

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2004

N°_35_

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : Médecine Générale

par

Raphaël HERVY

né le 17 Mai 1974 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 29 Juin 2004

**PARTICULARITES CLINIQUES ET EVOLUTION DE LA
MYASTHENIE DU SUJET AGE : A PROPOS DE 7 PATIENTS
DE PLUS DE 75 ANS AU DIAGNOSTIC**

Président : M. le Professeur Olivier RODAT

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur O. RODAT

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence du jury de cette thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et l'assurance de notre haute considération.

A Monsieur le Professeur Ph. DAMIER

Nous sommes très sensible à l'intérêt que vous nous portez en acceptant de juger ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre entière gratitude.

A Monsieur le Professeur P. GUIHENEUC

Nous vous remercions pour votre participation au jury
de cette thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde
reconnaissance.

A notre Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur P. CHEVALET

Vous nous avez accordé votre confiance en nous donnant le sujet de cette thèse.

Vous avez su nous guider tout au long de son élaboration avec attention et gentillesse.

Veuillez accepter notre sincère reconnaissance.

A Isabelle,

à Léna,

à mes parents,

à Sébastien,

à Charlotte,

à mes grands-parents,

Et à tous ceux qui me sont chers...

Par délibération du Conseil en date du 7 Mars 1962,
la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui
seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et
qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

PLAN

I - INTRODUCTION	1
II - GENERALITES SUR LA MYASTHENIE	4
1 - Rappels sur la jonction neuromusculaire	5
1.1 – Les acteurs de la jonction neuromusculaire	
1.2 – La physiologie de la jonction neuromusculaire	
1.3 – La jonction neuromusculaire et ses pathologies	
2 – Epidémiologie	14
3 – Physiopathologie	15
4 - Présentation clinique	18
4.1 – Mode de révélation	
4.2 – Sémiologie clinique	
5 - Examens complémentaires à visée diagnostique	22
5.1 – La recherche des anticorps	
5.2 – Le test aux anticholinestérasiques	
5.3 – Les explorations électrophysiologiques	
6 - Diagnostics différentiels	29
7 - Maladies associées	33
8 – Traitements	34
8.1 – Les médicaments anticholinestérasiques	
8.2 – Les traitements immunsupresseurs à court terme	
8.3 – Les traitements immunorégulateurs à long terme	
9 – Evolution	45

III - LA MYASTHENIE DU SUJET AGE :	
ANALYSE RETROSPECTIVE DE 7 PATIENTS AGES	
DE PLUS DE 75 ANS AU DIAGNOSTIC	46
1 - Sélection des patients	47
2 - Description de 3 cas cliniques	49
3 - Analyse synthétique des 7 dossiers cliniques	52
3.1 – Signes cliniques révélant la maladie	
3.2 – Signes cliniques au diagnostic	
3.3 – Diagnostics évoqués	
3.4 – Délai diagnostique	
3.5 – Examens complémentaires	
3.6 – Maladies associées et antécédents	
3.7 – Traitements et complications	
3.8 – Evolution de la maladie	
IV - DISCUSSION	68
1 – Epidémiologie	69
2 – Signes cliniques et difficultés diagnostiques	71
Délai diagnostique	
Diagnostics différentiels	
Confirmation diagnostique	
3 - Prise en charge thérapeutique	75
Les traitements liés à la myasthénie	
Les traitements associés	
4 – Evolution et pronostic	80
V - CONCLUSION	82
BIBLIOGRAPHIE	85

I – INTRODUCTION

La myasthénie, dénommée myasthenia gravis (du grec *mus* : *muscle*, *a* : privatif, *sthenos* : *force*, et du latin *gravis* : *lourd*) dans la littérature anglo-saxonne, est une maladie de la jonction neuromusculaire, d'origine auto-immune, marquée par une fatigabilité musculaire variable dans le temps, aggravée ou déclenchée par l'effort.

Initialement décrite par Thomas Willis en 1672, elle a suscité de nombreux travaux qui ont permis progressivement de préciser ses mécanismes physiopathologiques.

Son caractère auto-immun est lié à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine, présents sur la membrane postsynaptique de la jonction neuromusculaire, dont l'effet directement pathogène n'est plus à démontrer.

Sa présentation clinique est très hétérogène, variable en fonction des différents territoires musculaires atteints. L'atteinte des muscles respiratoires en fait toute sa gravité mais l'émergence de la ventilation mécanique, en complément de nouvelles thérapeutiques efficaces, en a considérablement réduit sa mortalité.

Son évolution est souvent capricieuse, marquée fréquemment par des épisodes de poussées alternant avec des phases de rémission, parfois précipités par certains facteurs déclenchants.

Elle peut survenir à tout âge, de l'enfance jusqu'à un âge avancé.

Notre étude s'intéressera particulièrement à la myasthénie du sujet âgé ou myasthénie dite de révélation tardive dont la fréquence ne fait qu'augmenter d'après de nombreux auteurs (25, 41, 49).

Nous verrons à travers quelques cas cliniques les difficultés diagnostiques et thérapeutiques auxquelles sont confrontés les praticiens face à cette forme de myasthénie, ainsi que son évolution.

II – GENERALITES SUR LA MYASTHENIE

1 - RAPPELS SUR LA JONCTION NEURO-MUSCULAIRE

La jonction neuromusculaire est un type particulier de contact entre la terminaison d'un motoneurone périphérique et une fibre musculaire squelettique.

Elle fait intervenir différents acteurs dont les interactions aboutissent à la contraction musculaire.

1.1 - LES ACTEURS DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE

a) L'acétylcholine (ACh)

C'est le principal neurotransmetteur du système nerveux périphérique. Cette molécule est présente au niveau de toutes les jonctions neuromusculaires, dans les neurones pré-ganglionnaires sympathiques et les neurones pré et post-ganglionnaires parasympathiques. Au niveau du système nerveux central, l'acétylcholine est retrouvée dans certaines régions cérébrales privilégiées.

