

# Myasthénie et syndromes myasthéniques – update

## 2<sup>e</sup> partie: traitement

Ulrich W. Buettner, Harold Köndgen



Neurologische Klinik, Kantonsspital Aarau

### Quintessence

- Le traitement de la myasthénie tient compte de trois aspects: traitement symptomatique par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, immunosuppression adéquate et éventuellement thymectomie.
- L'utilisation de corticostéroïdes exige une analyse consciencieuse car il faut s'attendre à des détériorations imprévues de la symptomatologie au cas où les adaptations posologiques ne seraient pas extrêmement prudemment réalisées.
- Les différents sous-groupes de myasthénie doivent être pris en compte à la phase initiale déjà.
- Plusieurs concepts thérapeutiques sont à disposition en cas de grave évolution et d'aggravation aiguë qui doivent toutefois être suivis par le spécialiste.
- Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS) a une pathologie présynaptique, se manifeste la plupart du temps avec le carcinome bronchique à petites cellules et impose un traitement totalement différent de celui de la myasthénie vraie.

Le traitement de la myasthénie se base sur trois principes fondamentaux qui varient en fonction des caractéristiques, du stade et de l'évolution de la maladie et doivent être complétés:

1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACH)
2. Immunosuppression
3. Thymectomie


Le but du traitement est la rémission totale ou presque et la normalisation de la qualité de vie (tab. 1 ). Le tableau 2  propose un aperçu des substances induisant ou aggravant une myasthénie de même que des principes actifs alternatifs.



Ulrich W. Buettner

L'auteur ne déclare aucun soutien financier ni d'autres conflits d'intérêts en relation avec cet article.

### Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Les IACH disponibles et leurs plus importantes propriétés sont présentés dans le tableau 3 . Le traitement par voie orale commence généralement par une dose de 30–60 mg de pyridostigmine (Mestinon) 4 fois/jour chez l'adulte, 0,5–1,0 mg/kg chez l'enfant à la même fréquence. L'effet s'installe après env. 30 minutes et la durée d'action est d'env. 4–6 heures, avec d'importantes variations interindividuelles. Le traitement doit être adapté individuellement aux besoins du patient, des

doses d'env. 600 mg/jour et des intervalles de moins de 3 heures témoignent d'un effet limite du médicament. Il est parfois nécessaire d'utiliser d'autres IACH en raison des effets indésirables de la pyridostigmine. Le chlorure d'ambénonium (Mytelase) est indiqué en cas d'intolérance au brome ou d'effets indésirables gastro-intestinaux très marqués de la pyridostigmine.

Il faut toujours bien insister sur le fait que le traitement efficace d'un groupe musculaire peut être à l'origine de symptômes de surdosage (fibrillation) dans d'autres muscles et souvent aussi d'effets indésirables autonomes difficilement tolérables qui doivent alors être traités par atropine par ex. Asthme ou ulcères peptiques sont rares. La spécialité retard ou timespan de pyridostigmine n'est généralement recommandée que pour ne pas perturber le sommeil car sa pharmacocinétique n'est pas sûre.

L'éphédrine potentialise la libération d'ACH et peut être utile à court terme à titre symptomatique, mais elle est grevée de sérieux effets indésirables et ne peut être recommandée de manière générale. La terbutaline, un agoniste  $\beta_2$ -adrénergique, peut être utile chez certains patients.

En fonction de leur expérience, de nombreux patients sont en mesure de régler eux-mêmes les heures de prise de leurs médicaments et leurs doses dans une certaine mesure, tout en tenant compte de leurs activités physiques particulières.

