

**MISE AU POINT FMC****LA MYASTHENIE****Myasthenia Gravis****A. EL MIDAOUI, O. MESSOUAK, MF. BELAHSEN****Service de Neurologie, CHU Hassan II, Fès, MAROC****POINTS ESSENTIELS**

- La myasthénie auto-immune (MG) est une affection auto-immune potentiellement grave caractérisée par l'apparition d'une fatigabilité ou d'une faiblesse musculaire à l'effort et causée par des auto-anticorps dirigés contre le récepteur nicotinique d'acétylcholine (RACH) situé au niveau de la membrane post-synaptique de la jonction neuromusculaire.
- Cette affection peut survenir à tout âge avec 2 pics de fréquence, le premier vers la troisième décennie et le deuxième au cours de la sixième décennie.
- La présentation clinique est hétérogène et varie en fonction de la forme clinique et le diagnostic se fait avec les explorations usuelles (Tests pharmacologique, immunologiques et examen électroneuromyographique).
- Le principe du traitement de la MG est l'amélioration de la transmission neuromusculaire en se basant sur un traitement symptomatique et un traitement immunorégulateur.

**KEY POINTS**

- Myasthenia gravis is an autoimmune disorder caused by auto-antibodies against the nicotinic acetylcholine receptor on the post synaptic membrane at the neuromuscular junction and characterized by weakness and fatigability of the voluntary muscles.
- It has a bimodal peak of incidence with first peak in the third decade and the second peak in the sixth decade.
- Clinical presentations vary substantially, according to MG clinical subtypes. The tests that are available to confirm the clinical diagnosis of MG include bedside tests, electrophysiological tests, and tests to measure the concentrations of serum autoantibodies.
- The treatment of myasthenia has improved seriously over the last few decades, with an increasing using of immunotherapy.

## INTRODUCTION

La myasthénie gravis (MG) est une maladie auto-immune caractérisée par un bloc de la jonction neuromusculaire, due à des autoanticorps dirigés contre les récepteurs à l'acétylcholine (RACh).

Cette maladie se manifeste cliniquement par un déficit moteur fluctuant, s'aggravant à l'effort et cédant au repos.

L'évolution est capricieuse, entrecoupée de poussées pouvant menacer le pronostic vital par atteinte des muscles respiratoires.

Les traitements actuels de cette maladie visent à améliorer d'une part la transmission neuromusculaire et d'autre part diminuer la production ou la présence des anticorps anti-RACh.

## EPIDEMIOLOGIE

La myasthénie est l'affection la plus fréquente de la jonction neuromusculaire mais reste relativement rare.

Son incidence varie de 1,7 à 10,4/million/an selon les populations étudiées et peut atteindre 21/million à Barcelone [1].

Sa prévalence semble augmenter selon les dernières statistiques. Cette augmentation est due à une meilleure approche diagnostique, une prise en charge adéquate de la maladie et à l'augmentation de l'espérance de vie.

Si cette pathologie peut s'observer à tout âge, elle est en règle générale considérée comme une pathologie de l'adulte jeune qui touche 5 fois plus les femmes que les hommes.

Cependant, les auteurs s'accordent sur l'existence de 2 pics de fréquence : un premier pic entre 20 et 40 ans où la femme est préférentiellement atteinte et un second pic après 50 ans où les hommes sont le plus souvent affectés [4].

## CLASSIFICATION DE LA MYASTHENIE AUTOIMMUNE :

La myasthénie est classée en fonction de l'âge de début, des signes cliniques, la présence ou l'absence des anticorps anti-RACh et d'anomalie thymique et la sévérité clinique.

### 1. Age de début :

La myasthénie peut être classée en myasthénie néonatale transitoire et en myasthénie auto-immune de l'adulte.

○ **La myasthénie néonatale** touche environ 10 à 25 % des enfants nés de mères myasthéniques même en apparente rémission.

Elle est due au transfert transplacentaire des anticorps anti-RACh maternels vers le nouveau-né. Elle se révèle dans les premiers jours de vie souvent après un intervalle libre de quelques heures au maximum de 4 jours [6].

Le tableau clinique classique comporte des difficultés alimentaires (suction faible, trouble de déglutition), une hypotonie axiale et segmentaire, une mimique pauvre, un épuisement rapide du cri et une hypoventilation.

L'évolution naturelle se fait vers la régression des signes dans un délai très variable de 15 jours à 5 semaines et la guérison va de paire avec la régression des taux des anticorps anti-RACh [7, 8].

Le traitement de myasthénie néonatale transitoire n'est pas bien codifié, une prise en charge symptomatique peut suffire dans les formes modérées, parfois un traitement anticholinestérasique est utile [8].