Comme dans la plupart des synapses du système nerveux central ou périphérique, l'acétylcholine agit au niveau de la jonction neuromusculaire comme un neurotransmetteur excitateur. Par contre, contrairement aux synapses centrales, l'acétylcholine est le seul neurotransmetteur libéré à la terminaison des motoneurones périphériques.

L'acétylcholine est contenue dans des vésicules présentes au niveau du bouton terminal du motoneurone périphérique. Chaque vésicule contiendrait environ 10 000 molécules d'acétylcholine (18).

D'un point de vue métabolique, l'acétylcholine est synthétisée dans la terminaison présynaptique à partir de l'acétyl coenzyme A et de la choline grâce à une enzyme : la choline transférase. Une fois libérée dans la fente synaptique, et après s'être fixée sur son récepteur, l'acétylcholine est rapidement hydrolysée en acide acétique et en choline sous l'effet de l'acétylcholinestérase afin de permettre une nouvelle contraction musculaire. La choline est ensuite récupérée par la terminaison présynaptique afin de synthétiser une nouvelle molécule d'acétylcholine.

Métabolisme de l'acétylcholine (42)

b) Le récepteur à l'acétylcholine (RACh)

Le récepteur à l'acétylcholine présent sur la membrane postsynaptique est un récepteur cholinergique nicotinique, la nicotine l'activant aussi.

Il est constitué de cinq sous-unités protéiques pentamériques unies autour d'un port central : deux sous-unités α , une sous-unité β , une sous-unité δ et une sous-unité γ (fœtale) ou ε . Chaque sous-unité contient quatre séquences transmembranaires d'acides aminés enroulées en une structure hélicoïdale.

Chaque sous-unité α possède dans sa partie extracytoplasmique un site de fixation pour l'acétylcholine pouvant se lier à la nicotine ou à d'autres ligants cholinergiques tels que l' α -bungarotoxine issue du venin de serpent.

Le récepteur à l'acétylcholine (11)

Lorsque deux molécules d'acétylcholine se fixent au domaine extracellulaire des sous-unités α , le canal formé par les cinq sous-unités précédemment décrites subit un changement de conformation permettant le passage des ions sodium et potassium.

1.2 – LA PHYSIOLOGIE DE LA JONCTION MUSCULAIRE

L'arrivée d'un potentiel d'action sur le motoneurone périphérique provoque une dépolarisation de sa terminaison axonale aboutissant à l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants. L'entrée d'ions calciques entraîne la fusion des vésicules à acétylcholine à la membrane présynaptique, libérant ainsi de nombreuses molécules d'acétylcholine dans la fente synaptique. La fixation de l'acétylcholine sur son récepteur, présent au sommet des replis de la membrane postsynaptique, déclenche l'ouverture du canal constitué par ses sous-unités, l'influx de cations (essentiellement des ions Na^+), puis une dépolarisation de la membrane postsynaptique appelée potentiel de plaque motrice. Ce potentiel ouvre les canaux sodiques voltage-dépendants et déclenche un potentiel d'action à l'origine de la contraction musculaire.

D'une manière physiologique, en l'absence de toute stimulation nerveuse, quelques vésicules à acétylcholine fusionnent avec la membrane présynaptique libérant ainsi spontanément dans la fente synaptique un quantum d'acétylcholine. La fixation de l'acétylcholine sur ses récepteurs entraîne une faible dépolarisation, mesurable au niveau de la membrane postsynaptique, appelée potentiel miniature de plaque. Ce potentiel est trop faible pour engendrer un potentiel d'action.

Lors de la stimulation nerveuse, l'arrivée du potentiel d'action au niveau du bouton terminal provoque le déversement de nombreuses vésicules à acétylcholine dans la

fente synaptique. Après fixation aux récepteurs, le potentiel de plaque obtenu atteint une amplitude suffisante pour générer un potentiel d'action à l'origine de la contraction musculaire. Spontanément, la répétition de la stimulation nerveuse entraîne une baisse de la quantité d'acétylcholine libérée sans conséquence chez le sujet normal qui dispose d'une marge de sécurité. En effet il est libéré plus de molécules d'acétylcholine qu'il ne s'en fixe, le nombre d'interactions ACh/RACh dépasse le nombre minimal nécessaire pour obtenir un potentiel d'action et seule une partie des récepteurs à l'acétylcholine est sollicitée.

Dans la myasthénie, le nombre de récepteurs à l'acétylcholine est réduit. Lors de la stimulation nerveuse, malgré la libération d'un quanta d'acétylcholine identique au sujet normal, le déficit musculaire s'explique par une diminution du nombre d'interactions ACh/RACh à l'origine de potentiels de plaques de faible amplitude n'aboutissant pas toujours à un potentiel d'action. La fatigabilité musculaire à l'effort caractéristique de la maladie s'explique par l'accentuation de ce phénomène lors de la réduction physiologique de la quantité d'acétylcholine libérée (6,18).

1.3 - LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE ET SES PATHOLOGIES

Les différentes maladies de la jonction neuromusculaire se distinguent suivant le niveau de leur atteinte. On différencie ainsi les atteintes présynaptiques des atteintes postsynaptiques.

a) Les atteintes présynaptiques

Le botulisme

Le botulisme est une toxi-infection, d'origine alimentaire dans la majorité des cas, résultant de l'ingestion de neurotoxines produites par clostridium botulinum, une bactérie anaérobie stricte. Une fois ingérées, les toxines diffusent par voie sanguine et lymphatique et se fixent à l'extrémité des motoneurones dans lesquels elles pénètrent par endocytose. Ses toxines empêcheraient l'exocytose des vésicules synaptiques à acétylcholine et donc la libération du neurotransmetteur dans la fente synaptique. La sémiologie clinique est marquée par une atteinte initiale des nerfs crâniens puis une paralysie descendante quelques heures après l'ingestion des neurotoxines. L'atteinte respiratoire rend cette maladie parfois mortelle.

