeur
des Universités – Praticien Hospitalier en chimie analytique

Membres : Madame MOTILLON Sophie, Docteur en pharmacie
Monsieur RIVIERE Philippe, Docteur en pharmacie

Directrice de thèse : Madame PINET Caroline, maître de conférences en physiologie



DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique
- VENISSE Nicolas, chimie analytique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur du département de pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique – **encadrement stages hospitaliers**
- CAMBIEN Guillaume, santé publique, épidémiologie
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement – **encadrement stages hospitaliers**

Maîtres de conférences

- ARANZANA CLIMENT Vincent, pharmacologie
- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – Référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés – officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

Enseignants contractuels en pratique officinale et soins primaires –DEUST PTP

- CHASSERIAU Jacques, pharmacien
- VALET Maud, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- AUPY Thomas, toxicologie

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie (08/2029)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAERKER Henri, botanique et cryptogamie
- FOURTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

DEPARTEMENT D'ODONTOLOGIE

Professeur associé des universités des disciplines Odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

CENTRE DE FORMATION
UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE
(C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, directeur du C.F.U.O.
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en Psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- PERDRISOT Rémy, département de médecine
- RIOUX-BILAN Agnès, département de pharmacie

Remerciements

A Monsieur Nicolas Venisse,

Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je n'ai pas eu la chance de vous rencontrer durant mes études, mais je suis très honorée de vous avoir à mes côtés durant cette étape finale.

A Madame Caroline Pinet,

Merci d'avoir accepté de me diriger durant toute cette aventure. J'ai été de longs moments sans vous donner de mes nouvelles, et sur la fin j'ai fini par mettre un coup d'accélérateur, mais vous m'avez laissé faire à mon rythme et vous avez su me guider lorsque j'en avais besoin, et ce même lorsque vous preniez du repos, alors merci grandement.

A Madame Sophie Motillon,

Merci pour ces trois superbes années à Bonnes, j'ai grandement appris à vos côtés, et vous avez été présente à chaque grande étape de mes études, et aujourd'hui encore pour cette dernière étape. Vous m'avez je pense très bien formée et j'espère être un jour une pharmacienne aussi dévouée et talentueuse que vous.

A Monsieur Philippe Rivière,

Merci d'avoir accepté de faire parti de mon jury, ce sera une première pour nous deux. Et je suis sûre que le sujet n'est pas trop ardu, même « pour toi l'ancien », si je reprends bien tes mots !

A Aurore, Amandine et Laura,

Merci à vous toutes pour ces années passées ensemble à Bonnes, vous m'avez également beaucoup appris et m'avez également apporté beaucoup de soutien lorsque j'en avais besoin. Merci de m'avoir si bien intégré dans cette équipe de choc que vous formez toutes les trois, et merci pour tous ces moments de partage (passés et futurs).

A Laurent et Sabrina, et à toute l'équipe de la pharmacie de la Gravette,

Merci d'avoir su trouver les bonnes carottes à me mettre sous le nez pour me faire avancer. Vous allez devoir maintenant me supporter pour une durée indéterminée.

A mes amis, Phoebe, Morgane, Florine, Mathieu, Alex, Mathilde,

Merci pour votre patience, pour votre soutien et pour vos conseils durant toutes ces années. Merci aussi pour toutes ces soirées, la prochaine ne devrait d'ailleurs pas tarder...

A Alexandre,

Merci de m'avoir supportée, de m'avoir apportée un soutien indéfectible et d'avoir été un pilier pour moi lorsque j'en avais besoin durant toutes ces années d'études. Tu ne m'as jamais lâchée alors que pourtant je t'en ai fait voir de toutes les couleurs. Mais tu as bravé toutes les tempêtes pour rester à mes côtés quoi qu'il arrive, et c'est maintenant à mon tour d'être le pilier dont tu auras besoin. Merci pour toutes ces années passées, et pour toutes celles qu'il nous reste à vivre ensemble.

A mes parents, ma sœur, mon frère et toute ma famille,

Merci à vous aussi pour le soutien, et désolée pour tout le stress que je vous ai causé. A vous aussi j'en ai fait voir de toutes les couleurs, mes études ont été assez houleuses, mais ce que je retiens surtout ce sont les moments en famille tous ensemble qui m'ont permis d'oublier le temps d'un instant le stress et la pression que je me mettais toute seule. Et j'espère malgré tout cela que vous êtes tous fiers de moi.

A ma grand-mère, Mamoon,

Merci pour toutes ces leçons de piano. Merci pour tous ces mercredis après-midi à discuter toutes les deux. Et merci d'avoir été ma source d'inspiration pour cette thèse, j'espère qu'elle te plaira et que tu en seras fière.

Merci également à toutes les personnes que j'ai pu oublier ou que je n'ai pas pris le temps de remercier mais qui je sais m'ont apporté et soutenue d'une façon ou d'une autre.

Table des matières

Tables des illustrations	7
Liste des abréviations	8
Avant-propos	9
Première partie : Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton : une maladie rare et peu connue	10
I. La maladie	10
A) Définition	10
B) Epidémiologie	10
C) Etiologie et facteurs de risques	11
D) Signes cliniques	11
II. Physiopathologie	13
A) Rappel physiologique : jonction entre le système nerveux et les muscles	13
1) Le système nerveux	14
2) Les muscles	18
a) Les muscles lisses et leur jonction avec le système nerveux	19
b) Les muscles striés squelettiques et la Jonction NeuroMusculaire	21
B) Rôle de l'acétylcholine	23
C) Mécanisme auto-immun du SMLE	25
III. Diagnostic	27
A) Diagnostic différentiel	27
B) Dosage des anticorps	27
C) Etude électromyographique	30
1) Les grands principes	30
2) Exemple d'étude électromyographique d'un patient atteint de SMLE	31
D) Recherche d'un cancer sous-jacent	33
Deuxième partie : Le carcinome pulmonaire à petites cellules : un cancer redouté	35
I. La maladie	35
A) Définition	35
B) Epidémiologie	35
C) Etiologie, facteurs de risques et symptômes	36
II. Physiopathologie	37
A) Anatomie de l'appareil respiratoire	37
B) Histologie	39
C) Physiopathologie	41
III. Diagnostic	43
A) Examen clinique	43
B) Radiographie thoracique	45
C) Scanner thoracique	45
D) Fibroscopie bronchique	47

E) Biopsie	47
F) Examens complémentaires	47
1) Prise de sang	48
2) Scanner abdominal	48
3) Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale	48
4) Tomographie par émission de positons (TEP).....	49
Troisième partie : La thérapeutique	50
I. Traitement du CPPC.....	50
A) Chirurgie	50
B) Radiothérapie.....	51
C) Chimiothérapie	54
1) Rappels sur l'ADN.....	55
2) Sels de platines.....	56
3) Etoposide.....	58
D) Immunothérapie.....	60
1) Rappel sur le système immunitaire	60
2) Les anticorps monoclonaux.....	61
II. Traitement du SMLE.....	63
A) Amifampridine	64
B) Inhibiteurs des cholinestérases : Pyridostigmine	65
C) Immunosuppression	66
1) Corticothérapie.....	66
2) Azathioprine	69
3) Rituximab.....	70
D) Immunoglobulines intraveineuses.....	71
E) Echange plasmatique.....	72
III. Prise en charge pluridisciplinaire.....	72
A) Médecin traitant.....	72
B) Neurologue	73
C) Pneumologue	74
D) Oncologue	74
E) Chirurgien thoracique	75
F) Médecin anesthésiste.....	76
G) Médecin anatomopathologiste	76
H) Oncologue Radiothérapeute	77
I) Infirmiers	77
J) Kinésithérapeute	78
K) Pharmacien.....	78
Conclusion	81
Résumé.....	94

Tables des illustrations

Figure 1 : Schéma du système nerveux humain	14
Figure 2 : Comparaison des voies efférentes somatiques, parasymphatiques et sympathiques	15
Figure 3 : Schéma du système nerveux autonome	16
Figure 4 : Schéma d'un neurone.....	17
Figure 5 : Structure d'un nerf	18
Figure 6 : Organisation des cellules dans les muscles lisses unitaires et dans les muscles lisses multi-unitaires	19
Figure 7 : Innervation des muscles lisses unitaires.....	20
Figure 8 : La Jonction Neuro-Musculaire	22
Figure 9 : Canal Calcique Potentiel Dépendant	26
Figure 10 : Anticorps anti-VGCC couplé à sa protéine (Ac/p)	28
Figure 11 : Mise en contact dans les micro-puits des Ac (rouge) avec les Ag radioactifs (jaune)	28
Figure 12 : Formation du complexe Ac-Ag*	29
Figure 13 : Formation du complexe Ac-Ac/p (rose).....	29
Figure 14 : Stimulation nerveuse répétée dans le muscle abducteur du petit doigt de la main chez un patient atteint de SMLE avant et après rémission de son CPPC	32
Figure 15 : Schéma de l'appareil respiratoire.....	37
Figure 16 : L'échange gazeux au niveau des alvéoles.....	38
Figure 17 : Schéma du parcours du sang dans l'appareil cardiovasculaire	39
Figure 18 : Schéma d'un épithélium cylindrique pseudostratifié cilié.....	39
Figure 19 : Epithélium des voies respiratoires	41
Figure 20 : Test de Fagerström	44
Figure 21 : Indice de Karnofsky	44
Figure 22 : Radiographie des poumons avec présence d'une masse	45
Figure 23 : Scanner	46
Figure 24 : Carcinome pulmonaire observé par TDM	46
Figure 25 : Séparation et réplication des brins d'ADN.....	55
Figure 26 : Réplication de l'ADN par l'ADN polymérase.....	56

Liste des abréviations

ACh : Acétylcholine
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
ALD : Affection Longue Durée
APUD : *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*
CMAP : *Compound Muscle Action Potential* = Potentiel d'Action Musculaire Composé
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellules Présentatrices de l'Antigène
CPPC : Carcinome/Cancer Pulmonaire à Petites Cellules
DELTA-P : *Dutch-English LEMS Tumor Association Prediction*
ECG : ElectroCardioGramme
EMG : ElectroMyoGramme
FDG : 18 fluoro-désoxyglucose
Gy : Gray
HLA : *Human Leukocyte Antigen* = Antigène des Leucocytes Humains
IgIV : Immunoglobuline IntraVeineuse
IL : InterLeukine
IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
IV : IntraVeineuse
JNM : Jonction Neuro-Musculaire
MG : Myasthénie Gravidique
MYC : *Myelocytomatosis*
NFS : Numération Formule Sanguine
NT : Neurotransmetteur
PA : Potentiel d'Action
RB : Rétinoblastome
RNS : *Repetitive Nerve Stimulation* = Stimulation Nerveuse Répétitive
SFEMG : *Single Fiber ElectroMyoGraphy* = ElectroMyoGraphie à fibre unique
SMLE : Syndrome Myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS en anglais)
SNA : Système Nerveux Autonome
SNED : Système NeuroEndocrinien Diffus
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Périphérique
SNS : Système Nerveux Somatique
TDM : TomoDensitoMétrie
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TPMT : ThioPurine Méthyl-Trasnférase
VGCC : *Voltage Gated Calcium Channel* = Canal Calcique Potentiel Dépendant

Avant-propos

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, et notre mode de vie industrialisé, nous sommes de plus en plus souvent confrontés dans nos vies à la maladie du siècle : le cancer. Et malheureusement, un cancer se manifeste rarement seul, il est souvent accompagné de syndromes paranéoplasique, comme c'est le cas pour le Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.

Le choix de ce sujet a en partie été fait par hasard. Durant mes études de pharmacie, j'ai été amenée à faire différents exposés sur des pathologies de mon choix, et ma source d'inspiration a été mes grands-parents. Il y a d'abord eu la maladie de Parkinson, puis la démence à corps de Lévy, et je trouvais cela intéressant de garder la myasthénie pour ma thèse. Malheureusement pour moi, en raison de son incidence et de ses nombreuses contre-indications médicamenteuses, ce sujet avait déjà été exploité de nombreuses fois. J'ai tout de même effectué des recherches pour en apprendre plus pour ma pratique professionnelle, et c'est lors de ces recherches que j'ai découvert ce syndrome et son lien étroit avec le carcinome pulmonaire à petites cellules.

En plus d'être un sujet que je trouve intéressant, il m'a également beaucoup apporté : j'ai dû me *challenge* et ne pas baisser les bras, même si j'ai souvent eu envie de changer de sujet car il n'est, à mon sens, pas simple et j'ai parfois été bloquée pendant longtemps sur certaines parties avant de trouver enfin les informations qui me manquaient et d'avoir le déclic qui m'aide à tout comprendre. J'ai pu également m'améliorer sur des points sur lesquels je n'étais pas la plus à l'aise comme la neurologie ou l'oncologie. Et enfin, ce sujet m'a fait me poser des questions sur notre métier de pharmacien : quels sont nos différents rôles ? Qu'est-ce que j'ai envie d'apporter aux patients ? Quels conseils je peux leur apporter et par quels moyens ? Comment ai-je envie d'exercer mon métier ? Je sais maintenant répondre à toutes ces questions, et je souhaite à travers cette thèse montrer que notre métier est très diversifié, et que le pharmacien a de nombreuses casquettes qui seront toujours utiles quel que soit le patient et la pathologie qu'il aura en face de lui, même si cela n'en a pas forcément l'air.

Première partie : Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton : une maladie rare et peu connue

I. La maladie

A) Définition

Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) est une maladie auto-immune rare. Elle tire son nom des deux neurologues américains qui l'ont découverte : Edward Lambert et Lee Eaton. Ils ont pu la décrire pour la première fois en 1956 en l'étudiant chez 6 patients qui avaient des signes cliniques et électrophysiologiques proches de ceux de la myasthénie gravidique (MG).

Le SMLE est causé par un dysfonctionnement des canaux calciques potentiel-dépendant (VGCC) présents notamment au niveau de la jonction neuromusculaire (JNM) et du système nerveux autonome (SNA). En effet, ce syndrome est le résultat d'auto-anticorps qui sont dirigés vers ces canaux présents sur les terminaisons nerveuses présynaptiques, modifiant la libération de neurotransmetteurs et par conséquent l'influx nerveux permettant la réponse musculaire.

Dans la plupart des cas, le SMLE est dit paranéoplasique, c'est-à-dire associé à un cancer, et notamment le carcinome pulmonaire à petites cellules (CPPC). Le traitement reposera alors en priorité sur l'élimination du cancer. Il peut également être simplement primaire, auquel cas le traitement sera uniquement symptomatique. [1] [2] [3] [4] [5]

B) Épidémiologie

Le SMLE est une pathologie sous-diagnostiquée du fait qu'elle soit rare, peu connue et difficile à diagnostiquer par sa ressemblance clinique à d'autres pathologies comme la myasthénie gravidique (MG).

En comparaison, la prévalence du SMLE dans le monde est de 1/250 000 alors que celle de la MG en Europe est de 1/5 000 seulement. [6] [7]

Parmi les cas de SMLE, plus de la moitié des cas sont associés à un CPPC dont le diagnostic est fait la plupart du temps après le diagnostic du SMLE (entre 3 mois et 2 ans après).

Les hommes sont plus touchés que les femmes par ce syndrome, et surtout lorsqu'il est associé à un CPPC, et son âge d'apparition est généralement après 50 ans. [1] [2] [3] [4] [5] [8]

C) Etiologie et facteurs de risques

Le SMLE possède deux étiologies principales :

- Primaire : dans ce cas, il n'y a pas de pathologie sous-jacente. On l'appelle également SMLE non tumoral. La génétique aurait un rôle important dans l'apparition de ce syndrome puisque les personnes possédant l'haplotype HLA-B8-DR3 sont prédisposées aux pathologies auto-immunes.
- Paranéoplasique : ce sont les cas qui nous intéressent ici puisque la grande majorité des cas de SMLE paranéoplasiques sont associés à des cancers pulmonaires à petites cellules (CPPC). Les risques de développer un SMLE tumoral sont liés au risque de développer le cancer. Dans le cas du CPPC, les facteurs de risque sont principalement le tabac, l'âge (à partir de 50 ans), le sexe (les hommes sont plus touchés que les femmes).

Au vu de la forte probabilité de développer un CPPC au cours d'un SMLE, la nécessité de le diagnostiquer et de le traiter rapidement, ainsi que les coûts que cela peut engendrer, M.J. Titulaer a créé un score, DELTA-P, permettant de prédire la survenue d'un CPPC au cours du SMLE et donc d'adapter la prise en charge de la pathologie et les examens de suivi. Ce score sera détaillé dans une prochaine partie. [4] [5] [8]

D) Signes cliniques

L'apparition des symptômes ne se fait pas de la même manière chez tous les patients atteints : ils peuvent apparaître de manière très progressive chez certaines personnes, si bien qu'ils peuvent être trompeurs et donc fausser le diagnostic. A l'inverse chez d'autres, les symptômes apparaissent beaucoup plus rapidement. Selon les cas, on parle alors d'une apparition insidieuse ou bien d'une apparition subaiguë.

Le SMLE est caractérisé par une triade clinique :

- Une faiblesse musculaire proximale : en effet, au cours de cette maladie, la faiblesse musculaire se manifeste en premier au niveau proximal des jambes généralement, puis progresse au niveau distal. On observe également une évolution caudale à crânienne, ce qui différencie le SMLE de la MG qui comme son nom l'indique évolue elle plutôt dans le sens inverse, de crânienne à caudale.

Ainsi, la faiblesse musculaire est présente d'abord au niveau des muscles des cuisses et du bassin, se propageant jusqu'aux pieds ainsi qu'aux bras et aux mains. Elle progresse généralement ensuite jusqu'aux muscles oculo-bulbaires pouvant entraîner diplopie, ptose, perte de vision, dysphagie et dysarthrie. Dans des cas plus rares, les muscles respiratoires peuvent également être touchés.

Des études ont cependant montré que la vitesse de progression de la faiblesse musculaire n'est pas la même en fonction du type de SMLE dont les patients sont atteints. En effet, la progression est plus rapide chez les patients atteints d'un SMLE associé à un CPPC que chez les patients avec un SMLE sans CPPC.

Les études ont comparé l'état des patients à 3 mois et à 12 mois après l'apparition des symptômes. Il en est ressorti que la plupart des patients avec un CPPC ressentent une faiblesse musculaire au niveau des jambes, des bras et des muscles bulbaires à 3 mois quand la plupart des patients sans CPPC ne ressentent une faiblesse qu'au niveau des jambes. La faiblesse des muscles oculaires quant à elle semble progresser de la même manière indépendamment du CPPC.

- Un dysfonctionnement du système nerveux autonome. Pour rappel, comme son nom l'indique, le système nerveux autonome est un système qui fonctionne seul, sans que l'on en soit conscient. C'est la partie du système nerveux qui contrôle nos organes internes et notamment le cœur, les poumons, la vessie, les intestins, les organes génitaux, les glandes salivaires, sudoripares et digestives, etc. Il est divisé en deux parties qui se relaient entre elles et sont complémentaires : le système sympathique qui est stimulé dans les situations de stress ou d'urgence et qui prépare le corps en conséquence (sudation, augmentation du rythme cardiaque et respiratoire, ralentissement de la digestion et de la miction), et le système parasympathique qui lui, prend le relai dans les situations plus classiques

de la vie quotidienne (stimule la digestion). Ces deux parties peuvent également agir ensemble, comme notamment lors des activités sexuelles. Les systèmes nerveux sympathique et parasympathique sont régulés via deux hormones : la noradrénaline et l'acétylcholine. [9]

Cette dernière joue également un rôle dans le SMLE, expliquant ce dysfonctionnement du système nerveux autonome au cours de la maladie, comme nous le verrons en détail dans une prochaine partie.

En tout cas, ce dysfonctionnement autonome provoque le plus souvent chez les patients atteints de SMLE une sécheresse oculaire, une sécheresse buccale, une absence de transpiration, un dysfonctionnement érectile, une constipation et des difficultés de miction, ainsi qu'une hypotension orthostatique.

- Une aréflexie : le dernier point de la triade clinique du SMLE est une diminution voire une absence de réflexes tendineux chez ces patients. Cependant, il n'est pas rare d'observer chez ces patients le retour à court terme des réflexes à la suite d'un effort. En effet, après un exercice physique durant lequel les muscles se contractent, certains patients voient leurs réflexes et leur force musculaire revenir à la normale temporairement. Cette facilitation post-exercice est caractéristique du SMLE, c'est pourquoi la force musculaire et les réflexes tendineux doivent être testés au repos lors de l'examen. [1] [2] [4] [5]

II. Physiopathologie

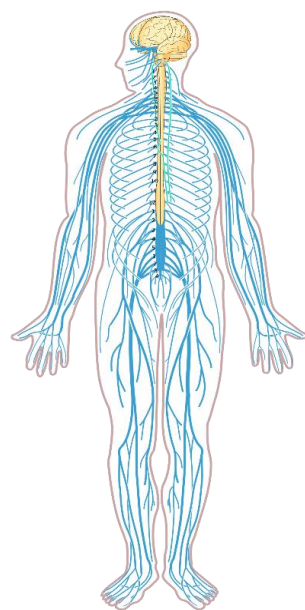
A) Rappel physiologique : jonction entre le système nerveux et les muscles

Les muscles et le système nerveux sont étroitement reliés au niveau de la jonction neuro-musculaire pour permettre au corps de fonctionner correctement. En effet, lorsqu'un stimulus est perçu par le système nerveux, les informations sont assimilées puis transmises aux muscles, leur permettant ainsi de réagir de manière adaptée à la situation. Cela fonctionne en quelque sorte comme un travail à la chaîne et s'il y a une anomalie dans cette chaîne, l'action finale ne pourra être correctement effectuée. [10]

1) Le système nerveux

D'un point de vue anatomique, le système nerveux est divisé en deux parties :

- Le système nerveux central (SNC) : composé du cerveau et de la moelle épinière, il permet d'intégrer toutes les informations afin de les retransmettre correctement aux organes effecteurs correspondants. (Fig.1)
- Le système nerveux périphérique (SNP) : il se compose des nerfs et de leurs ganglions. Selon s'ils émanent directement du cerveau ou de la moelle épinière, les nerfs sont respectivement appelés nerfs crâniens ou nerfs spinaux. Le rôle du SNP est de relier le SNC aux organes effecteurs ou récepteurs. (Fig. 1) [11] [12] [13] [14]



En jaune c'est le Système Nerveux Central

En bleu le Système Nerveux Périphérique

Figure 1 : Schéma du système nerveux humain

Image extraite de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nervous_system_diagram_unlabeled.svg [15]

D'un point de vue physiologique, le système nerveux est aussi divisé en deux parties :

- Le système nerveux somatique (SNS) : ce système régule les fonctions motrices et sensorielles du corps. Pour pouvoir assurer ces fonctions, les organes sensoriels reçoivent les informations, elles sont alors transmises via les nerfs au SNC qui les intègrent. Ces informations sont ensuite envoyées aux muscles striés squelettiques via d'autres nerfs pour réagir en conséquence.

Dans ce système, le SNC est directement relié aux organes par une seule cellule nerveuse, il n'y a pas d'intermédiaire. (Fig. 2)

- Le système nerveux autonome (SNA) : comme vu précédemment, ce système fonctionne en autonomie, sans que nous en ayons réellement conscience. Il régule les muscles lisses des viscères, les glandes ainsi que le myocarde.