○ **Myasthénie infantile et juvénile** : 10 à 15 % débutent leur maladie avant l'âge de 15 ans le plus souvent à partir de 10 ans.

Les signes cliniques sont identiques à ceux constatés chez l'adulte [9].

○ **Myasthénie de l'adulte jeune** : elle débute avant l'âge de 40 ans avec une nette prédominance féminine.

La majorité de ces patients présentent des anticorps anti-récepteurs d'acétylcholine et des anomalies thymiques (hyperplasie thymique ou thymome).

○ **Myasthénie à début tardive** : elle survient après l'âge de 40 ans avec un pic de fréquence entre 55 et 75 % où l'homme est préférentiellement atteint.

Dans cette forme, les patients ont tendance à débiter leur maladie par une atteinte bulbaire et une atteinte de la musculature axiale et qui peuvent évoluer rapidement vers une forme généralisée. [10]

La présence d'anticorps anti-RACH et anti-muscle strié (anticorps anti-tinine et anticorps anti-ryanodine) est statistiquement plus fréquente [10].

La thymectomie relativement peu pratiquée chez les myasthéniques âgés est expliquée par la grande fréquence de l'involution thymique d'une part et le risque opératoire supposé plus grand d'une autre part [11].

### 2. Myasthénie et anomalies thymiques :

○ Un thymome est retrouvé chez 10 à 15 % des patients atteints de MG, touchant les 2 sexes et survenant à tout âge avec un pic à l'âge de 50 ans [12, 13].

Le pronostic de la myasthénie associée à un thymome semble généralement moins bon que celui de MG sans thymome. Ces patients ont généralement des taux élevés d'anticorps anti-RACH [13].

D'autres anticorps en relation avec un syndrome paranéoplasique ont été retrouvés dans la MG avec thymome : anticorps anti-canaux K<sup>+</sup> voltage dépendants, anticorps anti-canaux calciques, anticorps anti-Hu [14].

○ Hyperplasie thymique s'observe dans la myasthénie à début précoce (< 40 ans) ; La MG est souvent généralisée et grave et le taux des anticorps anti-RACH est élevé [15].

### 3. Anticorps dans la myasthénie :

○ Myasthénie séropositive : constitue la forme la plus fréquente des myasthénies auto-immunes. Les anticorps anti-RACH sont habituellement retrouvés chez 80 à 90 % des myasthénies généralisées et chez 50 à 60 % des myasthénies oculaires [16].

○ Myasthénie séronégative : dans 10 à 20 % des myasthénies généralisées, on ne détecte pas d'anticorps anti-RACH par la technique d'immunoprécipitation

En 2001, un nouvel auto-anticorps anti-Musk (anticorps anti-muscle specific tyrosine kinase) a été mis en évidence chez 40 % des patients avec myasthénie séronégative [17].

**D**ifférentes études ont permis de définir certains caractéristiques particulières chez les patients avec anticorps anti-Musk positifs : expression souvent généralisée, forte

prédominance féminine, sévérité respiratoire et bulbaire, fréquence de l'atteinte des muscles extenseurs du cou avec "dropped Head syndrome" ou tête tombante, présence chez certains patients d'une atrophie linguale et faciale, absence de thymome, caractère involutif du thymus, réponse décevante aux anticholinestérasiques et le recours aux immunopresseurs souvent nécessaire [19].

○ Anticorps anti-muscle strié : ils sont connus bien avant les anticorps anti-RACH, dès le début des années 1960. Si le taux d'anticorps antimuscles striés n'est pas corrélé à la sévérité de la maladie, il l'est clairement à la présence d'un thymome.

### 4. Myasthénie oculaire :

**L**es manifestations oculaires peuvent être inaugurales de la myasthénie dans 50% des cas. Après 2 ans, la maladie se généralise chez 80 à 90 % des patients par atteinte des muscles pharyngo-laryngés, muscles des membres voire muscles respiratoires.

La myasthénie oculaire pure est fréquente chez les asiatiques (> 56% des cas de myasthénie), avec une nette prédilection pour les enfants. Les anticorps anti-RACH ne sont positifs que dans 50% des cas. Les anticorps anti-Musk sont rarement retrouvés dans la myasthénie oculaire [19, 20].

