

Diagnostic et traitement de la myasthénie

Pr. Joël Oger, UBC Vancouver Canada

*A la mémoire du
Pr. John Newsom-Davis 1932-2007*

Relecture :

Pr. J. Newsom-Davis, Oxford, UK
Pr. M. Nicolle, London, ON, Canada
Pr. C. White, Calgary, AB, Canada
Pr. G. Edan, Rennes, France

Maquette & illustrations :

L. Waters, MFA, MS_cBMC, Waters Biomedical, Canada

Traduction :

Marie-Louise Miginiac, MA, Vancouver BC, Canada




Remerciements :

Je remercie Talecris Biotherapeutics qui a rendu ce manuel possible grâce à une subvention à but éducatif, et Kim Fisher, PhD, pour son concours. Je voudrais aussi remercier Lori Waters pour les illustrations et la maquette.

Dr. Joël Oger : <oger@interchange.ubc.ca>
<www.guidedelamyasthenie.com >

Talecris
BIOTHERAPEUTICS

Table des matières

 Introduction	v
 Section 1 : myasthénie auto-immune	1
Vue d'ensemble	1
Epidémiologie et physiopathologie.....	2
Classification.....	5
Myasthénie oculaire.....	6
Myasthénie à prédominance bulbaire	12
Myasthénie généralisée	16
 Section 2 : tests diagnostiques	18
Pharmacologie (test au Tensilon®).....	19
Pharmacologie (test au Mestinon®).....	22
Pharmacologie (test du glaçon)	23
Electromyographie (EMG de stimulation répétitive).....	24
Electromyographie (EMG de fibre unique).....	27
Mesure des anticorps	28






 Section 3 : tests supplémentaires	32
Evaluation de la fonction respiratoire.....	33
Scanner du médiastin.....	35
Stades de la maladie – Classification d’Osserman (classification MGFA modifiée).....	38
Examen quantitatif de la myasthénie (QMG).....	39
 Section 4 : traitement	40
Inhibiteurs de l’acétylcholinestérase	41
Thymectomie.....	45
Corticoïdes.....	48
Thérapies immunosuppressives.....	52
Immunoglobulines par voie veineuse (IgIV)	58
Echange plasmatique	59
IgIV contre Echange plasmatique	61

Table des matières (suite)

 Section 5 : situations particulières	62
Myasthénie et grossesse	62
Myasthénie néonatale.....	63
Myasthénie juvénile.....	64
Myasthénie chez la personne âgée.....	65
Troubles immunitaires associés.....	66
 Section 6 : syndromes myasthéniques	67
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE).....	68
Syndromes myasthéniques congénitaux	71
 Section 7 : appendices	
A1 : liste des médicaments contre-indiqués dans la myasthénie.....	74
A2 : examen quantitatif de la myasthénie (QMG).....	75/76
A3 : schéma d'adaptation des doses de l'Imurel®	77
A4 : lectures supplémentaires.....	78
A5 : comment contacter l'auteur	79

Introduction

Cher lecteur,

au cours des nombreuses années où j'ai suivi des personnes atteintes de myasthénie, j'ai remarqué que les médecins s'en tiennent tous à des plans thérapeutiques assez semblables. Ce qui aide le plus les myasthéniques, pourtant, c'est l'attention du praticien à des détails comme expliquer clairement et précisément le dosage d'un médicament. C'est cela qui va donner confiance au malade et lui confirmer qu'il a trouvé un médecin en qui il peut avoir confiance.

Ce manuel a été écrit à l'intention des internes residents en neurologie pour qu'ils puissent s'y reporter facilement quand ils ont à prendre en charge leur premier patient myasthénique. Il devrait aussi être utile aux neurologues qui ont besoin d'une remise à jour car ce n'est pas souvent que l'on voit un nouveau myasthénique. Enfin il pourra aider d'autres professionnels des soins de santé lorsqu'il leur faudra conseiller des patients. J'ai souvent suggéré à mes patients d'offrir ce type de manuel à leurs médecins de famille dès que le diagnostic de myasthénie est fait.

