



Item96-Myasthénie.

Objectifs CNCI		
- Diagnostiquer une myasthénie. - Connaître les traitements et planifier le suivi du patient. - Connaître les médicaments contre-indiqués dans la myasthénie. - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- Polycopié national: Myasthénie	- Auto-immunité / terrain - Fatigabilité à l'effort / ptosis - Signes négatifs (ex neuro normal) - Test aux anti-cholinestérasique - ENMG : décrément +/- bloc postS - Auto-Ac anti-R-ACh (inconstants) - Thymus (TDM) et thyroïde (TSH) - Syndromes myasthéniques - Traitement sympto = anticholinestérasiques - Traitement étio = thymectomie + corticoïdes	- Médicaments interdits - Déglutition / respiration - Education du patient (carte) - REA si crise myasthénique

Généralités

Définition

- Maladie **auto-immune** touchant la jonction neuro-musculaire
- Remarque: myasthénie = myasthenia gravis (≠ syndromes myasthéniques)

Epidémiologie

- Maladie rare: p = 0.5/1000 et i = 2-3/1M/an (!! mais potentiellement grave)
- Sex ratio: si début avant 40ans = F > H (2/3 des cas) / si après 40ans: H = F

Physiopathologie

- **Présence d'auto-Ac anti-récepteur de l'acétylcholine (R-ACh) (90% des cas)**
 - Blocage des R-Ach des plaques motrices = fatigabilité à l'effort / réversible au repos
 - Myasthénie associée à des M. auto-immunes dans 10-15% des cas (F > 40ans ++)
- **Rôle probable du thymus**
 - Anomalies thymiques associées: hyperplasie (70% /jeune) et thymome (15% />40ans)
 - Hypothèse = rupture de la tolérance immunitaire → production d'auto-Ac anti-AchR
- **Facteurs génétiques**
 - Antécédents familiaux / certains phénotypes HLA retrouvés préférentiellement

Diagnostic

Examen clinique

- **Interrogatoire**
 - **Terrain:** femme jeune (< 40ans) / indifférent après / atcd auto-immuns
 - **Prises:** médicamenteuse (D-pénicillamine, BB, quinine) (**A savoir !**)
 - **Anamnèse:** chronique paroxystique / rechercher facteurs déclenchants +++
 - **Signe fonctionnel majeur = fatigabilité à l'effort (« phénomène myasthénique »)**
 - **Evolution temporelle**
 - Apparition **à l'effort** / régression au repos = **fluctuante**
 - Absent au réveil / s'accroît au cours de la journée: **vespérale**
 - **Topographie**

- **Atteinte oculaire = fréquent**
 - **Ptosis** uni ou bilatéral / asymétrique ++ (m. releveur de la paupière)
 - Diplopie variable / intermittente / soir ++ (atteinte m. oculomoteurs)
 - !! m. intrinsèques jamais atteints: réflexe photo-moteur normal
- **Atteinte face / cou (signes bulbaire) = grave**
 - Troubles de la phonation: **dysarthrie** (voix nasale +/- inintelligible)
 - Troubles de la déglutition: dysphagie / **fausses-roues** (!! C°)
 - Troubles de la respiration: **dyspnée** / dégradation rapide et grave
 - Troubles de la mastication: « mâchoire tombante » en fin de repas
- **Atteinte axiale et périphérique**
 - Chute de la tête en avant (m. cervicaux)
 - Difficulté à monter les escaliers (m. proximaux des membres inf.)
- **Examen physique**
 - **Reproduire la fatigabilité**
 - Répétition de mouvements: accroupissements / cligner des yeux
 - Mimique inexpressive / difficulté à gonfler les joues / siffler
 - Signe du glaçon: amélioration du ptosis au froid (et inversement au chaud)
 - **!! Signes négatifs = examen neurologique normal par ailleurs (A savoir !)**
 - ROT normaux / force motrice normal hors répétitions
 - Absence de systématisation neurologique / pas de signes **centraux**
 - Pas d'amyotrophie / pas de déficit sensitif / pas signes **périphériques**
 - **Rechercher d'autres maladies auto-immunes**
 - Signes de dysthyroïdie +++ : cf items **Hypothyroïdie**
 - Autres: connectivites (LED / PR), Biermer, etc

