

# Myasthénie grave et syndrome myasthénique (2<sup>e</sup> partie): traitement

Ulrich Wolf Buettner



## Traitement de la myasthénie grave

Le traitement repose sur trois principes fondamentaux; il varie et doit être complété en fonction de la caractérisation, du stade et de l'évolution de la maladie. Le but du traitement est la rémission ou la presque rémission et la normalisation de la qualité de vie (tabl. 1).

### Inhibiteurs de la choline-estérase

Les *inhibiteurs de la choline-estérase* dont on peut disposer actuellement sont présentés avec leurs principales propriétés dans le tableau 2 et leurs effets indésirables en cas de surdosage dans le tableau 3, partie 1. La dose journalière de départ est en règle générale de 30 à 60 mg de pyridostigmine (Mestinon®) chez l'adulte, et de 0,5 à 1 mg/kg de pyridostigmine per os chez l'enfant. Le médicament entre en

action après environ 30 minutes et sa durée d'action est d'environ 4 à 6 heures, avec de fortes variations individuelles. La posologie doit être adaptée individuellement; des doses proches de 600 mg/jour et des intervalles posologiques inférieurs à 3 heures correspondent à un effet limité du médicament. Occasionnellement et à cause d'effets indésirables prononcés, il faut utiliser des inhibiteurs de la choline-estérase alternatifs (chlorure d'ambénonium). On n'insistera jamais assez sur le fait qu'un traitement efficace d'un groupe musculaire cible peut provoquer dans d'autres muscles des signes de surdosage (spasmes) et aussi fréquemment des effets indésirables sur le système nerveux autonome, qui doivent alors être traités par l'atropine. On observe rarement un asthme bronchique ou un ulcère peptique induits. La préparation retard (timespan) de pyridostigmine dont on dispose aujourd'hui n'est généralement recommandée que pour le pas-

**Tableau 1. Concept de traitement de la myasthénie grave.**

#### Phase d'installation

pyridostigmine (Mestinon®)	4 à 8 fois/j 60–90 mg (max. 600 mg/j) forme retard seulement pour la nuit
thymectomie	à tout âge en cas de thymome. En absence de thymome, entre 10 et 65 ans (conformément aux lignes directrices de l'American Academy of Neurology [6])
corticoïdes	prednisone 60–100 mg/j jusqu'à la rémission (au début, dosage en règle générale progressif), ensuite dose la plus basse possible (évt. en alternance)

#### Prophylaxie à long terme

azathioprine (Imurek®), évt. en combinaison avec corticoïdes	2,5–3 mg/kg/j
--	---------------

#### Traitement d'escalade

plasmaphérèse, immuno-absorption	en cas de péjoration aiguë (paralysie respiratoire, trouble de la déglutition) traitements en séries ou d'intervalle
immunoglobuline i.v.	alternative à la plasmaphérèse (0,4 mg/kg/j par ex. sur 5 jours)
ciclosporine A (Sandimmun®)	3–5 mg/kg/j
mycophénolate mofetil (CellCept®)	500 mg/j au début; augmenter progressivement pour atteindre 25 mg/kg/j après 2–3 jours

#### expérimental

cyclophosphamide (Endoxan®)	«rebooting» avec de fortes doses de cyclophosphamide (50 mg/kg/j i.v. pendant 4 jours [19] puis administrer immédiatement après du GCSF (granulocyte colony stimulating factor)
-----------------------------	---

Correspondance:  
Pr Ulrich Wolf Buettner  
Chefarzt Neurologische Klinik  
Kantonsspital  
CH-5001 Aarau

[ubuettnr@hin.ch](mailto:ubuettnr@hin.ch)

**Tableau 2. Comparaison des divers inhibiteurs de l'acétylcholine-estérase (doses environ équivalentes, sauf chlorure d'édrophonium).**

Substance	Dose			Entrée en action	Durée d'action (max.)
	per os	i.v.	i.m.		
bromure de pyridostigmine (Mestinon®)	60–90 mg	1–2 mg	2 mg	15–45 min (oral)	3–6 h
forme retard	90–180 mg	–	–	60 min	6–10 h
néostigmine (Prostigmine®)	15 mg	0,5 mg	1 mg	10–30 min (oral)	2–3 h
chlorure d'ambénonium (Mytelase®)	10 mg	–	–	60 min	6–8 h
distigmine (Ubretid®)	5–10 mg	–	–	3 jours	24 h
chlorure d'édrophonium (Tensilon®)		10 mg	–	30 sec	5–10 min