Ce système est lui-même divisé en deux parties : le système nerveux sympathique, qui est activé lors de situations de stress ou d'urgence, et le système nerveux parasympathique, qui lui est actif en situation normale. Ces deux systèmes sont complémentaires et fonctionnent soit l'un en relai de l'autre, soit simultanément (comme par exemple lors d'activités sexuelles). (Fig. 3) Ils sont régulés par deux neurotransmetteurs (NT) : l'acétylcholine et la noradrénaline. Contrairement au SNS, le SNA fait intervenir 2 cellules nerveuses : la première cellule émane du SNC et rejoint la seconde dans les ganglions autonomes, puis cette seconde émanant des ganglions rejoint alors les muscles lisses des organes internes. (Fig. 2) [9] [12] [13]

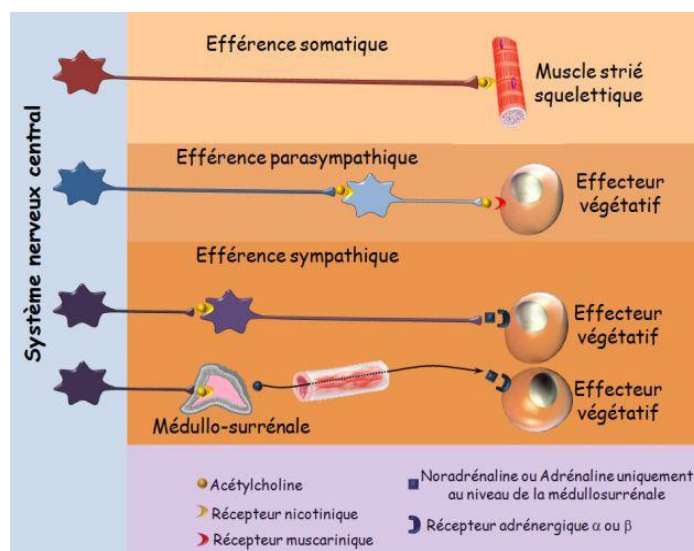


Figure 2 : Comparaison des voies efférentes somatiques, parasympathiques et sympathiques

Image extraite de https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/module_Physiologie.html [12]

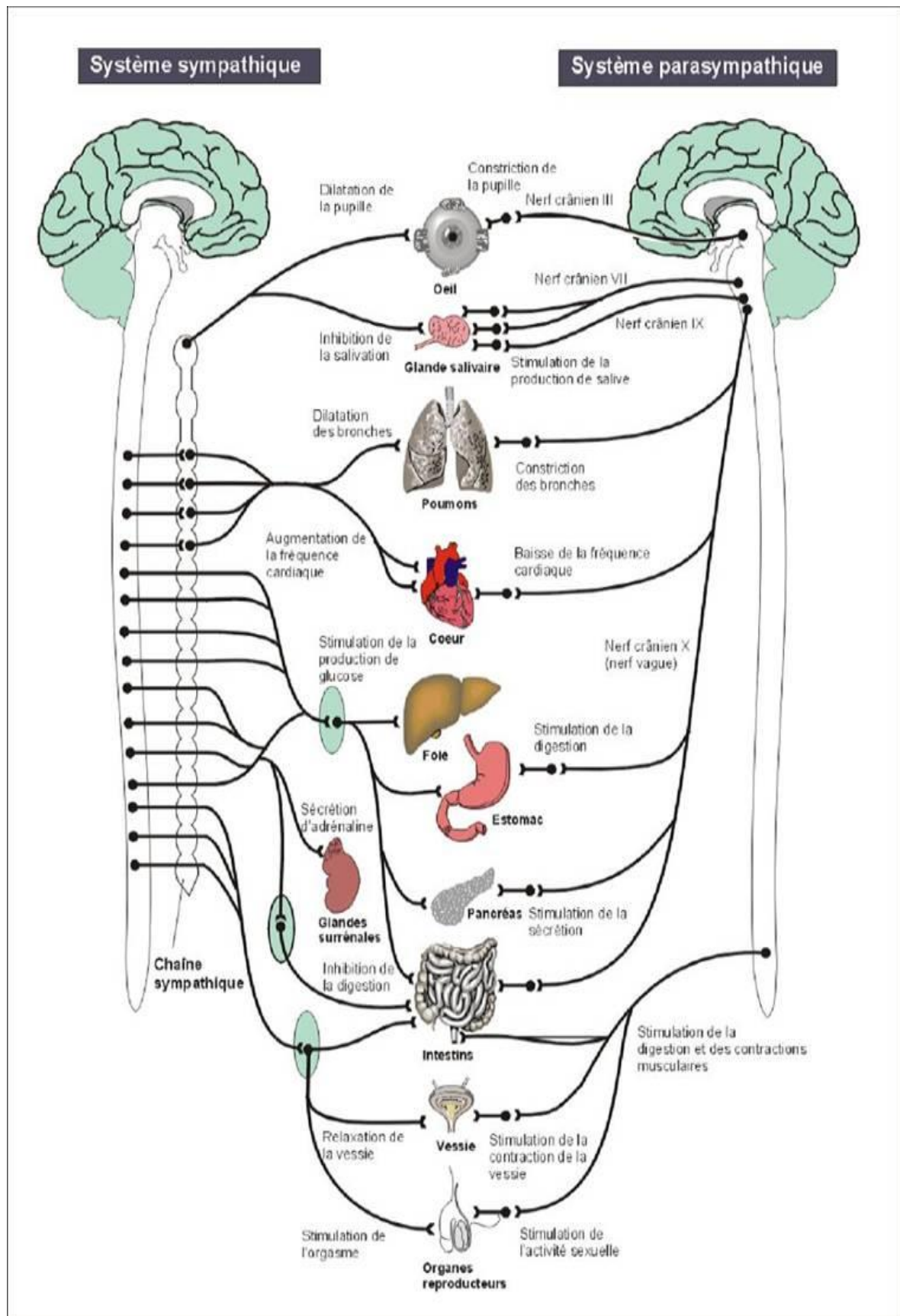


Figure 3 : Schéma du système nerveux autonome
Image extraite de <https://www.relaxationdynamique.fr/physiologie/> [16]

Pour que tout cela puisse fonctionner correctement, le système nerveux est constitué d'un élément de base : le neurone, également appelé cellule nerveuse.

Ces neurones sont composés : (Fig. 4)

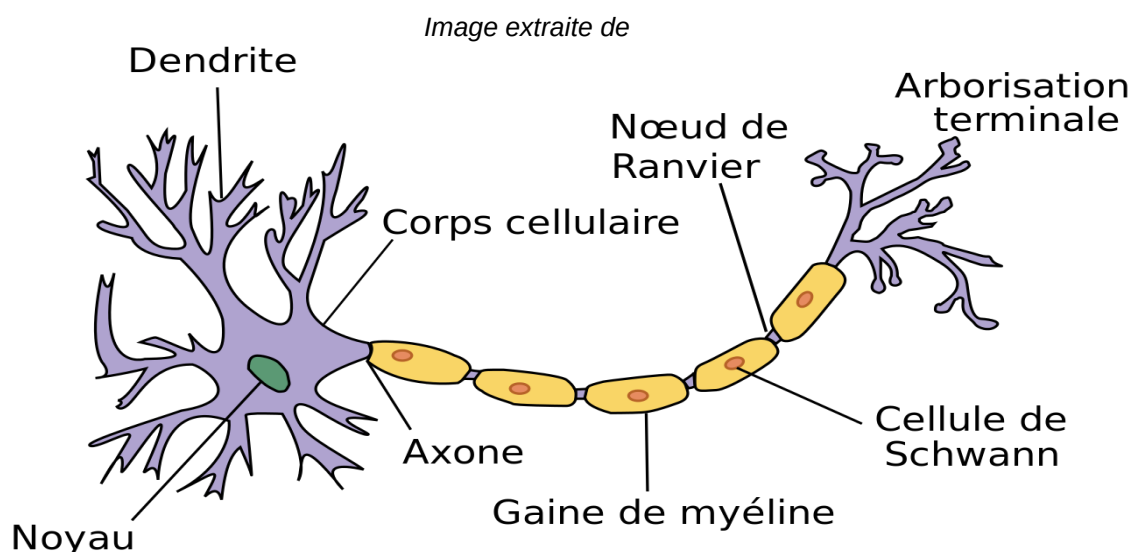


Figure 4 : Schéma d'un neurone

https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Fichier:Neurone_fran%C3%A7ais_sch%C3%A9ma.svg [17]

- D'un corps cellulaire comprenant un noyau et le cytoplasme. Il permet d'assimiler tous les nutriments nécessaires au bon fonctionnement de la cellule.
- D'un axone, qui est une longue fibre nerveuse émanant du corps cellulaire. Une fois regroupés tous ensemble, ces axones forment alors les nerfs. (Fig. 5)

Le rôle de l'axone est de transmettre l'information, sous forme d'impulsions électriques, du neurone vers un autre neurone ou vers une cellule effectrice. L'axone du neurone émetteur communique avec les dendrites des neurones récepteurs, formant ainsi des synapses à travers lesquelles sont véhiculés des NT dont le rôle est de transmettre l'influx nerveux.

Certains axones sont myélinisés, c'est-à-dire qu'ils sont recouverts de différentes couches de cellules (oligodendrocytes ou cellules de Schwann selon leur localisation) formant comme une gaine autour de l'axone et permettant de transmettre l'influx nerveux plus rapidement.

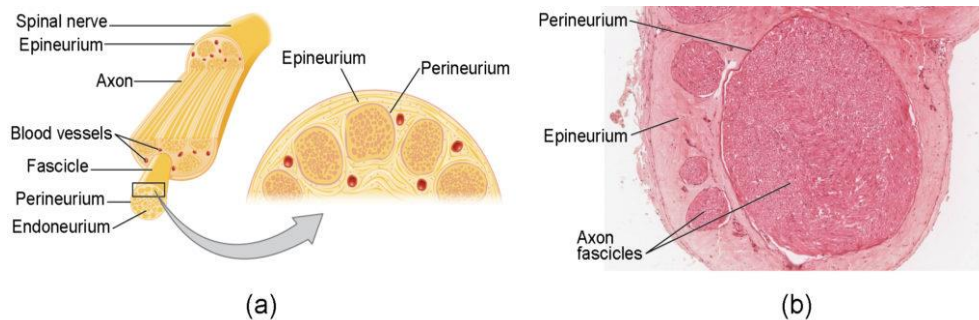


Figure 5 : Structure d'un nerf

Image extraite de <https://www.nursinghero.com/study-guides/ap1/the-peripheral-nervous-system/> [18]

- D'une dendrite, formant des branches autour du corps cellulaire. Elle a pour fonction d'intégrer les informations transmises par l'axone d'une autre cellule nerveuse.

Un neurone possède de nombreuses dendrites lui permettant ainsi de former de nombreuses synapses, et donc des connexions, avec les autres neurones.

Les dendrites et les corps cellulaires des neurones sont retrouvés au niveau de la substance grise du cerveau et de la moelle épinière pour les neurones gérant le SNS, et au niveau des ganglions pour les neurones gérant le SNA. Ces ganglions ne sont d'ailleurs pas localisés au même endroit selon s'il s'agit de la voie sympathique ou de la voie parasympathique : en effet pour la première, les ganglions sont retrouvés principalement autour de la moelle épinière, alors que pour la seconde les ganglions se trouvent principalement à proximité des organes.

Il existe différents types de neurones (neurone moteur également appelé motoneurone, neurone sensitif, interneurone, etc.) et également différents types de fibres nerveuses (en fonction de leur diamètre, de leur vitesse de conduction, et de la présence ou non de myéline). Dans le cadre du SMLE, ce sont les motoneurones qui sont essentiellement impactés. [11] [14] [19] [20] [21] [22]

2) Les muscles

Il existe 3 types de muscles : les muscles lisses, les muscles striés squelettiques et le muscle cardiaque qui forme à lui tout seul une catégorie à part et dont on ne parlera pas par la suite. [12] [23]

a) Les muscles lisses et leur jonction avec le système nerveux

Les muscles lisses sont présents dans la paroi des organes et des vaisseaux. Ils sont contrôlés par le système nerveux autonome. [24]

Les muscles lisses sont formés de cellules allongées ne contenant qu'un seul noyau situé généralement au centre de la cellule. Ces cellules sont également appelées fibres musculaires lisses. [12] [23]

Les muscles lisses sont classés en deux catégories selon l'organisation des cellules musculaires lisses entre elles : (Fig. 6)

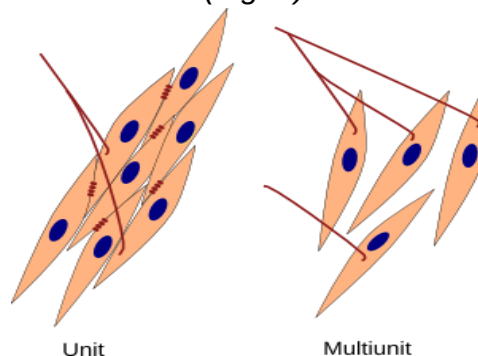


Figure 6 : Organisation des cellules dans les muscles lisses unitaires et dans les muscles lisses multi-unitaires

Image extraite de https://mmegias.webs.uvigo.es/02-english/guialda_a_muscular.php [25]

- Les muscles lisses multiunitaires : les cellules sont indépendantes les unes des autres.

Ces muscles sont retrouvés dans la paroi des gros vaisseaux, des bronches, des muscles horripilateurs, ainsi que certains muscles de l'œil (ceux permettant l'accommodation et l'ajustement du diamètre des pupilles).

Pour pouvoir se contracter, chaque fibre musculaire lisse doit être stimulée. Pour se faire, le nerf autonome libère des NT au niveau des fibres musculaires lisses. C'est le même phénomène qui se produit au niveau des muscles striés squelettiques (cf. paragraphes suivants), à la différence qu'ici il n'y a pas de jonction franche entre les nerfs et les cellules musculaires.

En effet, le nerf autonome possède le long de son axone des renflements, appelés varicosités axonales, qui renferment les NT. (Fig. 7) Ces NT sont libérés et vont alors diffuser vers leurs récepteurs situés au niveau des fibres musculaires lisses, générant ainsi un nouveau potentiel d'action permettant l'entrée de calcium dans la cellule et amenant donc à la contraction du muscle lisse.

- Les muscles lisses unitaires : les cellules agissent ensemble et forment un syncytium. Elles communiquent par l'intermédiaire de jonction communicantes, également appelées jonction *gap*, à travers lesquelles le potentiel d'action transite pour permettre la contraction.

Ainsi, le neurone n'a besoin d'innervé qu'une seule cellule pour pouvoir en contrôler plusieurs. (Fig. 7)

Cependant, dans ce type de muscle, le SNA ne sert plutôt qu'à moduler les contractions autonomes des cellules, car en effet, les muscles lisses unitaires sont capables de se contracter sans qu'un nerf n'ait besoin de stimuler les fibres musculaires.

Cela est possible par la présence de cellules qui ont une activité électrique spontanée, c'est-à-dire qu'elles génèrent leurs propres potentiels d'actions sous l'influence de facteurs extérieurs (comme les hormones, le stress, etc.) ou bien par une activité de type *pacemaker*. Ces cellules propagent ensuite ce potentiel d'action aux autres cellules par les jonctions *gap* pour permettre *in fine* la contraction du muscle lisse.

Ces muscles sont les plus nombreux des muscles lisses. Ils sont localisés notamment au niveau des viscères, des petits vaisseaux, et au niveau des organes génitaux. [12] [23] [26] [27] [28]

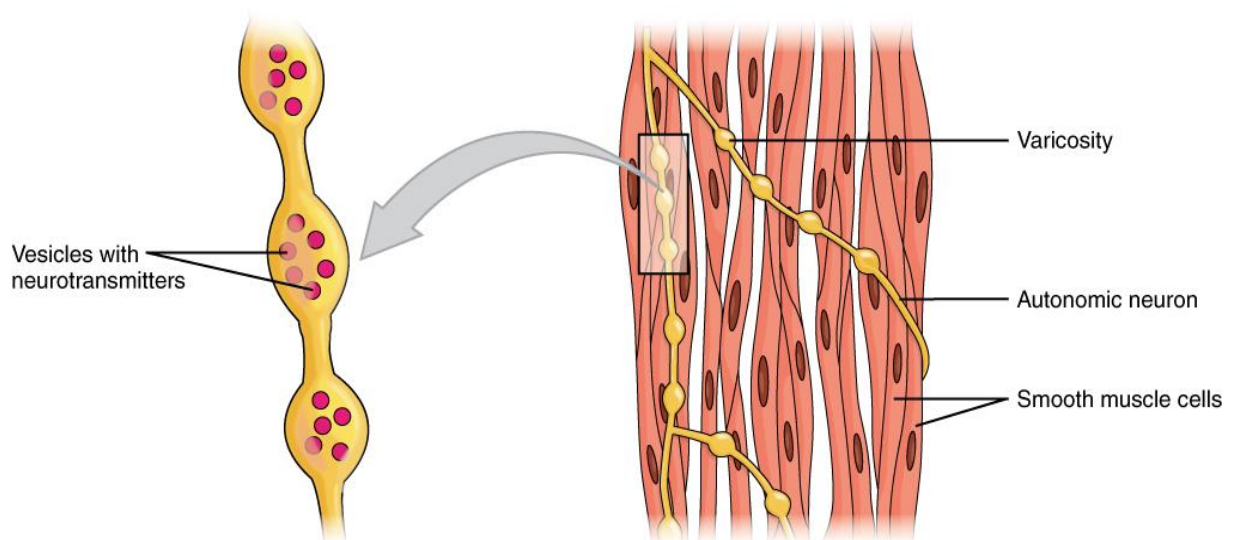


Figure 7 : Innervation des muscles lisses unitaires

Image extraite de <https://philschatz.com/anatomy-book/contents/m46478.html> [29]

b) Les muscles striés squelettiques et la Jonction NeuroMusculaire

Les muscles striés squelettiques sont les muscles permettant de faire des mouvements du fait qu'ils soient, comme leur nom l'indique, reliés au squelette.

Les muscles striés squelettiques sont eux aussi formés de fibres musculaires, ou cellules musculaires. Ces fibres sont polynucléées et ont cette particularité d'être striées du fait de l'organisation des myofilaments qui les composent.

Les fibres musculaires sont innervées par le SNS *via* les motoneurones. Les fibres musculaires sont indépendantes les unes des autres et chaque fibre est innervée par un seul motoneurone, mais un motoneurone peut innerver plusieurs fibres. L'ensemble du motoneurone et des fibres musculaires qu'il innerve forme ce que l'on appelle une unité motrice. En fonction de l'intensité de contraction souhaitée, il sera nécessaire de mobiliser plus ou moins d'unités motrices. [12] [23] [30]

La jonction entre le motoneurone et la fibre musculaire s'appelle la Jonction Neuro-Musculaire (JNM).

En effet, le motoneurone forme une synapse avec la fibre musculaire squelettique. Contrairement à ce qu'on a vu précédemment pour les muscles lisses multiunitaires, les NT ne diffusent pas librement dans la fente synaptique pour rejoindre leur récepteur. Au niveau de la JNM, la lame basale relie le motoneurone à la fibre musculaire, délimitant ainsi la fente synaptique.

La JNM permet aux muscles de réagir rapidement aux informations transmises par le système nerveux. [10]

Voici les étapes menant à la contraction du muscle strié squelettique (Fig. 8) :

The Neuromuscular Junction

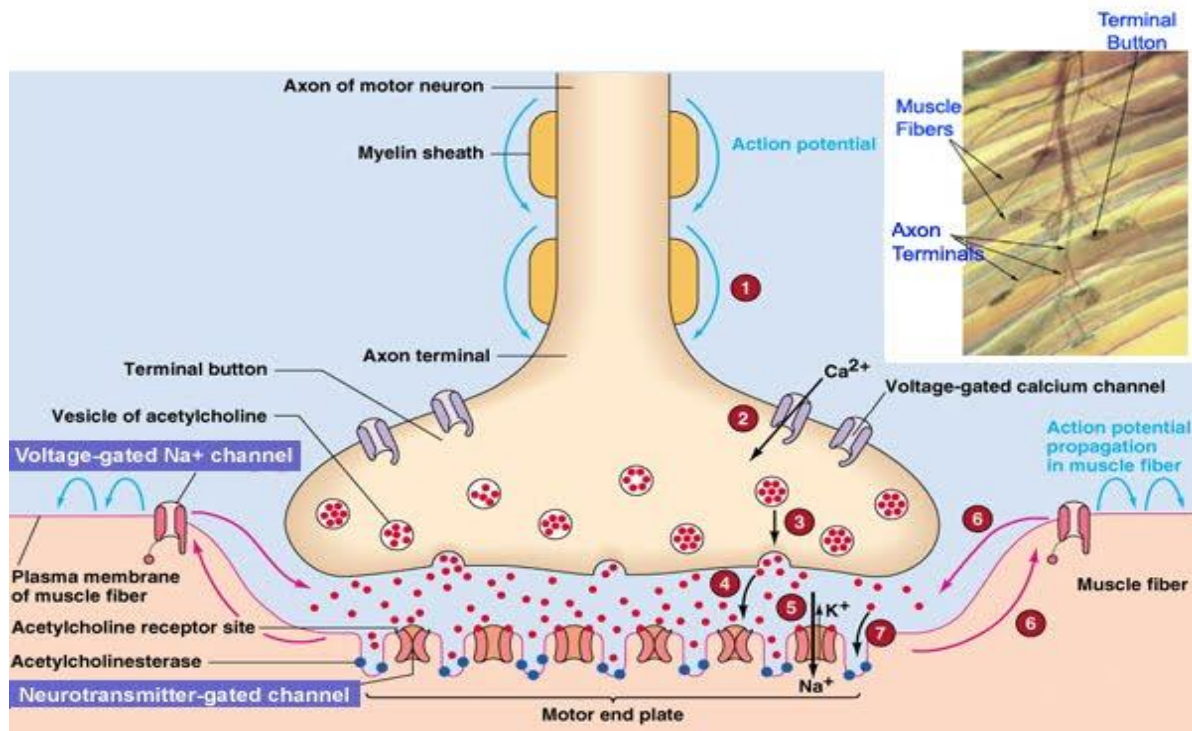


Figure 8 : La Jonction Neuro-Musculaire

Image extraite de <https://thealevelbiologist.co.uk/synaptic-transmission/> [31]

- 1- A la suite d'un stimulus, l'information envoyée par le SNC transite sous forme de potentiel d'action (PA) le long de l'axone du motoneurone.
- 2- Lorsque le PA atteint les canaux calciques potentiel-dépendant (VGCC), ces derniers s'ouvrent. On a alors une entrée de calcium dans la cellule nerveuse présynaptique.
- 3- Le calcium se lie aux vésicules contenant les NT, ce qui a pour effet de les faire migrer vers la membrane.
- 4- Les vésicules fusionnent avec la membrane présynaptique, libérant les NT dans la fente synaptique pour qu'ils aillent se lier à leurs récepteurs situés sur la membrane post-synaptique.
- 5- La connexion entre les NT et leurs récepteurs induit un échange d'ions, déclenchant un nouveau PA le long de la fibre musculaire.
- 6- Le PA se propage, conduisant à terme à la contraction du muscle strié squelettique.
- 7- La liaison des NT avec leurs récepteurs est brève. Une fois que le PA est transmis aux muscles, les NT sont rapidement dégradés par des enzymes ou recapturés et réutilisés ultérieurement au niveau présynaptique. [10] [20] [22] [30] [32] [33] [34] [35] [36]

B) Rôle de l'acétylcholine

L'acétylcholine (Ach) est un neurotransmetteur dont le rôle est de permettre la transmission de l'influx nerveux. Elle est sécrétée au niveau des synapses des neurones dits cholinergiques. [37]

Ces synapses cholinergiques sont retrouvées au niveau du SNC (pour agir sur la mémoire et la concentration), mais également au niveau du SNS (à la JNM, le fameux NT dont nous avons parlé dans la partie précédente était l'Ach), et au niveau des ganglions du SNA avec une prédominance parasympathique, bien que l'Ach intervienne aussi par moment au niveau du système nerveux sympathique. [12] [33]

De ce fait, l'Ach possède un rôle majeur car c'est un des NT les plus abondants dans le corps, elle permet donc la transmission du signal nerveux à de nombreux organes : muscles striés, muscles lisse, muscle cardiaque, glandes sécrétoires, etc. [33]

Comme vu précédemment, l'Ach est renfermée au niveau du neurone présynaptique dans des vésicules qui la libèrent dans la fente synaptique. Une fois libérée dans la synapse, l'Ach se lie à son récepteur post-synaptique.

Il existe deux types de récepteurs différents auxquels l'Ach peut se lier : les récepteurs nicotiniques et les récepteurs muscariniques.

Ces récepteurs diffèrent par leur localisation dans le système nerveux, mais également par leur rapidité d'action et donc par leur mécanisme de fonctionnement.

Les récepteurs nicotiniques sont les récepteurs qui agissent le plus rapidement par comparaison avec les récepteurs muscariniques. Ils se comportent comme un canal : lorsque l'Ach se lie à un récepteur nicotinique, ce dernier s'ouvre pour laisser entrer le sodium dans la cellule, créant ainsi une dépolarisation et donc la transmission de l'influx nerveux. Les récepteurs nicotiniques sont classés en 2 groupes différents en fonction de leur localisation : [33] [38] [39] [40] [41] [42]

- Les récepteurs N1 : localisés au niveau de la JNM, ils permettent de transmettre l'influx nerveux pour que le muscle strié squelettique puisse se contracter.
- Les récepteurs N2 : localisés au niveau du cerveau, ils sont impliqués dans la mémoire, l'apprentissage et la concentration. Ils sont également localisés dans les ganglions du SNA sympathique et parasympathique. (Fig. 2)

Les récepteurs muscariniques quant à eux transmettent le signal nerveux plus lentement par comparaison avec les récepteurs nicotiniques. Cela est dû à leur mécanisme d'action car ces récepteurs sont couplés à la protéine G, protéine qui initie une cascade de phosphorylation impliquant divers messagers secondaires et amenant à la transmission de l'information nerveuse.

Les récepteurs muscariniques sont retrouvés principalement au niveau du cœur, des glandes sécrétrices, ainsi qu'au niveau des muscles lisses innervés par la voie parasympathique du SNA. Ils sont divisés en 5 groupes en fonction de leur localisation, et selon leur rôle, ces récepteurs seront soit inhibiteurs, soit excitateurs :

- M1 : excitateur, principalement retrouvé au niveau du cerveau.
- M2 : inhibiteur, principalement retrouvé au niveau du muscle cardiaque. Son activation permet de ralentir la fréquence cardiaque ainsi que la force de contraction.
- M3 : excitateur, principalement retrouvé au niveau des glandes sécrétrices, des muscles lisses et au niveau des muscles de l'œil. Son activation permet par exemple de stimuler les sécrétions (bronchiques, larmes, sueur, salive) et d'activer différents muscles (constriction des bronches, de l'iris et de la vessie, péristaltisme intestinal, etc.). (*Fig. 2 et 3*)
- M4 : inhibiteur, principalement retrouvé au niveau du cerveau.
- M5 : excitateur, principalement retrouvé au niveau du cerveau. Les effets au niveau central de M1, M4 et M5 sont un peu moins bien connus que ceux des 2 autres, mais ils auraient un impact sur la mémoire et jouerait un rôle dans certains troubles cognitifs.

Ainsi, nous pouvons constater que l'Ach agit sur de nombreux récepteurs présents partout dans le corps, et que l'inhibition de sa libération peut provoquer des symptômes tels qu'une faiblesse musculaire, une diminution des sécrétions, des problèmes de miction et de constipation, etc. Tous ces symptômes peuvent être retrouvés chez les patients atteints de SMLE, ce qui signifie qu'au cours de cette pathologie, on observe une anomalie liée à l'Ach qui ne peut plus transmettre le signal nerveux correctement.

C) Mécanisme auto-immun du SMLE

Contrairement à la MG qui est causée par des anticorps dirigés contre les récepteurs cholinergiques, empêchant donc l'Ach de se lier au récepteur et donc de transmettre l'information nerveuse, dans le cas du SMLE, le problème est situé en amont de la chaîne de transmission du signal, au niveau des VGCC. Ces canaux sont présents sur la membrane des cellules excitables comme les neurones ou les muscles, et permettent de transmettre le potentiel d'action reçu.

En effet, nous avons vu que lors de la conduction du signal, la dépolarisation de la membrane permet d'ouvrir les VGCC afin que du calcium rentre dans la cellule pour interagir avec les vésicules contenant l'Ach et que celle-ci soit libérée dans la synapse pour transmettre le signal à l'élément post-synaptique.

Cependant, dans le cas du SMLE, des anticorps sont dirigés contre ces VGCC, empêchant donc l'entrée de calcium dans la cellule nerveuse et donc bloquant par conséquent la libération de l'Ach et la conduction de signaux nerveux.