Examens complémentaires

- **Pour diagnostic positif (3)**
 - **Tests pharmacologiques**
 - !! Confirme le diagnostic si positif mais ne l'élimine pas si négatif
 - Injection d'un anti-cholinestérasique → amélioration transitoire des symptômes
 - Ex: test avec néostigmine (**prostigmine®**) ou edrophonium (Tensilon®)
 - Remarque: injection d'atropine au préalable pour éviter les effets muscariniques
 - **Electroneuromyogramme (ENMG)**
 - **Détection**: tracé normal au repos et à la contraction
 - **Stimulo-détection = bloc neuromusculaire post-synaptique +++**
 - **Décrément** de l'amplitude du PA moteur à la stimulation répétitive (3Hz)
 - > 10% de l'amplitude du PA
 - !! Vitesses de conduction nerveuses et latences (ondes H/F) normales
 - **Dosage des Ac anti-R de l'acétylcholine**
 - Positifs dans 90% des cas si MG généralisée (50% si seulement oculaire)
 - Spécifiques mais inconstants: leur absence n'élimine pas le diagnostic (**A savoir !**)
 - !! Taux d'Ac non corrélé à la sévérité de la maladie
 - **Recherche d'une pathologie associée (2A savoir ! ())**
 - **Imagerie du thymus +++**
 - **TDM** cervico-thoracique systématique: recherche hyperplasie ++
 - Radio thorax F+P (opacité médiastinale) / parfois IRM (pour thymome)
 - **Bilan auto-immun systématique**
 - **TSH** (+/- Ac anti-TPO / TRAK / TRAB si anormal)
 - NFS / Ac anti-FI (pour Biermer: cf **Ulcère gastrique et duodéal. Gastrite.**)
 - AAN +/- Ac anti-DNA natif (pour LED: cf **Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des anti-phospholipides**)
 - **Pour évaluation du retentissement**
 - **Respiratoire +++**
 - **EFR et GDS** à la recherche d'un TVR / hypoventilation alvéolaire
 - Radiographie de thorax: cf troubles de la déglutition
 - **Pour bilan pré-thérapeutique**
 - Sérologie **VIH** et recherche de **BK** (cf traitement immunosuppresseur)
 - Bilan pré-corticothérapie classique (infectieux / cardiovasculaire..)
- #### Diagnostiques différentiels : syndromes myasthéniques
- **Syndrome de Lambert-Eaton**
 - **Physiopathologie**
 - = Ac anti-canaux calciques voltage-dépendants pré-synaptiques
 - → pas de libération d'acétylcholine d'où fatigabilité initiale (≠ MG)
 - **Etiologies**
 - Paranéoplasique (75% des cas): **CBPC** +++ (cf **Tumeurs du poumon, primitives et secondaires.**)

- Maladie auto-immune associée (15%) / idiopathique (10%)
- Clinique
 - Déficit moteur: MI proximaux ++ / m. oculomoteurs (diplopie)
 - mais **amélioration à l'effort** répété (cf recrutement de ICa) ≠ MG
 - Diminution ou abolition des ROT: réapparaissent à l'effort
- Paraclinique
 - ENMG: **potentiation** des PA à la stimulation répétée +/- bloc pré-synaptique
 - Dosage des Ac anti-ICa: positifs dans 60% des cas
- Traitement
 - Traitement étiologique +++ : rechercher un cancer ou une maladie auto-immune
 - Traitement médicamenteux spécifique = 3-4 diaminopyridine
- Syndromes myasthéniques médicamenteux / toxiques
 - Médicamenteux
 - D-pénicillamine: M de Wilson (cf Polyarthrite rhumatoïde.)
 - Autres: BB / curare / quinine...: doit faire rechercher une myasthénie +++
 - Toxiques: manganèse / venins..
- Syndromes myasthéniques congénitaux
 - Pathologies génétiques variables (ex: déficit congénital en Ach, etc)
 - Confirmation par étude génétique (NPO consentement éclairé des parents)
- !! NPC avec myasthénie néo-natale
 - = transmission passive des auto-Ac anti-AChR maternels
 - Survient chez 10-20% des enfants de mères myasthéniques
 - Symptômes disparaissent en général après quelques semaines / peu sévère
- Botulisme
 - Syndrome atropinique par toxine de Clostridium botulinum
 - Dans le cadre d'une TIAC par ingestion de conserve: cf Risques sanitaires liés à l'eau et à l'alimentation. Toxi-infections alimentaires.

Evolution

Evolution naturelle = paroxystique

- Poussées de sévérité variable spontanées ou provoquées
- Entrecoupée de phases de rémission +/- totales
- Si poussée sévère = crise myasthénique: hospitalisation du patient
- Facteurs déclenchants +++
 - Médicaments
 - Curarisants (lors d'AG) / béta-bloquants
 - Psychotropes et anti-épileptiques (BZD / phénoïne..)
 - ABT (aminosides / sulfamides) / D-pénicillamine (cf supra)
 - Grossesse / post-partum
 - Aggravation dans 1/3 des cas (M1-4)
 - Stress physique ou psychique
 - Traumatismes / interventions chirurgicales / infections..