Section 1 : myasthénie (myasthénie grave ou MG) auto-immune

Myasthénie acquise ou auto-immune

- MG oculaire
- MG à prédominance bulbaire
- MG généralisée

Classification de la myasthénie auto-immune selon le type d'anticorps

- MG positive pour l'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine
- MG positive pour l'anticorps anti-MuSK (muscle specific kinase)
- MG auto-immune sans anticorps reconnu ou myasthénie séronégative

Formes de myasthénie selon l'âge du sujet lors de l'apparition de la maladie

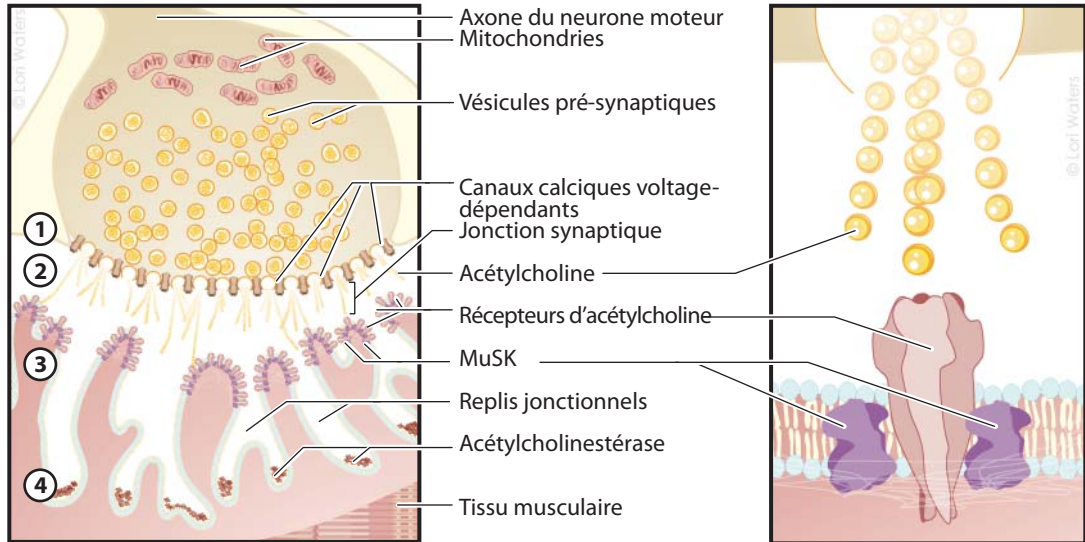
- Nouveau-né
- Enfant
- Adulte jeune
- Personne âgée

Myasthénie (MG) auto-immune : épidémiologie et physiopathologie

La myasthénie est une maladie rare qui a une prévalence de 10 à 20/100 000. La plupart des neurologues ne doivent pas s'attendre à en voir plus de 5 ou 6 dans toute leur carrière, à moins qu'ils/elles ne soient spécialistes en maladies neuromusculaires ou en neuro-immunologie. Parallèlement à ce qu'on voit dans d'autres maladies auto-immunes, une prédisposition génétique existe avec certaines associations HLA. Il n'y a pas de prédominance raciale ou ethnique.

Deux groupes d'âge sont affectés préférentiellement : apparition précoce chez la femme jeune (<45 ans) et apparition tardive chez la personne âgée (>60) avec légère prédominance masculine. Au fil des décennies, la maladie paraît plus fréquente et sa fréquence augmente davantage chez les sujets de plus de 80 ans, évidence probable du bon niveau de santé des grands vieillards et de l'accessibilité aux tests.

Figure 1. Physiologie de la jonction neuromusculaire (JNM) normale



Quand le potentiel d'action atteint la jonction neuromusculaire (JNM) normale, il se produit (1) un flux de Ca²⁺ dans les canaux calciques voltage-dépendants, libérant l'acétylcholine (ACh) des vésicules pré-synaptiques. (2) L'ACh se lie aux récepteurs d'ACh situés au sommet des replis post-jonctionnels de la membrane musculaire (3). La fixation de l'ACh au récepteur fait s'ouvrir le pore (encart), permettant l'entrée de Na⁺ dans le muscle et provoquant la contraction du muscle. L'ACh en excès est détruite par l'acétylcholinestérase (4).

