

# MYASTHENIE ET SYNDROMES MYASTHENIQUES

Dr I.Boutbiba

Faculté de Médecine de Sétif

Module de Neurologie

## • Introduction

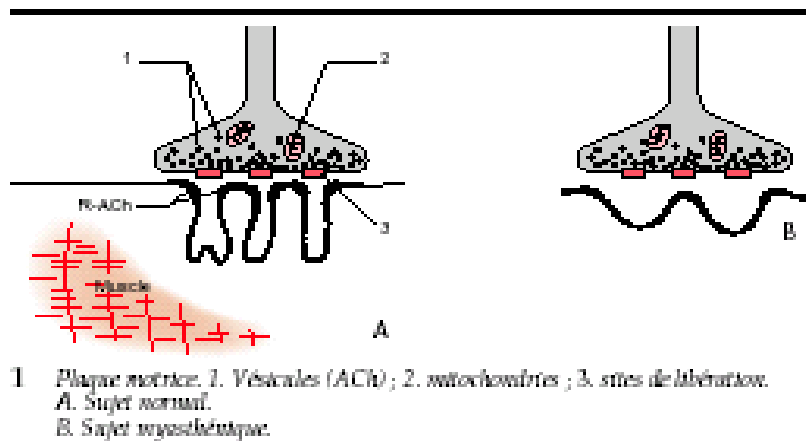
Les pathologies de la jonction neuro musculaires sont en rapport avec une atteinte de la jonction neuro musculaire à différents niveaux et se divisent en deux types:

- La Myasthénie maladie auto immune.
- Les Syndromes myasthéniques beaucoup plus rares tels le syndrome de Lambert-Eaton , la myasthénie Congénitale, les syndromes myasthéniques d'origine médicamenteuse ou toxique.

Elles ont une caractéristique sémiologique commune « fatigabilité musculaire à l'effort ».

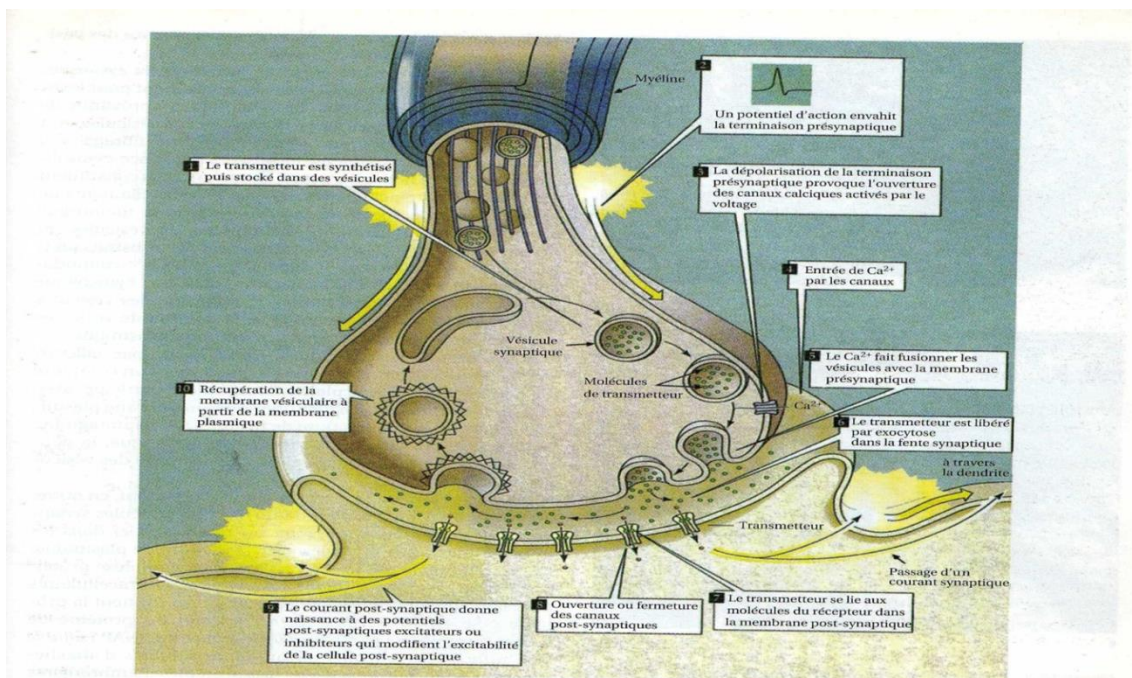
## • Rappel physiologique sur la Transmission synaptique

- La jonction N/M met en contact la terminaison d'une fibre nerveuse (partie présynaptique) et un segment de la fibre musculaire (partie post synaptique) présentant un épaississement et de nombreux replis au sommet desquels se condensent les récepteurs de l'Acétylcholine (RAch).
- Ces deux parties sont séparées par une fente synaptique de 50nm.



