

# « Tout est bon dans le cochon »

*Jean Anthelme Brillat-Savarin, né le 1er avril 1755 à Belley et mort le 2 février 1826 à Paris, est un gastronome et un auteur culinaire français.*

Kévin Bigaut, interne de neurologie, Strasbourg

JNLF 2017, Toulouse



# Cas clinique

- M. S, 67 ans, sans antécédent
- Prépare son propre jambon fumé
- Anamnèse :
  - Ophtalmoplégie complète avec mydriase aréactive bilatérale
  - Episode de gastro-entérite aiguë suite à l'ingestion de jambon fumé artisanal 10 jours auparavant
  - Hospitalisation en médecine adulte

# Cas clinique

- Clinique :
  - Déficit de l'adduction et de l'abduction des yeux, de l'élévation et de l'abaissement des yeux
  - Mydriase bilatérale aréactive.
  - Pas d'ataxie
  - Réflexes ostéotendineux présents et symétriques
  - Pas de déficit moteur ou sensitif aux 4 membres
  - Pas de trouble de la déglutition ou respiratoire
  - Pas de baisse d'acuité visuelle
  - Pas de signe dysautonomique

# Cas clinique

- Examens complémentaires
  - LCR : protéinorachie normale, glycorachie normale, 1 leucocyte/mm<sup>3</sup>, absence de DOC
  - Sérologies Lyme syphilis, VIH, VHB et VHC négatives et PCR HSV et VZV négatives
  - IRM cérébrale sans injection et scanner thoraco-abdomino-pelvien normaux.

# Cas clinique

- Prise en charge
  - IgIV dans l'hypothèse d'une origine inflammatoire
- Evolution
  - Diplégie faciale à une semaine des IgIV soit 2 semaines après le des symptômes
  - Transfert en neurologie

# Cas clinique

- Deux diagnostics évoqués
  - Botulisme vu la mydriase bilatérale, le caractère descendant de la symptomatologie, l'absence de réponse aux IgIV mais pas de dysautonomie
  - Syndrome de Miller-Fisher vu l'ophtalmoplégie mais ROT préservés et pas d'ataxie

# Cas clinique

- Examens complémentaires
  - Electromyogramme : pas d'anomalie des vitesses de conduction, réflexe H présent et pas d'incrément aux stimulations répétitives à 50Hz du nerf facial
  - BGSA : absence de granulome ou d'infiltrat inflammatoire
  - Test d'activité létale chez la souris négatif
  - Dosage de la toxine botulinique dans le sang et les selles négatif
  - Coprocultures : infection à *Campylobacter jejunii*
  - Anticorps anti-gangliosides étaient positifs pour GQ1b, GD1b, GD2, GT1a (IgM) et GT1a, GQ1b (IgG)
  - L'IRM cérébral avec Gadolinium : rehaussement bilatéral des nerfs crâniens II, III, VI et VII.

# Cas clinique

- Diagnostic retenu
  - Polyradiculonévrite aiguë type syndrome de Miller Fisher
- Evolution
  - Favorable après la poursuite des IgIV avec récupération complète en 4 mois



# Syndrome de Miller Fisher et Botulisme

Une présentation clinique variable

# Botulisme



- Décrit par Justinus Kerner en 1817-1822
- Secondaire à l'ingestion de la neurotoxine de *Clostridium botulinum* (jambon, conserves) (*Humeau et al, 2000*)
- Clinique (*Popoff et al, 2009*)
  - Atteinte oculomotrice bilatérale avec mydriase
  - Puis paralysie flasque descendante touchant d'abord la face puis les membres
  - Dysautonomie
  - Evolution vers une insuffisance respiratoire et le décès
- Formes oculaires pures décrites (*Simock et al, 1994*)

# Botulisme

- Physiopathologie : blocage présynaptique de la jonction neuromusculaire (*Popoff et Poulain, 2010*)
  - Liaison de la neurotoxine aux gangliosides (GT1b, GD1b, GQ1b et GD1a) des terminaisons nerveuses motrices.
  - Internalisation des neurotoxines puis translocation dans le cytoplasme
  - Dégradation des protéines SNARE bloquant l'exocytose et la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique

# Botulisme

- Diagnostic :
  - Test d'activité létale chez la souris
  - Dosage de la toxine botulinique dans le sang et les selles
- Traitement : injection d'anatoxine avec risque anaphylactique important
- Vaccination (profession exposée, militaire)