**Tableau 3. Traitement de la crise myasthénique.**

libérer les voies respiratoires, monitoring intensif; selon les cas, intubation et ventilation: en cas de capacité vitale (CV) inférieure à 15 ml/kg de poids corporel (évaluable seulement si occlusion buccale complète) ou alternativement $\text{paO}_2 < 75 \text{ mm Hg}$ et $\text{pCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$
décubitus dorsal à 30°, oxygène 1–2 l/min
néostigmine i.v. 0,5 mg en bolus, puis en perfusion à raison de 0,15–0,5 mg/h (correspondant à 3,6–12 mg/j)
atropine 0,5 mg s.c. 4 fois/24h
antibiothérapie précoce en cas d'infection, céphalosporine de préférence
selon le cas, préparer une plasmaphérèse
corticoïdes i.v. à hautes doses pendant 5 jours (méthylprednisolone 250 mg), puis per os à doses dégressives

sage de la nuit, car sa pharmacocinétique n'est pas fiable.

### Immunosuppresseurs

L'*immunosuppression* constitue le deuxième pilier du traitement; elle est indiquée au moins pour les myasthénies généralisées modérées à sévères [1]. Les *corticoïdes* ont divers points d'action et influencent entre autres la répartition et la migration des cellules T et des monocytes. En tout état de cause, leur effet favorable sur la myasthénie grave (MG) peut être considéré comme sûr. Il n'existe cependant pas de règle homogène pour leur utilisation. On sait qu'au début d'un traitement aux corticoïdes, on observe fréquemment une péjoration de la symptomatologie qui peut dans la plupart des cas être évitée par un dosage progressif prudent sur plusieurs semaines (>10 mg/j jusqu'à maximum 1 mg/kg). Un effet positif du traitement ne se manifeste qu'après 2 à 3 semaines. Surtout chez les patients hospitalisés qui bénéficient en plus d'une plasmaphérèse, on peut choisir l'alternative d'un traitement à hautes doses (80–100 mg/j). Une posologie régressive sur une longue durée n'est efficace la plupart du temps que si l'on continue par une immunosuppression comme traitement à long terme. Malgré tout, bon nombre de patients ont be-

soin d'une corticothérapie prolongée, la plupart du temps à une faible posologie [2]. Nous ne pouvons entrer ici dans la problématique des nombreux effets indésirables d'une corticothérapie prolongée [1]. Le traitement immunosuppresseur devrait être complété par l'introduction d'*azathioprine*, un analogue de la purine, en même temps ou peu après le début de la corticothérapie. L'azathioprine interfère avec la prolifération des cellules T et B. C'est une substance très bien tolérée en dépit de l'apparition possible, en début de traitement déjà, de réactions idiosyncrasiques sous forme de malaise, exanthème et troubles gastro-intestinaux. Il faut rappeler l'interaction avec l'allopurinol, entraînant une accumulation d'azathioprine. Le délai d'entrée en action de l'azathioprine étant de 6 à 12 semaines, ce n'est qu'après qu'on peut envisager de retirer progressivement le corticoïde. L'efficacité de l'azathioprine a été démontrée par de nombreuses études non contrôlées et une étude contrôlée en double aveugle avec évaluation de la prednisone seule en comparaison avec azathioprine + prednisone [3]. Pour éviter les éventuels effets indésirables à long terme, on recommande un essai de retrait progressif du médicament au moins après quelques années, avec le risque d'exacerbation de la MG. La posologie devrait

être fixée à 1–3 mg/kg, de sorte qu'avec une monothérapie les globules blancs soient maintenus à environ 4000/ $\mu$ l et les lymphocytes entre 800 et 1000/ $\mu$ l. En cas de traitement combiné avec la prednisone, les globules blancs devraient se situer entre 6000 et 8000/ $\mu$ l. En cas d'échec de l'azathioprine, le *mycophénolate mofetil*, la *ciclosporine A* et le *cyclophosphamide* représentent des alternatives. Il s'agit globalement de substances pour lesquelles il existe de nombreuses preuves d'efficacité dans la MG, en partie sous forme d'études contrôlées (ciclosporine A). Cependant, en raison de leurs effets indésirables (ciclosporine A, cyclophosphamide) ou des données encore insuffisantes à disposition (mycophénolate mofetil), ces substances ne devraient pour le moment être utilisées qu'en cas d'intolérance ou d'échec d'un traitement d'azathioprine [1].