Sévérité = classification d'Osserman

- Stade I = myasthénie focale (15%)
 - Le plus souvent oculaire: ptosis isolé
- Stade II = myasthénie généralisée minime (60%)
 - Présence signes bulbaires (dysphagie / dysphonie)
 - Mais sans fausse-routes ni atteinte respiratoire
- Stade III = myasthénie généralisée sévère
 - Signes bulbaires / fausse-route / atteinte respiratoire
 - Limitation des activités de la vie quotidienne
- Stade IV = crise myasthénique (15%)
 - Myasthénie généralisée d'évolution rapide avec fausse route
 - Atteinte respiratoire potentiellement fatale

Complications

- Crise myasthénique
 - Aggravation rapide du déficit musculaire
 - Associée à des troubles de la **respiration / déglutition**
- Crise cholinergique
 - = surdosage en anti-cholinestérasiques (C° iatrogène)
 - Clinique = détresse respiratoire et déficit musculaire sévère

Traitement

Prise en charge

- Hospitalisation lors de la découverte pour initiation du traitement
- Prise en charge ambulatoire au long cours hors poussées
- !! Hospitalisation en **REA** si crise myasthénique

Education du patient +++

- Eviter les **facteurs déclenchants**: stress / auto-médication / grossesse programmée
- **Liste des médicaments interdits** (BB / aminosides / BZD / lithium..) (**A savoir !**)
- Connaissance des **signes de gravité**: fausses-routes / dyspnée / dysarthrie
- Connaissance des signes de surdosage / de décompensation
- Auto-adaptation des doses d'anticholinestérasiques
- Port d'une **carte** de myasthénique

Traitement symptomatique = anticholinestérasiques

- **Mécanisme d'action**
 - Inhibition de la cholinestérase = \uparrow [ACh] dans la fente synaptique
 - !! Action sur toutes les synapses cholinergiques: ES muscariniques/nicotiniques
- **Indications**: en 1ère intention en monothérapie si:
 - myasthénie oculaire isolée (stade I)
 - myasthénie généralisée sans atteinte respiratoire (stade II)
- **Spécialités**
 - Pyridostigmine (Mestinon®) / néostigmine (Prostigmine®)
- **Modalités**
 - Initiation hospitalière / Prise PO à jeun 30min avant les repas
 - \uparrow posologique progressive jusqu'à dose minimale efficace
- **Signes de surdosage +++**
 - **signes muscariniques**: sueurs / hypersalivation / diarrhée / myosis
 - **signes nicotiniques**: fasciculations / crampes
 - **risque** = crise cholinergique: détresse respiratoire sévère

Traitement de fond

- **Traitement immunosuppresseurs**
 - **Corticothérapie ++**
 - Si forme résistante / mal équilibrée / échec thymectomie
 - Durée totale: 6M-1an / introduction progressive
 - **Autres traitements IS: en 2nde intention**
 - Azathioprine (Imurel®) en particulier
- **Thymectomie**
 - **Indications**
 - Systématique si anomalie thymique retrouvée à l'imagerie (**A savoir !**)
 - Discuter si forme généralisée chez adulte jeune / résistantes si > 40ans
 - **Modalités**
 - A réaliser à froid (traitement antiCh optimal) / milieu spécialisé (cf risque de poussée)
 - D'autant plus efficace que réalisée tôt (12-18 mois d'évolution)

Traitement des complications

- **Crise myasthénique**
 - !! Urgence / mise en jeu du pronostic vital (détresse respiratoire / déglutition)
 - **Mise en condition**
 - Hospitalisation en REA / en urgence / Transport par SAMU
 - O2-**IOT** +/- masque / pose VVP / pose SNG / monitoring
 - **Mesures thérapeutiques**
 - Injection immédiate **prostigmine en IM** + atropine **en** préhosp (SAMU)
 - Echange plasmatique +/- Ig en IV si absence d'amélioration
- **Crise cholinergique**
 - Urgence vitale aussi / Hospitalisation en REA
 - Arrêt de tout traitement anticholinestérasique pendant \geq 72h

Mesures associées

- Prise en charge à 100% (ALD)
- Associations de patients

Surveillance

- **Clinique**: au long cours / équilibre du traitement +++ / Education du patient +++

Synthèse pour questions fermées

Que recherche t-on à l'électromyogramme (EMG) en stimulodétection pour le diagnostic positif d'une myasthénie ?

- Décrément de l'amplitude du potentiel d'action moteur basse fréquence > 10% durant la stimulation répétitive

Quelle anomalie recherche t-on systématiquement dans une myasthénie ? Par quel examen complémentaire ?

- Anomalie thymique (hyperplasie ou thymome)

- Scanner cervico-thoracique

Quel est le traitement symptomatique de 1ère intention dans la myasthénie oculaire isolée ?

- Anticholinestérasique (néostigmine)

Citez 2 médicaments interdits dans la myasthénie ?

- 2 parmi : BB, aminosides, BZD, lithium (liste non exhaustive)