MYASTHENIE

DrBenabadji /Cour 7

**DEFINITION**

*Maladie auto-immune de la jonction neuro-musculaire caractérisée par la survenue de déficits moteurs provoqués et majorés par l'effort.*

**INTERET**

La myasthénie est une maladie rare.

Elle ne doit cependant pas être négligée car la survenue imprévisible d'épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë met en jeu le pronostic vital.

**PHYSIOPATHOLOGIE**

La myasthénie détermine une**réduction des récepteurs à l'**[**acétylcholine**](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/acetylcholine.shtml')) au niveau de la jonction neuro-musculaire par**synthèse auto-immune d'anticorps anti-récepteur**. Des anticorps anti-muscle strié sont présents chez 1/3 des patients.

*90% des myasthénies généralisées possèdent les anticorps anti-récepteur à l'*[*acétylcholine*](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/acetylcholine.shtml')):

- du point de vue collectif, il n'y a pas de corrélation entre le taux d'anticorps et la symptomatologie clinique et les patients séronégatifs sont comme les autres spectaculairement améliorés par les échanges plasmatiques.

- par contre du point de vue individuel, la corrélation est indéniable permettant le suivi de la maladie.

Une [**hyperplasie thymique**](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/hyperplasiethymique.shtml'))**ou un**[**thymome**](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/thymome.shtml'))**existe chez 80%**des patients myasthéniques, témoignant du rôle de cet organe dans la génèse de la maladie. La myasthénie peut être *associée à d'autres maladies auto-immunes*.

La myasthénie touche **5/100 000personnes**. 2 pics de fréquence sont rapportés: **entre 15 et 20ans** où l'on note une prédominance féminine de 5/1, et **après 50 ans** où la répartition entre les sexes est équivalente. Il y a association dans le 1°cas au groupe *HLA A1B8 et/ou DRW3*, et dans le 2° au groupe *HLA A3B7 et/ou DRW2*. La maladie peut toutefois survenir à tout âge, parfois même chez le nouveau-né.

**CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE**

**1) Clinique**

a) Signes fonctionnels

Le début peut coïncider avec un traumatisme, une infection, une intervention chirurgicale, un effort inhabituel ou encore un épisode de la vie génitale de la femme (puberté, grossesse, ménopause).

**Il faut penser à la myasthénie devant les symptômes suivants**:  
  
- une [*diplopie*](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/diplopie.shtml'))*ou une [ophtalmoplégie](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/ophtalmoplegie.shtml'))* ± complète sans anomalie pupillaire, un [*ptosis*](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/ptosis.shtml')) uni- ou bilatéral, alors en règle asymétrique.

- une *diplégie faciale* bilatérale et asymétrique (réduction de la mimique, effacement des rides, diminution de l'[occlusion](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/occlusion.shtml')) des paupières avec faiblesse orbiculaire, incapacité de siffler).

- une [*dysphonie*](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/dysphonie.shtml')) avec voix nasonnée.

- un *trouble de la déglutition* (reflux liquides par le nez, fausses routes).

- une *difficulté à la mastication*, une chute de la mâchoire.

+ ajoutons cette circonstance particulière qu'est l'impossibilité de sevrer un patient de son respirateur en post-opératoire.  
  
**Ces signes sont d'autant plus évocateurs qu'existent les caractéristiques suivantes**:  
  
- ils *apparaissent ou s'aggravent avec la fatigue, disparaissent ou s'atténuent avec le repos*.  
- *variabilité dans une même journée* en intensité et en siège.  
- *plus marqués le soir*.  
+ Certains troubles sont permanents par paralysie incomplète sans systématisation neurologique.  
+ La fatigue d'un groupe musculaire fait parfois apparaître un déficit à distance (ex: le port d'une valise lourde entraîne une [diplopie](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/diplopie.shtml'))).

b) Signes physiques

L'examen cherche à **reproduire ces déficits moteurs** en faisant travailler les groupes musculaires à la *répétition d'un exercice* et au*maintien de l'attitude*.

Il ne fait que constater les déficits et ne retrouve **aucune anomalie par ailleurs**. L'[*amyotrophie*](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/amyotrophie.shtml')) est le fait des formes évoluant depuis de nombreuses années. Les troubles sensitifs (*[paresthésies](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/paresthesie.shtml')),[hypoesthésie](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/hypoesthesie.shtml')) faciale et agueusie*) sont tout à fait exceptionnels.