En cas de péjoration aiguë ou de crise myasthénique (tabl. 3), deux procédés thérapeutiques entrent en considération, à savoir la *plasmaphérèse* ou les *IgG par voie intraveineuse*. Une étude randomisée [4, 5] a montré une équivalence fondamentale de ces deux traitements; avec ce procédé, il faut s'attendre à une entrée en action plus rapide de la plasmaphérèse, ainsi qu'à plus d'effets indésirables qu'avec les immunoglobulines. Avec la plasmaphérèse

(centrifuge, séparation cellulaire ou adsorption immunologique) on peut déjà observer un effet après 24 heures, qui consiste en la disparition des auto-anticorps d'action directe. Les immunoglobulines ne doivent pas être remplacées par immuno-adsorption. Une série d'effets indésirables potentiels tels que risque hémorragique augmenté commande de mettre soigneusement en balance les avantages et désavantages respectifs de la plasmaphérèse et des IgG i.v. [1].

### Thymectomie

La *thymectomie* est acceptée comme un principe fondamental de traitement sûr dans la phase précoce de la myasthénie grave. Cependant, les recommandations qui en découlent ne reposent que sur des rapports empiriques [6]. En général, la thymectomie n'est pas recommandée en cas de myasthénie grave séronégative. En cas de myasthénie purement oculaire, la thymectomie est controversée [7] mais elle est certainement justifiée lorsque la symptomatologie ne peut pas être contrôlée par un autre procédé, étant donné que la thymectomie est grevée d'une moindre morbidité. Il n'existe pas non plus de consensus sur le procédé opératoire (thoracotomie trans-sternale versus opération endoscopique assistée par vidéo). La thy-

**Tableau 4. Classification des thymomes.**

#### A. Staging [8].

##### Stade

I	tumeur encapsulée sans signe d'invasion microscopique
II A	invasion microscopique dans le tissu graisseux avoisinant et/ou la plèvre médiastinale
II B	invasion macroscopique de la plèvre
III	invasion macroscopique de la plèvre, du péricarde et des gros vaisseaux
IV A	métastatisation de la plèvre ou du péricarde
IV B	métastatisation lymphatique ou hématogène

#### B. Classification histologique OMS des thymomes [9]. Comparaisons clinique-pathologique, histologique.

Type OMS	Classification clinique-pathologique	Terminologie de classification histogénétique pour les sous-types histologiques TET (tumeur épithéliale thymique)
A	thymomes bénins	thymomes médullaires
AB		thymome combiné
B1	thymomes malins catégorie I	à prédominance corticale
B2		cortical
B3		carcinome bien différencié du thymus
C	thymomes malins catégorie II	carcinome épidermoïde kératinisant (squamous cell)
		carcinome épidermoïde non kératinisant
		carcinome lympho-épithéliome-like
		carcinome sarcomateux (carcinosarcome)
		clear cell carcinom
		carcinome basaloïde
	carcinome muco-épidermoïde	
	carcinome indifférencié	

**Tableau 5. Choix de substances inductrices de myasthénie ou susceptibles de l'aggraver avec choix de médicaments alternatifs [20, 21].**

groupe pharmacologique	substance défavorable	alternative
<b>antibiotiques</b>	aminoglucosides	céphalosporines
	ciprofloxacine	ofloxacine
	érythromycine	chloramphénicol
	lincomycine	nitrofuranes
	clindamycine	pénicilline (jusqu'à doses moyennes)
	ampicilline	métronidazole
	tétracyclines	rifampicine
	sulfonamides, macrolides	INH, myambutol
<b>antimalariques</b>	chloroquine	méfloquine pyriméthamine + sulfadoxine
<b>antiépileptiques / bloquants des canaux</b>	phénytoïne	carbamazépine
	barbituriques	acide valproïque
	benzodiazépines	lamotrigine
	anesthésiques locaux	gabapentine
<b>anti-arythmiques / cardiaques</b>	anesthésiques locaux	digitale
	mexilétine	préparations nitrées
	antagonistes du calcium	anticoagulants
	ajmaline	
	bêtabloquants	
<b>anti-hypertenseurs</b>	hydrochlorothiazide	furosémide
	benzothiadiazine	spironolactone
	<i>captopril*</i>	autres IEC?
		réserpine
		méthyl dopa
<b>anti-rhumatismaux</b>	<i>D-pénicillamine*</i>	ASA
	chloroquine	indométhacine?
	résoquine	diclofénac
<b>neuroleptiques / hypnotiques / analgésiques</b>	lithium	SSRI
	benzodiazépines	chloralhydrate
	chlorpromazine	thioridazine
	antidépresseurs tricycliques	antidépresseurs tétracycliques
	métamizole	paracétamol
	morphine	pentazocine
<b>anti-parkinsoniens</b>	amantadine	L-dopa dopaminergiques
<b>hormones</b>	corticoïdes (forte augmentation initiale des symptômes)	
	tri-iodothyronine	
	thyroxine	
<b>laxatifs</b>	sels de magnésium	graines de lin bisacodyl
<b>produits de contraste</b>	gadolinium, produits de contraste iodés	
<b>produits de narcose</b>	succinylcholine	atracurium halothane gaz hilarant
<b>autres</b>	toxine botulinique	

\* substances inductrices de myasthénie

mectomie est une opération électorive qui devrait être pratiquée tôt dans l'évolution de la maladie en cas de myasthénie généralisée, dans une tranche d'âge comprise entre 10 (5) et 60 (65) ans. La symptomatologie s'améliore parfois après un long délai.