Venins de serpents ou arachnides

La β -bungarotoxine est un principe actif du venin de serpent. Quelques heures après la morsure, il est retrouvé une activation musculaire probablement liée à une entrée facilitée de calcium et donc une libération accrue d'acétylcholine. Secondairement la fatigue musculaire apparaît par inhibition de la libération d'acétylcholine, blocage de la voie énergétique des mitochondries et de la pompe de recapture de la choline réduisant ainsi la synthèse du neurotransmetteur.

Après morsure, l' α -latrotoxine, contenue dans le venin de la veuve noire, se fixe sur la membrane présynaptique par l'intermédiaire de sites de liaison et forme des canaux très perméables aux cations. L'afflux de sodium et calcium va provoquer initialement une libération massive d'acétylcholine à l'origine d'une hyperexcitation musculaire, puis va s'installer une faiblesse musculaire consécutive au déficit secondaire en acétylcholine (32).

Syndrome de Lambert-Eaton

Le syndrome de Lambert-Eaton est une maladie auto-immune se caractérisant par un déficit moteur caractéristique et des troubles végétatifs inconstants. L'atteinte motrice prédomine à la racine des membres, les troubles oculomoteurs sont absents ou au second plan (55). Les signes de dysautonomie, lorsqu'ils sont présents, se manifestent par une sécheresse buccale ou une dysgueusie. L'examen clinique retrouve parfois des troubles sensitifs et les réflexes ostéotendineux sont fréquemment abolis. Des anticorps dirigés contre les canaux calciques situés sur le versant présynaptique de la jonction neuromusculaire sont retrouvés chez 50 à 60 % des patients présentant ce syndrome et sont directement responsables d'une diminution de la libération de l'acéthylcholine. Les épreuves électrophysiologiques mettent en évidence un bloc présynaptique. Dans 50 % des cas ce syndrome est associé à un carcinome bronchique à petites cellules et rentre alors dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique.

b) Les atteintes postsynaptiques

Venins de serpents

L' α -bungarotoxine, comme d'autres toxines de venins, agit par blocage irréversible des récepteurs à l'acéthylcholine en se fixant sur leur sous-unité α . Les signes cliniques sont relativement semblables aux atteintes présynaptiques.

Insecticides organophosphorés et gaz de combat

Les insecticides organophosphorés comme le parathion ou certains gaz de combat du type gaz moutarde sont mortels par inhibition prolongée voire irréversible de l'acéthylcholinestérase. Les troubles sont marqués initialement par une hyperexcitation musculaire liée à l'augmentation de la quantité d'acéthylcholine dans la fente synaptique, puis s'installe secondairement une dégénérescence de la membrane postsynaptique.

La myasthénie

La faiblesse musculaire de la myasthénie est due à la réduction du nombre des récepteurs à l'acétylcholine directement liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les récepteurs à l'acétylcholine. Ces anticorps forment une population très hétérogène appartenant à la classe des immunoglobulines G. La plupart de ces anticorps se fixent sur une zone cible appelée MIR (Main Immunogenic Region) présente sur la partie extra-cytoplasmique de la sous-unité α du récepteur à l'acétylcholine, près du site de liaison de l'acétylcholine. D'autres anticorps sont dirigés contre les sous-unités β , δ , et plus particulièrement ϵ du récepteur.

Concernant la pathogénie de ces anticorps trois mécanismes seraient en cause :

- leur fixation sur le récepteur à l'acétylcholine serait à l'origine d'une stimulation de son processus d'internalisation et de dégradation, mécanisme connu sous le nom de modulation antigénique. La demi-vie du récepteur à l'acétylcholine serait alors réduite de 7 jours à 2 jours (9) conduisant à une réduction de sa densité d'expression au niveau de la plaque motrice.
- ces dépôts d'anticorps en activant le complément seraient responsables, par l'intermédiaire du complexe d'attaque membranaire, d'une destruction de la membrane postsynaptique se traduisant alors par une simplification de ses replis.
- et une partie de ces anticorps entraînerait un blocage du site de liaison de l'acétylcholine sur son récepteur à l'origine d'un dysfonctionnement de celui-ci (effet curare like) (9,15,18).

En microscopie optique les anomalies morphologiques de la plaque motrice sont marquées par un élargissement de la fente synaptique, une disparition des replis

de la membrane postsynaptique et une réduction considérable du nombre des récepteurs à l'acétylcholine (11).

La jonction neuromusculaire normale (A) et myasthénique (B) (8)

2 - EPIDEMIOLOGIE

La prévalence de la myasthénie est de 5 à 150 cas par million d'habitants.

Son incidence se situe entre 2,5 et 20 cas par année et par million d'habitants (53).

Sa répartition est bimodale, avec un premier pic de fréquence concernant les deuxième et troisième décennies affectant majoritairement les femmes et un deuxième pic durant les sixième et septième décennies où l'atteinte masculine serait prépondérante (11).

3 - PHYSIOPATHOLOGIE

Les travaux effectués sur la myasthénie ont permis de mieux comprendre ses mécanismes physiopathologiques mais les facteurs intervenant dans le déclenchement de la maladie ne sont toujours pas clairement compris.

Le patrimoine génétique, propre à chaque individu, interviendrait d'une manière complexe dans la genèse de la maladie. En effet, il semble exister une prédisposition génétique à développer la maladie, la myasthénie se révélerait alors sous l'action de facteurs environnementaux encore difficiles à préciser à ce jour (53). La susceptibilité génétique est suggérée par l'association de la myasthénie à certains génotypes HLA. Chez la population asiatique la myasthénie oculaire est associée à l'antigène HLA-BW46. Dans la population caucasienne, les antigènes HLA-B8 et DR3 seraient plus fréquents chez les myasthéniques jeunes porteurs d'une hyperplasie thymique alors que les haplotypes HLA-B7 et DR2 seraient plus fréquemment associés aux myasthénies débutant après 40 ans (14, 53).

