

Myasthénie et syndromes myasthéniques

Introduction / Définition

- La myasthénie auto-immune (myasthenia gravis) est une affection neurologique secondaire à une anomalie de la transmission neuromusculaire dont l'expression clinique est une faiblesse musculaire accentuée à l'effort
- C'est une affection auto-immune grave du fait de la survenue souvent imprévisible d'épisodes d'insuffisance respiratoire aigüe
- Maladie rare, frappe l'adulte jeune (max entre 15 et 20 ans), avec une prédominance féminine
- Dans 20 % des cas, elle s'associe à une tumeur du thymus, elle apparaît alors après 30 ans, avec une prédominance masculine.

Physiopathologie

Il existe plusieurs théories physiopathologiques :

- **Perte en récepteurs de l'acétylcholine** : au niveau de la portion post-synaptique de la plaque motrice entraînant une diminution de l'amplitude du potentiel d'action
- **Origine auto-immune** : les récepteurs de l'acétylcholine sont la cible d'anticorps qui agissent de trois façons :
 - Blocage du site de fixation de l'acétylcholine (effet curare-like)
 - Dégradation accélérée des récepteurs de l'acétylcholine (modulation antigénique)
 - Destruction par le complément de la membrane post synaptique
- **Rôle du thymus** : le thymus peut être le siège d'un thymome (dans 10 à 20 % des cas) ou d'une hyperplasie thymique (dans 37 % des cas). Il est le siège de sécrétion des anticorps anti récepteurs d'acétylcholine (A-RAch). Dans 10 – 20 % des cas, on ne retrouve pas les anticorps A-RAch, la myasthénie est alors dite séronégative : 50 % des cas des formes oculaires pures
- Le système HLA a été incriminé : HLA B8, B5, DR3, DR4, DR5.

Signes cliniques

Atteinte de la musculature oculo-palpébrale

- **Ptôsis** : unilatéral au début, se bilatéralise ensuite mais restant asymétrique, variable dans la journée (maximale le soir). Il peut être associé à une diplopie et une atteinte de la musculature extrinsèque réalisant au maximum une ophtalmoplégie complète
- La tête est rejetée en arrière, front plissé
- Parfois, une atteinte de la musculature faciale simulant une diplégie faciale
- Il existe des formes oculaires pures de myasthénie relativement bénigne.

Atteinte des muscles d'innervation bulbaire

- **Troubles de la phonation** : la voix s'éteint progressivement devient nasonnée
- **Troubles de la mastication** : au cours des repas, le patient se trouve dans l'obligation de soutenir sa mâchoire inférieure avec sa main
- **Troubles de la déglutition** : rejet de liquide par le nez
- Un triple sillon longitudinal de la langue est rare mais pathognomonique.

Atteinte des muscles respiratoires : toux, dyspnée, fausse route, infections pulmonaires, décompensation pulmonaire aigüe.

Atteinte des muscles de la nuque : chute de la tête en avant « tête tombante ».

Atteinte des muscles des membres : prédominant sur les muscles proximaux avec une démarche dandinante pseudo-myopathique.

Éléments importants pour le diagnostic de la myasthénie

- Variabilité du déficit moteur qui s'exagère après effort, émotions, contractions musculaires répétées, il est au maximum le soir mais parfois devient permanent réalisant l'aspect « d'une myopathie – myasthénique »
- L'examen clinique fait apparaître le phénomène myasthénique en utilisant les tests de répétition du mouvement
- L'absence de signes sensoriels ou sensitifs
- Conservation des Réflexes Ostéo-Tendineux
- L'amyotrophie est possible mais tardive.

Classification d'Osserman modifié par Genkins

- **Stade I** : myasthénie oculaire
- **Stade II** : myasthénie généralisée légère (IIa), modérée (IIb)
 - **a** : myasthénie généralisée sans signe bulbaire
 - **b** : myasthénie généralisée avec signes bulbaires mais sans fausses routes ni gêne respiratoire
- **Stade III** : myasthénie généralisée d'apparition récente avec fausse route et gêne respiratoire (nécessitant une sonde gastrique et une assistance respiratoire)
- **Stade IV** : myasthénie généralisée grave, ancienne avec troubles bulbaires et respiratoires entraînant une menace vitale.

Examens complémentaires

- **Tests pharmacologiques** : régression transitoire plus ou moins complète des signes cliniques et électriques après injection de 2 mg de Tensilon en IV ou 0,5 mg de Néostigmine. L'association à l'atropine prévient les effets muscariniques indésirables notamment l'hypotension et la bradycardie.
- **E.M.G** :
 - **Phénomène décrémental** : diminution de l'amplitude du potentiel d'action du muscle après stimulations répétitives du nerf, le décrétement est significatif si l'amplitude du 5^e potentiel est inférieure de plus de 10% à celle du 1^{er} potentiel
 - **Augmentation du Jitter** : intervalle variable d'une décharge à l'autre séparant 2 potentiels d'action de 2 fibres musculaires différentes appartenant à une même unité motrice
- **Dosage des anticorps A-RACH** : présents dans 85 – 90 % des formes généralisées et 50% des formes oculaires pures.
- **Dosage des anticorps-anti-MUSK** (kinase spécifique du muscle qui induit l'agrégation des RACH) : présents dans 40% des cas
- **Système HLA**
- **Examens radiologiques** : rechercher une anomalie thymique (téléthorax, CT Scanner, IRM médiastinale).