En cas de *thymome* avéré (tabl. 4), il n'existe pas de consensus général sur l'ablation chirurgicale de la tumeur, procédé qui se justifie indépendamment de l'âge du patient, pour autant que l'état général permette une opération. Une classification par staging [8] et histologique [9] permet la planification de l'opération et du traitement ultérieur. En cas de tumeur encapsulée non invasive on considère l'opération comme curative, alors qu'une tumeur invasive nécessite une chimiothérapie et radiothérapie post-opératoires.

La MG induite par médicaments ou l'aggravation aiguë de la MG en relation avec des médicaments repose sur des mécanismes très divers. Le dénominateur commun est la diminution de la force musculaire. Les médicaments en cause peuvent être les myorelaxants et les sédatifs, les anti-arythmiques et les antiépileptiques. On suppose que la D-pénicillamine provoque un blocage post-synaptique des récepteurs ACh. Les nouveaux macrolides tels que l'azithromycine et la télithromycine doivent, comme de nombreux autres antibiotiques, être évités en cas de MG (tabl. 5).

### Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS)

En cas de symptomatologie myasthénique proximale avec atteinte prédominante des jambes à un âge avancé, il faut penser au rare

syndrome myasthénique de Lambert-Eaton [10–13]. Dans environ 60 à 70% des cas, il se manifeste comme un syndrome paranéoplasique, la plupart du temps dans le cadre d'un carcinome bronchique à petites cellules, plus rarement à l'occasion d'autres maladies tumorales. Le LEMS est probablement sous-diagnostiqué, car une faiblesse générale est l'expression de nombreuses maladies. On pense qu'un LEMS survient chez environ 1–3% des patients atteints de carcinome bronchique à petites cellules. Dans les cas où l'origine paranéoplasique est incertaine plusieurs années après l'apparition du LEMS, celui-ci peut être l'expression d'un autre processus auto-immun organospécifique, tel que l'anémie pernicieuse ou la thyroïdite d'Hashimoto entre autres. La transmission neuromusculaire est alors affectée par une pathologie présynaptique avec libération diminuée d'ACh par les vésicules. Temporairement, la libération d'ACh peut être renforcée par une stimulation répétitive (cf. plus haut). Comme cause, on a pu identifier des anticorps contre les canaux calciques du type P/Q (VGCC) dépendant de la tension musculaire, dans les terminaisons nerveuses motrices et autonomes post-ganglionnaires [14]. Dans le diagnostic différentiel, il faut penser entre autres aux myopathies, à la polymyosite, à la polymyalgie rhumatismale et à la myélopathie cervicale. Les symptômes oculaires sont inhabituels, le thymus est atrophique, les réflexes faibles et renforcés après déclenchement répété. Le diagnostic repose sur les caractéristiques cliniques, l'électrophysiologie (cf. plus haut) et la mise en évidence d'auto-anticorps VGCC.

Le traitement est symptomatique. La 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP), qui renforce la libération d'ACh par allongement du potentiel d'action présynaptique, s'est révélée la plus efficace. On commence avec une dose de  $4 \times 10$  mg/j, qui permet d'améliorer la force musculaire et les symptômes autonomes. La dose journalière peut être augmentée jusqu'à 100 mg. Les effets indésirables en relation avec une irritabilité centrale augmentée (crises convulsives) sont rares. Les inhibiteurs de l'acétylcholine-estérase ont un effet moins marqué, tandis qu'aussi bien la plasmaphérèse que les IgG i.v. produisent une amélioration nettement limitée dans le temps. Un traitement efficace de la tumeur primaire diminue la symptomatologie myasthénique. La prednisolone (1–1,5 mg/kg) en combinaison avec l'azathioprine peuvent être utilisées dans les phases de rémission du LEMS.

Quant au pronostic, on dispose de données [15] qui montrent que les patients atteints de carcinome bronchique à petites cellules associé au LEMS ont un pronostic plus favorable que les patients atteints de carcinome à petites cellules sans LEMS.