- L'Ach: médiateur synthétisé dans la terminaison nerveuse et stocké dans des vésicules présynaptiques.
- Les récepteurs à ACH(R Ach) sont faits d'une glycoprotéine intégrée à la membrane constituée de 5 sous-unités assemblées autour d'un canal central au travers duquel se font les échanges ioniques :

**Arrivée du PA à la terminaison nerveuse >> dépolarisation de la membrane pré synaptique >> ouverture des canaux  $Ca^{++}$  >> afflux de  $Ca^{++}$  en Intra cellulaire >> augmentation du nombre de vésicules fusionnant avec la mbr pré synaptique >> libération de l'Ach dans la fente synaptique par exocytose >> fixation aux rpt post synaptiques >> ouverture des canaux  $Na^+ / K^+$  >> dépolarisation de la mb post synaptique ( potentiel de plaque motrice ,qui, arrivant à un seuil critique >> PA le long de la fibre musculaire >> contraction >> hydrolyse de l'Ach par l'Ach estérase >> fin de la contraction.**



**Figure 10-2 Fonctionnement de la jonction neuro-musculaire.** Les différents événements qui se produisent au niveau de la jonction neuro-musculaire, synapse chimique, lors de la stimulation du nerf moteur, sont schématisés sur cette figure et numérotés suivant leur ordre chronologique.  
(Reproduit d'après D. Purves, G. Augustine, D. Fitzpatrick et al. Neurosciences. Sunderland, Sinauer, 1997; traduction française : Paris, DeBoeck Université, 1999.)

# MYASTHENIE AUTO IMMUNE

## I- Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une myasthénie autoimmune.
- 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.

## II- Définition

- Maladie auto immune chronique acquise consécutive à un désordre de la transmission neuro musculaire dû à 1 bloc postsynaptique par atteinte des RAch par des AC anti R Ach.
- Cliniquement, se caractérise par une **fatigabilité** musculaire anormale à l'effort pouvant toucher n'importe quel muscle, **rétrocédant** au repos ou sous l'effet des drogues anticholinestérasiques

## III- Epidémiologie

La Myasthénie s'observe à tous les âges , dans les deux sexes et dans toutes les races.

-**Incidence:** 2,5 a 20 cas/an/M

-**Prévalence:** 45-142/M.

-**Sexe:** Prédominance féminine avant 40ans

SR proche de 1 entre 40 et 60 ans.

Masculine après 60ans

-c'est 1e affection sporadique, cependant il existe de rares formes familiales.

## IV- Clinique

### • Le syndrome myasthénique

« Dominé par la **fatigabilité musculaire** »

- C'est une diminution de la force musculaire qui apparaît au cours des efforts répétés ou maintenus, progressive et proportionnelle à l'intensité de l'effort et qui disparaît au repos.
- Ce déficit transitoire est variable dans le temps et d'un territoire musculaire à l'autre n'obéissant à aucune systématisation neurologique.
- Se manifeste dans le groupe musculaire qui réalise l'effort ou retient à distance (ex : accentuation du ptôsis lors d'1 effort des membres supérieurs).
- En général aggravée par le froid, l'émotion et en fin de journée et s'atténue sous l'effet des drogues anticholinestérasiques.

### • Signes de début

°**Oculaires** : ptôsis, diplopie dans 50% des cas.

° **Faiblesse des membres inférieurs** : 10%

° **Fatigue généralisée**: 9%

° **Voie nasale**: 5%

° **Gêne à la mastication**: 4%

° **Faiblesse motrice de la face, nuque et membres supérieurs** 9%

° **Gêne respiratoire** 1%

- **La topographie de la fatigabilité musculaire**

- **Muscles oculaires**

- Évocatrice dans 90-98% des cas.

- Inaugurale dans 50-70% des cas

- **Ptôsis** : unilatéral ou bilatéral fréquemment asymétrique.

- \* Fluctuant dans la journée (plus marqué le soir).

- \* C'est un ptôsis à bascule évocateur s'associant à une contraction des muscles frontaux avec rejet de la tête en arrière.

- \* Régresse temporairement par dépôt d'un glaçon sur la paupière supérieure (signe du glaçon).

- **Ophthalmoplégies partielles** : à l'origine d'une diplopie intermittente aggravée par l'effort de lecture et la fatigue allant à jusqu'à **l'ophthalmoplégie complète** (nette le soir).