Pour rentrer plus en détail, il existe plusieurs types de VGCC. Ils sont répartis en 5 sous-types selon leur seuil d'activation nécessaire pour s'ouvrir, mais aussi selon leur localisation :

- Les sous-types P/Q, N et R sont présents principalement au niveau des neurones.
- Les sous-types L et T sont présents principalement dans les muscles et le cœur.

Dans le cas du SMLE, ce sont les VGCC de type P/Q contre lesquels les anticorps sont principalement dirigés, bien qu'ils puissent aussi dans quelques cas être dirigés contre les VGCC de type N et L également.

Les VGCC de type P/Q sont des structures transmembranaires des neurones présynaptiques. Ils forment un pore qui s'ouvre et se ferme en fonction du potentiel et ils laissent passer le calcium du milieu extracellulaire au milieu intracellulaire lorsqu'ils sont ouverts.

Ils sont constitués de plusieurs sous-unités : $\alpha 1$, $\alpha 2/\delta$, β et γ . La sous-unité $\alpha 1$ forme le pore ionique. Elle est constituée de 4 domaines (de I à IV), chacun étant divisé en 6 segments transmembranaires (de S1 à S6). C'est le segment S4 qui est sensible au potentiel de la membrane, et ce sont les segments S5 et S6, reliés par ce que l'on appelle la boucle P, qui forment le pore ionique. La sous-unité β est la sous-unité qui permet à la sous-unité $\alpha 1$ d'être exprimée à la membrane cellulaire. (Fig. 9)

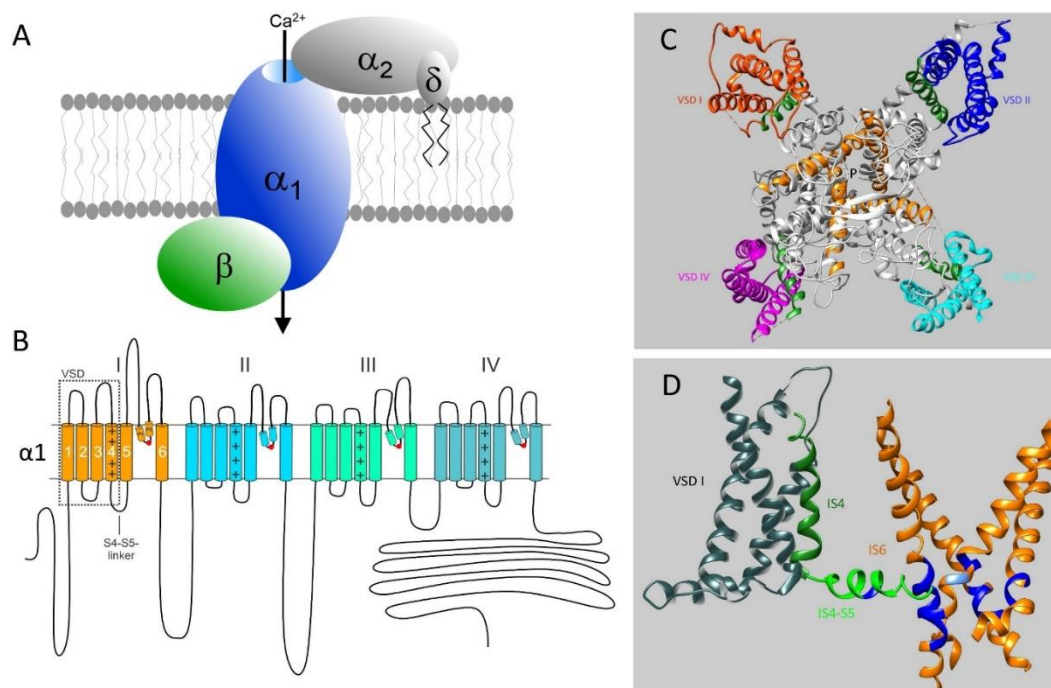


Figure 9 : Canal Calcique Potentiel Dépendant
Image extraite de <https://www.frontiersin.org/journals/synaptic-neuroscience/articles/10.3389/fnsyn.2021.634760/full> [43]

Donc si l'on résume le fonctionnement : le PA progresse le long de l'axone. Lorsqu'il arrive au niveau des VGCC, la dépolarisation est détectée par le segment S4 de la sous-unité $\alpha 1$ des VGCC. Le canal s'ouvre alors, laissant passer le calcium du milieu le plus concentré (milieu extracellulaire) vers le milieu le moins concentré (milieu intracellulaire). Le calcium interagit donc comme nous l'avons vu avec les vésicules contenant l'Ach afin qu'elles fusionnent avec la membrane, libérant ainsi l'Ach dans la synapse, lui permettant d'aller se fixer sur ses récepteurs post-synaptiques.

Lors du SMLE, des auto-anticorps sont dirigés spécifiquement vers les VGCC de type P/Q, et ils interagissent avec la sous-unité $\alpha 1$, ce qui a pour conséquence une diminution de l'entrée de calcium dans la cellule, mais également une diminution du nombre de VGCC exprimés à la surface de la membrane cellulaire. Cela explique ainsi les signes cliniques observés au cours de cette maladie, liés à l'emprisonnement de l'Ach dans les vésicules. [44] [45] [46] [47] [48]

III. Diagnostic

A) *Diagnostic différentiel*

Le SMLE étant une pathologie peu connue, les patients peuvent rester un long moment en errance de diagnostic.

De plus, il peut être confondu avec d'autres pathologies comme la Myasthénie Gravidique (MG), une myopathie, une myosite à inclusion, un canal lombaire étroit, le syndrome de Guillain-Barré, la sclérose latérale amyotrophique ou même avec la maladie de Parkinson en stade précoce. Le point commun entre toutes ces pathologies est la faiblesse des muscles proximaux inférieurs, ou plus généralement des muscles, qu'elles peuvent provoquer.

Il est donc important face à ce symptôme d'exclure le plus rapidement possible les maladies auxquelles cela ne correspond *a priori* pas. Par exemple, dans le cas du SMLE, la faiblesse musculaire apparaît d'abord au niveau des muscles proximaux puis s'étend jusqu'au niveau oculaire, alors que pour la MG, la faiblesse apparaît plutôt d'abord au niveau oculaire et progresse vers le bas du corps.

Cependant, la faiblesse musculaire proximale n'est pas le seul symptôme du SMLE. En effet, face à ce symptôme auquel s'ajoute une hyporéflexie voire une aréflexie, ainsi que des troubles du SNA, le SMLE doit être évoqué afin d'approfondir les examens pour confirmer ou infirmer le diagnostic. [5] [32]

B) *Dosage des anticorps*

Si la triade clinique est présente chez un patient et que le SMLE est suspecté, des examens complémentaires sont nécessaires et notamment le dosage des anticorps anti-VGCC de type P/Q.

En effet, jusqu'à 90% des patients atteints de SMLE possèdent des anticorps anti-VGCC, ce nombre pouvant même être supérieur lorsqu'il est associé à un CPPC. Pour les 10% restants, même si les caractéristiques cliniques et électrophysiologiques sont celles d'un SMLE, ils n'expriment cependant pas d'anticorps anti-VGCC et la cause du SMLE reste inconnue. Cela peut être qu'ils expriment des anticorps anti-VGCC mais à une concentration inférieure aux seuils connus, ou bien peut-être que

ce sont d'autres anticorps dirigés contre une autre cible non-identifiée qui interviennent. [1] [32]

Dans tous les cas, le dosage des anticorps anti-VGCC sera un indicateur de la présence ou non de la pathologie chez les patients, mais le résultat ne pourra rien confirmer avec certitude car ces anticorps ne sont pas spécifiques du SMLE, tout comme il est possible de souffrir d'un SMLE sans exprimer d'anticorps anti-VGCC.

Pour doser les anticorps, on utilise comme technique la radio-immunoanalyse (RIA). Cette technique permet de détecter si les anticorps sont présents dans le sang et également de déterminer la quantité d'anticorps présents grâce à l'utilisation de la radioactivité.

Pour cela, il faut faire une prise de sang au patient. Ce sang sera ensuite centrifugé pour ne récupérer que le sérum, où se trouvent les anticorps.

Les anticorps, s'il y en a, doivent ensuite être couplés à des protéines afin d'agir comme un antigène que les anticorps tests sont capables de reconnaître. Ce couplage sera appelé Ac/p lors de l'explication. (Fig. 10)

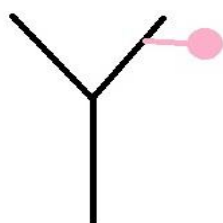


Figure 10 : Anticorps anti-VGCC couplé à sa protéine (Ac/p)

Illustration de l'auteur

Ensuite, dans des micro-puits seront accrochés des anticorps (que l'on appellera Ac) en quantité connue, et que l'on mettra en contact avec des antigènes. Ces antigènes (que l'on appellera Ag*) sont marqués avec un traceur radioactif (généralement le traceur est de l'iode – 125). (Fig. 11)

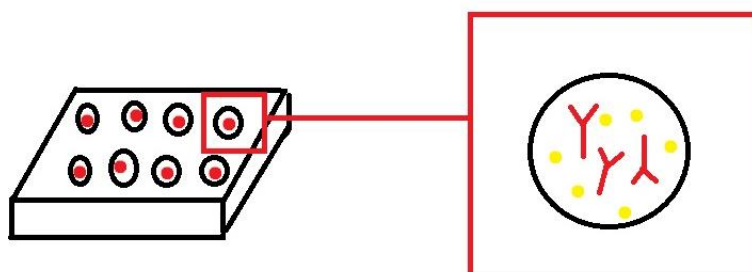
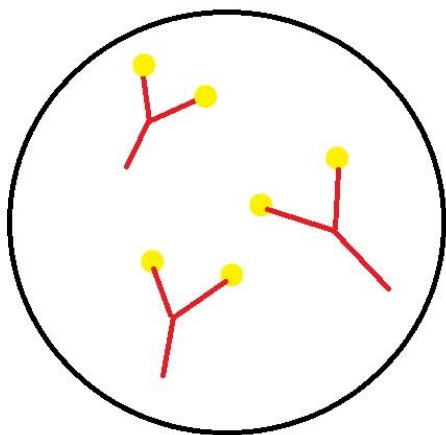


Figure 11 : Mise en contact dans les micro-puits des Ac (rouge) avec les Ag radioactifs (jaune)

Illustration de l'auteur

Les rayonnements gamma émis par le traceur radioactif seront captés par un compteur gamma qui pourra mesurer le taux de radioactivité. A ce stade le taux de radioactivité est maximal puisque tous les Ac seront reliés à des Ag*, formant des complexes Ac-Ag*. (Fig. 12)



*Figure 12 : Formation du complexe Ac-Ag**
Illustration de l'auteur

On ajoute ensuite les Ac/p dans les puits, qui entrent donc en compétition avec les Ag* pour se lier aux Ac. Comme les Ac/p sont présents en plus grande concentration que les Ag*, ces derniers seront déplacés des anticorps pour obtenir des liaisons Ac-Ac/p. Grâce à la radioactivité, on pourra alors savoir s'il y a bien des anticorps dans le sérum du patient et s'il y en a, on pourra alors les compter, puisqu'on sait au départ combien on a mis d'anticorps tests dans les puits et qu'on détectera moins de radioactivité que lorsqu'ils étaient liés aux Ag*. (Fig. 13) [49] [50] [51] [52] [53] [54]

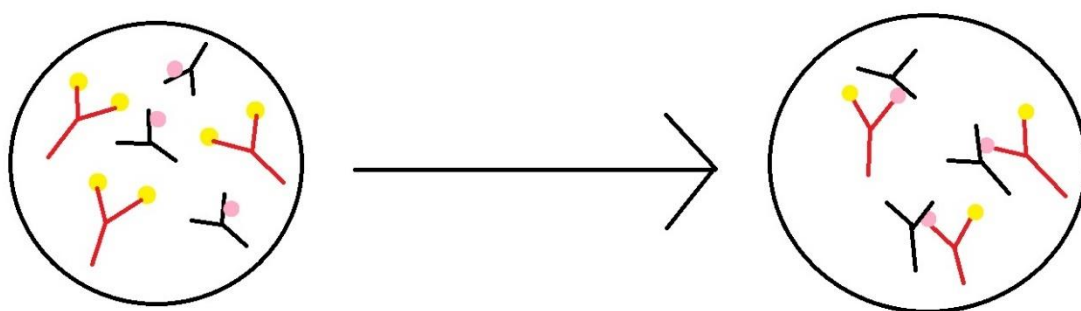


Figure 13 : Formation du complexe Ac-Ac/p (rose)
Illustration de l'auteur

Si l'on détecte bien des anticorps anti-VGCC dans le sérum du patient, on ne pourra cependant pas affirmer avec certitude le diagnostic de la maladie puisque ces anticorps ne sont pas spécifiques du SMLE. Pour affirmer le diagnostic, il faut compléter les examens avec une étude électromyographique du patient.

C) Etude électromyographique

1) Les grands principes

Dans le cadre du SMLE, l'étude électromyographique consiste en la réalisation d'un électromyogramme (EMG) en utilisant la technique de stimulation nerveuse répétitive (RNS).

L'EMG est un examen médical qui permet de mesurer l'activité électrique d'un muscle et/ou d'un nerf au repos et lors de la contraction. Cette activité est mesurée à l'aide soit d'électrodes placées en surface sur la peau au niveau du muscle, soit d'une aiguille qui est introduite directement dans le muscle. L'EMG est très utilisé pour le diagnostic des maladies neuromusculaires car il permet de localiser à quel niveau se situe l'atteinte. [55] [56]

L'EMG peut être obtenu par différentes techniques dont notamment la RNS, qui consiste à délivrer plusieurs impulsions électriques à un nerf périphérique et d'observer comment le muscle réagit à ces vagues de stimulations. Il existe d'autres techniques, comme par exemple l'électromyographie à fibre unique (en anglais *Single Fiber ElectroMyoGraphy* = SFEMG). Cependant, la SFEMG ne permet pas de distinguer s'il s'agit d'une atteinte pré- ou post-synaptique contrairement à la RNS qui elle permet d'obtenir des résultats spécifiques du SMLE et donc de le différencier de la MG. [1] [32]

Pour rappel, les nerfs sont reliés aux muscles au niveau de la JNM. Les nerfs périphériques qui innervent les muscles sont appelés motoneurones, et un seul motoneurone est capable d'innervier plusieurs fibres musculaires, constituant ainsi une unité motrice.

De plus, nous avons vu que le PA chemine le long de l'axone du motoneurone pour être transmis aux muscles grâce à la libération d'Ach.

Au cours d'un effort musculaire, le PA est envoyé aux muscles pour qu'ils puissent se contracter. Si cela ne demande pas d'effort trop important, il n'y aura que quelques fibres musculaires qui seront sollicitées. Mais si l'effort devient plus important, alors de plus en plus de fibres musculaires seront recrutées et des PA d'une fréquence plus importante seront envoyés par le motoneurone pour permettre aux muscles de se contracter. La somme de tous ces PA transmis aux fibres musculaires s'appelle le potentiel d'action musculaire composé (CMAP) et c'est ce CMAP, et notamment son amplitude, qui sera étudiée au cours de l'EMG. [57]

Ces rappels vont nous permettre de comprendre et d'expliquer les résultats de l'EMG d'un patient atteint de SMLE.

Lors de leurs études, Lambert et Eaton ont donc fait des tests électromyographiques par RNS sur leurs patients, et c'est en 1957 qu'ils ont découvert et publié dans leur article les 3 caractéristiques électrophysiologiques du SMLE :

- Un CMAP au repos réduit par rapport à la normale. En effet, même au repos, un muscle est toujours légèrement contracté pour lutter contre la gravité et pour être prêt à réagir à tout moment, c'est ce qu'on appelle le tonus musculaire. C'est pour cela que même au repos on peut mesurer le CMAP d'un muscle. Cette diminution de l'amplitude au repos chez ces patients atteints s'explique par le taux de calcium libéré au niveau présynaptique qui est moindre en raison du blocage des VGCC et qui donc libère moins d'Ach.
- Un décrétement de l'amplitude du CMAP d'au moins 10% lors d'une RNS à basse fréquence (2 à 5Hz). En temps normal, même à cette fréquence, cela suffit pour déclencher la contraction du muscle. Or, dans le cas du SMLE, les VGCC étant bloqués, la libération des vésicules d'Ach diminue et par conséquent on observe un décrétement du CMAP. Il faut que ce décrétement soit d'au moins 10% pour que cela soit considéré comme anormal. Cependant, ce n'est pas un diagnostic du SMLE car ce décrétement est observé dans d'autres maladies comme notamment la MG.
- Un incrément de l'amplitude du CMAP après un exercice physique (d'au moins 10 à 30 secondes) ou lors d'une RNS à haute fréquence (20 à 50hz). C'est ce point qui permettra notamment de différencier la MG du SMLE car dans le cas de la MG, il n'y a pas d'incrément observé après un exercice physique ou une forte stimulation. Il est préférable si possible de faire la mesure à la suite d'un exercice physique car la RNS à haute fréquence est douloureuse pour le patient. Cependant, la mesure doit être faite assez rapidement car le CMAP rediminue rapidement à la fin de l'exercice. Un incrément d'au moins 100% après un exercice physique volontaire de 10 secondes suffit à poser le diagnostic d'un SMLE. [1] [2] [32] [47] [58]

2) Exemple d'étude électromyographique d'un patient atteint de SMLE

Pour appuyer nos propos, voici l'étude d'un patient atteint de SMLE associé à un CPPC (Fig. 14). Ce patient présentait les signes cliniques d'un SMLE (faiblesse musculaire proximale, dysfonction érectile, constipation, bouche sèche, aréflexie

tendineuse. Il a donc été envoyé faire des tests pour confirmer le diagnostic d'un SMLE. Les tests ont été fait au niveau de l'*abductor digiti minimi* (muscle abducteur du petit doigt de la main) au moment du diagnostic (A et B), puis une fois que le CPPC avait été correctement traité par radiothérapie et chimiothérapie (C et D). On y voit correctement les trois caractéristiques électrophysiologiques du SMLE :

- Sur la figure 14-B, la courbe du haut représente le CMAP au repos au moment du diagnostic, et sur la figure 14-D, la courbe du haut représente également le CMAP au repos une fois le traitement du CPPC réussi. Les courbes du bas représentent le CMAP après 10 secondes de contraction du muscle. On observe que l'amplitude du CMAP au moment du diagnostic est bien diminuée par rapport à celle post-traitement.
- Sur la figure 14-A, le décrément observé est de 24% lors de la RNS à une fréquence de 3Hz.
- Sur la figure 14-A également, lors de la RNS à une fréquence de 30Hz, on observe un incrément de 172%. Les 3 conditions sont réunies pour confirmer le diagnostic d'un SMLE. [59]

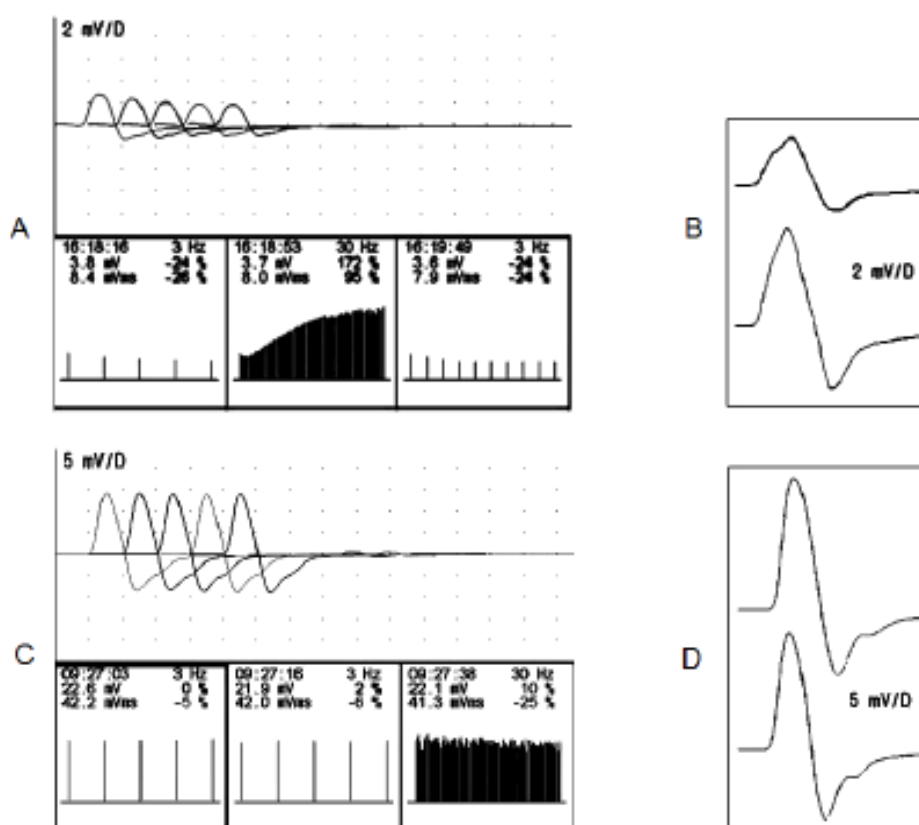


Figure 14 : Stimulation nerveuse répétée dans le muscle abducteur du petit doigt de la main chez un patient atteint de SMLE avant et après rémission de son CPPC
A : RNS dans le muscle au moment du diagnostic ; B : CMAP du muscle au diagnostic ; C : RNS dans le muscle après le traitement du cancer ; D : CMAP du muscle après traitement du cancer.

Image extraite de <https://www.sciforschenonline.org/journals/autoimmune-infectious/AIDOA-1-105.php>

[59]

D) Recherche d'un cancer sous-jacent

En raison de la forte probabilité que ce SMLE soit associé à un CPPC, il est impératif de réaliser des examens complémentaires afin de rechercher un CPPC sous-jacent. Pour ce faire, les patients doivent réaliser une tomodensitométrie (TDM) ou une imagerie par résonnance magnétique (IRM) du thorax. Si le résultat est négatif, c'est-à-dire si l'on ne voit rien d'anormal sur les images, le patient doit faire une tomographie par émission de positons (TEP) avec utilisation de la 18 fluoro-désoxyglucose (FDG).

Sur une TDM ou une IRM, il est possible de ne pas voir la tumeur pour plusieurs raisons : sa taille trop petite, sa localisation qui peut être trop difficile à voir si elle est en profondeur dans les tissus ou parce qu'elle se confond avec les organes sur les images. C'est pour cela qu'il est important de confirmer la non-présence du CPPC par TEP-FDG qui permet de voir non pas la tumeur en elle-même, mais plutôt les cellules tumorales qui se développent rapidement. Le fonctionnement plus détaillé sera développé dans une prochaine partie.

Si les résultats du TEP-FDG sont normaux, cela ne signifie pas pour autant que le patient ne développera pas par la suite un CPPC, il devra alors refaire ces examens régulièrement. En 2011, le neurologue Maarten Titulaer a développé un score permettant de prédire avec précision les risques de survenue de CPPC chez un patient atteint de SMLE. Pour développer ce score, il s'est appuyé sur une cohorte néerlandaise qui a été validée par la suite avec une cohorte britannique. Le score DELTA-P s'appuie donc sur plusieurs critères et leur attribue 1 point s'ils sont présents au moment du diagnostic ou dans les 3 mois suivants :

- Âge d'apparition des symptômes ≥ 50 ans,
- Atteinte bulbaire (dysphagie, dysarthrie),
- Tabagisme actif,
- Dysfonction érectile (chez les hommes),
- Perte de poids $> 5\%$,
- Indice de performance de Karnofsky < 70 (indice permettant d'évaluer la performance et l'état de santé d'un patient atteint d'un cancer).

On obtient alors un score sur 6 qui va déterminer la fréquence à laquelle le patient devra refaire les examens radiologiques :

- Score de 0 à 1 : des examens devront être refaits 6 mois plus tard. S'ils sont à nouveau négatifs, le dépistage s'arrêtera là car les chances de développer un CPPC sont minimales et cela engendrerait des coûts inutilement.
- Score de 2 : il est recommandé de refaire des examens radiologiques tous les 6 mois pendant 2 ans.
- Score de 3 à 6 : les examens seront refaits 3 mois plus tard, puis si tout est normal, le patient en fera également tous les 6 mois pendant 2 ans.

Si à l'issue des deux ans elles ressortent normales à chaque examen, le dépistage sera arrêté car le SMLE semble *a priori* non tumoral. En revanche, si durant ces deux ans, les images sont anormales à un moment, il faudra alors confirmer le diagnostic du CPPC. [1] [2] [32] [47] [60]

Deuxième partie : Le carcinome pulmonaire à petites cellules : un cancer redouté

I. La maladie

A) Définition

Le cancer est défini par une cellule anormale ayant subi une mutation de son ADN et qui se divise de façon incontrôlée, donnant naissance à un amas de cellules anormales qui prolifèrent indéfiniment au sein de leur territoire et qui envahissent d'autres territoires *via* la circulation sanguine.

Le carcinome pulmonaire à petites cellules (CPPC) est un type de cancer qui s'attaque aux cellules épithéliales des poumons. En effet, le terme « carcinome » est utilisé pour les types de cancer qui proviennent des cellules épithéliales, et les carcinomes représentent presque la totalité des cancers de l'homme puisqu'une grande majorité de la prolifération cellulaire se fait dans les tissus épithéliaux du corps humain. Par conséquent, plus il y a de prolifération cellulaire, plus il y a de risque de mutation dans la cellule et donc plus il y a de risque de développer un cancer. Quant au terme « petites cellules », c'est tout simplement lié aux cellules bronchiques touchées qui sont de petites tailles, mais qui sont malgré tout agressives et à division rapide. [61] [62]

B) Epidémiologie

Le CPPC est un cancer assez rare puisqu'il représente 15% des cancers pulmonaires. Cependant, il est le plus redouté car dans ce type de cancer, les cellules se multiplient rapidement et dans environ 60 à 70% des cas, le CPPC a déjà métastasé au moment du diagnostic.

En terme général, les cancers pulmonaires (CPPC et autres) touchent plus les hommes que les femmes (67% contre 33%), et il est le deuxième cancer qui touche le plus les hommes après le cancer de la prostate.