### Quintessence

- Les trois piliers du traitement de la myasthénie sont les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, l'immunosuppression et la thymectomie.
- Une prudence toute particulière est de rigueur lors du traitement par corticoïdes, de même qu'au début du traitement pour lancer une immunosuppression et lors de crises myasthéniques. Les aggravations en début de traitement sont fréquentes.
- En plus de l'immunosuppression par azathioprine, dans le cadre du traitement par escalation, il y a l'option de recourir à d'autres immunosuppresseurs, dont cyclosporine A, mycophénolate-mofetil et cyclophosphamide.
- L'indication à la thymectomie doit être discutée pour chaque patient au stade initial de sa maladie.

## Syndromes myasthéniques congénitaux

Il s'agit ici de maladies complexes de la transmission neuromusculaire avec des troubles présynaptiques, synaptiques ou post-synaptiques qui peuvent entraîner des troubles de la libération ou de la re-synthèse de l'acétylcholine, un défaut de la membrane subsynaptique ou des syndromes «slow» ou «fast-channel». En raison de la multiplicité des processus physiopathologiques en cause et du traitement très difficile en rapport avec l'âge des patients, nous nous permettons de vous renvoyer aux données correspondantes de la littérature [16–18].

Il faut séparer *la myasthénie néonatale transitoire*, qui se développe chez jusqu'à 20% des enfants de mère myasthénique et dont l'évo-

lution est fondamentalement favorable. Les enfants de mère myasthénique doivent donc être étroitement surveillés dès la naissance, à l'affût du développement possible de symptômes myasthéniques. Cette symptomatologie disparaît en règle générale complètement après 2 à 4 mois. En attendant ce délai, il faut éventuellement mettre les enfants atteints au bénéfice d'un traitement par inhibiteurs de l'acétylcholine-estérase. Dans les cas sévères avec insuffisance respiratoire, il faut aussi envisager la plasmaphérèse.

Nous adressons un chaleureux merci à la Rédaction et à Mme le Dr Eva Streit, Paracelsus-hospital, Richterswil, pour la lecture attentive du manuscrit et leurs précieuses suggestions.

(Traduction Dr Bernard Croisier)

## Références

- Hohlfeld R, Melms A, Schneider K, Toyka KV, Drachman DB. Therapy of myasthenia gravis and myasthenic syndromes. In: Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener HC, Kennard C, eds. Neurological Disorders: Course and Treatment. Amsterdam: Academic Press; 2003; p. 1341–62.
- Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984;15:291–8.
- Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia gravis study Group. *Neurology* 1998;50:1778–83.
- Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Clinical study group. *Ann Neurol* 1997;41:789–96.
- Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin in autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:720–6.
- Schumm F, Wiethölter H, Fateh-Moghadam A, Dichgans J. Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:332–7.
- Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48:2485–92.
- Müller-Hermelink HK, Marx A. Thymoma. *Curr Opin Oncol* 2000; 12:426–33.
- Anderson HJ, Churchill-Davidson HC, Richardson AT. Bronchial neoplasm with myasthenia. Prolonged apnea after administration of succinylcholine. *Lancet* 1953;2:1291–3.
- Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol* 1956;187: 612–3.
- Elmqvist D, Lambert EH. Detailed analysis of neuromuscular transmission in a patient with the myasthenic syndrome sometimes associated with bronchogenic carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1968;43: 689–713.
- Newsom-Davis J, Lang B. The Lambert-Eaton syndrome. In: Engel AG, ed. Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes. Oxford: Oxford Univ Press; 1999. p. 205–28.
- Maddison P, Newsom-Davis J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. In: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE, eds. Neuro-muscular Disorders in Clinical Practice 2002. p. 931–41.
- Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami RL. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet* 1999;353:117–8.
- Engel AG, Ohno K. Congenital myasthenic syndromes. In: Pourmand R, Harati Y, eds. Neuro-muscular Disorders. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2001. p. 203–14.
- Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: progress over the past decade. *Muscle Nerve* 2003;27:4–25.
- Seybold ME. Thymectomy in childhood myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:731–41.
- Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: “rebooting” with high-dose cyclophosphamide. *Ann Neurol* 2003;53:29–34.
- Schumm F. Therapie der myasthenen, cholinergen und insensitiven Krise. In: Stöhr M, Brandt T, Einhäupl M, Hrsg. Neurologische Syndrome in der Intensivmedizin. Stuttgart: Kohlhammer-Verlag; 1998. S. 498–510.
- Howard JF. Neurotoxicology of neuromuscular transmission. In: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE, eds. Neuro-muscular Disorders in Clinical Practices 2002. p. 964–986.
- Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:7–15.