Myasthénie auto-immune : MG oculaire (signes et symptômes) (suite)



① Ptosis gauche (MG oculaire)



② Après cinq minutes avec pochon de glaçons.

Photo mise gracieusement à notre disposition par le Dr K.Wade

Tests supplémentaires : stades de la maladie

Classification d'Osserman de la maladie (classification MGFA modifiée).

Stade I – MG purement oculaire

- Déficit des muscles oculomoteurs et/ou releveur de la paupière. Peut avoir de la faiblesse à la fermeture de l'œil. Force normale partout ailleurs.

Stade II – MG oculaire plus

- IIa Déficit moteur mineur des membres ± déficit des muscles bulbaires.
- IIb Le déficit prédomine au niveau des membres ± déficit des muscles bulbaires.

Stade III – MG généralisée de gravité moyenne

- IIIa Déficit moteur modéré affectant essentiellement membres et muscles axiaux.
- IIIb Déficit modéré affectant essentiellement les muscles bulbaires et/ou les muscles respiratoires.

Stade IV – MG généralisée sévère

- IVa Déficit sévère affectant essentiellement les membres.
- IVb Déficit sévère affectant les membres mais atteinte bulbaire majeure..

Stade V MG avec assistance respiratoire

- Exclue les malades intubés et ventilés en routine post-opératoire.

Tableau 2 - inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Bromure de pyridostigmine				
Voie d'administration/ préparation	Présentation	Posologie (adultes)	Effet thérapeutique	
			Début	Durée
Orale (comprimés enrobés ; Mestinon®)	Comprimés enrobés/60 mg	Initiale : 60-120 mg toutes les 4 h pendant les heures de veille	20-30 min	3-4 h
Orale (comprimés enrobés à libération prolongée ; Mestinon®-Retard)**	Comprimés enrobés/180 mg	1 comprimé, 1-2 fois par jour (12 heures entre les doses)**	30-60 min	6-12 h
Orale (sirop ; non disponible commercialement ; peut être composé par un pharmacien)	60 mg/5 ml	Jusqu'à dix c. à thé de 5 ml par jour	20-30 min	3-4 h
IV (injection ; Regonol®)	5 mg/ml (ampoules de 2 & 5 ml)	2 mg toutes les 2-3 h	2-5 min	Jusqu'à 2 h
**difficile à trouver ; ne devrait être utilisé qu'au coucher pour atténuer les symptômes du petit matin				

Bromure de néostigmine				
Voie d'administration/ préparation	Présentation	Posologie (adultes)	Effet thérapeutique	
			Début	Durée
Orale (comprimés enrobés ; Prostigmine®)	Comprimés 15 mg	Initiale : 15 mg toutes les 3-4h Maintien : 150 mg/ jour (sur 24h.)	45-75 min	3-6 h

Méthylsulfate de néostigmine				
Voie d'administration/ préparation	Présentation	Posologie (adultes)	Effet thérapeutique	
			Début	Durée
IM, SC (injection USP ; Prostigmine®)	0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 2,5 mg/ml	0,5 - 2,5 mg toutes les 3h (jusqu'à 10 mg/24 h)	20-30 min	2-3 h

Méthylsulfate de néostigmine				
Voie d'administration/ préparation	Présentation	Posologie (adultes)	Effet thérapeutique	
			Début	Durée
IV (injection; Prostigmine®)	0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 2,5 mg/ml	0,5-2 mg injecté lentement, toutes les 1 h. (jusqu'à 10 mg /24 h. max.)	4-8 min	1 h

Traitement : les corticoïdes (suite)

Voici un protocole d'initiation de la prednisone efficace et sans danger:

- Dose de début, 10 mg tous les 2 jours.
- Augmenter la dose de 5 à 10 mg tous les 4 jours pour atteindre 1 mg/kg/jour tous les deux jours. Continuer à cette dose jusqu'à ce que le patient soit en rémission.
- Les symptômes s'aggravent rarement avec ce régime. Cependant dans le cas d'une aggravation, traiter avec échange plasmatique ou IgIV.
- Quand le patient est en rémission, diminuer et arrêter le Mestinon®.
L'impossibilité d'arrêter le Mestinon® indique que le patient n'est pas encore assez bien immunosupprimé.
- Quand la rémission (ou un état de symptômes minimum) est atteinte, la prednisone (prise tous les deux jours) peut être diminuée progressivement de 10 mg toutes les 2 semaines jusqu'à une dose de 50 mg tous les deux jours, puis de 5 mg chaque mois jusqu'à 25 mg tous les 2 jours.
- La diminution de la prednisone se fait plus facilement et avec moins de chances de rechute si un immunosuppresseur est ajouté.

Pendant la diminution de la dose de prednisone:

- Le patient doit être suivi de près à cause de la réapparition possible de signes et symptômes. Si des signes réapparaissent, il faut remonter la prednisone jusqu'à la dernière dose qui contrôlait les symptômes.

Traitement : thérapies immunosuppressives — Azathioprine & Ciclosporine A

Azathioprine (Imurel®) (Aza.)

- Recommandé comme médicament de première ligne permettant de remplacer les corticoïdes.
- L'Aza. peut prendre 12 mois pour être efficace, mais la ciclosporine agit plus vite en quelques semaines. L'Aza. est le seul agent immunosuppresseur qui ait été démontré capable d'améliorer la myasthénie dans un ECR (Palace & co.).
- Généralement bien toléré ; rarement, une réaction aiguë idiosyncratique avec fièvre et hépatite apparaît au début du traitement qui doit être arrêté immédiatement.
- L'Aza. ne semble pas être nocif pour le fœtus. De nombreuses grossesses se sont produites sans complications chez des patientes transplantées recevant de l'Aza.
- Pour l'Aza., le dosage doit rapidement atteindre 3mg/kg/jour en 3 doses (si l'estomac le tolère) et la dose doit être ajustée en fonction de la prise de sang mensuelle.
- L'administration d'Aza. peut réduire la maturation de la moelle osseuse et entraîner un dysfonctionnement hépatique avec cirrhose micronodulaire ; une surveillance stricte mensuelle s'impose. Voir le schéma d'adaptation des doses de la page 77.

Traitements : immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Mécanisme d'action

- Dans la myasthénie les anticorps sont pathogènes et appartiennent à la classe IgG.
- IgIV réduisent la quantité d'anticorps liés à la jonction neuromusculaire en augmentant la concentration totale des IgG circulant dans le sérum et le fluide extra-cellulaire. IgIV stimulent aussi les lymphocytes T régulateurs en se liant aux récepteurs Fc et réduisent la fonction B par les anti-idiotypes qu'elles contiennent.

Indication

- IgIV sont utiles dans la crise myasthénique, dans la préparation des patients à une intervention chirurgicale, et pour aider à diagnostiquer une MG séronégative.
- Utilisables dans les localités sans centre de plasmaphérèse. Leur seul défaut par rapport à l'échange plasmatique, c'est que ce traitement semble agir plus lentement.
- Il est important de souligner que IgIV ne stimulent pas la réponse immunitaire, c'est à dire qu'on peut les utiliser de façon chronique dans des cas très résistants.
- IgIV sont onéreuses et un cycle de 2mg/kg/jour pendant 5 jours coûte plus de 10 000\$.

Effets secondaires

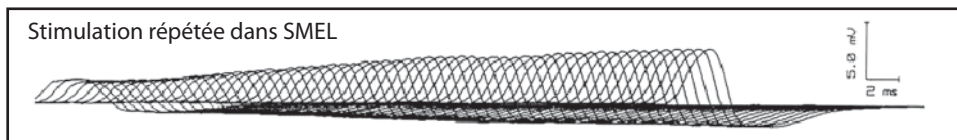
- Réactions allergiques, céphalée, méningite lymphocytaire, problèmes de coagulation.
- Certains médecins donnent à leurs patients des antihistaminiques (Benadryl®) comme prémédication.