Son âge moyen d'apparition est autour de 66 ans.

Concernant l'espérance de vie, elle est généralement assez courte au moment du diagnostic selon le stade du cancer. Le taux de survie à 5 ans varie entre 5 et 10% selon les études, et la plupart des patients ne survivent pas au-delà d'un an.

Lorsqu'il est associé au SMLE, l'espérance de vie ne change pas puisque son espérance de vie est corrélée à celle du CPPC. [63] [64] [65] [66] [67]

C) Etiologie, facteurs de risques et symptômes

Le tabac est la première cause des cancers pulmonaires. 8 cancers sur 10 sont causés par le tabac en France. Plus particulièrement pour le CPPC, 95% des cas sont en lien avec le tabagisme.

Parmi les facteurs de risques de développer un CPPC, on retrouve donc :

- Le tabagisme, notamment chez les gros fumeurs
- Age (plus de risque en avançant dans l'âge)
- Sexe (Homme > Femme)
- Diagnostic de SMLE posé (calcul du score DELTA-P) [64] [65] [66]

Concernant les symptômes, ils peuvent se manifester tardivement et lorsqu'ils se manifestent, ils ne sont pas évocateurs spécifiquement du CPPC. Les principaux sont :

- Une toux qui ne guérit pas, voire qui peut s'aggraver et s'accompagner d'expectorations sanguinolentes,
- Des difficultés à respirer au repos ou après un effort plus ou moins important,
- Des douleurs au niveau des épaules et du thorax,
- Des infections pulmonaires récidivantes,
- Une fatigue persistante,
- Une perte d'appétit et de poids

A tous ces symptômes peuvent s'ajouter une extinction de voix persistante, des difficultés à avaler (salive et aliments), une respiration sifflante, des maux de têtes, des nausées et vomissements, des vertiges, des œdèmes de la face et du cou (syndrome cave supérieur) et bien d'autres selon son association avec le SMLE et l'avancée des métastases. [64] [66] [68]

II. Physiopathologie

A) Anatomie de l'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire se compose dans l'ordre : (Fig. 15)

- De la bouche, du nez et des fosses nasales,
- Du pharynx,
- Du larynx,
- De la trachée,
- Des poumons et de la plèvre,
- Des bronches, bronchioles et alvéoles,
- Et du diaphragme.

Légende :

- 1- Plèvre pariétale
- 2- Plèvre viscérale
- 3- Bronche principale
- 4- Bronche secondaire
- 5- Bronche tertiaire
- 6- Bronchioles
- 7- Cavité pleurale
- 8- Bronchiole terminale
- 9- Veine pulmonaire
- 10- Sac alvéolaire
- 11- Cavité nasale
- 12- Pharynx
- 13- Larynx
- 14- Trachée
- 15- Hile
- 16- Surface médiastinale
- 17- Capillaire
- 18- Globule rouge
- 19- Artère pulmonaire
- 20- Conduit alvéolaire
- 21- Alvéole

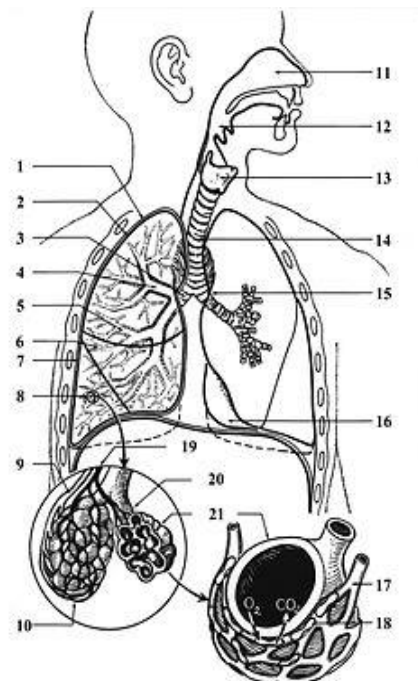


Figure 15 : Schéma de l'appareil respiratoire

Image extraite de <https://fr.wikipedia.org/wiki/Trach%C3%A9e> [69]

Les voies respiratoires hautes sont composées de la bouche, du nez, des fosses nasales, du pharynx et du larynx. Les voies respiratoires basses se composent de la trachée et des poumons (contenant les bronches, bronchioles et alvéoles). Ce sont ces dernières qui nous intéresseront par la suite.

Les poumons sont situés au sein du thorax, et ils sont protégés par le sternum, les côtes et la colonne vertébrale qui forment la cage thoracique. Ils reposent sur le diaphragme qui crée une cloison entre les cavités thoraciques et abdominales.

Entre les deux poumons, au sein de la cage thoracique, se trouve le médiastin. Il renferme les vaisseaux sanguins et lymphatiques pulmonaires, les nerfs pulmonaires, l'œsophage, la trachée, le cœur et les bronches principales.

Chaque poumon est divisé en lobes (2 à gauche et 3 à droite), et chacun est entouré d'une membrane séreuse appelée la plèvre. Elle est constituée de deux feuillets : le feuillet viscéral qui est le feuillet le plus interne, en contact avec les poumons, et le feuillet pariétal qui le feuillet le plus externe. Entre les deux feuillets se trouve la cavité pleurale à l'intérieur de laquelle se trouve un liquide permettant aux deux feuillets de glisser l'un sur l'autre au cours de la respiration. (Fig. 15)

Au niveau du médiastin, la trachée se divise pour former les bronches principales qui rentrent chacune dans chaque poumon par le hile. Ensuite chaque bronche principale se ramifie en bronche secondaire, puis en bronche tertiaire. Les bronches tertiaires se ramifient quant à elles en bronchioles au bout desquelles se trouvent les sacs alvéolaires. (Fig. 15)

En effet, les alvéoles sont regroupés en amas formant les sacs alvéolaires, et ces sacs sont entourés de capillaires sanguins. C'est à ce niveau que les échanges gazeux entre les poumons et le sang se fait. (Fig. 16) Le sang est amené du cœur vers les poumons par l'artère pulmonaire jusqu'aux capillaires. Le sang est alors pauvre en dioxygène. Les échanges gazeux peuvent donc se faire et les alvéoles récupèrent le dioxyde de carbone amené des muscles par le sang pour l'expulser dans l'air environnant grâce à l'expiration, et le sang se gorge en dioxygène récupéré dans l'air lors de l'inspiration pour pouvoir l'amener aux muscles. Le sang riche en dioxygène repart alors vers le cœur par la veine pulmonaire pour ensuite être amené jusqu'aux muscles. (Fig. 17) [70] [71] [72]

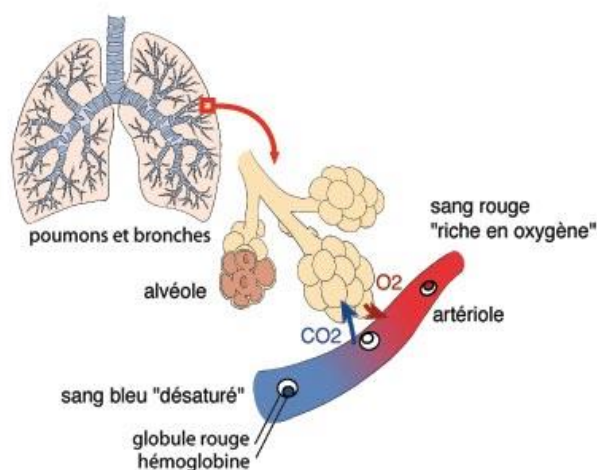


Figure 16 : L'échange gazeux au niveau des alvéoles

Image extraite de https://www.alessandroconti.ch/coursbio/Biologiehumaine/fr/html/unit_LesSys.html
[71]

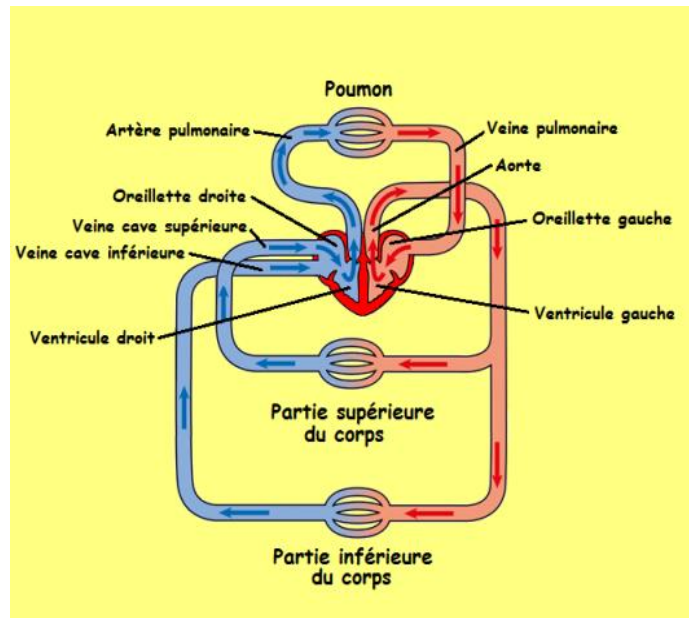


Figure 17 : Schéma du parcours du sang dans l'appareil cardiovasculaire
Image extraite de https://ressources.unisiel.fr/physiologie/co/grain1c_3.html [72]

B) Histologie

L'épithélium des voies respiratoires est dit cylindrique (ou prismatique) pseudostratifié cilié. Il est appelé ainsi pour toutes ces raisons :

- Cylindrique ou prismatique en raison de la forme des cellules qui le composent.
- Pseudostratifié car lorsqu'on l'observe, on pourrait croire qu'il y a plusieurs couches de cellules au sein de l'épithélium du fait que les noyaux des cellules ne sont pas alignés et se situent à des hauteurs variables selon les cellules. Cependant, en observant plus attentivement, on s'aperçoit qu'il n'y a bien qu'une couche de cellules qui sont toutes rattachées à la lame basale, mais toutes les cellules n'atteignent pas la surface de l'épithélium, ce qui explique la différence de hauteur des noyaux.
- Cilié car la plupart des cellules possède à leur surface des cils dont le rôle sera vu juste après. (Fig. 18) [73]

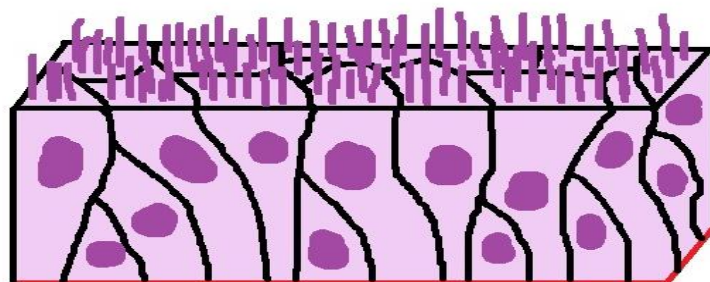


Figure 18 : Schéma d'un épithélium cylindrique pseudostratifié cilié
Illustration de l'auteur

Cet épithélium est composé de différents type de cellules : (Fig. 19)

- Les cellules basales : ces cellules servent à maintenir l'intégrité de l'épithélium. Plus on descend dans l'arbre respiratoire, moins il y a de cellules basales dans l'épithélium, jusqu'aux alvéoles où elles ne sont plus du tout présentes. [74]
- Les cellules caliciformes (*goblet cells* en anglais) : ces cellules sécrètent le mucus qui permet de lubrifier et de protéger les voies respiratoires de particules toxiques, de virus ou de bactéries en les emprisonnant. [75]
- Les cellules ciliées : ces cellules permettent grâce à leurs cils de faire remonter le mucus vers le pharynx afin d'éliminer toutes les particules toxiques ou infectieuses accumulées dans les poumons et le mucus. [76]
- Les cellules club : très présentes au niveau des bronchioles terminales, moins présentes en revanche au niveau de la trachée et des bronches, ces cellules reprennent le rôle des cellules basales et caliciformes qui sont moins présentes à cet endroit. Elles ont également un rôle de détoxification en transformant des particules inhalées toxiques, permettant leur élimination. Cette détoxification est possible car les cellules club sont médiées par le cytochrome P450. [77]
- Et les cellules neuroendocrines : ce sont les cellules qui vont nous intéresser par la suite car ce sont à partir de ces cellules que se développe le CPPC. Les cellules neuroendocrines sécrètent des hormones et peptides en réponse à une stimulation nerveuse. Leur rôle est de réguler le fonctionnement des différents organes face à divers stimuli.

Les cellules neuroendocrines des voies respiratoires font parties du système APUD (pour *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*), également appelé dorénavant système neuroendocrinien diffus (SNED). Cela signifie que ces cellules captent et transforment des acides aminés pour ensuite sécréter des peptides et des hormones. Au niveau des bronches, ces cellules sécrètent de la sérotonine afin de réguler le calibre des conduits respiratoires en fonction de la teneur en dioxyde de carbone dans l'air expiré, mesurée par les chémorécepteurs présents au niveau des cellules. Le système APUD est contrôlé par le système nerveux autonome (SNA), et notamment par des neurotransmetteurs tel que l'acétylcholine qui permet de réguler l'activité des cellules et la libération d'hormones. Et pour rappel, la libération d'acétylcholine peut se faire grâce à l'entrée de calcium dans la cellule présynaptique à travers les VGCC. [78] [79] [80] [81]

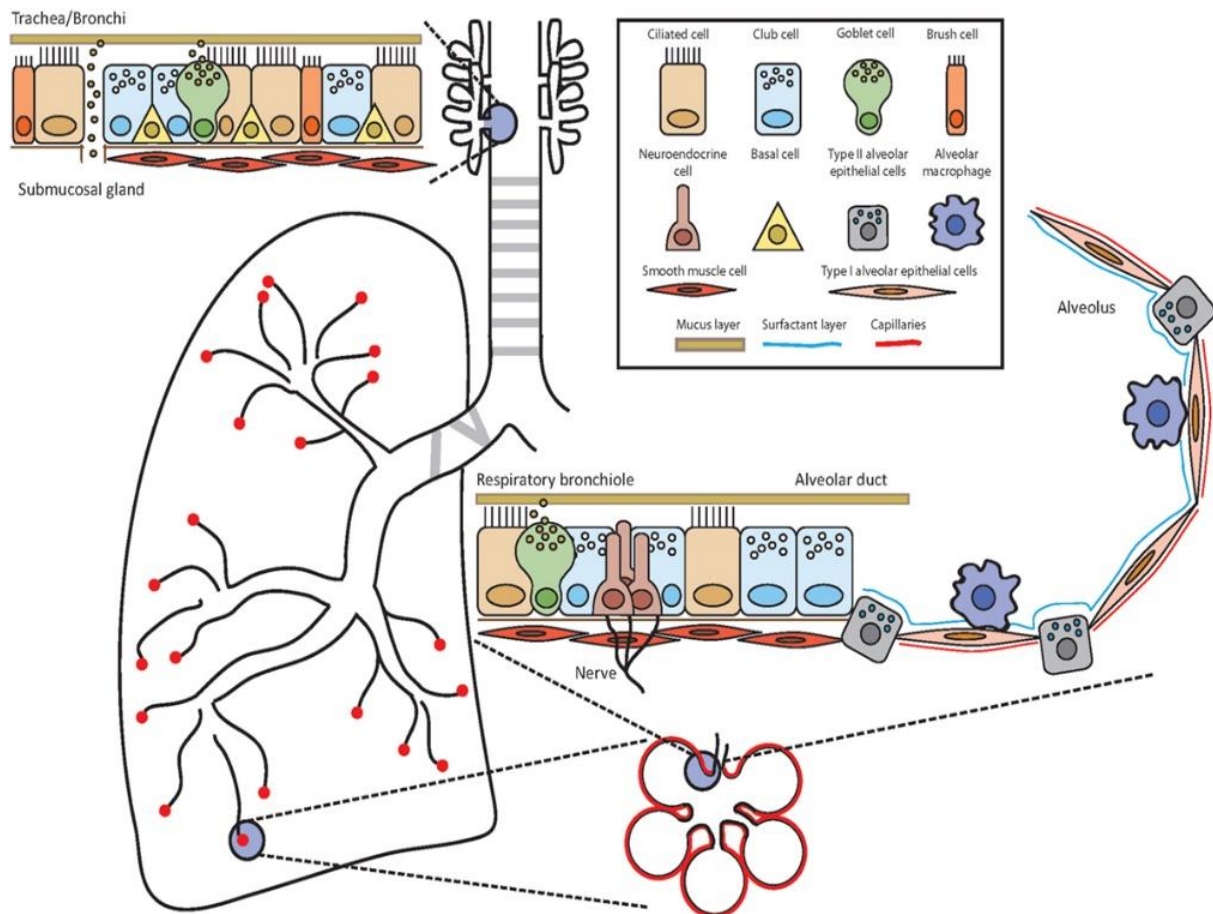


Figure 19 : Epithélium des voies respiratoires

Image extraite de

<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.00840/full> [82]

C) Physiopathologie

Comme nous l'avons vu, le tabac est la cause principale du CPPC. Le tabac est un ensemble de nombreux composés, dont certains sont cancérogènes. Ces composés cancérogènes vont interagir avec l'ADN de la cellule, s'intercaler entre les nucléotides et créer des mutations. En temps normal, ces mutations sont repérées et la cellule entre en apoptose. Cependant, il arrive que les mutations ne soient pas repérées, l'erreur est alors gardée en mémoire et transmise aux cellules filles.

Ces mutations vont entraîner l'activation des oncogènes et l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeur. Les modifications de leurs expressions permettront à la cellule d'acquies les fonctions caractéristiques des cancers comme la prolifération sans nécessité de facteurs de croissance, la perte de l'inhibition de contact et la perte de la nécessité d'un support d'ancrage.

Pour le CPPC, l'oncogène muté est MYC (pour *Myelocytomatosis*), et les gènes suppresseurs de tumeur mutés sont les gènes P53 et RB (pour Rétinoblastome).

Les oncogènes dérivent des proto-oncogènes qui sont présents normalement dans la cellule. Les proto-oncogènes sont des promoteurs de la croissance et de la prolifération cellulaire. Lorsqu'ils sont mutés, ils deviennent oncogéniques et dans le cas du CPPC, ils sont surexprimés, favorisant d'autant plus la prolifération cellulaire.

Quant aux gènes suppresseurs de tumeur, ils permettent, comme leur nom l'indique, d'empêcher le développement de tumeur. Ils codent pour des protéines qui sont capables de détecter des erreurs de codage, d'empêcher la prolifération de la cellule et de les faire rentrer en apoptose. Lorsque ces gènes sont mutés, ils deviennent inactifs et cela entraîne une prolifération cellulaire anarchique.

Grâce à ces explications, nous pouvons expliquer le lien entre le CPPC et le SMLE qui est la sécrétion d'anticorps anti-VGCC. En effet, nous avons vu que le CPPC démarre au niveau des cellules neuroendocrines qui ont besoin du calcium pour exercer leur rôle correctement. Cependant, le calcium, et donc les VGCC, sont très importants aussi pour le fonctionnement des cellules en général, car ils sont impliqués dans les processus de division cellulaire, de prolifération, ou encore d'apoptose.

Dans tous ces processus, le calcium a un rôle de messenger secondaire, il transmet le signal et les informations en interagissant avec différentes protéines ou en activant des cascades de signalisation. Et cela sera possible grâce à un contrôle minutieux des concentrations calciques dans le milieu extracellulaire, dans le cytosol et dans les zones de stockage (réticulum endoplasmique, appareil de Golgi, mitochondries) au sein de la cellule.

En temps normal, le milieu extracellulaire et le réticulum endoplasmique ont une concentration calcique bien plus importante que le cytosol. Ces concentrations sont régulées par des flux calciques grâce aux différents canaux présents sur la membrane plasmique de la cellule (les VGCC entre autres) et du réticulum endoplasmique. C'est ce que l'on appelle l'homéostasie calcique. Dans le cadre du cancer, l'homéostasie calcique est dérégulée, les composés cancérogènes perturbent le fonctionnement normal des VGCC, ceux-ci sont alors surexprimés au niveau de la membrane plasmique et on retrouve une concentration calcique dans le cytosol très importante. Cette augmentation de calcium dans le cytosol a une influence directe sur le cycle cellulaire, car l'augmentation de calcium permet à la cellule d'entrer en mitose. L'augmentation du calcium cytosolique a également une influence indirecte sur la prolifération cellulaire. En effet, le calcium, en se liant à différentes protéines, pourra initier toute une voie de signalisation permettant d'activer l'oncogène MYC surexprimé, favorisant ainsi la prolifération cellulaire.

De plus, la voie de l'apoptose est également altérée, favorisant la croissance de la tumeur. Dans une cellule non cancéreuse, au niveau des mitochondries, la famille des gènes Bcl-2 régule les facteurs pro- et anti-apoptotiques. Ces gènes régulent l'ouverture des pores et l'entrée de calcium dans la mitochondrie. Lorsque les pores sont ouverts et que le calcium peut entrer, cela déclenche l'activation des facteurs pro-apoptotiques. L'un de ces facteurs pro-apoptotiques est notamment la protéine p53. Dans une cellule cancéreuse, comme nous venons de le voir, le gène codant la protéine p53 est muté, ce qui a pour effet d'inhiber cette protéine et par conséquent l'apoptose de la cellule.

Ainsi, on peut comprendre le lien avec le SMLE. Face à une tumeur qui prolifère indéfiniment, sans que ses cellules puissent mourir, le corps va réagir en stimulant le système immunitaire. Une des causes qui permet au cancer de se développer est l'entrée massive de calcium dans la cellule, le système immunitaire va alors sécréter des anticorps contre ce qui permet au calcium d'entrer dans la cellule : les VGCC. Or, les VGCC ne sont pas spécifiques de ces cellules et se trouvent, comme nous l'avons vu, à de nombreux endroits du corps humain. Les anticorps anti-VGCC ne font donc pas la différence entre tous les canaux et empêchent le calcium d'entrer dans les cellules cancéreuses, mais aussi dans les cellules non cancéreuses, provoquant les effets du SMLE que nous avons déjà expliqués. [61] [83] [84] [85]

III. Diagnostic

A) Examen clinique

La première étape du diagnostic repose sur un examen clinique et un interrogatoire pour recenser les informations concernant l'état de santé du patient :

- Les symptômes ressentis, bien qu'ils ne soient pas spécifiques du CPCC ce qui peut retarder le diagnostic. De plus, la présence de ses symptômes peut être un signe que le patient est déjà à un stage avancé de la maladie.
- Les antécédents médicaux, pathologies en cours et traitement actuels,
- Evaluation des facteurs de risque et de la dépendance au tabac pour les fumeurs. Cette dépendance se mesure grâce au test de Fagerström, qui est un test en 6 questions permettant d'estimer le degré de dépendance et donc de mettre en place un traitement de substitution à la nicotine adapté. (Fig. 20)

- Evaluation des performances et de l'autonomie du patient grâce à l'indice de Karnofsky. Cet indice permet de classer les patients atteints de cancer dans différentes catégories en fonction de leur activité et des symptômes ressentis afin de mettre en place les soins adaptés. (Fig. 21) [64] [66]

Test de Fagerström	
Réponses	Score
Question 1 : Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?	
Dans les 5 minutes	3
De 6 à 30 minutes	2
De 31 à 60 minutes	1
après 60 minutes	0
Question 2 : Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?	
Oui	1
Non	0
Question 3 : A quelle cigarette de la journée vous serait-il le plus difficile de renoncer ?	
La première	1
N'importe qu'elle autre	0
Question 4 : Combien de cigarettes fumez-vous par jour ? (en moyenne)	
10 ou moins	0
Entre 11 et 20	1
Entre 21 et 30	2
31 ou plus	3
Question 5 : Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que durant le reste de la journée ?	
Oui	1
Non	0
Question 6 : Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?	
Oui	1
Non	0
Total : .../10	

Figure 20 : Test de Fagerström

Illustration de l'auteur

Capable d'exercer une activité normale et de travailler ; aucun soin particulier n'est nécessaire	100	Normal, aucune plainte ; pas de preuve de la maladie
	90	Capable d'exercer une activité normale ; signes ou symptômes de la maladie mineurs
	80	Activité normale avec des efforts ; quelques signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre chez lui et d'assumer la plupart de ses besoins personnels ; quantité d'aide nécessaire variable	70	S'occupe de lui-même seul ; incapable d'exercer une activité normale ou de travailler
	60	Nécessite une aide occasionnelle mais est capable de s'occuper de la plupart de ses besoins
	50	Nécessite une assistance importante et des soins médicaux fréquents
Incapable de s'occuper de lui-même seul ; nécessité de soins hospitaliers ou équivalent ; la maladie peut progresser rapidement	40	Handicapé ; nécessite des soins spéciaux et une assistance
	30	Sévèrement handicapé ; l'admission à l'hôpital est indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Très malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement de soutien nécessaire
	10	Mourant ; processus fatal progressant rapidement
	0	Mort

Figure 21 : Indice de Karnofsky

Image traduite et extraite de <https://biomedres.us/fulltexts/BJSTR.MS.ID.004598.php> [86]

B) Radiographie thoracique

La seconde étape du diagnostic se fait par radiographie du thorax, qui utilise des rayons X pour pouvoir étudier les tissus mous et les os situés au sein du thorax. Les éléments qui absorbent le plus les radiations sont les os, ils apparaissent alors en blanc sur la radiographie. Les poumons quant à eux apparaissent en noir car ils sont remplis d'air. Ainsi, on pourra repérer la tumeur (si elle n'est pas trop petite) sur la radiographie car elle apparaîtra en blanc/gris.

Lors de l'examen, il faudra retirer tous les bijoux présents au niveau thoracique pour ne pas interférer avec les radiations, se positionner bien droit devant l'appareil, puis prendre une grande inspiration pour pouvoir bien observer les poumons. Plusieurs clichés seront pris : de face, de dos, et aussi de profil pour pouvoir tout observer et être sûr de ne pas passer à côté d'informations importantes.