## ETIOPATHOGENIE DE LA MYASTHENIE

**L**a compréhension des bases anatomiques et le fonctionnement normal de la jonction neuromusculaire permettent de mieux comprendre l'étiopathogénie de la myasthénie auto-immune

### a. Transmission neuromusculaire normale : Rappel physiologique

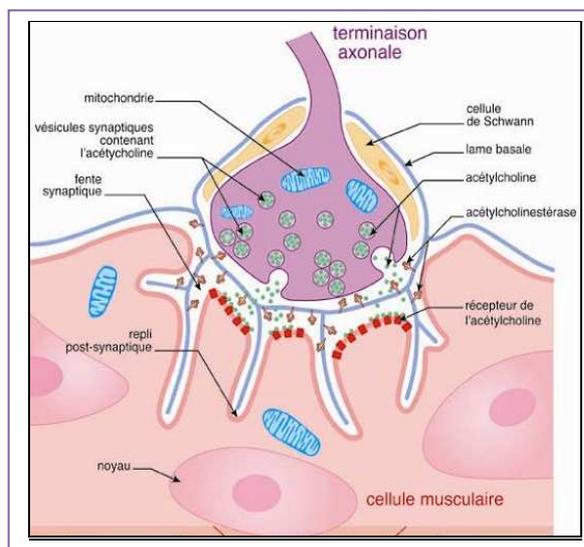
La jonction neuromusculaire squelettique est considérée comme un modèle de synapses à transmission chimique et d'organisation relativement simple impliquant de nombreux acteurs moléculaires.

### b. La terminaison nerveuse ou compartiment présynaptique

La terminaison nerveuse est spécialisée dans la synthèse du neurotransmetteur clé de la jonction, l'acétylcholine (ACh), à partir d'acétyl-CoA et de

choline grâce à la choline acétyl transférase. Elle est ensuite stockée dans des vésicules synaptiques de 50 nm de diamètre (Fig.1). Une faible proportion de ces vésicules va alimenter «les zones actives» où se concentrent également des canaux calciques.

L'arrivée du potentiel d'action à la terminaison nerveuse entraîne l'ouverture des canaux calciques voltage dépendant et donc une augmentation du calcium intracellulaire ce qui permet la fusion entre la membrane vésiculaire et la zone active de la membrane nerveuse grâce à un important complexe moléculaire SNARE. Cela conduit à l'exocytose rapide de l'ACH dans la fente synaptique [21].



**Figure 1 :** Représentation schématique de la jonction neuromusculaire

a. La fente synaptique

Une fente synaptique de 30 à 50 nm d'épaisseur sépare les membranes de la terminaison axonale et de la cellule musculaire. Elle contient une lame basale synaptique de composition moléculaire spécifique. La molécule clé est l'acétylcholinestérase, enzyme qui permet l'hydrolyse de l'ACH en choline et en acétate dans la fente synaptique [22]. La choline libérée sera réabsorbée par la terminaison nerveuse.

b. La membrane post-synaptique :

La membrane post-synaptique de la fibre musculaire est enfoncée dans des gouttières peu profondes, sous la terminaison nerveuse, et s'invagine dans des plis sous neurax d'environ 1 à 3  $\mu\text{m}$  directement en face des zones actives de l'élément présynaptique.

Au niveau de cette membrane, une architecture moléculaire spécialisée est élaborée. Les récepteurs nicotiques d'ACH (RACH) sont fortement concentrés au niveau des crêtes des plis sous-neurax (Fig.1). Ce RACH est un complexe protéique transmembranaire résultant de l'assemblage de cinq sous-unités polypeptidiques  $2\alpha$ ,  $1\beta$ ,  $1\epsilon$ ,  $1\delta$  délimitant un canal ionique central. Un site de liaison de l'ACH est situé sur chacune des deux sous-unités  $\alpha$  [23].

L'interaction entre un quanta d'ACH et les RACH provoque une dépolarisation transitoire nommée « potentiel de plaque motrice miniature » (MEPP). Dans des conditions normales, la stimulation nerveuse présynaptique génère donc un potentiel de plaque motrice qui lorsqu'il franchit le seuil d'excitabilité électrique de la membrane musculaire (environ - 50 mV), va générer la propagation d'un potentiel d'action le long de la fibre musculaire et déclencher la chaîne des événements responsables de la contraction de la fibre [23].

**Pathogénie de la myasthénie auto-immune**

La myasthénie est la conséquence d'un bloc neuromusculaire post-synaptique dont la cible est le RACH. Il est bien établi que la myasthénie est une maladie auto-immune provoquée par des anticorps anti-RACH responsables d'une perte en RACH par trois mécanismes: blocage du site de fixation de l'acétylcholine, dégradation accélérée du RACH membranaire, destruction par le complément de la membrane post-synaptique [24].

Il existe des remaniements structurels de la fente synaptique qui est élargie et simplifiée, ce qui expose davantage les molécules d'ACH à l'action de l'ACHÉ avant qu'elles n'atteignent les RACH [24].