Evolution

Irrégulière et imprévisible, certaines aggravations tiennent à certains médicaments.

Médicaments contre-indiqués et déconseillés en cas de myasthénie : curarisants, quinine et dérivés, certains antibiotiques dont les aminosides, bêtabloquants, diphenyl-hydantoïne, carbamazépine, dantrolène, D-pénicillamine, interféron α , benzodiazépines, neuroleptiques, magnésium, lithium.

- Une aggravation peut aussi être favorisée par un surmenage musculaire, un traumatisme, une intervention, ou une maladie intercurrente
- Les accidents respiratoires constituent le risque majeur « crise myasthénique » : troubles trachéo-bronchiques (troubles de la déglutition, hypersécrétion, inefficacité de la toux) et hypoventilation (paralysie des muscles intercostaux et diaphragme, ceci est à différencier d'un surdosage en TRT anticholinestérasiques
- Une hospitalisation dans une unité de soins intensifs s'impose.

Formes cliniques

- **Myasthénie néonatale** : enfant né de mère myasthénique, la guérison est totale
- **Myasthénie infantile et juvénile auto-immune** : avant 15 ans
- **Myasthénie familiale**
- **Myasthénie oculaire pure**
- **Myasthénie et maladies associées** : maladies auto-immunes (dysthyroïdie, sclérodermie, Lupus Erythémateux Disséminé, Polyarthrite Rhumatoïde...) et cancers.

Traitement

Traitement symptomatique

- **Anti-cholinestérasiques** :
 - **Néostigmine** : Prostigmine Inj : 0,5mg, 1 mg. cp : 15 mg. Durée d'action : 2 – 3 heures
 - **Pyridostigmine** : Mestinon cp 60 mg, 180 mg
 - **Ambenonium** : Mytelase cp 10 mg
- **Effets secondaires du surdosage** :
 - **Effets muscariniques** : coliques abdominales, diarrhées, hyper salivation, hypersudation
 - **Effets nicotiques** : fasciculations, crampes, insuffisance respiratoire aiguë
 - Il faut arrêter le traitement et donner le sulfate d'atropine : 0,5 – 1 mg en sous-cutané/3-4 h
- **Mesures de réanimation** : assistance respiratoire et sonde gastrique, trachéotomie.

Traitement étiopathogénique

- Thymectomie.
- **Corticothérapie** : Prednisone 60 – 100 mg / j
- **Immunosuppresseurs** : Endoxan – Imurel.
- Les échanges plasmatiques.

Syndromes myasthéniques

Syndrome d'Eaton-Lambert

Syndrome myasthénique dû à une insuffisance de libération pré-synaptique de l'acétylcholine chez un sujet âgé de plus de 40 ans présentant un cancer bronchique ou une maladie générale auto-immune (anémie de Biermer, syndrome sec, sarcoïdose ...), traité par Guanidine.

Botulisme

C'est une infection bactérienne due au *Clostridium Botulinium*, la contamination est alimentaire par les produits de conservation, 12-36 heures après l'ingestion, apparaissent des nausées, vomissements, troubles visuels, sécheresse oculaire et salivaire, dysphagie avec un déficit généralisé à prédominance proximale.

L'examen retrouve des troubles de la motricité oculaire aussi bien extrinsèque qu'intrinsèque (mydriase aréactive), de la motricité faciale et pharyngée avec des complications respiratoires.

Il faut doser la toxine botulique dans le sang et les selles.

- **Traitement** : basé sur le lavage gastrique et les antitoxines (guanidine 3,4 amino-pyridines).

Syndromes myasthéniques congénitaux

Groupe hétérogène d'affections génétiques responsables d'un dysfonctionnement de la TNM, apparaissent précocement, le plus souvent à la période néonatale ; leur classification est physiopathologique basée sur l'identification précise de l'anomalie génétique ; 85% sont post-synaptiques (déficit en RACh, déficit en DOK7, déficit en rapsyne), 15% sont synaptiques : déficit en acétylcholinestérase, 5% sont pré-synaptiques : déficit en CHAT (choline acétyl-transférase)

Autres syndromes myasthéniques

Intoxications par le magnésium, Venins de serpents, Bloc neuromusculaire par piqûre de tiques, Traitement par la D-pénicillamine