Tableau 4 : comparaison immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et échange plasmatique (EP)

	immunoglobulines intraveineuses ou veinoglobulines (IgIV)	Echange plasmatique (EP)
Mécanisme d'action	Diminuent la production d'anticorps anti-RACH ; modulent la fonction des cellules T	Enlève les anticorps anti-RACH de l'espace extracellulaire
Indications	Exacerbations de la MG ; insuffisance respiratoire aiguë ; préparation pour chirurgie ; utilisation à long terme dans MG réfractaire	Exacerbations de la MG ; insuffisance respiratoire aiguë ; préparation avant chirurgie
Organisation du traitement	2g/kg répartis sur 2-5 jours	3 à 5 échanges, 1 fois par jour ou tous les 2 jours
Niveau de réponse	IgIV = EP	IgIV = EP
Début de l'action	≥ 3-4 jours	En 1-2 jours
Durée de l'effet	1-2 mois (IgIV = EP)	1-2 mois (IgIV = EP)
Efficacité	IgIV = EP	IgIV = EP
Gravité/fréquence des effets secondaires	Problèmes d'agrégation des plaquettes ; réactions allergiques ; méningite lymphocitaire (rare)	Variations PA, problèmes d'accès veineux, durée du traitement = 3-5 h.
Coût	9 800 \$	5 120 \$ + frais indirects
Disponibilité	Facilement accessible – injectées en service de consultation externe.	Demande équipement spécial & compétence ; faisable dans très peu de centres de soins tertiaires.

Variantes : syndrome myasthénique de Eaton Lambert (SMEL) (suite)

- Présence d'anticorps anti-canaux calciques voltage-dépendants dans > 90 % des patients.
- L'ablation chirurgicale du néoplasme primaire peut beaucoup améliorer les symptômes du SMEL.
- Le traitement symptomatique inclut : 3,4-diaminopyridine (10-20mg quatre fois/jour – risque d'attaque avec doses plus fortes), quinidine, ou 4-aminopyridine. Le Mestionon® tout seul n'est pas efficace mais peut marcher en synergie avec la 3,4-diaminopyridine.
- Un traitement dirigé sur le système immunitaire peut être ajouté quand l'ablation de la tumeur ne suffit pas ; ce sera le seul traitement pour la forme auto-immune : les doses d'azathioprine sont les mêmes que pour la MG (voir page 53).
- Veinoglobulines IgIV (2g/kg répartis sur 2-5 jours) comme complément de la thérapie immunosuppressive.
- La plasmaphérese ne sera utilisée que comme induction.



Appendice 1 : médicaments contre-indiqués dans la myasthénie

1. Dérivés du CURARE mais aussi Méthoxyflurane (Penthrane®)

2. ANTIBIOTIQUES

(surtout aminoglycosides)

• **Néomycine, Streptomycine, Gentamycine**

- Kanamycine, Tobramycine, Amikacine
- Polymyxine B, Colistines
- Tétracyclines,
- Erythromycine
- Azithromycine
- Lincomycine
- Clindamycine
- Ampicilline
- Vancomycine
- Viomysine
- Ketek (Telithromycine)

3. MÉDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES

- Bretylium
- **Quinidine**
- **Procaïne, Procaïnamide**, Lidocaïne
- Chlorhydrate de labetalol (Trandate®)

- Propranolol, Oxprenolol, Practolol &
- Autres bêtabloquants
- Accupril® & autres ACE inhibiteurs
- Vérapamil et agents bloquant le canal calcique

4. MÉDICAMENTS ACTIFS SUR LE SNC

- Chlorpromazine and Promazine
- Lithium
- Diphénylhydantoïne & Triméthadione
- Trihexyphénidyle (Artane®)

5. AUTRES

- Triméthaphan (antitussif dans de nombreuses préparations contre la toux.)
- Chloroquine
- pénicillamine
- Emetine
- Quinine
- Magnésium

Les médicaments
en caractères gras
sont dangereux
dans la myasthénie.