- Cette atteinte oculo motrice est variable dans le temps et mal systématisée avec une motilité intrinsèque toujours respectée.

- La triade : « ophthalmoplégie + ptôsis + pupilles normales » est caractéristique.

- **Muscles d'innervation bulbaire**

- **Troubles de la phonation** : la parole est normale au début d'une conversation puis devient rapidement nasale et inintelligible et s'éteint ; elle est de nouveau perceptible après un moment de repos.

- **Troubles de la déglutition**: Dysphagie alors qu'au début du repas la déglutition était normale.

- **Paralysie vélo palatine** : entraînant un rejet des liquides par le nez. Des Fausse routes sont possibles « signe de gravité ».

- **Mastication** : Difficile à la fin du repas, la mâchoire inférieure a tendance à tomber obligeant le malade à la soutenir avec la main.

- **La langue** : normale au début, atteinte exceptionnelle (formes prolongées) l'atrophie avec l'aspect de triple sillon longitudinal est pathognomonique.

- **Muscles de la face**

Atteinte bilatérale, asymétrique réalisant un **faciès myasthénique** donnant un air de famille aux patients myasthéniques avec:

- Affaissement des plis du visage.
- Effacement des rides et rareté de la mimique.
- Occlusion incomplète des paupières.
- Chute de la mâchoire inférieure.
- Lèvres entre ouvertes.
  - o **Muscle cervicaux, du tronc et des membres**
- **Muscles cervicaux** : Chute de la tête en avant par faiblesse des muscles extenseurs du cou.
- **Muscles des membres** : à prédominance proximale pseudo myopathique.
- **Muscles du tronc** (intercostaux et diaphragme) :

Faisant la gravité de la maladie et imposant le transfert en unité de soins intensifs.

- **Examen clinique**

- Doit mettre en évidence **le phénomène myasthénique** par des mouvements répétés et prolongés (occlusion palpébrale, accroupissement ).
- Par ailleurs l'examen est normal en dehors d'une amyotrophie tardive limitée à certains muscles proximaux.

## V- Examens complémentaires

- **Test pharmacologiques**

- **Chlorure d'édrophonium** : 2 mg en IV, suivie de 8 mg en l'absence d'amélioration, avec un délai d'action rapide (dans les 2 minutes) ; mais durée d'action brève (moins de 5 minutes) ;
- **Prostigmine** 1-2 mg en IV ou IM, précédée de 0,5 mg d'atropine sous-cutanée pour limiter les effets secondaires muscariniques.

« La réponse positive: régression transitoire plus ou moins complète des signes ».

- **ENMG**

- Recherche un **décément du potentiel moteur** sous l'effet de stimulations répétitives d'1 nerf moteur.
- Le décément maximal survient du 2e au 5 e potentiel, et doit être supérieur ou égal à 10%.

- **Dosages immunologiques**

- **Anticorps anti R-Ach:**

Positifs dans 85% des cas.

Négatifs dans 15% des cas : « myasthénie séro négative » dans laquelle il faut rechercher d'autres auto AC (ex: Anti musk) positifs dans 50% des formes oculaires

- **Autres examens biologiques:** à la recherche d'une affection associée (auto immune) T3, T4, TSH, AC anti DNA, AC anti thyroïde , Diabète , anémie de Biermer.

- **Imagerie**

« Tout myasthénique doit bénéficier d'1 scanner et/ou IRM du médiastin pour dépister une anomalie thymique ».

## VI- Evolution

- La MG est une affection chronique, capricieuse , caractérisée par des poussées spontanées ou provoquées (diminution ou arrêt des médicaments , infection , intervention chirurgicale , traumatisme , prise médicamenteuse).
- Ces poussées sont entrecoupées de période de remissions plus ou moins longues.
- **La poussée** se définit par la réapparition de nouveaux signes ou l'aggravation significative de la faiblesse pré existante sur quelques jours ou quelques semaines.
- **La crise myasthénique** se manifeste par des troubles de la déglutition et respiratoires, avec dyspnée et encombrement pouvant nécessiter l'intubation et la ventilation mécanique.
- **Crise cholinergique** : due à 1e dépolarisation irréversible de la plaque motrice par inhibition excessive de la cholinestérase

Cliniquement : c'est une paralysie respiratoire d'installation brutale avec polypnée, cyanose , hypersudation , encombrement bronchique , hyperthermie , angoisse , hypercapnie et hypoxie.

## VII- Formes cliniques

### 1. Forme oculaire

-Dans 50% des cas la myasthénie débute par les signes oculaires et la moitié y reste localisée ultérieurement.

-AC anti R Ach sont positifs dans 50% des cas.