C'est la principale étape du diagnostic, mais la radiographie ne permet pas de dire si l'anomalie présente sur les clichés est bénigne ou maligne, et ceci, quand on arrive à percevoir une anomalie, ce qui n'est pas toujours le cas. Par la suite, le patient devra alors réaliser un scanner thoracique. [66] [87] [88]

Image extraite de

https://fr.wikipedia.org/wiki/Tumeur_du_poumon [89]

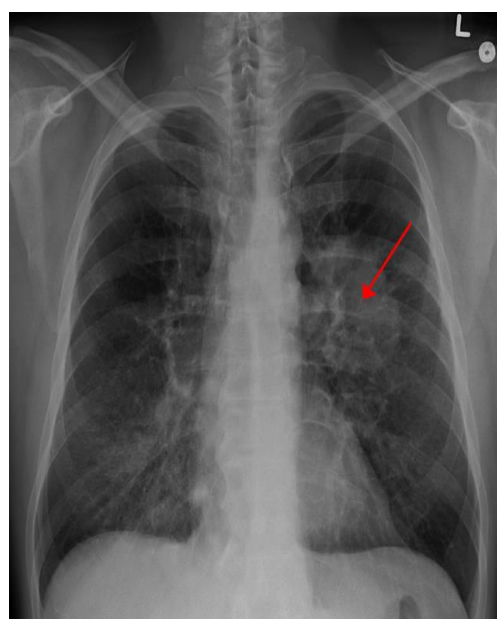


Figure 22 : Radiographie des poumons avec présence d'une masse

C) Scanner thoracique

Le scanner, également appelé tomodensitométrie (TDM), est un examen utilisant également les rayons X. La différence avec la radiographie est la technique d'utilisation de ces rayons. En effet, le patient est allongé sur une table à l'intérieur du scanner qui est en forme d'anneau. Le scanner envoie alors les rayonnements sur le patient, et, pendant que la table avance, le scanner tourne tout autour du patient pour prendre différents angles de vue. (Fig. 23) Cela permet d'obtenir différentes mesures qui sont ensuite envoyées à un ordinateur qui les convertit en plusieurs images successives bidimensionnelles. Les images obtenues sont comme des coupes

transversales successives du corps du patient. (Fig. 24) L'ordinateur peut également assembler toutes ces images pour obtenir une image tridimensionnelle.



Figure 23 : Scanner

Image extraite de
<https://www.aliem.com/nexus-chest-ct-decision-instruments-in-blunt-trauma/> [90]

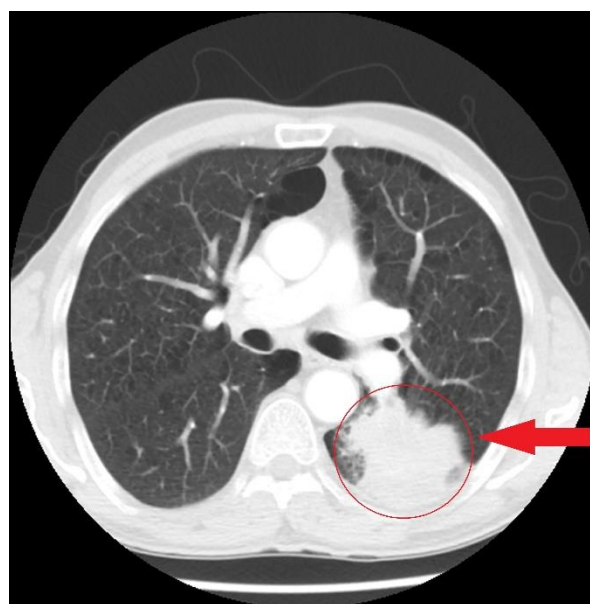


Figure 24 : Carcinome pulmonaire observé par TDM

Image extraite de
https://www.wikidoc.org/index.php/Adenocarcinoma_of_the_lung_CT [91]

Comme pour la radiographie, le patient ne doit pas porter de bijoux ou de métal qui pourrait rendre les images erronées. Le patient doit également rester immobile, voire par moment retenir sa respiration quelques secondes pour obtenir certaines images.

Il est fortement probable également qu'on administre au patient un produit de contraste qui permet de bien différencier les différents tissus. Ce produit peut lui être administré par voie intraveineuse ou par voie orale.

L'intérêt de la TDM dans le cadre du CPPC c'est de pouvoir mesurer et localiser précisément la tumeur au sein des tissus, pour ensuite pouvoir envisager l'approche thérapeutique la plus adaptée. Par ailleurs, la TDM est préférée à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour le diagnostic d'un CPPC car l'IRM est plus coûteuse et les images obtenues sont souvent moins bonnes que celles obtenues par TDM.

La TDM permet donc d'observer précisément la tumeur au sein des poumons, mais à ce stade, on ne peut pas encore affirmer de la malignité des cellules, seule l'analyse anatomopathologique le pourra. Pour se faire, on doit réaliser une biopsie par fibroscopie. [66] [87] [92]

D) Fibroscopie bronchique

La fibroscopie bronchique est un examen qui permet d'aller observer la trachée et les bronches. C'est un examen qui ne dure pas longtemps (10 à 20 minutes), réalisé sous anesthésie locale de la gorge, et qui est non douloureux mais assez désagréable.

Pour réaliser cet examen, le patient ne doit pas avoir fumé dans les 24h qui le précède et être à jeun. Lorsque l'anesthésie fait effet, on peut alors introduire le fibroscope, qui est un tube fin, cylindrique et souple, pourvu d'une lumière et relié à une micro-caméra. Le fibroscope est introduit par la narine jusqu'à la trachée et les bronches. Le médecin peut alors observer l'état des parois des bronches et surtout de l'état de la tumeur.

C'est généralement au cours de cet examen, lorsque c'est possible, que la biopsie est réalisée. [64] [66] [68]

E) Biopsie

La biopsie est le terme utilisé pour parler de l'examen permettant de récupérer des échantillons de tissus qui semblent anormaux. Ces échantillons seront ensuite analysés au cours de l'analyse anatomopathologique afin de déterminer si ce sont des cellules cancéreuses ou non.

La biopsie est généralement réalisée à l'aide d'une aiguille au cours de la fibroscopie. Cependant, il arrive que la tumeur soit localisée trop loin dans les bronches et que le fibroscope ne puisse pas l'atteindre. On devra alors réaliser la biopsie au niveau des ganglions lymphatiques situés entre les poumons et le sternum. En dans certains cas, il n'est pas possible de réaliser la biopsie avec ces méthodes. La biopsie est alors réalisée au cours d'une opération chirurgicale, qui aura alors un but thérapeutique et diagnostique.

A la fin de toute cette batterie d'examen, on pourra alors poser le diagnostic et envisager la conduite à tenir pour le traitement du patient en fonction des différents résultats obtenus. [64] [66] [93]

F) Examens complémentaires

Bien que le diagnostic soit désormais posé, il peut être utile de faire des examens complémentaires pour s'assurer de la présence ou non de métastases.

1) Prise de sang

La prise de sang va permettre principalement de s'assurer du bon fonctionnement des organes. Par exemple, on va analyser les enzymes du foie ou bien doser la créatine et le débit de filtration glomérulaire pour s'assurer que les reins fonctionnent correctement. Si les résultats ne sont pas satisfaisants, cela pourrait être un indicateur de l'atteinte de ces organes.

Cependant, ce ne sont que des indicateurs, on ne peut rien affirmer avec la prise de sang, il faut alors réaliser des examens plus approfondis. [68]

2) Scanner abdominal

En fonction des résultats de la prise de sang et des symptômes du patient, mais aussi parce que le CPCC est un cancer qui évolue rapidement, un scanner abdominal peut être recommandé afin de s'assurer que le patient ne présente pas de métastases.

Le principe est le même que ce que nous avons expliqué précédemment, et les images obtenues révéleront alors la présence ou non de tissus suspects qui seront, dans le cas où il y en a, prélevés puis analysés. [68] [94]

3) Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale

L'objectif de l'IRM est le même que celui du scanner abdominal : s'assurer que le patient ne présente pas de métastase.

Pour observer l'état du cerveau, l'IRM est plus indiquée que le scanner.

Le principe de l'IRM est le suivant : elle n'utilise pas les rayons X mais les ondes magnétiques. L'appareil est équipé d'un gros aimant, et lorsque les organes sont à proximité de cet aimant, les atomes d'hydrogènes qui les composent se mettent à vibrer, émettant alors des signaux qui sont captés par une caméra spécifique permettant de transformer ces signaux en images en deux ou trois dimensions. C'est alors grâce à ses images que l'on pourra observer s'il y a des métastases dans le cerveau ou non. [68] [94] [95]

4) Tomographie par émission de positons (TEP)

La tomographie par émission de positions (TEP) permet de mesurer l'activité des cellules cancéreuses, et donc d'avoir une idée de l'étendue et de la sévérité de la tumeur. Cette technique est aussi utilisée pour vérifier l'efficacité des traitements. Cela se fait grâce à l'injection d'un traceur radioactif qui sera absorbé par les cellules cancéreuses.

En effet, les cellules de notre organisme consomment du glucose pour se fournir en énergie. Les cellules cancéreuses, de par leur forte activité proliférative, ont besoin de consommer de grande quantité de glucose.

Pour pouvoir mettre ces cellules cancéreuses en évidence, on va utiliser un dérivé du glucose qui sera radiomarké et absorbé par les cellules cancéreuses : le 18 fluoro-désoxyglucose (FDG). Ce radio-marqueur se fixe alors sur les cellules et émet des positons qui percutent les électrons présents autour de la cellule. Cette percussion provoque l'émission de particules de lumière : les photons. Ces photons sont détectés par des capteurs placés en cercle tout autour du patient, et grâce à un traitement informatique, on obtiendra ensuite une image du tissu étudié sur laquelle pourra être mis en évidence la présence de la tumeur et éventuellement des métastases.

Cette technique présente tout de même deux inconvénients : le premier est une mauvaise résolution de l'image obtenue, c'est pourquoi on l'associe souvent avec un scanner sans injection de produit de contraste, ce qui lui vaut le nom de TEP-Scan. Le deuxième inconvénient c'est qu'il n'y a pas que les cellules cancéreuses qui vont absorber le FDG, mais toutes les cellules grandes consommatrices de glucose et donc notamment les cellules des reins, du cerveau, du cœur, etc. Donc on ne pourra pas observer d'éventuelles métastases dans ces organes avec cette technique. [60]

Ainsi, maintenant qu'on a obtenu tous les résultats et que le diagnostic est posé, on pourra mettre en place un plan de soins adapté au patient grâce à la coordination des différents professionnels de santé.

Troisième partie : La thérapeutique

Dans le cadre d'un SMLE associé à un CPPC, la thérapeutique repose avant tout sur le traitement du CPPC, car l'éradication du cancer permet aux patients de diminuer voire de supprimer tous les symptômes du SMLE. Et dans le cas où les symptômes ne sont pas totalement supprimés, ou bien que le SMLE ne soit pas sous-jacent à un CPPC, il existe également des traitements adaptés.

I. Traitement du CPPC

A) Chirurgie

Lors d'un CPPC, la chirurgie est très rarement envisagée et lorsqu'elle l'est, c'est uniquement dans des cas où la tumeur est très localisée dans une zone.

Si elle est envisagée, il faudra alors déterminer les deux éléments principaux de l'intervention : la voie d'abord et le type de l'intervention.

La voie d'abord est le chemin que le chirurgien va utiliser pour accéder à la tumeur. Le chirurgien a alors deux options :

- La thoracotomie : le chirurgien ouvre la cage thoracique pour voir directement ce qu'il se passe à l'intérieur du thorax lors de l'opération. En fonction de plusieurs critères (notamment la localisation de la tumeur), le chirurgien choisira de faire cette grande incision soit sous l'omoplate, soit au niveau de l'aisselle, ou soit au niveau du sternum.
- La chirurgie thoracique vidéo-assistée : réservée principalement aux tumeurs de petite taille sans envahissement des ganglions lymphatiques, cette technique présente l'avantage d'être moins invasive puisque les incisions réalisées sont plus courtes, mais la durée de l'intervention en revanche est plus longue. Les incisions sont au nombre de trois : une pour la caméra permettant au chirurgien de voir à l'intérieur du thorax du patient, deux pour les instruments chirurgicaux et l'extraction de la tumeur.

Le type d'intervention doit également être déterminé, et cela se fait principalement en fonction de la taille de la tumeur et de l'atteinte ganglionnaire. Cependant, étant donné que la chirurgie n'est envisagée pour les CPPC que pour les stades très localisés (c'est-à-dire pour les petites tumeurs qui n'ont pas atteint les

ganglions lymphatiques), d'autres facteurs influencent également le choix de l'intervention : l'âge du patient, son état de santé et ses fonctions respiratoires, etc.

Il existe trois types d'interventions :

- La pneumonectomie : c'est la résection totale du poumon où est située la tumeur, associé à un curage ganglionnaire. Le curage ganglionnaire est la résection des ganglions lymphatiques qui drainent la zone de la tumeur. En pratique, cette technique est rarement utilisée, et d'autant moins dans le cadre d'un CPPC.
- La lobectomie : le chirurgien enlève le lobe entier du poumon où est localisée la tumeur. Cette technique est également associée à un curage ganglionnaire.
- La segmentectomie : cette technique est privilégiée par le chirurgien pour les tumeurs de petite taille qui n'ont pas atteint les ganglions lymphatiques adjacents et qui sont facilement accessibles. Cette technique est parfois accompagnée d'un curage ganglionnaire préventif afin d'éviter les récurrences à cet endroit.

Lorsque le choix des techniques utilisées pour l'intervention est fait, le patient peut alors être opéré rapidement avant que la tumeur n'évolue. A la suite de l'opération, le patient devra alors suivre des séances de radiothérapie et/ou de chimiothérapie préventive. [66] [83]

B) Radiothérapie

La radiothérapie consiste à diriger des faisceaux de rayonnements ionisants à travers la peau précisément sur la zone à traiter. Les rayons utilisés peuvent être des rayons X (appelés aussi photons) ou des électrons.

Elle est utilisée pour traiter une tumeur, les ganglions lymphatiques et les métastases. Elle est associée à la chimiothérapie pour les stades précoces ou avancés lorsqu'ils restent locaux, et doit commencer le plus rapidement possible après le début de la chimiothérapie. Sauf dans certains cas, la radiothérapie et la chimiothérapie se font en même temps. Dans les stades plus avancés en revanche, la radiothérapie n'est pas indiquée et on préférera traiter par chimiothérapie.

On peut aussi l'utiliser dans tous les stades répondant bien à la chimiothérapie en irradiation prophylactique crânienne. Cette technique consiste à irradier avec de faible dose le cerveau afin d'éviter que des métastases ne s'y développent.

Elle est aussi utilisée en prévention après une chirurgie en irradiant la zone où était la tumeur (appelée « lit tumoral ») afin d'éviter que les éventuelles cellules cancéreuses restantes ne se développent.

Pour détruire les cellules, les rayons agissent au niveau de l'ADN des cellules en induisant des mutations qui détruisent l'ADN. Sans ADN, les cellules ne peuvent plus se répliquer et finissent par mourir. Cependant, les rayons ne font pas de sélection et détruisent toutes les cellules présentes sur leur passage, y compris les cellules saines. L'avantage des cellules saines, c'est que contrairement aux cellules cancéreuses, elles peuvent se régénérer.

Il existe deux techniques utilisées pour les CPPC :

- La radiothérapie conformationnelle en trois dimensions : c'est la technique la plus utilisée. Grâce aux images en trois dimensions obtenues lors des séances d'imagerie médicale (scanner, IRM, TEP), les logiciels pourront faire correspondre les faisceaux de rayons au volume de la zone à traiter de façon à délivrer les doses les plus efficaces possibles et à limiter l'exposition des autres tissus aux radiations. Lors des séances de radiothérapie, les médecins peuvent adapter l'irradiation à la respiration, soit en demandant au patient de bloquer sa respiration quelques secondes à un moment précis de façon à activer les rayons seulement à ce moment-là, soit en demandant au patient de respirer normalement et alors ce sont soit les rayons qui suivent les mouvements de respiration du patient, soit ils ne s'activent que lorsque la zone à traiter coïncide avec les faisceaux de rayons.
- La radiothérapie stéréotaxique : elle est utilisée pour traiter de petites tumeurs pulmonaires qui peuvent être profondes et non accessibles par la chirurgie, et également pour les métastases au cerveau. Cette méthode repose sur des microfaisceaux convergents qui irradient une petite zone à très haute dose. Ainsi, une séance peut suffire pour traiter la zone. Et comme la radiothérapie conformationnelle, la radiothérapie stéréotaxique est adaptée à la respiration du patient selon les méthodes vues juste avant.

Avant de débuter le traitement, le patient devra réaliser une séance dite de repérage, afin de repérer exactement la tumeur et de choisir quels rayons seront utilisés, ainsi que la taille et l'orientation des faisceaux de rayons dans le but d'épargner le plus possible les tissus sains avoisinant la zone traitée. C'est également

lors de cet entretien que la position que le patient devra reprendre à chaque séance est déterminée.

A la suite de cette séance de repérage, l'oncologue se réunira avec divers professionnels afin de définir la dose totale de rayonnements qui sera administrée au patient, ainsi que la dose par séance, le nombre et le rythme de séances que le patient devra réaliser. C'est ce qu'on appelle la dosimétrie.

Généralement, il est proposé au patient de faire une séance par jour pendant quatre ou cinq jours consécutifs, et ce pendant cinq à huit semaines. Mais il est possible de réduire le nombre de semaine de traitement en augmentant le nombre de séances à deux par jour. La dose totale est de 45 à 66 Gy selon le nombre de séance par jour.

Pour l'irradiation prophylactique crânienne, la dose totale administrée est de 25 Gy et la durée de traitement s'étend sur deux semaines.

Les séances de radiothérapie peuvent se faire en ambulatoire, mais il est possible aussi d'être hospitalisé si le patient est en même temps traité par chimiothérapie, ou si l'état général du patient et la distance entre l'hôpital et le domicile ne lui permettent pas de rentrer entre chaque séance.

Le patient est alors emmené dans une salle spécifique protégeant l'extérieur des rayonnements ionisants, dans laquelle le patient restera seul le temps de la séance qui dure entre 15 et 60 minutes selon la technique choisie. Une fois que le patient est correctement positionné, la séance peut alors commencer. L'appareil tourne autour du patient sans le toucher, et on mesure en même temps *in vivo* la dose réelle de rayonnements reçus par le patient afin de s'assurer qu'elle ne varie pas de la dose prescrite. L'administration est invisible et indolore, c'est pourquoi il est possible que le médecin demande des images de contrôle afin de s'assurer du bon positionnement du patient et de l'appareil.

Enfin, durant toute la durée du traitement, un rendez-vous est prévu chaque semaine avec l'oncologue radiothérapeute afin de s'assurer de l'efficacité du traitement et de discuter du ressenti du patient et des éventuels effets secondaires qu'il pourrait ressentir. Si besoin, l'oncologue pourra alors modifier le rythme des séances et la dose administrée à chaque séance.

Parmi les effets secondaires que le patient peut ressentir, on retrouve la fatigue, des nausées et vomissements, des irritations de la peau au niveau de la zone irradiée

(rougeurs), des douleurs au niveau de l'œsophage pouvant gêner voire empêcher la prise de nourriture solide, des difficultés à respirer (essoufflements), de la toux, etc. Ces effets apparaissent quelques semaines après le début du traitement et peuvent être soulagés par des conseils adaptés (bonne hydratation de la peau, éviter les frottements notamment avec les vêtements, absorber des aliments tièdes voire froids, utiliser des traitements symptomatiques). Cependant, d'autres effets peuvent apparaître à plus long terme, dans les deux années qui suivent le traitement par radiothérapie, comme une perte de souplesse de la peau ou des œdèmes par exemple. Ces effets ne sont pas tous ressentis par les patients, ils dépendent de chaque patient ainsi que de la dose de rayons administrée. [64] [66] [83] [96]

C) Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en l'administration de médicaments chargés de détruire les cellules cancéreuses.

Contrairement à la radiothérapie qui est concentrée sur la tumeur et les éventuelles métastases, le but de la chimiothérapie est de s'attaquer aux cellules cancéreuses de tout le corps, même celles non repérées lors du diagnostic.

Dans le cadre du CPPC, la chimiothérapie est indiquée quel que soit le stade d'avancée du cancer, et pour les stades les plus localisés, elle est associée à la radiothérapie en même temps, voire l'une après l'autre, si le patient ne peut pas le supporter.

Le traitement par chimiothérapie du CPPC repose sur deux types de traitements médicamenteux :

- Les médicaments de chimiothérapie conventionnelle qui viennent inhiber la division des cellules cancéreuses, qui vont alors entrer en apoptose. Ces médicaments sont les sels de platines (Cisplatine et Carboplatine) et l'Etoposide.
- Les immunothérapies spécifiques, également appelées point de contrôle. Ces médicaments sont l'Atézolizumab et le Durvalumab, et ils agissent en réveillant le système immunitaire afin qu'il lutte contre les cellules cancéreuses qui bloquaient jusqu'alors son fonctionnement. Nous les détaillerons dans la prochaine sous partie. [66] [83]

1) Rappels sur l'ADN

L'acide désoxyribonucléique (ADN) sert de base à tout ce qui nous constitue. L'ADN est un ensemble de plusieurs gènes qui permettent de coder pour tous les différents éléments du corps humain (protéines, cellules, enzymes, récepteurs, etc.).

L'ADN est constitué de deux brins enroulés l'un autour de l'autre de manière hélicoïdale. Chaque brin d'ADN est formé de nucléotides, également appelés bases azotées (par la présence d'atomes d'azote dans leur molécule). Ces nucléotides sont divisés en deux groupes : les bases puriques regroupant l'adénine et la guanine, et les bases pyrimidiques regroupant la cytosine et la thymine. Ils sont reliés entre eux au sein d'un brin d'ADN grâce à leur groupement phosphate, et les deux brins sont reliés entre eux grâce à des ponts hydrogènes.

Lors de la division cellulaire, l'ADN est répliqué à l'identique dans chaque cellule fille grâce à l'appariement des bases : en effet, une adénine dans un brin sera toujours reliée à une thymine dans le deuxième brin en face, et une guanine est toujours reliée en face à une cytosine. Ainsi, l'information étant la même sur les deux brins, une cellule mère peut donner naissance à deux cellules filles avec ce système, car il suffit d'un seul brin pour répliquer l'ADN dans chaque cellule.

L'ADN est contenu dans le noyau des cellules, où il y est super enroulé. Pour pouvoir être correctement lu et répliqué, l'ADN doit être décondensé et désenroulé. Pour ce faire, les topoisomérases doivent intervenir. Il existe deux catégories de topoisomérases : les topoisomérases I (qui cassent un seul des deux brins d'ADN) et les topoisomérases II (qui cassent les deux brins d'ADN. Ce sont celles-ci qui nous intéresseront principalement par la suite). Le rôle des topoisomérases est donc de casser les brins d'ADN afin qu'il se désenroule pour pouvoir être lu et répliqué correctement. (Fig. 25)

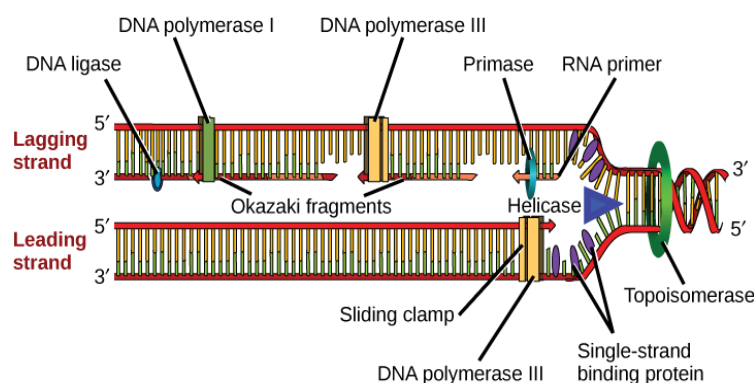


Figure 25 : Séparation et réplication des brins d'ADN

Image extraite de <https://courses.lumenlearning.com/suny-osbiology2e/chapter/dna-replication-in-prokaryotes/> [97]

Une autre molécule, appelée hélicase, aide les topoisomérases à désenrouler les brins d'ADN. Les brins d'ADN sont alors prêts à être répliqués grâce à une enzyme, l'ADN polymérase. Cette enzyme va alors glisser sur le brin mère d'ADN qui sert de modèle, et apporter les bases complémentaires sur le brin fille afin d'obtenir un nouveau brin d'ADN. (Fig. 26) Une fois que l'ADN de la cellule mère a été répliqué, la topoisomérase religue à nouveau les brins qui pourront alors se s'enrouler à nouveau. [98] [99]

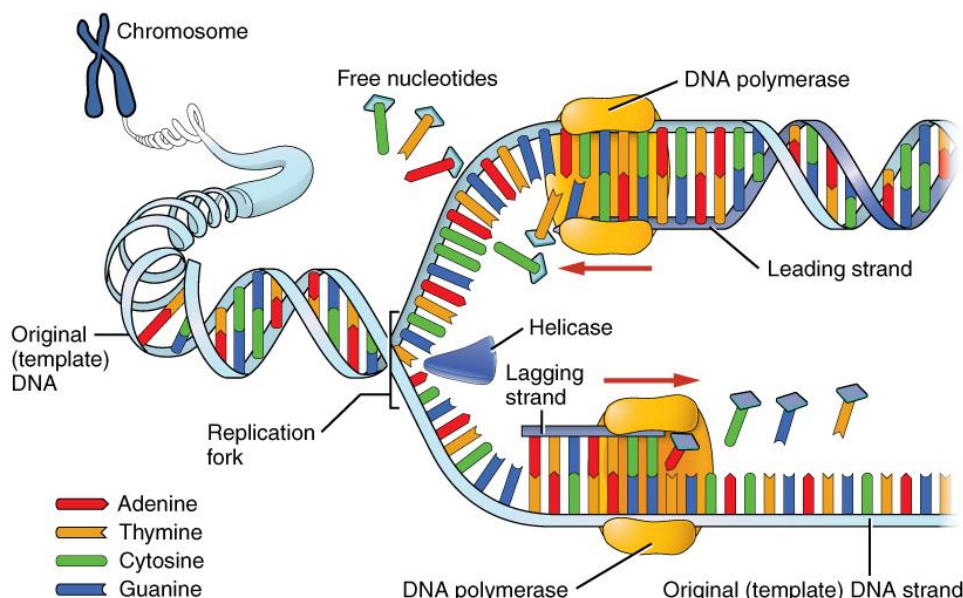


Figure 26 : Réplication de l'ADN par l'ADN polymérase

Image extraite de <https://www.nursinghero.com/study-guides/cuny-csi-ap-1/the-nucleus-and-dna-replication> [100]

Maintenant qu'on a fait quelques rappels sur l'ADN, on va pouvoir comprendre pourquoi les sels de platines et l'Etoposide sont toxiques pour les cellules cancéreuses.