Appendice 2 : examen quantitatif de la MG (QMG)

FORMULAIRE POUR TESTER LA MYASTHENIE					
FAIBLESSE	AUCUNE	LEGERE	MODEREE	SEVERE	NOTE
Note	0	1	2	3	
Vision double (regard latéral) sec.	61	11-60	1-10	Spontanée	
Ptosis (regard vers le haut) sec.	61	11-60	1-10	Spontanée	
Muscles faciaux	Fermeture paupières normale	Complète, faible, quelque résistance	Complète sans résistance	Incomplète	
Déglutition 4 oz d'eau (1/2 tasse)	Normale	Toux minimale ou raclement de la gorge	Toux violente, suffocation ou régurgitation nasale	Ne peut pas avaler (test pas essayé)	
Elocution après avoir compté tout haut de 1-50 (début de dysarthrie)	Aucune à 50	Dysarthrie à 30-49	Dysarthrie à 10-29	Dysarthrie à 9	

Extension bras D (90°, assis) sec.	240	90-239	10-89	0-9	
Extension bras G (90°, assis) sec.	240	90-239	10-89	0-9	
Capacité vitale forcée	≥80 %	65-79 %	50-64 %	<50 %	
Poigne main D, KgW					
homme	≥45	15-44	5-14	0-4	
femme	≥30	10-29	5-9	0-4	
Poigne main G, KgW					
homme	≥35	15-34	5-14	0-4	
femme	≥25	10-24	5-9	0-4	
Tête soulevée (45°, supine) sec.	120	30-119	1-29	0	
Extension jambe D (45° supine), sec.	100	31-99	1-30	0	
Extension jambe G (45° supine), sec.	100	31-99	1-30	0	
NOTE QMG TOTALE (de 0 à 39)					

Appendice 4 : lectures supplémentaires

Revue systématique des études diagnostiques dans la myasthénie : Evaluation of diagnostic tests Michael Benatar, *Neuromuscular disorders*, 2006 16:459-467.

La myasthénie séronégative : Seronegative generalized myasthenia gravis: Clinical features, antibodies and their targets A. Vincent, J. Bowen, J. Newsom-Davis and J. McConville *Lancet* 2003 ii : 99-102.

Le seul essai thérapeutique en double aveugle dans la Myasthénie : Prednisolone seul ou avec azathioprine dans la myasthénie J. Palace, J. Newsom-Davis, B Leaky and the MG study group RCT ; *Neurology* 1998;50: 1778-1783.

Recommandations pour des normes en recherche clinique : Myasthenia Gravis Foundation of America's Recommendations for clinical research A. Jaretski III, R. Barohn et al. *Ann Thor Surg* 2000, 70:327-334. Sharshar et.al. *J.Neurol.*2000; 247: 286-290.

Revue sur les syndromes myasthéniques congénitaux: Congenital Myasthenic syndromes: progress over the last decade A. Engel, K. Ohno and SM Sine: *Muscle nerve* 2003 (27): 4-25.

Médicaments à éviter dans la MG : Medications and neuromuscular junction Z. Argov and I Wirguin in *Handbook of Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes* , pp 295-315, R.P. Lisak Ed, 1 vol. Marcel Dekker New York, Basel, Hong Kong 1994).

Chercher les mises à jour régulières sous le nom Z. Argov.

Comment contacter l'auteur

Je serais heureux de recevoir vos commentaires. Si vous relevez des erreurs, ou si vous avez des questions/commentaires, n'hésitez pas à m'écrire :

Dr Joël Oger
Neurology
Room S-159
UBC Hospital
2211 Wesbrook Mall
Vancouver BC V6T 2B5
CANADA

< oger@interchange.ubc.ca >

site web : < www.guidedelamyasthenie.com >