* Anciennes, souvent accompagnées d’une amyotrophie.

- une *faiblesse des muscles de la nuque* avec tête tombante.

- une *paralysie des membres à prédominance [rhizomélique](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/rhizomelique.shtml'))* sans abolition des réflexes ostéo-tendineux, tardive sauf dans 10% des cas. Elle est manifeste aux membres inférieurs à la montée des escaliers et lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout. Aux membres supérieurs elle entrave les gestes de la vie quotidienne.

**DIAGNOSTIC POSITIF**

* L’examen cherche à reproduire ces déficits moteurs en travailler les groupes musculaires à la répétition d’un exercice maintien de l’attitude.
* Il ne fait que constater les déficits et ne retrouve aucune par ailleurs. L’amyotrophie est le fait des formes évoluant nombreuses année.les troubles sensitif

**Examens complémentaires :**

**1-Test à la prostigmine** Le diagnostic clinique est simple. La confirmation clinique vient de la pratique d'un **test pharmacologique** qui peut être effectué au cabinet: *0,5mg intra-veineux de néostigmine (Prostigmine) ou 1mg intra-musculaire + atropine.*

***La***[***rémission***](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/remission.shtml'))***± complète et transitoire de la symptomatologie dans 90% des cas affirme le diagnostic.***

|  |
| --- |
| Publicité |

**2) Recherche lors d'un**[**EMG**](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/emg.shtml'))**de stimulation d'un bloc neuro-musculaire**

***Il est positif si la stimulation supra-maximale à 3 ou 5cycles/s d'un nerf moteur entraîne une diminution de la réponse motrice d'au moins 10% avant le 5°potentiel, après une brève facilitation.***L'injection d'[anticholinestérasique](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/anticholinesterasiques.shtml')) fait disparaître le bloc mais peut être sans effet sur les symptômes oculaires.

**3) Dosage des anticorps antirécepteurs et des anticorps anti-muscle strié**

***Le dosage des anticorps anti-récepteur de l'***[***acétylcholine***](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/acetylcholine.shtml'))***est positif dans 90% des formes généralisées et dans la moitié des formes oculaires pures.  
Les anticorps anti-muscle strié sont positifs dans presque tous les cas comportant un***[***thymome***](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/thymome.shtml'))***. زيادة***

**4) La recherche d'un thymome, tumeur du**[**médiastin**](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/mediastin.shtml'))**antérieur TDM/IRM**

Elle doit être systématique par scanner thoracique: la fréquence du **thymome** est de *15%*. Histologiquement, il s'agit d'un *[lympho-épithéliome](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/lymphoepitheliome.shtml'))*. Il est *rare avant 20 ans, plus fréquent après 40 ans.*Ce peut être dans 1/3 des cas, une tumeur maligne à développement local mais source de récidive tardive. زيادة

**DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Du point de vue clinique, la myasthénie doit être distinguée d'une *simple fatigue musculaire*, d'une *paralysie des nerfs crâniens* et des *myopathies à forme oculaire* prédominante.

L'*hyperthyroïdie*, la *maladie d'Addison* et l'*hypercorticisme* peuvent mimer la fatigabilité de la myasthénie.

L'**intoxication**[**botulinique**](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/botulinique.shtml')) réalise un bloc neuro-musculaire où les troubles paralytiques surviennent 12 à 48h après l'ingestion de conserves avariées. Les *troubles digestifs* précèdent la symptomatologie. La [*mydriase*](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/mydriase.shtml'))*paralytique*, la *sécheresse de la bouche* et les *troubles sphinctériens* la différencient de la myasthénie.

Le **syndrome myasthénique d'Eaton et Lambert** est un *syndrome paranéoplasique accompagnant un cancer bronchique*. Le *déficit des membres inférieurs est souvent associé au déficit des membres supérieurs mais respecte constamment la face*. Les *réflexes ostéo-tendineux sont abolis*. L'[EMG](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/emg.shtml')) fait le diagnostic différentiel.