2) Sels de platines

Les sels de platines utilisés dans le traitement du CPPC sont le Cisplatine et le Carboplatine. Ils ont le même mécanisme d'action : les sels se conduisent comme des agents alkylants, ils se lient aux nucléotides au niveau de leurs atomes d'azotes. Ces liaisons forment ce que l'on appelle des adduits de l'ADN qui provoquent des cassures au sein d'un brin d'ADN, mais aussi entre les deux brins. Ces adduits empêchent l'ADN polymérase de glisser sur le brin pour pouvoir le lire et le répliquer. De plus, grâce à l'Etoposide, les cassures provoquées par les adduits ne sont pas réparées (nous verrons pourquoi dans la prochaine sous-partie), la réplication ne peut donc pas se faire et la cellule rentre alors en apoptose.

Concernant leur administration, elle se fait uniquement en perfusion par voie intraveineuse (IV). En revanche, la posologie est différente pour les deux produits :

- Le Cisplatine : il est à diluer avant administration de façon à obtenir une solution avec une concentration de 1mg/ml, qui sera administrée par perfusion IV sur une durée de 30 minutes à deux heures. Le traitement peut se faire selon deux schémas posologiques différents.
 - Schéma posologique 1 : la dose administrée est entre 50 et 120 mg/m² en une fois, toutes les 3 à 6 semaines.
 - Schéma posologique 2 : la dose administrée est entre 10 et 24 mg/m² tous les jours pendant 5 jours, toutes les 3 à 6 semaines.
- Le Carboplatine : il s'administre en solution à une concentration de 10mg/ml, par perfusion IV sur une durée de 15 à 60 minutes. Pour cette molécule, il n'y a qu'un seul schéma posologique : 400 mg/m² en une seule fois, toutes les 4 semaines.

Généralement, cela se fait en ambulatoire ou hôpital de jour, c'est-à-dire que le patient vient à l'hôpital le temps de faire l'injection, puis il peut rentrer chez lui une fois que c'est terminé, et cela à chaque cure.

Concernant les effets indésirables, on peut retrouver :

- Nausées, vomissements : comme beaucoup de chimiothérapie, les nausées et vomissements sont très fréquents. Pour cela, le médecin peut prescrire au patient des antiémétisants, et notamment des agonistes des récepteurs de la 5HT₃ (également appelés Sétrons) ou des antagonistes des récepteurs à la neurokinine-1 (Aprépitant). De plus, il est recommandé au patient de fractionner ses repas qui doivent être tièdes voire froids, et plutôt légers et peu riches en graisse.
- Myélosuppression : plus fréquente avec le Carboplatine, ces traitements peuvent provoquer une diminution de la capacité de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines, se traduisant par des thrombopénies, des leucopénies et des anémies. Une numération formule sanguine (NFS) devra alors être réalisée avant, pendant et après le traitement.
- Néphrotoxicité : c'est un effet indésirable très fréquent surtout avec le Cisplatine. Le traitement par Cisplatine doit donc impérativement être accompagné d'une hyperhydratation avant, pendant et après le traitement.

La diurèse doit également être surveillée au même rythme que la NFS et l'hyperhydratation.

- Ototoxicité : c'est un autre effet indésirable fréquent lors du traitement par Cisplatine, nécessitant donc également une surveillance de l'audition avant, pendant et après le traitement.
- Neurotoxicité : lui aussi est plus fréquent avec le Cisplatine plutôt qu'avec le Carboplatine. Cela provoque principalement des déficits sensoriels et des neuropathie périphériques dont il faut surveiller l'apparition durant le traitement.
- Autres : de nombreux autres effets indésirables peuvent apparaître comme la fatigue, une alopecie, des réactions allergiques (éruptions cutanées, prurit), de la fièvre, une élévation des enzymes hépatiques, mucites, etc.

Enfin, ces traitements ne sont pas contre-indiqués avec les traitements du SMLE. En revanche, si le patient est amené à devoir être vacciné avec des vaccins vivants atténués, il devra attendre la fin du traitement car ils sont formellement contre-indiqués avec ce traitement. De plus, si le patient doit être amené à prendre un médicament pouvant être ototoxique ou néphrotoxique (comme les aminosides), il faudra renforcer la surveillance rénale et auditive.

Il n'a pas été démontré de meilleure efficacité entre le Cisplatine ou le Carboplatine, le choix se fera par discussion entre le patient et l'oncologue, mais aussi en prenant en compte la balance bénéfice/risque et l'état de santé du patient. [101] [102] [103] [104] [105] [106]

3) Etoposide

L'Etoposide est un inhibiteur de la topoisomérase II. Comme nous l'avons vu, la topoisomérase II sert à dérouler l'ADN en cassant les brins, puis à religuer les brins une fois la réplication faite. L'Etoposide inhibe donc la topoisomérase et, en association avec les sels de platines qui induisent des ruptures des brins, les ruptures ne peuvent pas être réparées, donc la cellule rentre en apoptose.

Il existe sous forme de capsules à avaler ou bien sous forme de solution pour perfusion IV. En cas de perfusion IV, elle doit se faire sur une durée entre 30 et 60

minutes et avoir été diluée avant administration. Concernant la posologie, si c'est en perfusion IV, l'administration se fera à une dose de 50 à 150 mg/m² par jour pendant 3 à 5 jours. Si la prise est en capsule, la posologie est de 100 à 300 mg/m² par jour pendant 1 à 3 jours. Les cures sont séparées de 3 à 4 semaines et comme pour les sels de platine, l'administration se fait en ambulatoire. Cependant il est aussi possible d'être hospitalisés quelques jours au vu des administrations qui se font sur plusieurs jours et des effets indésirables possibles.

D'ailleurs, parmi les effets indésirables possibles, nous retrouvons :

- Troubles digestifs : nausées, vomissements et ainsi que des diarrhées nécessitant de bien réhydrater le patient et de prescrire des antiémétisants et des antidiarrhéiques (comme le Lopéramide).
- Toxicité hématologique : en effet, il est important de surveiller la NFS avant, pendant et après le traitement afin de surveiller l'éventuelle apparition de thrombopénie ou de granulopénie.
- Hypotension : surtout par voie IV, l'administration doit être surveillée par un médecin ou une infirmière car l'administration trop rapide du produit peut provoquer une chute de tension.
- Et d'autres effets secondaires peuvent se manifester comme la fatigue, l'alopecie (encore plus qu'avec les sels de platine. Un casque réfrigérant peut être proposé lors de l'administration du produit.), neuropathies, élévation des transaminases, etc.

Au niveau des contre-indications et des interactions médicamenteuses, ce sont les mêmes que celles des sels de platines, à l'exception des médicaments ototoxiques et néphrotoxiques. [101] [102] [103] [107] [108]

La chimiothérapie est un passage obligatoire du CPPC, quel que soit le stade du cancer. Pour les stades très localisés, elle est associée à la chirurgie afin d'aider à réduire la tumeur avant l'opération, ou bien afin d'éliminer les cellules cancéreuses qui pourrait être restée après l'opération. Pour les stades toujours localisés mais un peu plus avancés, la chimiothérapie est associée à la radiothérapie pour détruire les cellules cancéreuses. Enfin, pour les stades les plus avancés, la chimiothérapie est le traitement de référence, la chirurgie et la radiothérapie ne sont pas envisagées. Cependant, la chimiothérapie est tout de même associée à de l'immunothérapie.

D) Immunothérapie

Le but de l'immunothérapie est de stimuler le système immunitaire afin qu'il agisse contre les cellules cancéreuses. Pour réveiller le système immunitaire qui est comme endormi par les cellules cancéreuses, on utilise alors des anticorps monoclonaux également appelés inhibiteurs du point de contrôle. Ces anticorps sont l'Atézolizumab et le Durvalumab.

1) Rappel sur le système immunitaire

Le rôle du système immunitaire est de différencier le « soi » du « non-soi », c'est-à-dire qu'il doit être capable de différencier les cellules présentes dans le corps humain de celles qui ne devraient pas s'y trouver.

Pour cela, le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) rentre en jeu. Le CMH, également appelé antigènes des leucocytes humain (HLA en anglais pour *Human Leukocyte Antigen*) permet d'exprimer à la surface des cellules du corps des antigènes permettant aux anticorps de les reconnaître comme étant des cellules non invasives et non dangereuses. Cependant, il arrive que le système immunitaire commette des erreurs et cherche à détruire des cellules du corps qui sont pourtant non dangereuses, comme il semblerait que ce soit le cas pour le SMLE non associé à un CPPC puisqu'une mutation du gène HLA-B8-DR3 en serait la cause. On appelle alors cela une maladie auto-immune, nos propres anticorps s'attaquent à nos propres cellules. [109] [110]

Dans les cas où le CMH fonctionne correctement et que l'organisme doit se défendre contre des attaques extérieures, le système immunitaire met en place deux type d'immunité :

- L'immunité innée : elle permet à l'organisme de se défendre rapidement face à une agression. Sa première ligne de défense sont les barrières physiques et chimiques du corps telles que la peau, les muqueuses, la salive, le mucus, les sucs digestifs. Si elle parvient malgré tout à passer ces barrières, une deuxième ligne se met en place et est constituées de cellules (macrophages, cellules dendritiques) et de protéines (cytokines, interférons). Les protéines vont provoquer une inflammation, signalant au système immunitaire qu'il y a un corps étranger à détruire et qu'il faut mobiliser les lymphocytes B et T. Les cellules quant à elles vont plutôt digérer les organismes envahissants,

puis exprimer à leur surface l'antigène étranger pour le présenter aux lymphocytes T afin que le système immunitaire soit d'autant plus stimulé. Ces cellules sont devenues ce qu'on appelle des cellules présentatrices de l'antigène (CPA).

- L'immunité adaptative : cette immunité s'acquiert au cours de la vie, et elle s'adapte à chaque nouvel antigène. Lors de la première rencontre avec cet antigène, le système immunitaire doit comprendre comment s'y prendre pour s'en débarrasser et donc cela prend plus de temps que l'immunité adaptative. Une fois qu'il a compris, tout est gardé en mémoire afin de réagir rapidement à une future agression de cet antigène. Les principaux agents de cette immunité sont :
 - Les lymphocytes B qui, lorsqu'ils sont activés par l'antigène, se transforment en plasmocytes qui vont alors sécréter des anticorps.
 - Les lymphocytes T qui sont activés par les CPA. Une fois activés, ils se transforment soit en lymphocytes T cytotoxiques, également appelés lymphocytes T CD8+, ou soit en lymphocytes T auxiliaires, appelés lymphocytes T CD4+. Les CD8+ vont directement détruire l'agent pathogène, alors que les CD4+ eux vont plutôt stimuler les lymphocytes B afin qu'ils produisent plus d'anticorps et de cellules mémoires.
 - Les cellules mémoires : ce sont elles qui vont permettre d'agir plus rapidement lors d'un nouveau contact avec l'antigène. Elles seront stockées dans la moelle osseuse où elles vont maturer, puis proliférer en cas d'un nouveau contact avec l'antigène.

Ainsi, le système immunitaire est capable de se défendre face à toute situation anormale. Cependant, il arrive que les cellules, comme les cellules cancéreuses, soient capables de lutter contre le système immunitaire. [111] [112] [113]

2) Les anticorps monoclonaux

Comme nous venons de le voir, les lymphocytes T sont des acteurs majeurs de la réponse immunitaire adaptative. Les cellules cancéreuses ont alors développé des techniques pour échapper à cette réponse immunitaire. En effet, en temps normal, lorsque le système immunitaire a accompli sa tâche de destruction du pathogène, il

doit alors être réprimé. Les cellules cancéreuses utilisent un de ces systèmes de répressions : la liaison entre la protéine PD-1 et son ligand PD-L1. PD-1 est une protéine exprimée à la surface des lymphocytes T et qui, lorsqu'elle est liée à son ligand qui est PD-L1, permet d'inhiber l'activation des lymphocytes T. Ainsi, en exprimant PD-L1, les cellules cancéreuses envoient un message aux lymphocytes T pour qu'ils comprennent qu'il n'est plus nécessaire d'agir. [114]

C'est donc sur ce ligand que l'Atézolizumab et le Durvalumab vont agir. En effet, ces anticorps vont se lier à PD-L1 qui donc ne pourra plus interagir avec PD-1. Ainsi, les lymphocytes T et le reste du système immunitaire ne seront plus réprimés et pourront donc aider à détruire les cellules cancéreuses.

L'administration de ces anticorps se fait par perfusion IV lente (60 minutes, durée pouvant être réduite à 30 minutes pour l'Atézolizumab s'il est bien toléré). Concernant la posologie :

- De l'Atézolizumab : elle est de 840mg toutes les 2 semaines, ou 1200mg toutes les 3 semaines, ou 1680mg toutes les 4 semaines.
- Du Durvalumab : elle est de 1500mg toutes les 4 semaines pour les personnes pesant plus de 30kg, et de 20mg/kg toutes les 4 semaines pour les personnes pesant 30kg ou moins.

La durée du traitement par ces anticorps est limitée à 4 cycles.

Il est important de noter que les patients traités pour leur cancer doivent subir de nombreuses injections de produits par perfusion IV. Les piquer à chaque fois dans la veine serait dangereux car les veines sont fragiles, elles ne peuvent pas supporter autant d'injection, surtout avec ce genre de produit. Le traitement de ces patients leur est administré à travers une chambre implantable. La chambre implantable est un dispositif médical sous forme d'un petit boîtier implanté sous la peau lors d'une opération sous anesthésie locale. Le boîtier est relié à un cathéter qui débouche dans un vaisseau sanguin d'un calibre un peu plus gros que les veines. Le boîtier est généralement disposé au niveau du thorax, sous la clavicule, et c'est donc dedans que l'infirmière ou le médecin va piquer pour faire passer les traitements dans le corps, ne détériorant ainsi pas les veines à la suite des multiples piqûres. [64] [66]

Pour en revenir à nos anticorps monoclonaux, ils peuvent induire également de nombreux effets indésirables : fatigue, fièvre, syndrome grippal, nausées, vomissements, diarrhées, réactions allergiques, affections buccales, troubles

thyroïdiens, etc. Mais il faut également faire attention, surtout chez les patients ayant des antécédents d'hépatite, au déclenchement d'une hépatite que ces traitements peuvent induire. Une surveillance hépatique est donc nécessaire, en plus d'une surveillance des reins, de la NFS, ainsi que des fonctions respiratoires et thyroïdiennes.

Ces médicaments ne possèdent pas d'interactions médicamenteuses, mais l'injection de vaccins vivants atténués n'est toutefois pas recommandée. De plus, si le patient est traité avec des immunosuppresseurs pour le SMLE, ces traitements ne sont bien évidemment pas compatibles avec les anticorps monoclonaux. [115] [116]

Ainsi, nous venons de voir tous les traitements de première ligne du CPPC. En cas d'amélioration voire de rémission du cancer, le patient devrait donc moins ressentir les symptômes du SMLE. L'important maintenant va être de surveiller la possible réapparition du CPPC ou d'un cancer secondaire. Pour cela, des rendez-vous de suivi régulier seront proposés au patient durant lesquels des scanners ou IRM lui seront prescrits afin de dépister rapidement l'apparition d'une masse suspecte. Des soins de support pourront également être proposés et mis en place avec le médecin. Ces rendez-vous seront aussi l'occasion pour le patient de signaler tout effet secondaire qu'il pourrait ressentir, et il faudra être notamment vigilant sur l'apparition des effets suivants : toux persistante, difficultés à respirer, expectorations sanguinolentes, douleurs thoraciques, modification de la voix, altération de l'état général, etc. Ces symptômes peuvent être le signe de la réapparition du CPPC. Si le cancer récidive plus de trois mois après, le traitement se fera par chimiothérapie avec seulement sels de platine et Etoposide cette fois-ci, il ne fera pas de séance d'immunothérapie. En revanche, s'il récidive moins de trois mois après, cela signifie que la tumeur résiste à la chimiothérapie utilisée et d'autres molécules ayant des actions similaires seront utilisées. [66] [83]

II. Traitement du SMLE

La première ligne de traitement du SMLE est le traitement du CPPC. Cependant, il existe des cas de SMLE qui ne sont pas paranéoplasiques, ou bien ils le sont mais la rémission du cancer n'a pas suffi à faire disparaître les symptômes. Il faut alors mettre en place d'autres traitements adaptés.

A) Amifampridine

La première ligne de traitement du SMLE est la 3,4-diaminopyridine, également appelée Amifampridine (FIRDAPSE ©). [1] [2]

L'Amifampridine agit en bloquant les canaux potassiques potentiel-dépendant. En effet, nous avons vu que lors de la dépolarisation de la membrane, les canaux calciques s'ouvrent pour laisser entrer le calcium qui permet de libérer l'acétylcholine (Ach) dans la fente synaptique. Chez un patient atteint de SMLE, ses propres anticorps bloquent l'ouverture des canaux calciques potentiel-dépendant, donc le calcium ne rentre pas dans la cellule. Pour lutter contre cela et essayer de recruter plus de canaux calciques, il faut augmenter la durée de la dépolarisation afin que les canaux calciques finissent pas s'ouvrir. C'est donc là que les canaux potassiques interviennent puisque ce sont eux qui régulent la durée de la dépolarisation. Effectivement, les canaux potassiques potentiel-dépendant s'ouvrent lors de la dépolarisation pour permettre au potassium de retourner à l'intérieur de la cellule, déclenchant ainsi le début de la repolarisation. En bloquant ces canaux, l'Amifampridine permet donc d'augmenter la durée de la dépolarisation, permettant à plus de calcium de rentrer dans la cellule pour libérer l'Ach. [117] [118]

La posologie initiale de l'Amifampridine est de 15mg par jour réparti en 3 ou 4 prises. Il est possible par la suite d'augmenter le dosage par palier de 5mg tous les 5 jours, sans toutefois dépasser la dose maximale par prise qui est de 20mg et la dose maximale journalière qui est de 60mg. L'administration doit se faire au cours d'un repas.

Pour les personnes insuffisantes rénales ou hépatiques sévères, la dose initiale doit être de 5mg et augmentée par palier de 5mg par semaine.

Concernant les contre-indications, elles concernent les personnes ayant des antécédents d'asthme, d'épilepsie, et du syndrome du QT long. Par conséquent, l'association d'Amifampridine avec des médicaments torsadogènes ou des médicaments allongeant le segment QT est contre-indiquée, et l'association avec des médicaments abaissant le seuil épileptogène est à prendre en compte et à surveiller. De plus, des effets de somnolence peuvent survenir durant le traitement, il faut donc faire attention lors de l'association avec d'autres molécules entraînant des somnolences.

Au niveau des effets indésirables, nous avons donc vu les risques de somnolences, mais l'Amifampridine peut aussi entraîner des crises d'asthme, des convulsions, des troubles du rythme cardiaque, des paresthésies, un refroidissement des extrémités, des vertiges, ainsi que des troubles digestifs.

Ainsi, au vu des effets secondaires et notamment ceux cardiovasculaires, un électrocardiogramme (ECG) est à réaliser avant l'initiation du traitement, puis au moins une fois par an. De plus, il convient également de surveiller les signes cliniques, ainsi que la fonction rénale et hépatique du patient pour adapter le traitement en conséquence. [101] [119]

B) Inhibiteurs des cholinestérases : Pyridostigmine

Pour renforcer l'effet de l'Amifampridine, il est possible de l'associer à la Pyridostigmine (MESTINON ©). Cette dernière fait partie de la classe des anticholinestérases. En effet, comme nous l'avons précédemment vu, l'Ach se fixe temporairement à ses récepteurs post-synaptiques pour ensuite être dégradée par une enzyme : l'acétylcholinestérase. Le but de la Pyridostigmine est donc d'empêcher cette enzyme de dégrader le peu d'Ach libérée dans la fente synaptique, permettant d'augmenter les contractions des muscles lisses et striés.

Concernant sa posologie, elle dépend du patient et des comprimés utilisés. Le patient peut adapter sa posologie en fonction des jours et des effets : le patient démarre le traitement d'abord à de faibles doses, puis il augmente progressivement la posologie jusqu'à obtenir une dose efficace lui permettant de reprendre une activité normale. Selon les jours et les besoins du patient, il se peut qu'il n'ait pas besoin de prendre autant que la dose habituelle (s'il est alité par exemple). Bien sûr, cet ajustement de dose n'est possible qu'avec les comprimés à libération immédiate qui agissent en 30 minutes et pendant 3 à 4 heures, car il existe aussi des comprimés à libération prolongée qui eux agissent plus longtemps et donc dont l'élimination met également plus longtemps. Le patient ne pourra alors pas dépasser deux prises par jour. Ainsi, la posologie de la Pyridostigmine est de :

- 4 à 8 comprimés par jour répartis en 3 à 4 prises pour les comprimés de 60mg à libération immédiate
- 1 comprimé matin et soir pour les comprimés de 180mg à libération prolongée.

La prise des comprimés doit se faire 30 minutes avant les repas et avec un grand verre d'eau.

Les effets indésirables attendus sont des effets nicotiniques (fasciculations, crampes et soubresauts musculaires, troubles de la déglutition) et des effets muscariniques (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, hypersécrétion salivaire, bronchique et lacrymale, sueurs, hypotension, bradycardie, myosis, endormissement), ce qui semble logique étant donné que l'Ach n'étant plus dégradée, elle peut alors se fixer massivement sur ces deux types de récepteurs. Ces effets peuvent survenir si le patient a ingéré des quantités trop importantes de médicaments, auquel cas ces effets disparaîtront en réduisant les doses ou après administration d'atropine. Mais ces effets peuvent aussi survenir à des doses normales lorsque le SMLE s'améliore grâce à d'autres traitements (rémission du cancer par exemple, ou bien à la suite d'échanges plasmatiques dont nous expliquerons le procédé un peu plus loin).

Ainsi, le traitement par Pyridostigmine est à surveiller, notamment chez les personnes ayant des troubles cardiovasculaires et prenant des médicaments bradycardisants ou torsadogènes, ainsi que chez les personnes traitées avec des morphiniques ou des opiacés en raison de l'effet cumulatif de somnolence et de risque de dépression respiratoire. De plus, ce médicament est contre-indiqué chez les personnes asthmatiques ou chez celles ayant une obstruction des voies digestives et urinaires, en raison de la contraction des muscles engendrée. [101] [120] [121]

C) Immunosuppression

Dans les formes plus avancées de SMLE, le traitement symptomatique par Amifampridine et Pyridostigmine n'est plus suffisant et il faut alors mettre en place une immunosuppression. [1]

1) Corticothérapie

Les corticoïdes utilisés dans le traitement du SMLE sont principalement la Prednisone (CORTANCYL ©) et la Prednisolone (SOLUPRED ©). En plus de leur effet anti-inflammatoire, les corticoïdes ont aussi un effet immunosuppresseur à haute dose.

Ils agissent en modulant l'expression de certains gènes codant pour des protéines impliquées dans les réactions inflammatoires et immunitaires. Ils diffusent passivement à travers la membrane plasmique, puis, une fois dans le cytosol, ils se lient à leur récepteur. Ce complexe ligand-récepteur passe alors à l'intérieur du noyau afin d'aller réguler l'expressions des différents gènes. Le complexe régule positivement les gènes anti-inflammatoires et régule négativement les gènes pro-inflammatoires. Pour un effet immunosuppresseur, ce complexe agit également sur deux gènes :

- Il inhibe l'expression du gène codant pour les molécules du CMH II : nous avons vu que le CMH permet de différencier les molécules du soi et du non-soi. Le CMH est divisé en deux classes : les molécules du CMH I qui sont exprimées sur toutes les cellules nucléées (donc pas sur les globules rouges) et les molécules du CMH II qui elles sont exprimées sur les cellules présentatrices de l'antigène (CPA). Lors de la prise de corticoïdes, les molécules du CMH II ne sont donc plus exprimées sur les CPA, les lymphocytes T ne peuvent alors plus reconnaître l'antigène et donc il n'y a pas de réponse immunitaire mise en place.
- Il inhibe l'expression du gène codant pour l'interleukine-2 (IL-2) : les interleukines sont un type de cytokines qui, nous l'avons vu, sont sécrétées lors de la réponse immunitaire innée. Elles servent de messenger entre les cellules afin de mettre en place une réponse immunitaire adaptée. Les IL-2 sont principalement produites par les lymphocytes T auxiliaires activés (CD4+) qui eux vont stimuler une plus grande production de lymphocytes. Donc, l'inhibition de production d'IL-2 permet de diminuer la prolifération des lymphocytes et donc de diminuer la réponse immunitaire. [109] [122] [123]

Que ce soit pour la Prednisone ou pour la Prednisolone, la posologie est la même, c'est-à-dire :

- En traitement d'attaque : 0,5 à 1,5 mg/kg par jour pendant quelques jours à quelques semaines.
- En traitement d'entretien : 5 à 15 mg par jour

Les comprimés sont à prendre le matin, pendant le repas.

Comme c'est un traitement qui sera pris au long cours, il ne faut surtout pas l'arrêter brutalement pour éviter l'effet rebond et déclencher une insuffisance corticosurrénalienne aiguë, l'arrêt doit se faire très progressivement sous contrôle médical.

Ces corticoïdes de synthèse sont dérivés des hormones naturellement présentes dans notre corps et sécrétées par les glandes surrénales. Ces hormones ont une action sur de nombreux métabolismes du corps, expliquant les nombreux effets indésirables ressentis lors de la prise de corticoïdes au long cours : hypertension, hypokaliémie, ostéoporose, prise de poids par effet orexigène et diabétogène, affections oculaires (glaucome à angle ouvert, cataracte), risque de gastrite et d'ulcère, insomnie, etc.