L'atteinte motrice caractéristique de la myasthénie est directement liée, comme nous l'avons vu précédemment, à la présence d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine dans le sérum des patients. Concernant la genèse de ces auto-anticorps, le rôle du thymus en tant que site d'autosensibilisation au récepteur à l'acétylcholine paraît bien établi. L'implication du thymus dans l'apparition de la myasthénie a été initialement suggérée par l'amélioration clinique de la maladie après thymectomie et la grande fréquence des anomalies thymiques observées chez les patients myasthéniques. En effet, il est retrouvé des anomalies thymiques chez 75 % des patients ; 85 % d'entre eux présentent une hyperplasie et 15 % un thymome (11). Le thymus pourrait être le site initiateur de la réponse auto-immune mais son rôle dans le déclenchement et l'entretien de la maladie reste difficile à préciser. Par différentes techniques il a été montré que le récepteur à l'acétylcholine

est exprimé au niveau du thymus par l'intermédiaire de cellules musculaires : les cellules myoïdes. La rupture de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis de ces récepteurs pourrait se produire par l'intermédiaire des lymphocytes T Helper. Pour les thymomes, dépourvus de cellules myoïdes, les cellules épithéliales exprimeraient une molécule différente du récepteur à l'acétylcholine, mais partageant avec lui des épitopes communs. Les cellules épithéliales du thymome sensibiliseraient ainsi les cellules T Helper à ces épitopes (14).

Dans 10 à 15 % des myasthénies généralisées et 50 % des myasthénies oculaires, il n'est retrouvé aucun anticorps dirigé contre le récepteur à l'acétylcholine. Ses formes de myasthénie sont regroupées sous le nom de myasthénies séronégatives. La myasthénie séronégative pose des problèmes d'ordre physiopathologique, diagnostique et thérapeutique. Leur bonne réponse aux échanges plasmatiques, le transfert passif d'un déficit de la jonction neuromusculaire chez la souris injectée avec du plasma de patients séronégatifs, et l'existence d'un cas de myasthénie néonatale rapporté chez un nourrisson d'une mère myasthénique séronégative rendent hautement probable le caractère humoral de ces myasthénies.

Concernant l'absence de détection d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine, plusieurs hypothèses ont été émises :

- les anticorps seraient présents dans le sérum des patients mais à des concentrations indétectables par les dosages habituels. Certaines myasthénies, initialement séronégatives voient leur taux d'anticorps se positiver après un certain recul vis-à-vis de la maladie.
- les anticorps ne reconnaîtraient pas ou auraient une affinité trop faible pour le récepteur à l'acétylcholine solubilisé utilisé pour le dosage.
- le facteur humoral pourrait être une immunoglobuline M au lieu d'une immunoglobuline G, ou ne pas être une immunoglobuline.

- la cible antigénique pourrait être distincte du récepteur à l'acétylcholine. D'ailleurs 40 à 50 % des myasthénies séronégatives reconnaissent le récepteur spécifique du muscle tyrosine kinase, facteur essentiel du développement de la jonction neuromusculaire (18,51).

Bien que la production d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine soit directement attribuable aux lymphocytes B, il existe de plus en plus de preuves en faveur d'un rôle clé des lymphocytes T4 dans la réponse immunitaire en particulier les lymphocytes T auxiliaires ou T Helper.

Pour finir, il est intéressant de noter que des anticorps provenant du sérum de patients myasthéniques se fixent sur une séquence peptidique de l'herpes virus, homologue à la sous-unité α du récepteur à l'acétylcholine. Une réactivité croisée avec certaines bactéries a également été retrouvée (11, 14). L'intervention d'agents infectieux dans le déclenchement de la myasthénie n'est pas exclue.

4 - PRESENTATION CLINIQUE

4.1 - MODE DE REVELATION

Le mode de révélation de la myasthénie est en général insidieux.

La myasthénie peut se révéler à l'occasion d'un traumatisme physique ou psychologique, d'une infection, d'une modification endocrinienne (dysthyroïdie, puberté, grossesse, post-partum), d'une anesthésie générale, d'une vaccination ou à l'instauration d'un nouveau traitement.

4.2 - SEMIOLOGIE CLINIQUE

Classiquement, tous âges confondus, la symptomatologie initiale débute dans 60 % des cas par une atteinte oculaire, 20 % des cas par une atteinte bulbaire ou faciale et 20 % des cas par un déficit de la musculature axiale ou périphérique.

Une fois constitué, le déficit musculaire est typique, marqué par une fatigabilité à l'effort. Le déficit moteur s'accroît ou apparaît lors d'efforts répétés alors que le repos l'améliore. Il prédomine souvent en fin de journée. Le déficit peut même s'aggraver pour des efforts développés dans d'autres territoires musculaires comme le décrivait Mary Walker (ptosis palpébral s'accentuant lors de la marche...). Il est également influencé par la température : la chaleur l'aggrave (test du sèche-cheveux) alors que le froid l'améliore (test du glaçon sur une paupière ptosée).

La traduction clinique du déficit est variable selon les territoires atteints :

a) Atteinte oculaire

L'ophtalmologue est parfois le premier praticien consulté. Le patient se plaint alors d'un ptosis, par atteinte du releveur des paupières, uni ou bilatéral souvent intermittent prédominant volontiers en fin de journée, d'une diplopie ou d'une vision floue parfois transitoires.

L'inspection peut relever une fermeture palpébrale incomplète par atteinte de l'orbiculaire des paupières. L'examen clinique recherche une diminution de la résistance à l'occlusion palpébrale, une paresse de l'élévation, de l'abaissement ou de la latéralité du regard. L'atteinte de l'oculomotricité peut aller jusqu'à l'ophthalmoplegie complète.

Dans la myasthénie, la musculature intrinsèque est préservée et le déficit de l'oculomotricité extrinsèque n'obéit à aucune systématisation neurologique.

Dans 15 % des cas le déficit musculaire reste localisé à la musculature oculaire. Le diagnostic de myasthénie purement oculaire nécessite un recul de plusieurs années sur la maladie.