Les anticorps anti-RACH jouent un rôle central dans la myasthénie auto-immune puisqu'ils sont directement responsables de la maladie dans trois quart des formes généralisées.

La responsabilité de ces anticorps dans la survenue de MG est attestée par l'amélioration clinique rapide après échanges plasmatiques et la survenue de la forme néonatale chez les nouveaux nés de mères myasthéniques [16].

Il est très vraisemblable que le thymus joue un rôle important dans la survenue de la MG.

Des arguments cliniques, immunologiques et thérapeutiques en témoignent, environ 85 % des myasthéniques présentent une anomalie thymique, soit une hyperplasie thymique, soit un thymome.

## PRESENTATION CLINIQUE

La myasthénie auto-immune est une affection le plus souvent déroutante par sa symptomatologie et par son évolution. Dans la très grande majorité des cas, les premiers signes intéressent les muscles du territoire céphalique en particulier les muscles oculomoteurs. Dans 10 à 15 % des cas, la MG reste localisée aux muscles oculomoteurs, mais le plus souvent, la MG s'étend dans les 2 années qui suivent à d'autres groupes musculaires.

Ces manifestations cliniques se caractérisent par leur fluctuation au cours de la journée avec leur aggravation à l'effort et leur amélioration au repos [15].

Les premiers signes sont oculaires (ptosis, diplopie) dans la moitié des cas, le ptosis peut être uni ou bilatéral mais souvent asymétrique, variable au cours de la journée, plus marqué le soir, le côté atteint peut changer d'un jour à l'autre. En revanche, la musculature intrinsèque de l'œil est épargnée. L'atteinte de l'orbiculaire des paupières est fréquente.

Les autres localisations initiales notamment une atteinte bulbaire (dysphagie, dysarthrie, troubles de la mastication) sont moins fréquentes et sont observés chez 15 % des malades [15].

Les troubles de la phonation deviennent évidents au cours de la conversation, la voix devient nasonnée et inintelligible. Les troubles de la mastication et la dysphagie s'accroissent au cours des repas, peuvent exposer à fausses routes.

L'atteinte initiale des membres est moins fréquente et prédomine aux racines.

L'atteinte des muscles respiratoires et la faiblesse des muscles extenseurs du cou responsables de la chute de la tête peuvent également survenir au cours de la myasthénie [15] mais rarement comme manifestation initiale de MG.

## EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Une série d'examens paracliniques est nécessaire pour confirmer le diagnostic de myasthénie

### 1. Tests pharmacologiques :

Leur but est de confirmer le diagnostic clinique :

- Test à l'Edrophonium qui consiste à injecter 2 mg de ce produit en intraveineux, suivi d'une nouvelle injection à la dose de 8 mg en l'absence d'amélioration
- Test à la Prostigmine qui consiste en une injection en intraveineuse ou intramusculaire de 1mg de méthylsulfate de prostigmine

Ces substances entraînent une régression transitoire plus au moins complète des signes cliniques.

### 2. Tests électrophysiologiques :

L'examen électrique usuel est la recherche du décrétement du potentiel moteur sous l'effet de stimulations répétitives supramaximales à basse fréquence (2 à 5 Hz). Le décrétement maximal survient entre le deuxième et le cinquième potentiel et doit être supérieur ou égal à 10 %. Ce test peut être complété par un test à la prostigmine qui entraîne une amélioration franche du tracé chez le myasthénique.

L'enregistrement du Jitter neuromusculaire par électromyographie en fibre unique est une technique récente et plus sensible pour diagnostiquer un dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire.

### 3. Tests immunologiques et biologiques :

- Recherche d'anticorps anti-RACH et anti-Musk
- D'autres examens biologiques sont nécessaires pour rechercher une maladie auto-immune associée : TSH, T3, T4 anticorps antithyroïdiens, anticorps anti-DNA et facteur rhumatoïde.

### 4. Examens radiologiques :

Tout myasthénique doit être l'objet d'une imagerie thoracique à la recherche d'un thymome.

## EVALUATION DE LA SEVERITE

Tout myasthénique doit être l'objet de bilans régulièrement répétés. L'évolution est le plus souvent faite de poussées ou de rémissions. Des

modifications même légères de la thérapeutique ou des facteurs intercurrents divers : infection, traumatisme, intervention chirurgicale, médicaments contre-indiqués (Tableau I) peuvent entraîner une aggravation dont il faut saisir les premiers signes. Il est donc important de pouvoir évaluer facilement la gravité et les possibilités fonctionnelles de tout myasthénique.