De plus, en raison de l'effet immunosuppresseur, les patients sont plus exposés et à risque de présenter des signes d'infection. Le patient devra donc être vigilant et signaler toute fièvre persistante et isolée.

Enfin, la prise de corticoïdes ne présente aucune contre-indication absolue. Il faut cependant être vigilant chez des patients atteints d'ulcère gastro-duodéal en cours, de troubles psychotiques sévères, ou d'infection en cours. De plus, l'injection de vaccins vivants atténués est possible, même s'il est recommandé de les faire avant ou après le traitement par corticoïdes. Ils ne présentent pas non plus d'interactions médicamenteuses majeures, même s'il faut être vigilant lors de la prise concomitante de corticoïdes et d'aspirine (augmentation du risque d'ulcère et d'hémorragie), ou également avec des médicaments hypokaliémians (comme les diurétiques ou les laxatifs, il faut alors surveiller la kaliémie).

Ainsi, tout cela implique avant de débiter le traitement de réaliser un bilan avec prise de mesure du poids, recherche d'hypertension, de diabète, d'infections en cours, de troubles psychiatriques, d'atteintes ophtalmiques, mais également de faire une prise de sang pour doser la NFS, la kaliémie, le calcium et la fonction rénale.

Une fois le traitement instauré, il faudra continuer à surveiller régulièrement toutes ces données et si besoin, mettre en place des traitements adaptés (antihypertenseurs, suppléments calcique et potassique, anti-infectieux, inhibiteurs de la pompe à protons, etc.). De plus, pour réduire les risques de survenues de ces effets indésirables, il est fortement conseillé au patient de mettre en place un régime pauvre en sel et en sucres, mais si possible riche en calcium et potassium.

Et, comme lors de tout traitement immunosuppresseur, il est important que le patient soit à jour de toutes ses vaccinations, et notamment celles contre le pneumocoque (à faire tous les 5 ans), contre la grippe (à faire tous les ans) et contre la Covid-19 (à faire au minimum tous les 6 mois). [101] [102] [103] [124] [125]

2) Azathioprine

Pour les patients en stade plus avancé de SMLE, il a été démontré que l'association des corticoïdes de synthèse à l'Azathioprine apporte des effets bénéfiques pour induire une meilleure immunosuppression. [1]

L'Azathioprine (IMUREL ©) est un analogue des bases puriques de l'ADN. Il agit sur les molécules d'ADN des lymphocytes T principalement, mais aussi de toutes les cellules à croissance rapide. Il entre en compétition avec les bases puriques et les remplace dans les molécules d'ADN, empêchant la synthèse correcte d'ADN et donc provoque l'inhibition de la prolifération cellulaire. De plus, l'Azathioprine agit également en inhibant une enzyme : la Phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase. Cette enzyme permet initialement de synthétiser de nouvelles bases puriques pour constituer l'ADN.

L'Azathioprine s'administre au cours des repas pour améliorer la tolérance digestive. Dans le cadre des maladies auto-immunes, il faut déterminer la posologie minimale efficace, qui se situe généralement entre 1 et 3 mg/kg par jour, sans toutefois dépasser 150 mg par jour. Cette posologie pourra être amenée à diminuer en cas de survenue d'insuffisance rénale ou hépatique.

Comme tout médicament, la prise d'Azathioprine peut entraîner aussi des effets indésirables, comme notamment des nausées et vomissements en début de traitement qui sont atténués par la prise au cours d'un repas, mais également un risque accru de développer des tumeurs malignes lymphoréticulaires (lymphome T hépatosplénique) et épithéliales (cancer de la vulve et mélanome principalement). De plus, l'Azathioprine est hématotoxique : en effet, l'Azathioprine est la prodrogue de la 6-mercaptopurine, qui elle est la molécule active. Nous l'avons vu, cette molécule s'attaque aux lymphocytes T principalement, mais elle peut aussi s'attaquer aux cellules à croissance rapide que sont les cellules hématopoïétiques (érythrocytes, leucocytes et thrombocytes), d'où l'effet hématotoxique possible. Mais en plus, pour être éliminée, la 6-mercaptopurine est métabolisée par la xanthine oxydase en acide thiourique qui lui est dégradé par la thiopurine méthyl-transférase (TPMT). L'acide thiourique est inactif mais hématotoxique lui aussi.

Ainsi, au vu de tous ces effets secondaires, certaines fonctions vont être à surveiller avant et pendant le traitement :

- Surveillance de la NFS : en cas de taux trop faible des leucocytes et/ou des thrombocytes, il faudra envisager de diminuer voire d'arrêter le traitement.
- Surveillance rénale : l'élimination se faisant par voie rénale, il faut surveiller l'apparition d'une insuffisance rénale et diminuer la dose en fonction.
- Surveillance hépatique : l'Azathioprine peut causer divers troubles hépatiques nécessitant une diminution du dosage également.
- Surveillance dermatologique : en raison de son risque élevé de mélanome, le patient devra être suivi par un dermatologue et éviter toute exposition au soleil
- Recherche d'un déficit potentiel en TPMT avant le traitement, auquel cas l'Azathioprine sera à utiliser avec précaution voire contre-indiquée.

Enfin, l'Azathioprine présente quelques contre-indications médicamenteuses, notamment la prise concomitante d'Allopurinol (qui est un inhibiteur de la xanthine oxydase) ou de médicaments myélotoxiques en raison du risque de majoration de l'effet hématotoxique. De plus, l'injection de vaccins vivants atténués est également contre-indiquée avec ce traitement. [101] [102] [103] [126] [127] [128]

3) *Rituximab*

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 indiqué normalement dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ainsi que pour certains lymphomes et leucémies.

CD20 est une protéine exprimée sur les lymphocytes B tout au long de leur développement, et elle n'est plus exprimée lorsque les lymphocytes B se transforment en plasmocytes pour sécréter les anticorps. Ainsi, l'inhibition de CD20 empêche la prolifération des lymphocytes B et donc leur transformation en plasmocytes, et par conséquent, les anticorps ne peuvent plus être sécrétés, notamment les anticorps anti-VGCC.

La piste de l'intérêt du Rituximab dans le traitement du SMLE, surtout lorsque la maladie est à un stade avancé, commence à être envisagée mais ne représente pour l'instant pas l'indication principale. [1] [129]

D) Immunoglobulines intraveineuses

Dans les cas de SMLE progressant rapidement, l'immunosuppression peut être associée aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ou à l'échange plasmatique.

Les IgIV sont des immunoglobulines humaines polyvalentes obtenues à partir du plasma de nombreux donneurs. Elles font donc partie des médicaments dérivés du sang.

Elles agissent par effet immunomodulateur grâce à plusieurs mécanismes :

- Neutralisation des auto-anticorps circulants,
- Modulation des protéines comme les cytokines,
- Modulation du système du complément (CMH),
- Modulation de la prolifération des lymphocytes.

Les IgIV sont administrées, comme leur nom l'indique, par voie IV en perfusion lente pour éviter les effets indésirables qui peuvent apparaître si l'injection est faite trop rapidement (céphalées, frissons, nausées, douleurs musculaires, flush, etc.). De fortes doses sont donc administrées : 1,5 à 2 g/kg sur 2 à 5 jours, et ce toutes les 3 à 8 semaines selon la réponse au traitement.

Les effets indésirables sont rares avec ce traitement, sauf comme on a pu le voir si l'injection est faite trop rapidement. Dans de rares cas, il est possible que le traitement induise également une insuffisance rénale aiguë, des thromboses veineuses ou artérielles, et des réactions allergiques (type choc anaphylactique). Pour prévenir tout cela, il faut alors :

- Surveiller la fonction rénale avant, pendant et après le traitement.
- Hydrater correctement le patient et injecter les IgIV à un débit adapté pour éviter les thromboses.
- Injecter uniquement des immunoglobulines de type G chez les patients à risque de faire une réaction allergique.

C'est donc en raison de ces effets indésirables que les IgIV sont à utiliser avec précautions chez ces personnes. Sinon, les IgIV ne présentent pas de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses particulières. [101] [102] [130]

E) Echange plasmatique

Comme nous l'avons vu, l'échange plasmatique est indiqué dans les cas de SMLE réfractaire ou progressant rapidement en complément du traitement par corticoïdes et Azathioprine. Le but ici est d'éliminer les auto-anticorps grâce à l'échange plasmatique et d'éviter la création de nouveau auto-anticorps grâce à l'immunosuppression.

L'échange plasmatique se fait grâce à une machine qui sépare le plasma du sang, grâce à une technique soit de centrifugation, soit de filtration. Le but est de récupérer le plasma du patient contenant les auto-anticorps. On lui réinjecte ensuite du plasma d'un donneur sain auquel on ajoute ses propres érythrocytes.

Une séance dure généralement deux heures, et environ 3 à 4 litres de sang sont filtrés tous les jours pendant 5 jours. L'opération pourra par la suite être répétée au bout de plusieurs semaines si nécessaire lorsque l'effet ne sera plus ressenti par le patient.

L'échange plasmatique ne présente pas de contre-indication, et les potentiels effets indésirables sont liés à l'injection en elle-même : hématome au point d'injection, risque de thrombose et de transmission d'infections, hypotension. [1] [131] [132]

III. *Prise en charge pluridisciplinaire*

Comme nous avons pu le constater, de nombreux professionnels de santé sont impliqués dans la prise en charge et l'accompagnement du patient et de sa famille dans la maladie. Il est important que tous ces professionnels agissent ensemble afin que la prise en charge soit la plus adaptée et que le patient se sente au mieux et en confiance pour se laisser guider.

A) Médecin traitant

Le médecin traitant est le médecin désigné par le patient comme étant celui qui s'occupera de son suivi en matière de santé. Il peut être un médecin généraliste, tout comme un médecin spécialiste.

Le médecin traitant est celui qui connaît le mieux le patient car il le suit régulièrement, et il centralise toutes les informations concernant le patient (bilans sanguins, comptes-rendus d'hospitalisation, d'imagerie médicale, d'opération, ordonnances, vaccinations, etc.), informations qu'il peut aussi avoir grâce au programme « Mon espace santé » qui est un espace permettant aux patients de centraliser toutes les informations concernant leurs antécédents, leurs traitements, leurs examens, ou même les interventions qu'ils ont eues, et auxquelles les professionnels de santé peuvent avoir accès, et qu'ils peuvent compléter également.

Le médecin traitant va également permettre de faire l'intermédiaire entre les patients et les différents médecins spécialistes. Face à différents symptômes évocateurs du SMLE et/ou CPPC, le médecin traitant orientera le patient vers les spécialistes (pneumologue, oncologue, neurologue, etc.), et ces médecins feront par la suite un compte-rendu au médecin traitant.

Il s'occupera de la mise en place du protocole de soin pour l'affection longue durée (ALD) du patient, et il pourra aussi s'occuper de prescrire les différents traitements (en rapport avec la pathologie, et aussi ceux pour soulager et traiter les effets secondaires associés).

Enfin, il fera partie des professionnels de santé les plus accessibles pour répondre aux questions et aux craintes du patient, il jouera un rôle d'écoute, d'aide et d'accompagnement auprès du patient (notamment dans l'accompagnement pour l'arrêt du tabac qui est primordial pour les patients atteints de CPPC). [133]

B) Neurologue

Le neurologue est le spécialiste des maladies du système nerveux quelles qu'elles soient.

Il jouera un rôle notamment dans la prise en charge du SMLE. Face à des signes cliniques suspects, le médecin traitant orientera le patient vers un neurologue. Ce dernier est chargé de poser le diagnostic du patient. Il fera alors un bilan clinique, en interrogeant le patient sur ses symptômes et ses antécédents. Il pourra ensuite ausculter le patient, prescrire et réaliser divers examens (prise de sang, électromyogramme).

A la suite du diagnostic, il s'occupera de mettre en place une prise en charge thérapeutique du patient, s'assurera de l'expliquer au patient et de répondre à ses questions, ainsi que de surveiller l'efficacité du traitement et les éventuels effets

secondaires. Si nécessaire, il pourra aussi orienter le patient vers un pneumologue ou un oncologue selon les cas.

Le neurologue joue également un rôle au cours du CPPC dans la prise en charge du patient qui aurait des métastases atteignant le cerveau. [134] [135]

C) Pneumologue

Le pneumologue est spécialisé dans les maladies en rapport avec l'arbre respiratoire, et notamment en cas de suspicion d'un CPPC.

C'est vers ce spécialiste que le médecin traitant orientera le patient face à des symptômes évocateurs comme des difficultés à respirer, une toux persistante, des expectorations sanguinolentes, etc. C'est lui qui sera chargé de poser le diagnostic. Pour cela, il commencera par ausculter le patient, et par le questionner spécifiquement sur ses symptômes et sur ses antécédents et habitudes de vie (notamment le tabac). Par la suite, il pourra prescrire les examens complémentaires que nous avons vus (bilan sanguin, radiographie, scanner, fibroscopie) pour pouvoir poser le diagnostic. Si le CPPC est confirmé, il pourra orienter le patient vers un oncologue avec qui le patient et le pneumologue discuteront du traitement à mettre en place.

Par la suite, des rendez-vous de suivi réguliers avec le pneumologue seront nécessaires pour contrôler l'évolution et l'efficacité des traitements, ainsi que pour refaire des radiographies des poumons et surveiller le retour éventuel du CPPC. [136]

D) Oncologue

L'oncologue est spécialisé dans le traitement des cancers. C'est lui qui décide de la meilleure prise en charge selon la situation du patient et des traitements à suivre. Pour prendre cette décision, il se consulte avec d'autres professionnels : le pneumologue, l'anatomopathologiste, le chirurgien thoracique, le radiothérapeute, les infirmières.

Par la suite, il expliquera au patient les options thérapeutiques avec les objectifs espérés ainsi que les risques et les effets secondaires possibles. Il s'occupera ensuite de l'administration des traitements si nécessaire, ainsi que de la surveillance du patient lors de leur administration et par la suite, lors des consultations de suivi, il discutera avec le patient de l'efficacité du traitement et des effets secondaires ressentis par le patient.

Il est présent également pour le patient pour répondre à ses questions et adapter le traitement si le patient en ressent le besoin.

Enfin, il pourra également coordonner la mise en place de soins de support pour le patient. Ce sont des soins dont le patient pourrait avoir besoin en parallèle de sa pathologie dans le but d'améliorer et de faciliter sa qualité de vie. Cela peut être des prescriptions de séance de psychothérapie, des traitements pour soulager les effets indésirables des traitements anticancéreux, ou bien même des prescriptions de dispositifs médicaux visant à aider le patient à vivre correctement à son domicile.

Et comme tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient, il se doit d'être présent et d'aider si besoin la famille et l'entourage du patient, pour les écouter et les accompagner éventuellement dans certaines démarches. [137]

E) Chirurgien thoracique

Le rôle du chirurgien thoracique est de pratiquer la résection de la tumeur dans les cas où c'est possible, mais il a également un rôle avant et après l'opération.

Avant l'opération, le chirurgien discute lors d'un entretien avec le patient des différentes options possibles, les intérêts et objectifs de l'opération, et également le déroulé de l'intervention avec les techniques utilisées, la durée (qui est généralement entre une et trois heures), les complications possibles et les suites de l'opération. Cette consultation sert également au patient à poser toutes les questions qu'il peut se poser afin d'être rassuré et de donner son avis concernant l'opération qu'il souhaite. Lors de cet entretien, il peut également être demandé au patient s'il consent à ce qu'un échantillon de la tumeur et de son sang soit prélevé pour des analyses éventuelles si besoin (anatomopathologiques, génétiques).

Après l'opération, le chirurgien discute avec le patient du déroulé réel de l'opération, de comment le patient gère sa douleur et ce qu'il va se passer par la suite. Il pourra alors prescrire des antidouleurs, des injections d'anticoagulants et des bas de contentions (pour éviter les phlébites post-opératoires), et également des séances de kinésithérapie pour réapprendre à respirer correctement. Il pourra également suivre l'adaptation du patient après l'opération durant toute la durée de l'hospitalisation (allant d'une à deux semaines selon l'intervention réalisée) et proposera si nécessaire un rendez-vous quelques temps après afin de discuter de l'évolution depuis la sortie de l'hôpital. [66]

F) Médecin anesthésiste

Si une intervention chirurgicale est envisagée, elle sera réalisée sous anesthésie générale. L'anesthésiste doit alors recenser toutes les informations qui lui seront nécessaires afin de déterminer quels produits seront administrés au patient ainsi que leur dosage.

Le patient aura donc un rendez-vous avec l'anesthésiste qui aura besoin de savoir l'âge du patient, sa taille, son poids, ses antécédents chirurgicaux et des éventuelles réactions à des produits lors de précédentes opérations, ses antécédents médicaux et notamment allergiques, ou si le patient a des problèmes respiratoires, cardiaques, ou de coagulation. Il est important durant cet entretien de signaler à l'anesthésiste tout antécédent médical, quel qu'il soit, et par conséquent lui signaler également tous les traitements passés et en cours. Et pour terminer, l'anesthésiste devra connaître également les habitudes de consommation d'alcool et de tabac. Le patient est à nouveau encouragé là aussi à poser toutes les questions qui lui viennent. [66]

G) Médecin anatomopathologiste

A la suite d'une biopsie et/ou d'une éventuelle l'intervention chirurgicale, des échantillons sont envoyés à l'anatomopathologiste pour être analysés. Pour ce faire, il examinera d'abord à l'œil nu, puis au microscope les tissus envoyés.

Pour une biopsie, l'objectif est de déterminer si les cellules des tissus sont cancéreuses ou non.

Lorsque ce sont des tissus envoyés à la suite d'une chirurgie, l'objectif est de vérifier que les tissus possèdent une marge de cellules saines tout autour, ou s'il y a des cellules cancéreuses qui se sont propagées dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques, et si oui, jusqu'à quel endroit.

Cet examen permet de confirmer ou non le stade d'avancée du cancer chez le patient lors du diagnostic initial, et de déterminer quels traitements et examens complémentaires peuvent être envisagés pour le patient. [66]

H) Oncologue Radiothérapeute

L'oncologue radiothérapeute est un médecin spécialisé dans le traitement des cancers par radiothérapie. Il travaille en équipe avec les manipulateurs radio, un physicien médical et le dosimétriste, et les coordonne afin d'adapter la radiothérapie au cancer de chaque patient.

C'est lui qui décide si le traitement par radiothérapie est indiqué pour le patient et qui s'assure de la bonne mise en place du traitement.

Il s'occupe donc d'expliquer au patient en quoi cela consiste, les effets indésirables possibles, les objectifs après le traitement et les suites envisagées. Le patient pourra alors lui poser toutes les questions auxquelles il pense et discuter du plan d'action qui lui semble le plus approprié et le plus supportable.

Pendant et après le traitement, il surveille le patient afin de s'assurer que le traitement est bien supporté, qu'il ne présente pas d'effets secondaires et lui prodigue des conseils pour les diminuer si nécessaire, que la radiothérapie fonctionne bien et qu'il n'y a pas de risque pour le patient. Pendant le traitement, un point est fait toutes les semaines entre le radiothérapeute et le patient. Après le traitement, un bilan régulier doit être fait, au minimum une fois par an pendant cinq ans, mais cela peut être plus rapproché selon l'état de santé du patient et le bilan de surveillance. [66] [96]

I) Infirmiers

Les infirmiers et infirmières sont présents pour le patient, aussi bien à l'hôpital qu'à domicile. Leurs rôles sont multiples :

- Les soins du patient : injection de perfusions ou de vaccins, réalisation de pansements, de prises de sang, de piluliers et administrations des médicaments au patient, etc. Ils peuvent également être amenés à réaliser la toilette des patients, bien que ce soit un des rôles qu'ils peuvent déléguer aux aides-soignants.
- Ecoute : ce sont les professionnels les plus proches des patients, mais aussi de leur famille, lorsqu'ils ont besoin d'exprimer leurs craintes, ou bien juste de parler à quelqu'un, notamment pour les personnes qui vivent seules chez elles ou bien lors de séjour à l'hôpital.
- Relai entre le patient et les autres professionnels de santé : lorsque c'est nécessaire, les infirmiers peuvent servir d'intermédiaire entre le patient et

les professionnels de santé. Par exemple, ils peuvent contacter le médecin lorsqu'il y a besoin de prescriptions de médicaments ou bien s'ils ont besoin d'un avis complémentaire pour des soins. Ils peuvent aussi contacter les pharmaciens pour délivrer le traitement aux patients, ou bien les kinésithérapeutes pour les patients qui ont besoins d'être mobilisés.

Ils ont diverses autres missions, dont la liste s'est agrandie récemment avec la possibilité de prescrire des vaccins, voire de renouveler des traitements chroniques pour les infirmiers en pratique avancée. Ils peuvent également être sollicités pour des missions de prévention, ou bien dans le cadre de programmes d'éducation thérapeutique des patients. [138]

J) Kinésithérapeute

Concernant le CPPC, le kinésithérapeute joue un rôle principalement dans la récupération des fonctions respiratoires, notamment après une chirurgie. En effet, puisqu'une partie du poumon a été altérée (à la suite d'une chirurgie ou bien à cause des traitements ou même à cause du cancer lui-même), le patient doit donc réapprendre à respirer correctement en s'adaptant à ses nouveaux poumons. Le kinésithérapeute est donc présent pour réaliser différents exercices avec le patient, afin de lui permettre de se passer progressivement des appareillages dont il peut être équipé.

Il joue également un rôle dans la gestion de la douleur en réalisant des massages qui permettent de soulager le patient.

Concernant le SMLE, il va pouvoir mobiliser le patient pour essayer de stimuler les muscles et lui donner des exercices à réaliser afin d'améliorer la motricité qui a été altérée.

De plus, il va pouvoir également prodiguer des conseils au patient afin de continuer à pratiquer du sport mais de manière adaptée à sa pathologie. [66]

K) Pharmacien

Bien évidemment le premier rôle du pharmacien est de délivrer les médicaments au patient ainsi que d'expliquer toutes les informations qui vont avec comme les modalités de prise, les effets indésirables possibles, les suivis nécessaires

et les conseils hygiéno-diététiques associés. Le pharmacien devra également s'assurer lors de la dispensation du médicament qu'il n'y a pas de contre-indication ou d'interactions médicamenteuses avec les différents traitements du patient. Il pourra également si nécessaire préparer les doses à administrer au patient.

Cependant, les missions du pharmacien ont évolué au fil du temps et il a désormais une réelle place au sein de la prise en charge pluridisciplinaire du patient.

En effet, le pharmacien est un acteur majeur dans les programmes de prévention et de promotion de la santé, notamment grâce à sa nouvelle mission de prescription et d'injection de certains vaccins, en particulier ceux contre le pneumocoque, la grippe et la Covid-19. Il peut également participer à des actions nationales comme « Mois sans tabac » afin d'expliquer les effets néfastes du tabac, les bienfaits à long terme lorsque la personne arrête de fumer, proposer différentes solutions pour accompagner le patient dans son sevrage (comme les traitements de substitution nicotinique) et orienter le patient qui en ressent le besoin vers des professionnels et des associations afin que le patient ne soit pas seul dans sa démarche.

Le pharmacien joue également un rôle d'écoute du patient. Il fait partie des professionnels de santé de proximité, il est facilement accessible pour le patient. Et c'est en écoutant le patient qu'il pourra lui proposer des solutions en concertation avec le médecin traitant. En effet, à cause de la maladie et des traitements associés, le patient peut ressentir de nombreux effets secondaires dont il n'ose pas forcément parler avec son médecin, pensant qu'il n'est de toute façon pas possible d'y remédier. Le pharmacien pourra alors lui montrer différentes solutions comme :

- Des larmes artificielles et des médicaments stimulant la production de salive pour contrer la diminution des sécrétions,
- Des laxatifs pour lutter contre la constipation,
- Des médicaments (type inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5) contre les dysfonctions érectiles,
- Des dispositifs médicaux pour aider le patient à adapter son domicile à sa pathologie, également appelés dispositifs de maintien à domicile : des aides à la marche (cannes, déambulateurs), des fauteuils roulants, des lits médicalisés avec leurs différents accessoires, des dispositifs d'aide à la toilette (chaise garde-robe, chaises et poignées de douche, etc.), des coupes-comprimés et des aides verseurs de gouttes pour les collyres (qui

- sont parfois difficiles à administrer, surtout lorsque le patient perd en force), des sondes et poches urinaires (pour lutter contre les difficultés de miction),
- Des conseils sur des crèmes et autres produits de parapharmacie pour lutter contre la sécheresse et les irritations causées par les traitements anticancéreux.

Le pharmacien est tenu au secret professionnel, mais si le patient l'accepte, le pharmacien peut en informer le médecin afin de discuter de la modification de la prise en charge et pour obtenir éventuellement des ordonnances. Il pourra également discuter avec le médecin de l'adaptation des formes galéniques lorsque c'est possible et si le patient en ressent le besoin (par exemple, si le patient rencontre des difficultés à avaler, les formes sirop sont à privilégier face aux comprimés à avaler).

Tout ceci démontre ainsi que le pharmacien a sa place dans la prise en charge du patient auprès de tous les autres professionnels de santé. [139]

Bien évidemment, il existe d'autres professionnels dont nous n'avons pas parlé mais que le patient sera peut-être amené à consulter : ophtalmologiste, psychologue, aides-soignants et aides à domicile, cardiologue, etc.

Conclusion

Le Syndrome Myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) est une maladie auto-immune rare et compliquée à diagnostiquer. La maladie et par conséquent ses symptômes sont dans la majeure partie des cas causés par un cancer sous-jacent : le carcinome pulmonaire à petites cellules (CPPC). Le traitement du SMLE repose avant tout sur l'éradication du cancer. Cependant, le CPPC est un cancer agressif et qui évolue souvent rapidement, rendant ainsi le traitement parfois compliqué.

Il existe néanmoins des solutions pour traiter dans un premier temps le cancer, puis dans un second temps le SMLE si le traitement du CPPC n'a pas suffi à faire disparaître les symptômes. De plus, nous avons pu voir que de nouvelles approches thérapeutiques sont en cours d'expérimentation pour traiter les patients atteints de SMLE.