Le déficit musculaire se généralise chez environ 85 % des patients. On parle de myasthénie généralisée lorsque le déficit déborde les muscles oculomoteurs (11).

b) Atteinte bulbaire ou faciale

La paralysie des muscles pharyngo-laryngés peut se révéler par une dysphonie avec une voix faible et nasonnée, s'accentuant ou apparaissant parfois lors de la

conversation. Des troubles de la déglutition avec dysphagie, fausses routes alimentaires, reflux de liquide par le nez ou sensation de stase salivaire peuvent également être des signes révélateurs de la myasthénie. Il est retrouvé parfois des troubles de la mastication pouvant s'aggraver au cours du repas, allant jusqu'à l'aspect de mâchoire tombante plus ou moins permanente.

Le déficit facial peut se révéler par un faciès triste et inexpressif, un effacement des rides, une impossibilité de gonfler les joues ou de siffler.

Il est rapporté d'exceptionnels cas d'agueusie, d'anosmie ou d'hypoesthésie faciale.

c) Atteinte axiale et périphérique

Elle touche de façon élective la musculature proximale des membres et la musculature du tronc principalement les extenseurs de la nuque. Les myalgies sont rares mais possibles. Il n'existe pas d'amyotrophie, hormis dans les formes très évoluées.

Des formes de myasthénie limitées aux membres ont été décrites.

Le déficit de la racine des membres peut se révéler par des chutes, des difficultés à se relever d'un fauteuil, d'un lit ou d'une position accroupie lorsqu'il touche les membres inférieurs. Alors que l'atteinte des membres supérieurs sera marquée par des difficultés à maintenir les bras en l'air rendant parfois difficiles certains gestes de la vie quotidienne comme se coiffer ou porter les aliments à sa bouche.

L'atteinte axiale prédomine sur les muscles cervicaux, se manifestant par des difficultés à maintenir la tête relevée ou une chute de la tête en avant.

d) Atteinte respiratoire

Le déficit musculaire peut également toucher les muscles respiratoires (diaphragme, muscles intercostaux, abdominaux, scalènes) justifiant parfois le recours à une ventilation mécanique lors des crises myasthéniques.

Au total, l'aggravation du déficit dans la journée et/ou à l'effort reste un des éléments majeurs à rechercher à l'interrogatoire. L'examen neurologique est le plus souvent pauvre avec notamment l'absence de troubles sensitifs et des réflexes ostéotendineux normaux. Il s'agit d'un déficit moteur pur sans systématisation neurologique périphérique ou centrale. L'examen clinique s'attachera à rechercher de façon objective le déficit musculaire en faisant réaliser au patient des efforts répétés dans le territoire musculaire concerné parfois contre résistance : abduction contrariée répétée des épaules, accroupissements répétés, fermeture répétée des yeux... Les troubles de la phonation peuvent se révéler en faisant compter le patient à haute voix jusqu'à cent. L'atteinte axiale et périphérique peut se révéler par la réalisation des manœuvres de Guillain et Barré pour les membres supérieurs et Mingazzini pour les membres inférieurs ou en demandant au patient de passer de la position allongée à la position assise. Le score myasthénique est souvent utilisé en pratique.

5 - EXAMENS COMPLEMENTAIRES A VISEE DIAGNOSTIQUE

5.1 – LA RECHERCHE DES ANTICORPS

a) Les anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine

Technique

La technique utilisée pour leur détection est la radioimmunoprecipitation du récepteur à l'acétylcholine provenant de muscle humain issu de pièces d'amputation ou de la lignée cellulaire TE 671, complexé à un ligant de haute affinité pour le récepteur: l' α -bungarotoxine iodée. Le complexe ligand-récepteur est incubé en présence du sérum des patients et précipité avec des anti-immunoglobulines humaines. La quantité de radioactivité dans le précipité permet d'évaluer la concentration sérique d'anticorps.

La lignée TE 671 exprime la chaîne fœtale γ . Or, dans de rares cas, les patients myasthéniques présentent dans leur sérum des anticorps dirigés contre la sous-unité adulte ϵ du récepteur à l'acétylcholine. Une nouvelle lignée a donc été transfectée avec l'ADNc correspondant à la sous-unité ϵ . En utilisant les deux lignées cellulaires: TE 671 et TE 671 transfectée avec la sous-unité ϵ , la sensibilité du test augmente.

Sensibilité et spécificité

Les anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine sont retrouvés chez 85 à 90 % des patients présentant une myasthénie généralisée et dans 100 % des cas lorsque la myasthénie est associée à un thymome. Par contre, en cas de myasthénie oculaire, ils ne sont décelés que dans 50 % des cas.

La mise en évidence de ces anticorps confirme le diagnostic puisqu'ils ont une très haute spécificité avec d'exceptionnels faux-positifs (neuromyotonie, syndrome de Lambert-Eaton, thymome sans myasthénie,...).

D'un patient à l'autre, il n'existe aucune corrélation entre le titre d'anticorps et la gravité de la maladie. En revanche, pour un patient donné, l'amélioration clinique notée lors de l'instauration de certaines thérapeutiques comme les échanges plasmatiques, s'accompagne d'une baisse des anticorps.

Les taux très élevés d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine sont corrélés avec la présence d'une hyperplasie thymique.

Le délai d'obtention des résultats est parfois une limite à ce test lorsqu'il est nécessaire d'obtenir un diagnostic rapide.

Les formes de myasthénie dont la recherche d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine est négative sont dites séronégatives et se distinguent des myasthénies séropositives par la fréquence élevée des formes oculaires pures, l'absence de prépondérance féminine et d'anomalie thymique, en particulier absence de thymome. Une biopsie musculaire est parfois nécessaire afin de ne pas méconnaître une cytopathie mitochondriale.

b) Les autres anticorps

Il s'agit principalement d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes d'origine musculaire comme la titine, l'actine, la myosine, la troponine, la tropomyosine, le récepteur ryanodine. On les appelle les anticorps anti-muscles striés (9, 15).

Ce sont de bons marqueurs de la présence d'un thymome avec 90 à 95 % de résultats positifs dans la myasthénie associée à un thymome alors qu'ils ne sont retrouvés que dans 10 % des myasthénies sans thymome. Ils sont positifs également chez 50 % des sujets porteurs d'un thymome sans myasthénie.