### Immunosuppression

L'immunosuppression est le deuxième pilier du traitement, indiquée au moins dans les myasthénies généralisées modérées et graves [1]. Les corticoïdes ont différents sites d'action, ils influencent notamment la distribution et la migration des cellules T et des monocytes. Quoiqu'il en soit, leur effet bénéfique sur la myasthénie est garanti. Il n'y a pas de règle unanimement admise précisant comment les corticoïdes doivent être utilisés. Il est bien connu qu'au début d'un traitement la symptomatologie s'aggrave souvent, ce qui peut être prévenu par une posologie prudente et progressive sur plusieurs semaines (10 mg/jour jusqu'à max. 1 mg/kg). Un effet positif du traitement se manifeste au plus tôt après 2–3 semaines. En alternative, surtout chez les patients hospitalisés bénéficiant en outre d'une plasmaphérese, un traitement à haute dose peut être entrepris (80–100 mg/jour). Une réduction du corticoïde ne réussit généralement que si une autre immunosuppression est mise en route à long terme. Malgré cela, de nombreux patients ont besoin d'une corticothérapie à long

**Tableau 1**

Concept thérapeutique de la myasthénie [30].

<b>Phase initiale</b>	
Pyridostigmine (Mestinon)	60–90 mg 4–8 fois par jour (maximum 600 mg/jour), forme retard uniquement pour ne pas perturber le sommeil
Thymectomie	Si thymome à tout âge; si pas de thymome, entre 10 et 65 ans (selon les recommandations de l'American Academy of Neurology, Gronset et Barohn, 2000)
Corticostéroïdes	60–100 mg de prednisone/jour jusqu'à rémission (généralement à dose progressive), puis la dose la plus faible possible (évt en alternance)
<b>Prophylaxie à long terme</b>	
Azathioprine (Imurek), évt en association aux corticostéroïdes	2,5–3 mg/kg/jour
<b>Traitement progressif</b>	
Plasmaphérèse, immunoadsorption	Si aggravations aiguës (paralysie respiratoire, trouble de la déglutition), séries ou traitements intervallaires
Immunglobuline i.v.	Alternative à la plasmaphérèse (0,4 g/kg/jour par ex. sur 5 jours)
Ciclosporine A	3–5 mg/kg/jour
Mycophénolate mofétil (CellCept)	500 mg/jour à dose progressive, après 2–3 jours passer à 25 mg/kg/jour
<b>Expérimental</b>	
Cyclophosphamide (Endoxan)	Traitement myélosuppresseur à haute dose (50 mg/kg/jour i.v. sur 4 jours [18], puis administration de GCSF (granulocyte colony stimulating factor))
Rituximab (Mabthera)	En tout cas dans la grave myasthénie réfractaire dans de très bonnes séries de cas, malgré l'absence d'études contrôlées. Il n'y a encore aucune recommandation posologique spéciale.


terme, la plupart du temps à faibles doses [2]. Il ne sera pas question ici des très nombreux effets indésirables de la corticothérapie à long terme [1].

L'immunosuppression doit être complétée en même temps ou peu après le début de la corticothérapie par l'analogue des purines azathioprine, qui interfère avec la prolifération des cellules T et B. Elle est extrêmement bien tolérée malgré que des réactions idiosyncrasiques puissent se manifester en début de traitement avec malaise, exanthème et troubles gastro-intestinaux. Il ne faut pas oublier son interaction avec l'allopurinol qui entraîne une accumulation d'azathioprine. Son effet ne se manifeste en outre qu'après 6–12 semaines et c'est après ce délai que la dose du corticoïde peut être progressivement diminuée, par exemple de 5 mg/mois jusqu'à réapparition ou aggravation des symptômes myasthéniques. L'efficacité de l'azathioprine a été prouvée dans de nombreuses études non contrôlées et une étude contrôlée en double aveugle, qui a comparé la prednisone seule associée à l'azathioprine [3]. Pour en prévenir les éventuels effets indésirables à long terme, il faut tenter un sevrage après quelques années, avec

risque d'exacerbation de la myasthénie. Sa dose en monothérapie doit être ajustée entre 1 et 3 mg/kg pour que les globules blancs soient à env. 4000/ $\mu$ l et les lymphocytes entre 800 et 1000/ $\mu$ l. En association à la prednisone les globules blancs doivent être entre 6000 et 8000/ $\mu$ l.