Classe	Molécules formellement contre-indiqué	Molécules à utiliser avec précaution
<b>Antibiotiques</b>	Aminosides parentéraux Colistine Cyclines injectables Télithromycine	Aminosides en application locale Lincomycine Clindamycine Fluoroquinolone
<b>Médicaments Cardio-vasculaires</b>	Quinidine Procainamides Bétabloquants	Lidocaine intraveineuse
<b>Anesthésiques</b>	Curarisants	Anesthésiques volatiles Barbituriques IM ou IV Kétamine Propanidide
<b>Médicaments du Système Nerveux Central</b>	Triméthadone Diphénylhydantoïde Dantrolène	Carbamazépine Chlorpromazine Lithium
<b>Divers</b>	D-Pénicillamine Magnésium Quinine et Chloroquine Halofantrine Méfloquine Oxybutynine  Vaccins vivants en cas de traitement immunosuppresseur	Benzodiazépines Phénothiazine Quinquina Magnésium per os Interféron alpha Patch nicotinique

**Tableau I : Médicaments contre-indiqués dans la myasthénie**

Les outils d'évaluation recommandés sont un score musculaire moteur allant de 0 à 100 (tableau II) et une classification selon la sévérité de la maladie (échelle mgFA = classification Myasthenia Gravis Foundation of America) (Tableau III)

Maintien des membres supérieurs horizontalement (1point pour 10 secondes)	
Pendant 75 s	15
Pendant 50 s	10
Pendant 25 s	5
Membres inférieurs cuisse à 90°, jambes à 90° (en position couchée)	
Pendant 75 s	15
Pendant 50 s	10
Pendant 25 s	5
Flexion de la tête (en position couchée)	
Contre résistance	10
Sans résistance	5
Impossible	0
Passage de la position couchée à la position assise	
Possible sans l'aide des mains	10
Impossible sans l'aide des mains	0
Oculomotricité extrinsèque	
Normale	10
Ptôsis isolé	5
Diplopie	0
Occlusion palpébrale	
Complète	10
Incomplète	5
Nulle	0
Mastication	
Normale	10
Diminuée	5
Nulle	0
Déglutition	
Normale	10
Dysphagie sans fausse route	5
Dysphagie avec fausse route	0
Phonation	
Voix normale	10
Voix nasonnée	5
Aphonie	0

**Tableau II : Score musculaire moteur**

**Classe I :** Faiblesse de tout muscle de l'œil, faiblesse de la fermeture des paupières, la force musculaire est par ailleurs normale

**Classe II :** Des muscles extra oculaires sont légèrement atteints, atteinte de tout degré de sévérité des muscles oculaires possible

**II a :** Atteinte principalement des muscles axiaux ou des extrémités ou de ces deux groupes, atteinte moins importante de la musculature oro-pharyngée possible

**II b :** Atteinte principalement de la musculature oro-pharyngée ou de la musculature respiratoire ou des deux, atteinte moins importante ou égale des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux possible

**Classe III :** Faiblesse moyennement sévère de muscles autres que les muscles oculaires, possible atteinte de tout degré de sévérité des muscles oculaires

**III a :** Atteinte principalement des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux, avec atteinte moins grave possible de la musculature oro-pharyngée.

**III b :** Atteinte prédominante de la musculature oro-pharyngée ou des muscles respiratoires ou des deux, avec atteinte moins sévère ou égale possible de la musculature des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux

**Classe IV :** Faiblesse importante de muscles autres qu'oculaires, avec atteinte possible de tout degré de sévérité des muscles de l'œil

**IV a :** Atteinte prédominante des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux, avec atteinte moins sévère de la musculature oro-pharyngée possible

**IV b :** Atteinte prédominante de la musculature oro-pharyngée ou des muscles respiratoires ou des deux, avec atteinte possible moins sévère ou d'importance égale des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux

**Classe V :** définie par l'intubation avec ou sans ventilation mécanique, à l'exception d'une telle mesure dans le cadre d'une prise en charge post-opératoire de routine. Une sonde gastrique sans intubation rentre dans le cadre de la classe IV b.

**Tableau III : Classification clinique de la Myasthénia Gravis Foundation of America (MGFA)**

## TRAITEMENT

Les principes du traitement de la myasthénie reposent sur une optimisation du fonctionnement de la jonction neuromusculaire par l'amélioration de la transmission neuromusculaire et la réduction du taux des anticorps pathogènes. L'objectif général du traitement est idéalement l'obtention aussi rapide que possible d'un retour à une vie normale, au prix du minimum d'effets secondaires et si possible au moindre coût.