Les anticorps anti-MuSK (muscle specific kinase) ont récemment été décrits. Ils présentent un intérêt en cas de myasthénie séronégative. En effet, ces anticorps, non détectés dans les myasthénies séropositives, sont retrouvés dans 40 à 70 % des myasthénies séronégatives (9, 51).

Les anticorps anti-cellules myoïdes et anti-cellules épithéliales thymiques autrefois recherchés ne doivent plus l'être de nos jours compte tenu d'une faible sensibilité par rapport aux autres auto-anticorps (15).

5.2 - LE TEST AUX ANTICHOLINESTERASIQUES

En pratique ce test n'est vraiment fiable que lorsqu'il est mis en évidence, après injection de médicaments anticholinestérasiques, une amélioration objective et franche d'un déficit présent lors de l'examen. Le ptosis est un signe déficitaire fréquemment utilisé. Certains proposent une injection préalable de placebo afin de limiter les interprétations douteuses.

Les différents produits

Deux produits sont utilisés pour la réalisation de ce test :

- la néostigmine : 0,5 à 1 mg de néostigmine sont injectés par voie intraveineuse lente ou intramusculaire, l'effet s'observe au bout de 15 minutes et se prolonge pendant 1 heure.
- l'edrophonium : 10 mg sont injectés par paliers en intraveineux, l'effet survient en moins d'une minute et s'épuise en quelques minutes. Ce produit n'est plus commercialisé en France.

Il est parfois réalisé une injection préalable intraveineuse de 0,25 mg d'atropine 5 minutes avant la réalisation du test afin de prévenir les effets muscariniques des deux produits. Cette injection peut également être réalisée lors de l'apparition de signes muscariniques au cours du test.

Effets secondaires et contre-indication

Les complications du test sont plutôt rares, marquées par la survenue éventuelle d'une bradycardie, d'une syncope, d'une intolérance digestive (crampes abdominales ou diarrhée) ou d'une augmentation des sécrétions bronchiques. Ce test est contre-indiqué en cas de maladie asthmatique.

Sensibilité et spécificité

La sensibilité du test a été estimée à 86 % pour les myasthénies oculaires et 95 % pour les myasthénies généralisées (37).

La spécificité reste difficile à estimer, elle semble meilleure pour les myasthénies généralisées.

Des faux-positifs ont été décrits : maladies du motoneurone, sclérose en plaques, syndrome de Guillain-Barré, anévrisme compressif, insuffisance rénale terminale, tumeur pituitaire et d'autres maladies de la jonction neuromusculaire comme le botulisme, le syndrome de Lambert-Eaton, l'envenimation par serpents et l'empoisonnement par organophosphorés (37).

5.3 - LES EXPLORATIONS ELECTROPHYSIOLOGIQUES

Afin de confirmer un diagnostic de myasthénie, deux méthodes électrophysiologiques peuvent être utilisées :

a) Les stimulations répétitives

Chez le sujet normal la stimulation répétitive supramaximale d'un nerf moteur à faible fréquence (2 à 3 hertz) à l'aide d'électrodes de surface ou d'électrodes-aiguilles peut entraîner un léger décrément de l'amplitude du potentiel musculaire évoqué, recueilli par d'autres électrodes, n'excédant jamais 10 %. Alors que chez le myasthénique, dans les mêmes conditions, il est noté une réduction progressive de l'amplitude du potentiel d'action de la première à la quatrième ou cinquième réponse puis une stabilisation ou une légère augmentation relative jusqu'à la dixième (cupule myasthénique).

Un décrément d'amplitude supérieur à 10 % entre le premier et le quatrième ou cinquième potentiel, sous l'effet de stimulations répétitives à basse fréquence, en général 3 hertz, signe l'existence d'un bloc de la jonction neuromusculaire.

En pratique, plusieurs couples nerf-muscle peuvent être utilisés avec des tolérances et des sensibilités différentes. Il est recommandé de débuter par les territoires cliniquement concernés. Le couple nerf facial - muscle orbiculaire des paupières est étudié lors des myasthénies oculaires. En cas de myasthénie généralisée, on s'intéressera principalement au territoire proximal (nerf spinal - muscle trapèze) parfois associé à une exploration plus distale (nerf cubital - muscle abducteur du cinquième doigt).

Afin d'augmenter la sensibilité des tests, la sensibilisation par l'effort ou par l'ischémie est parfois utilisée. L'injection associée de curare, actuellement abandonnée, a également été proposée.

La sensibilité des épreuves de stimulations répétitives est corrélée à la gravité de la maladie. Elle atteint en moyenne 37 à 80 % dans les myasthénies généralisées modérées alors qu'elle avoisine les 100 % dans les formes généralisées graves. Dans les myasthénies oculaires pures, la sensibilité des stimulations répétitives varie de 40 à 48 % (6).

b) L'électromyographie de fibre unique

Ce procédé, plus récent, permet d'enregistrer le jitter neuromusculaire. Techniquement, il s'agit d'une stimulation électrique, à l'aide d'une aiguille, de l'axone terminal intramusculaire, couplée au recueil du potentiel de fibre musculaire unique. Le jitter augmente lorsqu'il existe un allongement pathologique du délai de génération de certains potentiels d'action musculaires, consécutif à la perte d'amplitude des potentiels de plaque dans la myasthénie. Sa réalisation est réservée à des centres spécialisés (12).

Cette exploration augmente la sensibilité des tests électromyographiques. Elle est particulièrement intéressante dans les formes cliniques douteuses notamment les myasthénies séronégatives ou les myasthénies oculaires.

L'examen de l'extenseur commun des doigts permettrait de dépister 89 % des myasthénies généralisées et 60 % des myasthénies oculaires pures, alors que l'examen du muscle frontal ou du muscle orbiculaire des paupières permettrait d'augmenter ces valeurs respectivement à 99 % et 97 % (6).

Les anomalies du jitter ne sont, en revanche, pas spécifiques de la myasthénie. On les retrouve dans d'autres affections neuromusculaires comme les maladies du motoneurone, les polyneuropathies et les polymyosites.