En cas d'échec de l'azathioprine, les alternatives sont mycophénolate mofétil, ciclosporine A et cyclophosphamide. Ce sont des substances qui ont suffisamment fait la preuve de leur efficacité dans la myasthénie, en partie dans des études contrôlées (ciclosporine A), mais qui ne doivent être utilisées pour le moment qu'en cas d'intolérance ou d'échec de l'azathioprine en raison de résultats encore insuffisants (mycophénolate mofétil) ou de leurs effets indésirables (ciclosporine A, cyclophosphamide) [1].

Des anticorps sont de plus en plus utilisés surtout en cas de symptomatologie généralisée insuffisamment maîtrisée, documentés uniquement dans des séries de cas jusqu'ici mais qui semblent avoir un grand potentiel thérapeutique. Le rituximab (anti-CD20, inhibiteur des cellules B) notamment, qui a donné de bons résultats à long terme dans plusieurs séries dans la myasthénie aussi bien AChR que MuSK positive et a permis d'économiser d'autres immunosuppresseurs [4–8]. Il n'y a pour l'heure pas de schéma thérapeutique unanimement admis. Dans les études le rituximab a été administré aux doses de deux fois 1000 mg à 14 jours d'intervalle ou 4 fois 375 mg à 1 semaine d'intervalle.

Pour les aggravations aiguës et les crises myasthéniques (tab. 4 ) deux traitements sont envisageables: la plasmaphérèse ou les IgG intraveineuses (IgG IV). Une étude randomisée a pu démontrer l'équivalence de ces deux options, mais la plasmaphérèse a un effet plus rapide et davantage d'effets indésirables [9, 10]. L'effet de la plasmaphérèse (centrifugation, séparation cellulaire ou immunoadsorption) se manifeste après 24 heures déjà par élimination des autoanticorps à action directe. Avec l'immunoadsorption il n'est pas nécessaire de substituer les immunoglobulines. Les nombreux effets indésirables potentiels (par ex. risque d'hémorragie) imposent un examen consciencieux des avantages et inconvénients de la plasmaphérèse et des IgG IV [1].

## Thymectomie

La thymectomie est acceptée comme un principe thérapeutique sûr à la phase précoce de la myasthénie, mais les recommandations ne se basent que sur des rapports empiriques. Elle n'est pas recommandée dans la myasthénie séronégative ni MuSK positive. La thymectomie est controversée dans la myasthénie purement oculaire [1], mais certainement justifiable si la symptomatologie est mal maîtrisée autrement car elle n'est grevée que d'une très faible morbidité. Il n'y a pas unanimité sur la technique opératoire (thoracotomie transsternale ou intervention endoscopique sous assistance vidéo). La thymectomie est une intervention élective qui doit être pratiquée le plus tôt possible en cas de myasthénie généralisée chez les patients de 10 à 60 ans. Mais elle n'améliore la symptomatologie qu'après un long temps de latence.

**Tableau 2**

Sélection de substances induisant ou aggravant une myasthénie et d'alternatives médicamenteuses [28, 29].