**2. Formes avec anomalies thymiques** qui imposent en général une thymectomie

**3. Myasthénie séro négative** 10-15%

- Pas d'Ac anti rpt mais présence d' AC dirigés contre d'autres antigènes de la surface de la cellule musculaire affectant indirectement la fonction des récepteurs Ach:

« AC anti tyrosine kinase spécifique des muscle (MUSK), retrouvés chez 70% des séro négatifs.

#### 4. Myasthénie néo natale:

- Transitoire
- 10% des enfants nés de mères myasthéniques.
- Due au transfert transplacentaire des AC maternels.
- Reconnue dès la naissance sur:  
« Hypotonie musculaire, faiblesse du cri ; troubles de succion /déglutition, ptôsis voire troubles respiratoires nécessitant la ventilation mécanique ».
- l'évolution est favorable en quelques semaines.

#### 5. M infantile et juvénile auto immune:

- 10-15% des cas la myasthénie débute avant l'âge de 15 ans .
- Les filles sont plus souvent touchées

#### 6. Myasthénie et grossesse:

- La myasthénie peut rester stationnaire, s'améliorer ou s'aggraver pendant la grossesse.
- Risque de décompensation maximal au T1 et en post partum.

### **VIII- Diagnostic**

Repose sur faisceau d'arguments cliniques et para cliniques:

- **Fatigabilité** anormale à l'effort améliorée par le repos.
- **Décément** > ou= 10% à l'épreuve de stimulation répétitive des nerfs périphériques.
- Présence d'AC anti R Ach dans le sérum.
- **Amélioration** de la symptomatologie sous anti cholinestérasiques.

### **IX- Traitement**

#### **1. Traitement symptomatique**

##### **a. Médicaments anticholinestérasiques**

- Traitement symptomatique de base, ils prolongent l'action de l'Ach au niveau de la membrane post synaptique par blocage réversible de l'acétylcholinestérase.
- Trois sont utilisés en thérapeutique:

Neostigmine(Prostigmine\*)

Chlorure d'ambenonium(Mytelase\*),

Pyridostigmine(Mestinon\*).

- Se distinguent entre eux par leur délai et leur durée d'action et par leurs effets muscariniques moindre pour le mestinon\*.

### **b. Mesures de réanimation**

- Une myasthénie généralisée même équilibrée peut décompenser rapidement
- L'apparition de troubles de la déglutition, d'une inefficacité de la toux, de difficultés respiratoires ou d'une asthénie croissante pour des efforts minimes impose l'hospitalisation dans un service pouvant assurer une assistance respiratoire

### **c. Immunothérapie à court terme**

Echanges plasmatiques et Immunoglobulines IV permettent un contrôle à court terme des poussées sévères et des crises myasthéniques.

## **2. Traitement immunorégulateur**

### **a. Thymectomie**

En cas de thymome, la thymectomie est systématique en l'absence de contre-indication liée à la dissémination tumorale, au terrain ou à l'âge.

### **b. Immunosuppresseurs et immunomodulateurs**

Lorsque les anticholinestérasiques ne permettent pas une amélioration compatible avec une activité fonctionnelle normale ou proche de la normale.

#### **• Corticoïdes**

Doivent être instaurés en milieu hospitalier ou proche d'une unité de réanimation car risque d'aggravation passagère d'où l'intérêt de commencer à doses progressives

#### **• Immunosuppresseurs**

- Réservés aux formes réfractaires ou intolérantes aux autres thérapeutiques.
- Seuls ou associés aux corticoïdes (épargne cortisonique)
  - o Azathioprine
  - o Cyclophosphamide
  - o Mycophénolate mofétyl

## **3. Autres mesures**

- Tout patient doit porter sur lui une carte de myasthénie et la liste des principaux médicaments interdits
- Tous les médicaments susceptibles d'altérer la transmission neuromusculaire sont contre-indiqués au cours de la myasthénie.



*Tableau IV. – Médicaments contre-indiqués au cours de la myasthénie.*

| Médicaments formellement contre-indiqués | Médicaments à utiliser avec précaution |
|--|--|
| Aminosides                               | Neuroleptiques                         |
| Colimycine                               | Benzodiazépines                        |
| Polymyxine                               | Carbamazépine                          |
| Cycline injectable                       | Lithium                                |
| Quinine-chloroquine                      |  |
| Quinidine                                |  |
| Procainamide                             |  |
| Vérapamil                                |  |
| Diphénylhydantoïne                       |  |
| Triméthadione                            |  |
| Bêta-bloquants même en collyre           |  |
| Danerolone                               |  |
| D-pénicillamine                          |  |
| Tous les curarisants                     |  |
| Magnésium intraveineux                   |  |

# Syndromes myasthéniques

## Définition

- Ce sont des syndromes liés à l'altération de la transmission neuromusculaire
- Il peut s'agir de:
  - o un défaut de libération de l'acétylcholine.
  - o un déficit en acétylcholinestérase.
  - o un défaut de recaptage ou de resynthèse de l'acétylcholine.