L'arsenal thérapeutique à disposition dans la myasthénie comprend des traitements symptomatiques et des traitements immunorégulateurs agissant à court ou à long terme.

### 1. Les médicaments anticholinestérasiques :

Les anticholinestérasiques constituent la base du traitement symptomatique de la maladie. Par inhibition réversible de l'hydrolyse enzymatique de l'ACh dans la fente synaptique, les anticholinestérasiques prolongent l'action du neurotransmetteur et permettent ainsi d'augmenter le nombre de ses interactions avec les RACH restants.

Deux anticholinestérasiques sont disponibles par voie orale: la pyridostigmine bromure et le chlorure d'ambenonium. En pratique, la titration des anticholinestérasiques est progressive, les prises unitaires doivent être espacées d'au moins quatre heures. Il n'y a pas d'avantage à associer deux anticholinestérasiques [25]. Des posologies supérieures à 480 mg par 24 heures de pyridostigmine ou 60 mg par 24 heures d'ambenonium, exposent au risque de surdosage cholinergique.

### 2. Traitement à visée immunologique :

#### a. L'immunothérapie à court terme :

Elle repose sur deux modalités thérapeutiques: les échanges plasmatiques (EP) et les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV). Les EP et les Ig IV partagent la même indication, à savoir le contrôle à court terme des poussées sévères et des crises [25].

Les EP agissent en épurant transitoirement les anticorps circulants. En pratique, trois à cinq EP sont généralement effectuées sur les premiers jours, puis l'attitude est largement guidée par la

réponse clinique et la tolérance [25]. La modalité d'administration des IgIV est variable selon les centres, allant de 2 g/kg administrés sur cinq jours à 1 g/kg administré sur un jour [25, 26].

Les EP et les IgIV ont une efficacité comparable dans le traitement des poussées, avec un taux moindre d'effets indésirables pour les IgIV. En pratique, le choix entre ces deux techniques est essentiellement guidé par les contre-indications (notamment infectieuses pour les EP, rénales pour les Ig IV) et les conditions de mise en œuvre (abord veineux, disponibilité, coût). L'effet des EP et des Ig IV ne dure que quelques semaines, nécessitant le recours simultané à un traitement de fond [26].

#### b. L'immunothérapie à long terme

##### o La thymectomie

En cas de thymome démontré ou suspecté par l'imagerie thoracique, l'indication théorique de thymectomie est formelle. Elle sera complétée par une radiothérapie, voire une chimiothérapie, en cas d'extension tumorale extracapsulaire.

En l'absence de thymome, le bénéfice de la thymectomie sur le cours évolutif de la myasthénie n'est pas démontré à ce jour. Une revue de 21 études de cohorte rétrospectives n'autorise pas à conclure actuellement à la supériorité de la chirurgie. Les arguments actuellement les plus forts en faveur de cette option thérapeutique sont une forme généralisée récente, des anticorps anti-RACH positifs, et un âge compris entre 9 et 50 ans [25].

##### o Les corticoïdes

La corticothérapie est le plus ancien et le plus répandu des traitements de fond utilisés dans la myasthénie. Son efficacité est largement admise [27]. Leur délai d'action est rapide (deux à quatre semaines en moyenne), et le bénéfice maximal est atteint en moyenne en cinq à six mois. L'instauration de la corticothérapie s'accompagne d'un risque d'aggravation initiale transitoire nécessitant son instauration progressive en milieu hospitalier [27]. La dose initiale habituelle est de 1 mg/kg par jour. Une décroissance progressive n'est envisagée qu'après

l'obtention d'une franche amélioration clinique. La fréquence et l'importance des effets secondaires (prise de poids, diabète, hypertension artérielle, cataracte, ostéoporose, troubles psychiques...) constituent la limitation essentielle de ce traitement.

#### o Les immunosuppresseurs

Des études rétrospectives indiquent que l'azathioprine (AZA) améliore 70 à 90 % des patients myasthéniques : L'AZA est le premier immunosuppresseur dont l'effet d'épargne cortisonique a été démontré. Les patients recevant l'AZA avaient moins de rechutes, des rémissions plus longues et moins d'effets secondaires. Une surveillance régulière de l'hémogramme et des enzymes hépatiques est recommandée tout au long du traitement. L'AZA est prescrite à une dose initiale de 2 à 3 mg/kg par jour, maintenue pendant 12 à 18 mois. Le risque de rechute à l'arrêt du traitement conduit à le poursuivre à dose décroissante pendant au moins cinq ans. Il peut être réintroduit en cas de rechute [28].