Classe de substances	Substances défavorables	Alternatives
<b>Antibiotiques</b>	Aminoglycosides Ciprofloxacine Erythromycine Lincomycine Clindamycine Ampicilline Tétracyclines Sulfonamides, macrolides	Céphalosporines Ofloxacine Chloramphénicol Nitrofuranes Pénicillines (jusqu'à dose moyenne) Métronidazole Rifampicine INH, Myambutol
<b>Antimalariques</b>	Chloroquine	Méfloquine Pyriméthamine + sulfadoxine
<b>Antiépileptiques/bloqueurs de canaux</b>	Phénytoïne Barbituriques Benzodiazépines Anesthésiques locaux	Carbamazépine Acide valproïque Lamotrigine Gabapentine
<b>Antiarythmiques/cardiaques</b>	Anesthésiques locaux Mexilétine Antagonistes du Ca Ajmaline Bétabloquants	Digitaliques Dérivés nitrés Anticoagulants
<b>Antihypertenseurs</b>	Hydrochlorothiazide Benzothiadiazine Captopril*	Furosémide Spironolactone Autres inhibiteurs de l'ECA? Réserpine Méthyldopa
<b>Antirhumatismaux</b>	D-pénicillamine* Chloroquine Résoquine	AAS Indométacine? Diclofénac
<b>Psychotropes/hypnotiques/analgésiques</b>	Lithium Benzodiazépines Chlorpromazine Antidépresseurs tricycliques Métamizole Morphine	ISRS Hydrate de chloral Thioridazine Antidépresseurs tricycliques Paracétamol Pentazocine
<b>Antiparkinsoniens</b>	Amantadine	L-dopa Agonistes dopaminergiques
<b>Hormones</b>	Corticostéroïdes (initialement souvent aggravation des symptômes) Triiodothyronine Thyroxine	
<b>Laxatifs</b>	Sels de magnésium	Graines de lin Bisacodyl
<b>Produits de contraste</b>	Gadolinium Produits de contraste iodés	
<b>Narcotiques</b>	Succinylcholine	Atracurium Halothane Gaz hilarant
<b>Autres</b>	Toxine botulinique	

\* induisent une myasthénie

Avec la confirmation d'un thymome, le consensus veut qu'il soit opéré quel que soit l'âge du patient, pour autant que son état général le permette. Une classification par staging et histologie contribue à planifier l'opération et le traitement [12, 13]. Pour les tumeurs non invasives et encapsulées, l'opération est jugée curative, mais les thymomes invasifs doivent faire l'objet d'une radio- et chimiothérapie postopératoire.

## Myasthénie oculaire

La myasthénie oculaire présente quelques importantes particularités thérapeutiques. Quelque 50–80% des patients évolueront en 2–3 ans vers une myasthénie généralisée et le traitement immunosuppresseur précoce ralentira ou préviendra la généralisation. La thymectomie n'y changera rien. La ptose peut être traitée par pyridostigmine et immunosuppression, mais la musculature extraoculaire ne répond qu'à l'immunosuppression. L'absence d'AC anti-AchR signifie dans la plupart des cas un bon pronostic [14–16].

## Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton

Avec une symptomatologie myasthénique à prédominance proximale et jambière à un âge avancé, il faut penser au rare syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS) [17–20]. Il s'agit dans env. 60–70% des cas d'un syndrome paranéoplasique, en général avec un carcinome bronchique à petites cellules (SCLC), plus rarement d'autres pathologies tumorales. Le LEMS est probablement sous-diagnostiqué du fait qu'une faiblesse générale se voit dans de très nombreuses maladies. L'idée est qu'env. 1–3% des patients ayant un SCLC ont aussi un LEMS. Dans les cas où la genèse paranéoplasique ne peut être confirmée même après des années, le LEMS est le fait d'une autre pathologie auto-immune organospécifique telle qu'anémie pernicieuse, thyroïdite de Hashimoto, etc.

La transmission neuromusculaire est caractérisée par une pathologie présynaptique avec diminution de la libération de quanta d'ACh des vésicules. La libération d'ACh peut être augmentée temporairement par stimulation répétitive. La cause a été identifiée comme étant des anticorps anti-canal du Ca tensiodépendant du type P/Q (VGCC) dans les terminaisons nerveuses autonomes motrices et postganglionnaires [21]. Le diagnostic différentiel porte notamment sur myopathies, polymyosite, pseudopolyarthrite rhizomélique et myélopathie cervicale. Les symptômes oculaires sont inhabituels, le thymus est atrophique, les réflexes sont faibles et plus vifs après préinnervation du muscle atteint. Le diagnostic doit pouvoir être posé par les caractéristiques cliniques, l'électrophysiologie et le dosage d'autoanticorps anti-VGCC.