## 1- Sd myasthénique de Lambert-Eaton

- En rapport avec une anomalie présynaptique (canaux  $Ca^{++}$ )
- Peut être paranéoplasique ou associé à d'autres maladies dysimmunitaires.
- Il s'associe dans 50 % des patients à un Kc pulmonaire à petites cellules (CPPC).
- Le SMLE peut précéder le diagnostic de tumeur de plusieurs mois à plusieurs années.

### - CLINIQUE:

- Fatigabilité débutant le plus souvent à la ceinture pelvienne, touchant ensuite la ceinture scapulaire, les muscles du tronc et de la nuque.
- L'aréflexie tendineuse est fréquente.
- Après un effort soutenu, on note une amélioration brève des performances musculaires ainsi que la réapparition transitoire des ROT.
- Des signes végétatifs sont fréquents, tels que sécheresse de la bouche, dysgueusie, anhidrose, constipation, impuissance chez l'homme.

### - ENMG :

\* **Décrément** du potentiel moteur après stimulation répétitive à basse fréquence (2 à 5 Hz)

\* Augmentation franche de l'amplitude du potentiel moteur après effort maximal ou **Incrément** (> 50 % jusqu'à 400 %) sous stimulations répétitives à haute fréquence (20 à 50 Hz).

## 2. Botulisme

- Il s'agit d'une intoxication par une neurotoxine produite par Clostridium botulinum consécutive à l'absorption d'un aliment contenant des spores de Clostridium botulinum qui n'ont pas été détruites par une stérilisation suffisante.
- **Les premiers signes**, dans le cas du botulisme alimentaire sont digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales

- **Les signes neurologiques** apparaissent quelques heures plus tard ou sont décalés de 2 ou 3 jours. Ce sont des signes cliniques d'évolution descendante caractéristique :
  - une paralysie de l'accommodation, une mydriase bilatérale, paralysies oculomotrices entraînant une diplopie.
  - Dysphagie, des troubles de la déglutition et de la phonation ;
  - Faiblesse musculaire atteignant les muscles axiaux, les membres, s'étendant des racines aux extrémités distales et éventuellement aux muscles respiratoires.

### 3. Intoxication aux organophosphorés

- Les intoxications par les insecticides organophosphorés provoquent un tableau très particulier, lié à l'inhibition de l'acétylcholinestérase
- Les symptômes et signes apparaissent très rapidement avant la 12e heure.
- **Les signes muscariniques** apparaissent en cas d'intoxication modérée : « Rhinorrhée , Bronchorrhée et Bronchoconstriction, Hypersalivation , Larmolement et sueurs profuses ».

Il existe également un trouble de l'accommodation avec un myosis, et fréquemment une incontinence urinaire, des crampes abdominales avec diarrhée, une bradycardie et une hypotension

- **Signes nicotiniques** dans les intoxications sévères: « fasciculations et crampes » bientôt suivies par une diminution de la force musculaire qui peut aboutir à une insuffisance respiratoire aiguë.

Il peut exister des troubles du rythme cardiaque.

- **Les signes centraux** sont essentiellement une agitation, des tremblements, une confusion, puis des convulsions et un coma.

## Conclusion

- La myasthénie auto-immune est de loin la plus fréquente des syndromes myasthéniques.
- Evoquée devant Déficit moteur lié à l'effort et fluctuant.
- Diagnostic confirmé par :
  - La présence d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine ou anti-MuSK,
  - La présence d'un bloc neuromusculaire à l'ENMG : décrémentation.
  - le test thérapeutique aux anticholinestérasiques .
- Intérêt de la recherche :
  - D'une hyperplasie thymique ou d'un thymome (scanner thoracique).
  - D'une autre maladie auto-immune associée.
- Traitements :
  - Anticholinestérasiques (Mestinon® ou Mytelase®).
  - Thymectomie.
  - Immunodépresseurs (corticoïdes ou immunosuppresseurs),
  - Immunoglobulines IV ou Echanges plasmatique en cas de crise myasthénique.
- Liste des médicaments formellement contre-indiqués.
- Gravité liée à l'atteinte de la musculature respiratoire.
- Les autres syndromes myasthéniques sont beaucoup plus rares mais nécessitent d'être connus car leur prise en charge est spécifique.