TESTS DIAGNOSTIQUES PLUS ANECDOTIQUES

Ces tests décrits dans la littérature ne sont signalés qu'à titre anecdotique puisqu'ils n'ont plus aucune place dans la démarche diagnostique.

Test au glaçon

Il est positif lorsque le ptosis disparaît transitoirement après application d'un glaçon sur la paupière ptosée à travers une compresse durant 2 à 4 minutes.

Test ou manœuvre de Marie Walker

Ce test consiste à poser un garrot à la racine du bras (tensiomètre gonflé à 20mm de mercure au-dessus de la pression systolique), puis à faire effectuer des contractions répétées de la main ischémiee pendant 1 minute environ ou jusqu'à un degré de fatigue intense. Lors de la levée du garrot, l'aggravation du déficit myasthénique provoquée par l'effort dans le territoire ischémie diffuse à distance, avec par exemple aggravation ou apparition d'un ptosis palpébral ou d'une diplopie. L'aggravation du bloc neuromusculaire serait liée à la libération dans le territoire ischémie, lors des efforts répétés, d'un facteur humorale qui, d'après certains, serait l'acide lactique. Cette molécule serait sans effet sur une jonction neuromusculaire normale mais aggraverait le bloc myasthénique.

6 - DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Il convient de classer les différents diagnostics différentiels en fonction de la présentation clinique initiale de la maladie.

Symptomatologie initiale discrète et intermittente

Un flou visuel, une diplopie débutante, des troubles mineurs de la déglutition ou de la phonation peuvent facilement être intégrés dans une pathologie purement psychosomatique voire psychiatrique, d'autant plus que l'examen clinique ne révèle souvent aucune anomalie.

Fatigabilité au premier plan

Il est décrit dans la littérature des myasthénies étiquetées initialement syndrome dépressif. La fatigabilité musculaire généralisée propre à la dépression et le cortège de signes cliniques associés suffisent habituellement à rétablir le diagnostic.

Le diagnostic de syndrome de fatigue chronique est également parfois porté à tort.

Atteinte oculaire

En cas de ptosis isolé, toutes les autres causes de ptosis doivent être évoquées.

L'ophtalmopathie de la maladie de Basedow peut mimer une myasthénie oculaire.

L'atteinte de l'oculomotricité peut faussement aiguiller vers une paralysie des nerfs oculomoteurs, un processus expansif intracranien (méningiome du sinus caverneux...), une origine vasculaire (anévrisme carotidien...) ou une sclérose en

plaques. Dans la sclérose en plaques, la diplopie est fréquente, parfois fluctuante, mais cette maladie est, en règle, associée à des signes d'atteinte du système nerveux central avec une sémiologie sensitive, pyramidale et cérébello-vestibulaire.

Les myopathies mitochondrielles notamment l'ophtalmoplégie externe chronique progressive qui s'accompagne parfois de signes bulbaires et d'une fatigue musculaire doivent également être évoquées. L'atteinte plurisystémique, évocatrice des mitochondriopathies, l'absence de diplopie et l'absence d'évolution fluctuante redressent habituellement le diagnostic. La réalisation d'une biopsie musculaire reste toutefois souvent nécessaire.

L'installation rapide de l'ophtalmoplégie du syndrome de Miller-Fisher (31) et son association avec une ataxie et une abolition des réflexes ostéo-tendineux doivent permettre d'écartier ce diagnostic.

La myopathie oculo-pharyngée à la limite entre les atteintes oculaire et bulbaire doit également être écartée.

Atteinte bulbaire et faciale

De nombreux signes bulbaires révélant une myasthénie sont volontiers interprétés comme d'origine ischémique. Leur caractère fluctuant dans le temps évoque parfois le diagnostic erroné d'accident ischémique transitoire dans le territoire vertébro-basilaire.

Les pathologies tumorales compressives du tronc cérébral ou les anomalies de la charnière cervico-occipitale peuvent également être évoquées.

En cas de troubles de la mastication, le caractère douloureux de la claudication intermittente de la mâchoire dans la maladie de Horton rectifie le diagnostic.

Le diagnostic de sclérose latérale amyotrophique dans sa forme bulbaire doit être écarté devant l'absence de fasciculations, d'amyotrophie et de syndrome pyramidal caractéristiques de cette maladie.

Les troubles de la déglutition avec dysphagie évoqueront parfois une pathologie digestive haute.

Un déficit facial franchement asymétrique peut mimer une paralysie faciale périphérique.

Atteinte généralisée

En cas d'atteinte généralisée, les autres maladies de la jonction neuromusculaire comme le botulisme, le syndrome de Lambert-Eaton, l'envenimation par serpents, scorpions ou arachnides doivent être écartées.

Les polyradiculonévrites inflammatoires aiguës ou chroniques peuvent également être évoquées.

Le déficit proximal des membres peut orienter vers une myopathie ou une polymyosite.

Les troubles de la marche, associés à un faciès figé peuvent simuler une maladie de Parkinson. La triade caractéristique du syndrome parkinsonien rectifie le diagnostic.

Les diagnostics étiologiques du syndrome de la tête tombante peuvent être évoqués en cas chute isolée de la tête en avant. Le diagnostic ne pose en général pas de problème car ce symptôme se retrouve volontiers à des stades tardifs de nombreuses affections. La myasthénie et la sclérose latérale amyotrophique représentent les deux plus grandes causes de ce syndrome (40).

La dyspnée est une manifestation inaugurale exceptionnelle de la myasthénie. Elle peut évoquer alors une origine cardiaque ou respiratoire.

Le diagnostic différentiel des myasthénies généralisées comporte également l'ensemble des syndromes myasthéniques d'origine médicamenteuse. La D-pénicillamine, utilisée fréquemment dans la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Wilson, peut induire une véritable myasthénie auto-immune qui régressera quelques semaines après l'interruption du traitement. Les aminoglycosides, les bétabloquants, les curares, la procaïnamide, les dérivés de la quinine qui sont susceptibles d'aggraver une myasthénie peuvent également être à l'origine d'une faiblesse musculaire régressive après l'arrêt du traitement. En cas d'apparition d'un syndrome myasthénique d'origine médicamenteuse, il convient de ne pas méconnaître une myasthénie sous-jacente.