Le traitement est symptomatique et le plus efficace est la 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP), qui augmente la libération d'ACh par prolongation du potentiel d'action présynaptique. La dose initiale est de 10 mg 4x/jour, ce qui augmente la force musculaire et améliore les symptômes autonomes. Elle peut être augmentée jusqu'à 100 mg/jour. Les effets indésirables par hyperexcitabilité centrale (convulsions) sont rares. Les IACH ont un effet très peu marqué, la plasmaphérese et les IgG IV procurent une amélioration nette mais limitée dans le temps. Le traitement efficace de la tumeur primitive atténue la symptomatologie myasthénique. La prednisolone (1–1,5 mg/kg) en association à l'azathioprine par ex. peut être utilisée pendant les phases de rémission du LEMS.

**Tableau 3**

Comparaison des différents inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

Substance	Dose p.o.	Dose i.v.	Dose i.m.	Entrée en action	Durée d'action (max.)
<b>Bromure de pyridostigmine (Mestinon)</b>	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
<b>Néostigmine (Prostigmin)*</b>	15 mg	0,5 mg	1 mg	10–30 min (oral)	2–3 h
<b>Chlorure d'ambénonium (Mytelase)</b>	10 mg	–	–	60 min	6–8 h
<b>Distigmine (Ubretid)</b>	5–10 mg	–	–	3 d	24 h
<b>Chlorure d'édrophonium (Tensilon)</b>	–	10 mg	–	30 sec	5–10 min

\* La néostigmine n'est pas disponible en Suisse pour utilisation orale.

**Tableau 4**

Traitement de la crise myasthénique.

1. Libérer les voies respiratoires, monitoring intensif, évt intubation et ventilation. Si capacité vitale (CV) <15 ml/kg de poids corporel (valable que si fermeture complète de la bouche), ou pO<sub>2</sub> artérielle <75 mm Hg et pCO<sub>2</sub> >45 mm Hg
2. Haut du corps à 30°, oxygène 1–2 l/min
3. i.v. bolus de néostigmine 0,5 mg, puis perfusion de 0,15–0,5 mg/h (soit 3,6–12 mg/jour)
4. Atropine 0,5 mg s.c. 4x/24 h
5. Antibiothérapie rapidement si infection, de préférence une céphalosporine
6. Evt préparer la plasmaphérèse (selon l'acuité immunoglobulines i.v. 0,4 g/kg/jour)
7. Corticostéroïdes à hautes doses i.v. pendant 5 jours (méthylprednisolone 250 mg), puis oraux à dose dégressive

Des données montrent que les patients ayant un SCLC associé à un LEMS ont un meilleur pronostic que ceux ayant un SCLC sans LEMS [22].

### Syndromes myasthéniques congénitaux

Les syndromes myasthéniques congénitaux sont des pathologies complexes de la transmission neuromuscu-

laire avec problèmes présynaptiques, synaptiques et postsynaptiques, pouvant perturber la libération ou la resynthèse d'acétylcholine, provoquer une anomalie de la membrane sous-synaptique et des syndromes «slow»- ou «fast-channel». A cause de la multiplicité des processus physiopathologiques sous-jacents et du traitement très difficile – vu l'âge des patients – le lecteur est prié de consulter la littérature spécialisée [23–25].

La myasthénie néonatale transitoire doit être distinguée des syndromes myasthéniques congénitaux; elle se manifeste chez jusqu'à 20% des enfants de mères myasthéniques et son évolution est en principe bénigne. Ces enfants doivent être soigneusement examinés après leur naissance à la recherche de symptômes myasthéniques. S'ils en ont, ils disparaîtront entièrement généralement en 2–4 mois. En attendant, il faut leur donner un IACH. Dans les cas graves avec insuffisance respiratoire, un échange plasmatique doit aussi être envisagé.

#### Correspondance:

Prof. Ulrich W. Buettner  
Küttigerstr. 35A  
CH-5018 Erlinsbach  
[buettner\[at\]hin.ch](mailto:buettner[at]hin.ch)

#### Références

Vous trouverez la liste complète et numérotés des références dans la version en ligne de cet article sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).