La prise en charge de cette maladie fait intervenir de nombreux professionnels de santé qui doivent se coordonner au mieux dans l'intérêt du patient. Ainsi, nous avons pu voir que le pharmacien fait partie intégrante de cette prise en charge pluridisciplinaire. Outre la dispensation des médicaments, il joue un rôle primordial d'écoute pour le patient, mais aussi un rôle dans la prévention et la promotion de la santé auprès du patient et auprès de la population en général.

Médiagraphie :

- [1] V. G. Kesner, S. J. Oh, M. M. Dimachkie, et R. J. Barohn, « Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome », *Neurol Clin*, vol. 36, n° 2, p. 379-394, mai 2018, doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.008.
- [2] T. Ivanovski et F. Miralles, « Lambert-Eaton Myasthenic syndrome: early diagnosis is key », *Degener Neurol Neuromuscul Dis*, vol. 9, p. 27-37, mai 2019, doi: 10.2147/DNND.S192588.
- [3] T. B. Tarr, P. Wipf, et S. D. Meriney, « Synaptic pathophysiology and treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome », *Mol Neurobiol*, vol. 52, n° 1, p. 456-463, août 2015, doi: 10.1007/s12035-014-8887-2.
- [4] S. E. Briggs, P. Gozzard, et D. C. Talbot, « The association between Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small cell lung carcinoma », *Immunotargets Ther*, vol. 2, p. 31-37, mai 2013, doi: 10.2147/ITT.S31971.
- [5] J. Honnorat, « Pathologie dysimmunitaire de la jonction neuro-musculaire : le syndrome de Lambert-Eaton », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 198, n° 2, p. 243-255, févr. 2014, doi: 10.1016/S0001-4079(19)31340-8.
- [6] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Syndrome myasthénique de Lambert Eaton ». Consulté le: 21 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=43393
- [7] I. U.-A. R. RESERVED, « Orphanet: Search a disease ». Consulté le: 15 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=667
- [8] M. J. Titulaer *et al.*, « Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS) Tumor Association Prediction Score Accurately Predicts Small-Cell Lung Cancer in the LEMS », *JCO*, vol. 29, n° 7, p. 902-908, mars 2011, doi: 10.1200/JCO.2010.32.0440.
- [9] « Présentation du système nerveux autonome - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 7 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/troubles-du-syst%C3%A8me-nerveux-autonome/pr%C3%A9sentation-du-syst%C3%A8me-nerveux-autonome>
- [10] « Jonction neuromusculaire », Vulgaris-medical. Consulté le: 9 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/jonction-neuromusculaire/>
- [11] « Présentation du système nerveux - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 7 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/biologie-du-syst%C3%A8me-nerveux/pr%C3%A9sentation-du-syst%C3%A8me-nerveux>

- [12] « Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Physiologie des systèmes intégrés, les grands principes ». Consulté le: 29 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/module_Physiologie.html
- [13] « Système nerveux: anatomie, fonctions et maladies », Neuromedia. Consulté le: 7 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.neuromedia.ca/systeme-nerveux-anatomie-fonctions-et-maladies/>
- [14] « Les faits en bref: Présentation du système nerveux », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 7 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/les-faits-en-bref-troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/biologie-du-syst%C3%A8me-nerveux/pr%C3%A9sentation-du-syst%C3%A8me-nerveux>
- [15] M. Jmarchn, [edit]. 2014. Consulté le: 22 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nervous_system_diagram_unlabeled.svg
- [16] S. PERNET, « Physiologie: Relaxation, bien-être et récupération », Sabine PERNET | Sophrologue Béthune - La Bassée. Consulté le: 22 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.relaxationdynamique.fr/physiologie/>
- [17] « Fichier:Neurone français schéma.svg — Wikipédia ». Consulté le: 22 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neurone_fran%C3%A7ais_sch%C3%A9ma.svg
- [18] « The Peripheral Nervous System | Anatomy and Physiology I | Study Guides ». Consulté le: 22 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nursinghero.com/study-guides/ap1/the-peripheral-nervous-system/>
- [19] « Les neurones et leurs différents types et morphologies », Neuromedia. Consulté le: 10 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.neuromedia.ca/les-neurones-et-leur-morphologie/>
- [20] « Présentation du système nerveux périphérique - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 10 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/maladies-des-nerfs-ph%C3%A9riph%C3%A9riques-et-maladies-apparentes/pr%C3%A9sentation-du-syst%C3%A8me-nerveux-ph%C3%A9riph%C3%A9rique>
- [21] J. C. Futura, « Définition | Nerf | Futura Santé », Futura. Consulté le: 10 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-nerf-13864/>
- [22] P. Kamina, *Anatomie Clinique - Tome 5 : Système Nerveux*, Maloine, 2e édition. 2009.
- [23] « Les différents types de muscles », Institut de Myologie. Consulté le: 1 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.institut-myologie.org/enseignement/connaissances-sur-le-muscle/les-differents-types-de-muscles/>

- [24] « Le contrôle nerveux du muscle lisse - Labster ». Consulté le: 11 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://theory.labster.com/fr/sm_nervous_control/
- [25] « Animal tissues. Muscle. Atlas of Plant and Animal Histology. » Consulté le: 22 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://mmegias.webs.uvigo.es/02-english/guiada_a_muscular.php
- [26] « Le muscle lisse - Labster ». Consulté le: 11 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://theory.labster.com/fr/smooth_muscle/
- [27] « Muscle lisse », Vulgaris-medical. Consulté le: 1 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/muscle-lisse/>
- [28] « Organisation et structure des muscles lisses | RN' Bio ». Consulté le: 11 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://rnbio.upmc.fr/node/431>
- [29] « Smooth Muscle · Anatomy and Physiology ». Consulté le: 22 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://philschatz.com/anatomy-book/contents/m46478.html>
- [30] « Connaissances sur le muscle », Institut de Myologie. Consulté le: 3 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.institut-myologie.org/enseignement/connaissances-sur-le-muscle/>
- [31] « Synaptic Transmission | The A Level Biologist - Your Hub ». Consulté le: 22 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://thealevelbiologist.co.uk/synaptic-transmission/>
- [32] A. Jayarangaiah et P. Theetha Kariyanna, « Lambert Eaton Myasthenic Syndrome », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 21 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507891/>
- [33] « Neurotransmission - Troubles neurologiques », Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le: 12 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/neurotransmission/neurotransmission>
- [34] P. Rigoard *et al.*, « Organisation structurale, moléculaire, formation et maturation de la jonction neuromusculaire », *Neurochirurgie*, vol. 55, p. S34-S42, mars 2009, doi: 10.1016/j.neuchi.2008.03.012.
- [27] « Mécanismes de la contraction », Institut de Myologie. Consulté le: 10 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.institut-myologie.org/enseignement/connaissances-sur-le-muscle/mecanismes-de-la-contraction/>
- [36] N. Ouédraogo, F. A. Kaboré, et G. Mion, « Physiologie de la jonction neuromusculaire et mécanisme d'action des curares », *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, vol. 15, n° 6, p. 329-338, déc. 2011, doi: 10.1016/j.pratan.2011.10.013.
- [37] « Acétylcholine », Vulgaris-medical. Consulté le: 12 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/acetylcholine/>

- [38] A. Qarro *et al.*, « Anticholinergiques et hyperactivité vésicale », *Can Urol Assoc J*, vol. 8, n° 1-2, p. E36-E43, 2014, doi: 10.5489/cuaj.1450.
- [39] « Différence entre les récepteurs nicotiniques et muscariniques / Science », La différence entre des objets et des termes similaires. Consulté le: 12 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.differkinome.com/articles/science/difference-between-nicotinic-and-muscarinic-receptors.html>
- [40] « Cholinergique (récepteurs) », Vulgaris-medical. Consulté le: 12 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/cholinergique-recepteurs/>
- [41] D. Giglio et G. Tobin, « Muscarinic Receptor Subtypes in the Lower Urinary Tract », *Pharmacology*, vol. 83, n° 5, p. 259-269, 2009, doi: 10.1159/000209255.
- [42] « Acétylcholine - Effets », Pharmacorama. Consulté le: 28 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-cholinergique/acetylcholine-effets/>
- [43] « Frontiers | Voltage-Gated Ca²⁺-Channel α 1-Subunit de novo Missense Mutations: Gain or Loss of Function – Implications for Potential Therapies ». Consulté le: 22 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/synaptic-neuroscience/articles/10.3389/fnsyn.2021.634760/full>
- [44] « Inhibiteurs calciques (sauf comme antiarythmiques) ». Consulté le: 9 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-calciques-sauf-comme-antiarythmiques>
- [45] P. Lory, I. Bidaud, A. Mezghrani, et A. Monteil, « Les canalopathies calciques - Bilan et perspectives », *Med Sci (Paris)*, vol. 22, n° 12, Art. n° 12, déc. 2006, doi: 10.1051/medsci/200622121028.
- [46] N. Weiss et M. D. Waard, « Les canaux calciques dépendants du voltage au cœur de la douleur », *Med Sci (Paris)*, vol. 22, n° 4, p. 396-404, avr. 2006, doi: 10.1051/medsci/2006224396.
- [47] S. E. Briggs, P. Gozzard, et D. C. Talbot, « The association between Lambert–Eaton myasthenic syndrome and small cell lung carcinoma », *Immunotargets Ther*, vol. 2, p. 31-37, mai 2013, doi: 10.2147/ITT.S31971.
- [48] C. E. Bekircan-Kurt, E. Derle Çiftçi, A. T. Kurne, et B. Anlar, « Voltage gated calcium channel antibody-related neurological diseases », *World J Clin Cases*, vol. 3, n° 3, p. 293-300, mars 2015, doi: 10.12998/wjcc.v3.i3.293.
- [49] « 1977-46-novembre-p23-ingrand.pdf ». Consulté le: 13 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://new.societechimiquedefrance.fr/wp-content/uploads/2019/12/1977-46-novembre-p23-ingrand.pdf>
- [50] « 24405884144_fr.pdf ». Consulté le: 18 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.iaea.org/sites/default/files/24405884144_fr.pdf

- [51] B. Dwivedi, « Essai radio-immunologique (RIA) : principe, procédure, résultats, utilisations ». Consulté le: 18 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://microbenotes.com/radioimmunoassay-principle-uses-and-limitations/>
- [52] « Eurofins Biomnis ». Consulté le: 13 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/CALAC/#>
- [53] « F27_INSERTM-VGCC_2017.pdf ». Consulté le: 13 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ch-toulon.fr/fileadmin/documents/professionnels/savoir_faire/F27_INSERTM-VGCC_2017.pdf
- [54] par, « Qu'est-ce que le dosage radio-immunologique ? - Spiegato ». Consulté le: 13 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://spiegato.com/fr/quest-ce-que-le-dosage-radio-immunologique>
- [55] « Électromyographie (EMG) et étude des conductions nerveuses - Troubles neurologiques », Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le: 11 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/procedures-et-tests-neurologiques/electromyographie-emg-et-etude-des-conductions-nerveuses>
- [56] S. Bastide, « Introduction à l'électromyographie (EMG) et principes fondamentaux – Simon Bastide ». Consulté le: 11 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://simonbastide.com/fr/introduction-a-lelectromyographie-emg-et-principes-fondamentaux/>
- [57] C. Améline et B. Cyril, « L'électrosimulation ».
- [58] F.-C. Wang, « La stimulation nerveuse répétitive : un outil diagnostique », *Les cahiers de myologie*.
- [59] T. Z. tzabelis@med.uoa.gr Aeghinition Hospital 74, Vass Sofias Ave 11528Athens, Greece, Tel: +30210-7250410; E. -mail:, « Rémission complète du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton après un traitement réussi du cancer du poumon à petites cellules ». Consulté le: 18 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciforschenonline.org/journals/autoimmune-infectious/AIDOA-1-105.php>
- [60] « Tomographie par émission de positons (TEP ou PETscan) », VIDAL. Consulté le: 19 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/examens-tests-analyses-medicales/tomographie-emission-positons-petscan.html>
- [61] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, et P. Walter, *Biologie Moléculaire de la Cellule - 4e édition*, Médecine-Sciences Flammarion. 2004.
- [62] « Traitement du cancer du poumon à petites cellules », Elsan. Consulté le: 4 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/centre-cancerologie-dentellieres/nos-actualites/traitement-du-cancer-du-poumon-petites-cellules>
- [63] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Cancer du poumon à petites cellules ». Consulté le: 18 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=70573

- [64] « Cancer du poumon - symptômes, causes, traitements et prévention », VIDAL. Consulté le: 17 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-poumon.html>
- [65] « Comprendre le cancer du poumon ». Consulté le: 17 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-poumon/comprendre-cancer-poumon>
- [66] « Les poumons - Cancer du poumon ». Consulté le: 17 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-poumons>
- [67] L. A. Byers et C. M. Rudin, « Small Cell Lung Cancer: Where Do We Go From Here? », *Cancer*, vol. 121, n° 5, p. 664-672, mars 2015, doi: 10.1002/cncr.29098.
- [68] « Les symptômes et le diagnostic du cancer du poumon ». Consulté le: 17 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-poumon/symptomes-diagnostic>
- [69] « Trachée », *Wikipédia*. 31 juillet 2024. Consulté le: 3 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Trach%C3%A9e&oldid=217252963>
- [70] P. Kamina, *Anatomie Clinique - Thorax et Abdomen - Tome 3*, Maloine-3e édition. 2009.
- [71] « 1.4. les systèmes du corps ». Consulté le: 9 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.alessandroconti.ch/coursbio/Biologiehumaine/fr/html/unit_LesSys.html
- [72] « Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Parcours du sang dans l'appareil cardiovasculaire ». Consulté le: 9 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain1c_3.html
- [73] C. Coraux, R. Hajj, P. Lesimple, et E. Puchelle, « Réparation et régénération de l'épithélium respiratoire », *Med Sci (Paris)*, vol. 21, n° 12, Art. n° 12, déc. 2005, doi: 10.1051/medsci/200521121063.
- [74] « Cellule basale : définition et explications », AquaPortail. Consulté le: 16 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/12705/cellule-basale>
- [75] « Cellule caliciforme : définition et explications », AquaPortail. Consulté le: 16 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/4803/cellule-caliciforme>
- [76] « Le système respiratoire et son anatomie », Alloprof. Consulté le: 16 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.alloprof.qc.ca/fr/eleves/bv/sciences/le-systeme-respiratoire-et-son-anatomie-s1264>
- [77] W. Rokicki, M. Rokicki, J. Wojtacha, et A. Dželjili, « The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases », *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, vol. 13, n° 1, p. 26-30, mars 2016, doi: 10.5114/kitp.2016.58961.

- [78] OllieWood, « Découvrez le système APUD : clés de la régulation hormonale », OLLIEWOOD. Consulté le: 2 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://olliewood.fr/systeme-apud-caracteristiques-structure-fonctions/>
- [79] C. C. S. / S. canadienne du cancer, « Le système neuroendocrinien », Société canadienne du cancer. Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/neuroendocrine-tumours/what-are-neuroendocrine-tumours/the-neuroendocrine-system>
- [80] D. B. P.- ARCAGY-GINECO, « Pourquoi appelle-t-on un cancer du poumon à petites cellules ? InfoCancer », Infocancer. Consulté le: 2 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-respiratoire-orl/cancers-poumon/formes-de-la-maladie/le-cancer-a-petites-cellules.html/>
- [81] « Que sont les cellules neuroendocrines ? - Spiegato ». Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://spiegato.com/fr/que-sont-les-cellules-neuroendocrines>
- [82] B. C. Mindt, J. H. Fritz, et C. U. Duerr, « Group 2 Innate Lymphoid Cells in Pulmonary Immunity and Tissue Homeostasis », *Front. Immunol.*, vol. 9, avr. 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.00840.
- [83] K. Abdelhamid *et al.*, « Cancer du poumon à petites cellules : prise en charge et nouveautés », *Revue Médicale Suisse*, vol. 16, n° 695, p. 1079-1085, 2020, doi: 10.53738/REVMED.2020.16.695.1079.
- [84] C. Raynard, « Rôle du calcium et de son homéostasie dans la sénescence cellulaire et ses effets paracrine: implication de la protéine tamponnant le calcium, CALB1 ».
- [85] C. Dubois, F. V. Abeeel, et N. Prevarskaya, « Un nouvel interrupteur oncogénique dans la progression du cancer de la prostate - L'« exceptionnel » ORAI3 », *Med Sci (Paris)*, vol. 31, n° 3, Art. n° 3, mars 2015, doi: 10.1051/medsci/20153103006.
- [86] B. Gianni *et al.*, « Supplementary Management with Pycnogenol®-Centellicum® may Slow Down the Progression of Pulmonary Fibrosis and Improve Post-COVID-19 Lung Healing », *BJSTR*, vol. 28, n° 1, p. 21275-21280, juin 2020, doi: 10.26717/BJSTR.2020.28.004598.
- [87] « Imagerie thoracique - Troubles pulmonaires et des voies aériennes », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 21 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-aeriennes/symptomes-et-diagnostic-des-maladies-pulmonaires/imagerie-thoracique>
- [88] « Radiographie thoracique | Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa ». Consulté le: 21 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ottawaheart.ca/fr/examen-intervention/radiographie-thoracique>
- [89] « Tumeur du poumon », *Wikipédia*. 22 février 2024. Consulté le: 21 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tumeur_du_poumon&oldid=212705883

- [90] M. L. MD, « NEXUS Chest CT Decision Instruments in Blunt Trauma », ALiEM. Consulté le: 21 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aliem.com/nexus-chest-ct-decision-instruments-in-blunt-trauma/>
- [91] « Adenocarcinoma of the lung CT - wikidoc ». Consulté le: 21 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.wikidoc.org/index.php/Adenocarcinoma_of_the_lung_CT
- [92] « Tomodensitométrie (TDM) - Sujets particuliers », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 21 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/sujets-particuliers/examens-d'imagerie-courants/tomodensitométrie-tdm>
- [93] « Tumeur neuroendocrine à petites cellules | Deuxième Avis ». Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.deuxiemeavis.fr/pathologie/cancer-du-poumon-tumeur-neuroendocrine-a-petites-cellules>
- [94] N. de la Ghesquière, « Scanner vs IRM : quelle différence et quel examen choisir ? », Résolution Santé. Consulté le: 21 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.resolutionsante.com/16285/scanner-vs-irm-quelle-difference-et-quel-examen-choisir/>
- [95] « Comment se déroule une IRM ? » Consulté le: 21 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/examen/imagerie-medicale/deroulement-irm>
- [96] « Mode d'action - Radiothérapie ». Consulté le: 25 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Mode-d-action>
- [97] « DNA Replication in Prokaryotes | OpenStax Biology 2e ». Consulté le: 4 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://courses.lumenlearning.com/suny-osbiology2e/chapter/dna-replication-in-prokaryotes/>
- [98] E. Universalis, « ACIDES NUCLÉIQUES », Encyclopædia Universalis. Consulté le: 4 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/acides-nucleiques/>
- [99] la rédaction, « Définition | ADN - Acide DésoxyriboNucléique | Futura Santé », Futura. Consulté le: 4 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-adn-87/>
- [100] « The Nucleus and DNA Replication | Anatomy and Physiology I | Study Guides ». Consulté le: 4 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nursinghero.com/study-guides/cuny-csi-ap-1/the-nucleus-and-dna-replication>
- [101] D. Vital Durant et C. Le Jeunne, *Dorosz - Guide pratique des médicaments 2023*, Maloine, 42e édition. 2023.
- [102] V. Arcani et C. Reyrier, *Médicaments*, Med-Line.
- [103] V. Bianchi et S. El Anbassi, *Prépa Pharma - Médicaments - 2e édition*, Deboeck.

- [104] « Carboplatine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/carboplatine-810.html>
- [105] « Cisplatine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cisplatine-989.html>
- [106] D. B. P.- ARCAGY-GINECO, « Chimiothérapie avec des sels de platine », Infocancer. Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-alkylants-et-les-sels-de-platine/les-sels-de-platine.html/>
- [107] « étoposide : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/etoposide-1433.html>
- [108] D. B. P.- ARCAGY-GINECO, « Les inhibiteurs des topoisomérases II - anthracyclines », Infocancer. Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-modificateurs-de-l-adn/les-inhibiteurs-des-topoisomereses-ii.html/>
- [109] « COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE (MHC ou CMH) ET T-CELL RECEPTORS (TCR) - ROLE DANS LES REPONSES IMMUNES ». Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://microbiologybook.org/French-immuno/immchapter10.htm>
- [110] « Système de l'Human Leukocyte Antigen (HLA) - Immunologie; troubles allergiques », Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/biologie-du-système-immunitaire/système-de-l-human-leukocyte-antigen-hla>
- [111] « Fonctionnement du système immunitaire - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS ». Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>
- [112] CEA, « Le système immunitaire », CEA/Découvrir & Comprendre. Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.cea.fr/comprendre/Pages/sante-sciences-du-vivant/essentiel-sur-systeme-immunitaire.aspx>
- [113] « Présentation du système immunitaire - Troubles immunitaires », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/biologie-du-système-immunitaire/présentation-du-système-immunitaire>
- [114] Y. Han, D. Liu, et L. Li, « PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer », *Am J Cancer Res*, vol. 10, n° 3, p. 727-742, mars 2020.

- [115] « Atézolizumab : substance active à effet thérapeutique - VIDAL ». Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/atezolizumab-25032.html>
- [116] « Durvalumab : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/durvalumab-25524.html>
- [117] « DÉPORALISATION ET ACTIVATION | Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne ». Consulté le: 22 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://palli-science.com/deporalisation-et-activation>
- [118] S. Dilly, S. Poncin, C. Lamy, J.-F. Liégeois, et V. Seutin, « Physiologie, pharmacologie et modélisation de canaux potassiques: Zoom sur les canaux SK », *Med Sci (Paris)*, vol. 28, n° 4, p. 395-402, avr. 2012, doi: 10.1051/medsci/2012284017.
- [119] « Amifampridine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 22 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/amifampridine-23334.html>
- [120] « MESTINON », VIDAL. Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/mestinon-6061.html>
- [121] « Pyridostigmine bromure : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pyridostigmine-bromure-4148.html>
- [122] « *Corticoides : Les points essentiels ». Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>
- [123] Y. Jacques et E. Mortier, « Le renouveau de l'interleukine 2 - Modèle revisité et nouvelles applications thérapeutiques », *Med Sci (Paris)*, vol. 32, n° 6-7, Art. n° 6-7, juin 2016, doi: 10.1051/medsci/20163206025.
- [124] « Prednisolone : substance active à effet thérapeutique - VIDAL ». Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/prednisolone-2908.html>
- [125] « Prednisone : substance active à effet thérapeutique - VIDAL ». Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/prednisone-2913.html>
- [126] « *Immunosuppresseurs : Les points essentiels ». Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels>
- [127] « Immunosuppresseurs antimétabolite/antifolate ». Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-antimetabolite-antifolate>
- [128] « Azathioprine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/azathioprine-469.html>

- [129] « Rituximab : substance active à effet thérapeutique - VIDAL ». Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rituximab-18205.html>
- [130] « Recommandations Immunoglobulines humaines polyvalentes (traitement par) », VIDAL. Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/immunoglobulines-humaines-polyvalentes-traitement-par-4041.html>
- [131] « Aphérèse thérapeutique - Hématologie et oncologie », Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.msdmanuals.com/fr/professional/hématologie-et-oncologie/médecine-transfusionnelle/aphérèse-thérapeutique](https://www.msdmanuals.com/fr/professional/hematologie-et-oncologie/médecine-transfusionnelle/aphérèse-thérapeutique)
- [132] « Echanges plasmatiques - Symptômes, Causes et traitements », Vulgaris-medical. Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/echanges-plasmatiques>
- [133] « Le rôle du médecin traitant et le parcours de soins coordonnés ». Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/remboursements/etre-bien-rembourse/medecin-traitant-parcours-soins-coordonnes>
- [134] « Neurologie », Fédération Française de Neurologie. Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ffn-neurologie.fr/neurologie/>
- [135] « Neurologie », Elsan. Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/patients/neurologie>
- [136] « Pneumologie », Elsan. Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/patients/pneumologie>
- [137] « Oncologie médicale | Centre de Cancérologie Les Dentellières Elsan », Elsan. Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/centre-cancerologie-dentellieres/oncologie-medicale>
- [138] « Titre Ier : Profession d’infirmier ou d’infirmière (Articles R4311-1 à R4312-92) - Légifrance ». Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006161001/2023-10-23/
- [139] « Les missions du pharmacien d’officine ». Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/medicaments/missions-pharmacien>

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Résumé

Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton est une maladie auto-immune rare causée par la sécrétion auto-anticorps dirigés contre les canaux calciques potentiel-dépendants présents au niveau des cellules présynaptiques de la jonction neuro-musculaire. Le calcium ne peut alors pas rentrer dans la cellule et libérer l'acétylcholine enfermée dans les vésicules présynaptiques, et par conséquent il est impossible de transmettre aux muscles le signal pour qu'ils se contractent.

Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton est caractérisé par une triade clinique : une faiblesse musculaire proximale, un dysfonctionnement du système nerveux autonome et une aréflexie.

Ce syndrome peut être idiopathique, mais dans la majorité des cas, ce syndrome est paranéoplasique, et la cause sous-jacente est un carcinome pulmonaire à petites cellules, un cancer rare mais redouté car ce type de cancer prolifère rapidement. Le système immunitaire essaye alors de combattre la tumeur en sécrétant des anticorps anti-canaux calciques potentiel-dépendants des cellules cancéreuses. Cependant, ces canaux n'étant pas spécifiques, les anticorps ne différencient pas ceux des cellules cancéreuses, et ceux des cellules non cancéreuses.

Le traitement de première ligne réside dans l'élimination du cancer, permettant ainsi de réduire voire de faire totalement disparaître les symptômes du SMLE. Cependant, cela ne suffit pas toujours, notamment lorsque ce sont des cas idiopathiques. Les traitements reposent alors principalement sur la stimulation d'entrée de calcium dans la cellule présynaptique grâce à l'Amifampridine, qui peut être associé à des inhibiteurs de la cholinestérase comme la Pyridostigmine.

Mots clés : syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, carcinome pulmonaire à petites cellules, maladie auto-immune, canaux calciques potentiel dépendant, acétylcholine, jonction neuro-musculaire.