Les autres immunosuppresseurs dont l'efficacité a été montrée dans la myasthénie sont la *ciclosporine* en monothérapie ou en association avec les corticoïdes [25] et le *cyclophosphamide* en association avec les corticoïdes [29]. En raison de leurs effets indésirables plus sévères et des précautions d'emploi qu'impose leur usage, le recours à ces immunosuppresseurs est réservé aux patients réfractaires ou intolérants aux thérapeutiques conventionnelles (prednisone et/ou AZA).

Plusieurs études observationnelles ont rapporté l'efficacité et la bonne tolérance du *Rituximab* dans des myasthénies généralisées réfractaires quel que soit le statut [25].

### **3. Stratégie thérapeutique :**

En l'absence de validation de la meilleure option thérapeutique, seules peuvent être faites des propositions issues de la littérature et de l'expérience pratique. La prise en charge est toujours grandement facilitée par l'éducation du patient, de son entourage et de son médecin

traitant en expliquant la maladie et son évolutivité, les limites du traitement, la nécessité d'une activité physique adaptée et la liste des médicaments contre-indiqués (Tableau I). La stratégie thérapeutique est individualisée à chaque sujet. Elle est guidée par plusieurs paramètres que sont le siège des déficits, leur retentissement social et professionnel, les attentes du patient, les maladies associées, l'âge et enfin l'existence ou non d'un thymome. Elle obéit à deux règles générales :

- Aucun traitement agressif (thymectomie, immunosuppression) ne doit être entrepris en cas de doute diagnostique qui impose alors une réévaluation ;
- quelle que soit la thérapeutique entreprise, l'appréciation de son résultat devra toujours prendre en compte non seulement le déficit persistant mais aussi la tolérance du traitement en cours et les risques de ceux qui sont envisagés ;

Les anticholinestérasiques constituent le traitement de première intention chez tous les patients et leur administration demeure presque toujours utile tant que la rémission n'a pas été obtenue. La thymectomie, dont les indications ont été évoquées plus haut, ne constitue jamais une urgence et ne sera réalisée que chez un patient dont l'état clinique a été préalablement stabilisé. En cas de réponse insuffisante à des doses adéquates d'anticholinestérasique,

Les traitements à considérer en première intention, sont la prednisone et l'AZA. Ils peuvent être prescrits seuls ou d'emblée en association dans un but d'épargne cortisonique. L'adjonction d'AZA en cas de monothérapie initiale par corticoïdes est à considérer en cas de corticorésistance, de corticodépendance ou d'intolérance. Le recours aux autres immunosuppresseurs (*ciclosporine*, *cyclophosphamide*) est réservé aux patients réfractaires ou intolérants aux thérapeutiques précédentes.

Il n'y a actuellement pas de preuve de supériorité d'une molécule par rapport à une autre. Quel que soit l'immunosuppresseur retenu, il faut attendre

un délai suffisant (12 mois) pour juger de son efficacité. Dans le traitement des poussées sévères, le choix entre EP et IgIV est guidé par les contre-indications et les conditions de mise en œuvre.

**C**oncernant la myasthénie oculaire, il n'existe à ce jour aucun essai randomisé contrôlé démontrant l'impact d'un quelconque traitement médical ou de la thymectomie sur le risque de progression vers une généralisation de la maladie [25]. En pratique, les corticoïdes et l'AZA sont utilisés si les symptômes oculaires demeurent invalidants malgré le traitement anticholinestérasique.

Chez les patients ayant des anticorps anti-MuSK, la réponse aux anticholinestérasiques est souvent décevante [19, 25].

Le traitement immunosuppresseur s'avère habituellement nécessaire. En raison des caractéristiques histologiques habituelles du thymus dans cette forme, la thymectomie n'est pas préconisée.

Chez la femme enceinte, un suivi neurologique et obstétrical spécialisé est recommandé. L'évolution de la myasthénie pendant la grossesse n'est pas prévisible. Le risque de décompensation est maximal pendant le premier trimestre et le post-partum. Les anticholinestérasiques, les corticoïdes, les EP et les IgIV ne sont pas contre-indiqués pendant la grossesse. L'AZA peut être poursuivi en cas de nécessité. L'anesthésie péridurale est recommandée. La délivrance par césarienne relève uniquement d'une indication obstétricale. Il existe un risque non prévisible de myasthénie néonatale transitoire y compris en cas de rémission ou de séronégativité chez la mère. L'allaitement n'est pas contre-indiqué chez les patientes traitées par la pyridostigmine et/ou par corticoïdes [30].

**C**ertaines mesures sont à respecter en cas d'anesthésie générale chez le patient myasthénique, il faut que l'état clinique du patient soit stabilisé. En cas de nécessité, l'utilisation de curarisants non dépolarisants de dégradation rapide est possible. Il est prudent de maintenir le patient en milieu de réanimation pendant la période postopératoire immédiate.