* Positif dans 90% des formes généralisées et dans les formes oculaires pures.
* Les anticorps anti-muscle striés sont positifs dans tous les cas comportant un thymome.
* la recherche d’un thymome, tumeur du médiastin
* Elle doit être systématique par scanner thoracique : la fréquence du thymome est de 15%
* Histologiquement, il s’agit d’un lymphoépithéliome.Il est rare avant 20ans, plus fréquent après 4 local mais source de récidive tardive.
* 1/3 seulement des thymomes entrainent une myasthénie souvent d’une myasthénie tardive et sévère.
* L’ hyperplasie thymique est le plus souvent microscopique constatée sur la pièce d’anaphathologie avec des follicules à centre claire.
* La scintigraphie à la sélénométhionine le détecte.

**PRONOSTIC**

Le pronostic est difficile à prédire mais il faut noter le **rôle constamment aggravant d'un**[**thymome**](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/thymome.shtml')). D'un autre côté, c'est la survenue de crises respiratoires qui fait le pronostic de l'affection.

La **classification d'Osserman** catégorisent les myasthénies en 4 stades:

\* Le ***stade I*** correspond aux myasthénies *localisées surtout oculaires*

\* Le ***stade IIa***aux myasthénies *généralisées sans trouble de la déglutition*

\* Au ***stade IIb***, les troubles de la déglutition existent, mais  *fausses routes*

\* Au ***stade III***, la myasthénie est *généralisée, d'évolution rapide* avec [dysphagie](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/dysphagie.shtml')), fausses routes et troubles respiratoires nécessitant la réanimation

\* Le ***stade IV***est le stade des *myasthénies généralisées graves mais anciennes*, souvent accompagnées d'une [amyotrophie](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/amyotrophie.shtml')).

|  |
| --- |
| Publicité |

**TRAITEMENT**

**1) Buts**

Eviter ou supprimer les manifestations déficitaires motrices de la myasthénie.

**2) Moyens**

Les [anticholinestérasiques](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/anticholinesterasiques.shtml'))  
La [thymectomie](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/thymectomie.shtml'))  
La corticothérapie, les immunosuppresseurs  
Les échanges plasmatiques et les gamma-globulines

**3) Indications**

Les **anticholinestérasiques** constituent le traitement de base de la myasthénie. Ils prolongent l'action de l'acétylcholine par inhibition de l'acétylcholinestérase.

3 produits partagent cette indication:

la*néostigmine (Prostigmine)*, la *pyridostigmine (Mestinon) et*le *chlorure d'ambénonium (Mytélase)*. Les effets muscariniques inéluctables sont de plus en plus atténués

Ils doivent être pris *1/2h avant les repas*. La *posologie quotidienne est obtenue progressivement* en commençant par des doses faibles réparties dans la journée. Il est inutile d'associer les médicaments. En cas de [dysphagie](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/dysphagie.shtml')) importante, il est utile de faire appel à la néostigmine injectable.

En cas d'effet muscarinique trop prononcé, les *granulés d'Atropine ou les comprimés de Belladone* sont parfois utiles mais exposent au risque de surdosage.  
  
**En cas de thymome, l'indication chirurgicale** est formelle. Elle est complétée par une *cobaltothérapie* en cas d'envahissement.

En l'absence de [thymome](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/thymome.shtml')), elle n'est conseillée que chez les malades de *moins de 40 ans et le plus près du début de la maladie*: elle y trouve sa meilleure indication

Dans les autres cas, l'indication est discutée.

- Les résultats de la thymectomie apparaissent de 18 mois à 2 ans après le geste*.*  
Les **thérapeutiques immunosuppressives** sont celles présentant le plus large éventail:

- la ***prednisone*** est donnée à la dose d'*1mg/kg/j pendant un mois*, puis lentement dégressive selon les résultats cliniques. Une aggravation transitoire peut justifier une hospitalisation.

- l'***azathioprine (Imurel)*** est prescrite à la dose de *2 à 3mg/kg/j*et ses résultats ne se voient pas avant quelques semaines. Sa toxicité impose un contrôle par [*numération formule plaquette*](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/numerationformuleplaq.shtml'))*et bilan hépatique*.