# Syndrome de Miller Fisher ou syndrome des Ac anti-GQ1b

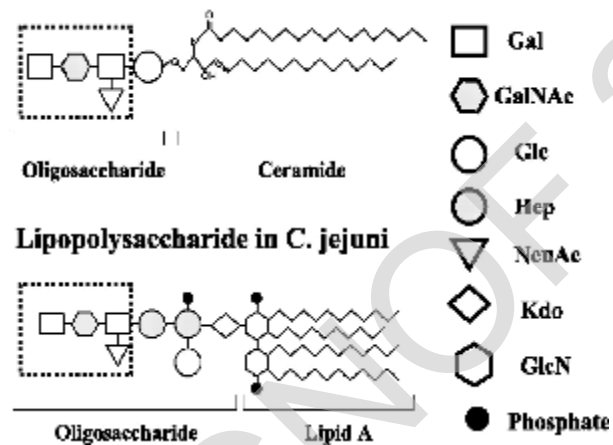
- Syndrome de Miller Fisher : polyradiculonévrite aiguë décrite par Fisher en 1956
- Syndrome des Ac anti-GQ1b : SMF > ... > BBE
- Triade clinique caractéristique : (Fisher, 1956)
  - Ophthalmoplégie externe
  - Ataxie
  - Abolition des réflexes ostéo-tendineux
- Formes partielles :
  - Ophthalmoparésie aiguë sans ataxie ( $\pm$  ROT) (Yuki et al, 2001)
  - Ataxie aiguë sans ophthalmoplégie (Mori et al, 1999)
  - Ophthalmoplégie interne isolée (Yuki et al, 1998)
- Autres symptômes : (Mori et al, 2012)
  - Mydriase dans 38% des cas
  - Paralysie faciale dans 36% des cas



# Syndrome de Miller Fisher ou syndrome des Ac anti-GQ1b

- Physiopathologie : encore discutée (*Shahrizaila et Yuki, 2013*)
  - Infection à *Campylobacter jejuni* ou *Haemophilus influenzae* souvent retrouvée 1 à 2 semaines avant les débuts de la symptomatologie
  - formation d'auto-anticorps par mimétisme moléculaire (*Yuki et al, 1994*)

GM1 ganglioside in nerve cell membrane



# Syndrome de Miller Fisher ou syndrome des Ac anti-GQ1b

- Physiopathologie : *(Shahrizaila et Yuki, 2013)*
  - Liaison aux gangliosides situés au niveau paranodal et des terminaisons nerveuses *(Willison et Plomp, 2008)*
  - activation de la cascade du complément puis formation du complexe d'attaque membranaire *(Halstead et al, 2004)*
  - Bloc de conduction au niveau paranodal et une dysfonction présynaptique au niveau de la jonction neuromusculaire

# Syndrome de Miller Fisher et botulisme

- Mimétisme clinique
  - Ophthalmoparésie aiguë sans ataxie ( $\pm$  ROT)
  - Forme oculaire pure de botulisme
- Diplégie faciale retardée : évolution descendante
- Physiopathologie discutée :
  - Evolution naturelle du SMF liée à une constitution différente en gangliosides dans la VIIe paire de nerf crânien (forte en GD1a, GD1b et GT1b et plus faible en GQ1b) (*Tan et al, 2015*)
  - Meilleure intégrité de la barrière hémato-nerveuse au niveau du nerf facial (*Liu et al, 2009*)
  - Bloc de conduction proximal initialement asymptomatique (*Arányi et al, 2006*)
  - Aggravation secondaire à l'immunothérapie (*Chida et al, 1998*)



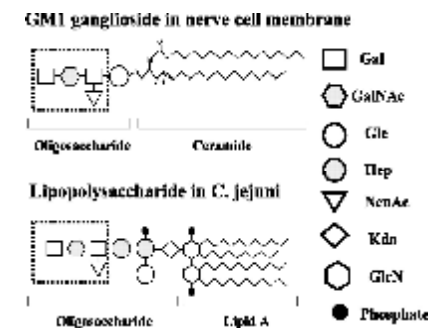
# Syndrome de Miller Fisher et botulisme

- Mimétisme moléculaire :

- Les anticorps anti-GBQ1b sont présents dans 77% des cas avec une bonne spécificité et le titre d'anticorps est corrélé à la sévérité clinique (*Mori 2012, Chiba 1992, Willison 1993*)
- Liaison de la toxine botulinique aux gangliosides GQ1b et GT1 (*Chiba et al, 1997*)
- Gangliosides GQ1b exprimés au niveau des nerfs crâniens II, III, IV, VI et GT1b sur tous les nerfs crâniens perturbant la même population de neurones (*Kitamura et al, 1980 ; Wekerley et Yuki, 2015*)

- Facteurs confondants :

- Risque de faux positif du test d'activité létale chez la souris par injection d'anticorps anti-gangliosides (*Zeylikman et al, 2015*)
- Protéïnorachie normale dans 45% des cas de SMF, 75% la première semaine (*Mori 2012, Nishimoto 2004*)



# Conclusion

- La présentation clinique du syndrome de Miller Fisher peut être très variable
- Le botulisme peut être un diagnostic différentiel notamment aux phases précoces
- La connaissance des formes atypiques de SMF et de botulisme permet d'éviter certains pièges diagnostiques et une prise en charge spécifique rapide