## CONCLUSION

La myasthénie est la plus fréquente des affections de la jonction neuromusculaire et la mieux comprise des maladies auto-immunes du système nerveux. Elle se manifeste par une faiblesse et une fatigabilité musculaire d'intensité et d'extension variables. Quelle que soit son évolutivité, le traitement de la myasthénie est un traitement évolutif à reconsidérer régulièrement.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Phillips LH 2nd, Torner JC. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. *Neurology*.1996; 47:1233-38.
- 2- Mac Donald BK, Cockerell OC, Sander JW et al. The incidence and life time prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study. *Brain* 2000; 123: 665-76
- 3- Phillips LH 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 998: 407-12.
- 4- Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008; 37:141-49.
- 5- Zhang X, Yang M, Xu J, et al. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:386-90.
- 6- Eymard b, Morel e, Dulac o et al. Myasthénie et grossesse : une étude clinique et immunologique de 42 cas. *Rev Neurol (Paris)* 1989, 45: 696-701.
- 7- Quartier P, Nguyen J, Sibille G, Miammey E, Czasus F, Bulteau C. Myasthénie néonatale transitoire chez le prématuré : difficulté du diagnostic et intérêt du traitement anticholinestérasique. *Arch Prdiatr* 1995 ; 2 : 1223-4.
- 8- Varadi V, Nagy A, Gyorgy I, Machay T, Papp Z. Transient neonatal myasthenia gravis. *Orv Hentil* 1995 ; 137 : 401-5.

- 9- Estournet-Mathiaud B, Barois A. la myasthénie. *J Pédiatr Puériculture* 1999 ; 12 : 29-34
10. Bille-Turc F, Padovani R, Pouget J, Serratrice G, Bille J. La myasthénie de révélation tardive : 34 cas chez des patients de plus de 65 ans. *Rev Neurol (Paris)* 1997, 153: 129-134.
11. Angela V, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001; 357: 21228.
12. Berrih-Aknin S, Morel E, Raimond F, Safar D, Gaud C, Binet J P, et al. The role of the thymus in Myasthenia Gravis. Immunohistological and immunological studies in 115 cases. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505: 50-70.
13. Skeie GO, Romi F. Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects. *Eur J Neurol* 2008; 15:1029-33.
14. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:7270-75
15. Goulan-Goeau C, Gajdos P. Myasthénie et syndromes myasthéniques. EMC, Neurologie, 17-172- B-10, 2002.
16. Thanvi BR, Lo TCN. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 2004; 80: 690-700.
17. Hoch W, Mc Conville J, Helms S, et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis with out acetylcholine receptor antibodies. *Nature Med* 2001; 7:3658.
18. Wolfe GI, Oh SJ. Clinical phenotype of Muscle-specific tyrosine kinase-antibody positive myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1132: 71-5.
19. Aubert S, Salort-Campana E, Franques J, Uzenot D, Pouget J. Myasthénie séronégative et myasthénie avec anticorps anti-MuSK: une série rétrospective de 20 cas. *Rev Neurol* 165 (2009) 901-910.
20. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2003; 60:243-48.
21. Sudhof, T.C. The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions. *Nature* 1999; 375, 645-653.
22. Feng G, Krejci E, Molgó J, Cunningham JM, Massoulié J, Sanes JR. Genetic analysis of collagen Q: roles in acetylcholine-sterase and butyrylcholinesterase assembly and in synaptic structure and function. *J Cell Biol* 1999; 144:1349-60.
23. Rigoard S, Wager M, Bufenoir K, Bauche S, Giot J-P, Koenig J, Maixent J-M, Rigoard P. Principaux mécanismes impliqués dans la transmission synaptique au sein de l'appareil neuromusculaire. *Neurochirurgie* 55S (2009) S22-S33
24. Masson C ; Lecorre F ; Boukriche Y. Le récepteur périphérique de l'acétylcholine: physiologie, physiopathologie appliquée aux maladies neuromusculaires et la curarisation. *Réanimation* 2001; 10: 360-7
25. Penisson-Besnier I. Traitement de la myasthénie auto-immune. *Rev Neurol* 2009
26. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005; 62: 1689-93.
27. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984; 15: 291-8.
28. Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, Lisak RP, Schatz NJ. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1984; 15:602-5.
29. De Feo LG, Schottlender J, Martelli N A, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 26: 31-6.
30. Ferrero S, Esposito F, Biamonti M, Bentivoglio G, Ragni N. Myasthenia gravis during pregnancy. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 979-88.