***Actuellement, la tendance est d'associer ces 2 médicaments en raison d'une action synergique permettant la réduction de la corticothérapie. Cette association est justifiée par une myasthénie thymectomisée ou non réagissant insuffisamment aux anticholinestérasiques.***

- La ***ciclosporine (Sandimmun)*** s'est récemment révélée efficace. Elle est donnée à une posologie *<6mg/kg/j per os en 2 ou 3prises*. Sa[*néphrotoxicité*](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/nephrotoxicite.shtml'))*et l'hypertension artérielle* induite imposent une surveillance régulière. Son indication est celle des *cas n'ayant pas réagi aux autres traitement immunosuppresseurs*.

- Les ***échanges plasmatiques*** sont réservés aux *poussées aiguës* et*patients gravement atteints avant la [thymectomie](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/thymectomie.shtml'))*. L'amélioration est*rapide mais transitoire*. Une alternative est la ***gammaglobulinothérapie à fortes doses***(*0,4g/kg/j pendant 5j*).

***La crise respiratoire nécessite l'***[***intubation***](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/intubation.shtml'))***et la ventilation mécanique, la corticothérapie et les échanges plasmatiques.***

|  |  |
| --- | --- |
| **Stade I** | traitement *[anticholinestérasique](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/anticholinesterasiques.shtml'))*, surtout chez le sujet de plus de 50ans |
| **Stade II** | - *corticothérapie* avant 45ans, *[immunosupresseurs](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/immunosupresseurs.shtml'))* après 50ans ou même leur association - la thymectomie est envisagée avant la fin de la 1°année d'évolution |
| **Stade III** | - *association corticoïdes/immunosupresseurs* - *échanges plasmatiques ou Igthérapie* avant la chirurgie, et au long cours permettant dans certains cas de se passer de la ventilation mécanique |
| **Stade IV** | le traitement est *uniquement symptomatique*: trachéotomie, alimentation par sonde [gastrique](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/gastrique.shtml')), et parfois ventilation assistée |

**4) Résultats**

Les **anticholinestérasiques** sont *inefficaces dans les formes sévères généralisées et dans les formes oculaires pures*, imposant le recours à une autre thérapeutique.

Chaque patient doit être averti que la posologie idéale, d'ailleurs difficile à obtenir, fluctue aussi en fonction de l'activité du sujet. A la longue apparaît une 'résistance' expliquée par des altérations muqueuses induites par le médicament lui-même.

La **thymectomie** est aussi *inefficace dans la forme oculaire pure*

La **durée de l'immunosuppression** est *toujours longue*. La diminution voire l'arrêt n'est décidé que sur des critères cliniques. L'efficacité d'une thérapeutique immunosuppressive est attestée par la*réduction des valeurs des anticorps anti-récepteurs*.

***De nombreux médicaments sont proscrits dans la myasthénie: curares et curarisants/quinine et quinidine/procaïnamide, beta-bloquants, diphénylhydantoïne, streptomycine/neuroleptiques à forte dose et benzodiazépines.***

**5) Surveillance**

Les accidents de **surdosage en anticholinestérasique** surviennent pour des posologies élevées ou chez un patient dont l'état s'améliore du fait d'autres traitement:

- Une *insuffisance respiratoire* aiguë peut être difficile à différencier d'une crise myasthénique. La conduite à tenir en un tel cas est de placer le patient sous respirateur si nécessaire et d'arrêter les [anticholinestérasiques](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/anticholinesterasiques.shtml')).

- Les *premiers signes de surdosage* sont des coliques intestinales, une diarrhée, une [sialorrhée](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/sialorrhee.shtml')), une [hypersécrétion](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/hypersecretion.shtml')) bronchique, des sueurs, des [fasciculations](javascript:ouvrir(500,%20300,%20'/principales/glossaire/fasciculations.shtml')) et des crampes musculaires (effets muscariniques).

**CONCLUSION**

La myasthénie est une maladie rare suspectée devant des manifestations parétiques ou paralytiques de topographie particulière. Son diagnostic est simple mais son traitement plus difficile du fait d'une évolution imprévisible.

* La myasthénie est une maladie rare suspectée devant des accès dysnéiques nocturnes.
* La paralysie des muscles respiratoires est le facteur principal de décompensation ; Encombrement trachéobronchique important.