Les syndromes myasthéniques congénitaux restent exceptionnels.

7 - MALADIES ASSOCIEES

La myasthénie peut être associée à d'autres maladies auto-immunes comme les dysthyroïdies (thyroïdite d'Hashimoto et maladie de Basedow), certaines connectivites (lupus érythémateux disséminé, sclérodermie), la polyarthrite rhumatoïde, le diabète type I, l'anémie de Biermer, le purpura thrombotique idiopathique, certaines anémies hémolytiques auto-immunes.

Les dysthyroïdies autoimmunes sont retrouvées dans 3 à 15 % des myasthénies (11,38). Leur recherche doit être systématique puisque l'hypothyroïdie, comme l'hyperthyroïdie, peuvent aggraver la faiblesse musculaire du patient myasthénique. Les autres maladies auto-immunes sont associées à la myasthénie dans 3 à 4 % des cas (10).

Des associations ont été décrites avec d'autres maladies neurologiques comme les polyradiculonévrites inflammatoires aiguës ou chroniques (30) ou certaines maladies dermatologiques dont l'origine auto-immune est parfois discutée : le pemphigus, le vitiligo et le psoriasis.

Ont également été retrouvées des associations avec le syndrome de Gougerot-Sjögren, la rectocolite hémorragique, la sarcoïdose ou la polymyosite.

Nous rappelons dans ce chapitre qu'un thymome est associé à la myasthénie dans 10 % à 12 % (11, 53). La réalisation d'une tomodensitométrie thoracique à la recherche de cette association est recommandée. Le cliché thoracique standard ne permettant pas toujours d'affirmer l'absence de thymome. Les myasthénies associées à un thymome sont habituellement plus sévères (35).

L'association de la myasthénie à un cancer n'est pas exceptionnelle.

8 - TRAITEMENTS

8.1- LES MEDICAMENTS ANTICHOlineSTERASIQUES

Les médicaments anticholinestérasiques représentent le traitement de base de toute myasthénie.

Pharmacodynamie

D'un point de vue pharmacologique, ces médicaments prolongent l'action de l'acétylcholine au niveau des récepteurs cholinergiques postsynaptiques de la jonction neuromusculaire par inhibition réversible de l'acéthylcholinestérase. Cet effet s'exerce aussi au niveau des autres récepteurs cholinergiques de l'organisme expliquant leurs effets secondaires.

Les différents produits

Anticholinestérasiques utilisés au cours de la myasthénie

Médicaments	Administration	Début de l'effet	Durée d'action
Edrophonium (Tensilon ^R)*	I.V. (ampoules à 10 mg)	1 à 2 minutes	4 à 6 minutes
Néostigmine (Néostigmine ^R)	Orale (comprimés à 15 mg)	30 minutes	4 à 6 heures
(Prostigmine ^R)	Parentérale (ampoules à 0,5 mg) en I.V. ou I.M.	15 minutes	1 à 2 heures
Pyridostigmine (Mestinon ^R)	Orale (comprimés à 60 mg)	30 minutes	3 à 4 heures
Pyridostigmine forme retard	Orale (comprimés à 180 mg)	30 minutes	8 à 10 heures
Ambénonium (Mytélase ^R)	Orale (comprimés à 10 mg)	30 minutes	4 à 6 heures

* produit non commercialisé en France

Nota bene :

- La néostigmine se présente sous forme de comprimés ou en injectable. Il existe également une forme intra-nasale non disponible en France, intéressante chez les patients myasthéniques présentant des troubles de la déglutition.
- Il existe une forme retard de pyridostigmine intéressante pour maintenir un taux efficace nocturne, évitant ainsi les troubles matinaux de déglutition.
- Les effets muscariniques de la néostigmine et du chlorure d'ambénonium sont plus marqués qu'avec la pyridostigmine.

Principes d'utilisation

Ces médicaments doivent être pris de préférence à jeun, une demi-heure à une heure avant les repas. En effet, il a été démontré pour la pyridostigmine que l'atteinte du pic sérique, en cas de prise concomitante d'aliments est prolongée.

La monothérapie est recommandée pour des raisons de pharmacocinétique. Des études ont montré que la néostigmine interfère avec la biodisponibilité de la pyridostigmine quand ces deux produits sont administrés simultanément.

La posologie quotidienne efficace doit être recherchée par tâtonnement en commençant par des doses faibles réparties entre le réveil et le coucher.

Effets secondaires

Les effets muscariniques sont marqués par des crampes abdominales, nausées et vomissements, diarrhée, augmentation des sécrétions bronchiques et lacrymales, et myosis.

Les effets nicotiniques se révèlent par des crampes musculaires, des fasciculations ou des soubresauts musculaires.

La crise cholinergique est exceptionnelle. Elle correspond à un surdosage en anticholinestérasiques. Elle peut survenir pour des posologies trop élevées ou lors d'une amélioration de la maladie sous l'effet d'autres thérapeutiques avec des posologies d'anticholinestérasiques jusque là bien supportées. Elle se révèle par des signes muscariniques ou nicotiniques.

8.2 – LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS A COURT TERME

a) Les plasmaphérèses

Particulièrement onéreuses, les plasmaphérèses ou échanges plasmatiques ont été proposés dans le traitement de la myasthénie dès 1976.

Indications

Les plasmaphérèses sont indiquées lors des poussées aiguës de la maladie comportant des troubles de la déglutition, un déficit des muscles respiratoires ou un déficit majeur des muscles squelettiques. Elles permettent de passer un cap critique en attendant l'efficacité des traitements à visée immunosuppressive agissant à plus long terme. Elles sont parfois utilisées également lors d'une aggravation secondaire de la maladie à l'instauration d'une corticothérapie ou à titre prophylactique avant une thymectomie chez les patients à risque. Les échanges plasmatiques permettraient dans ce cas de réduire la durée de la ventilation mécanique post-opératoire.

L'effet bénéfique est rapide avec une amélioration notée souvent dès le deuxième jour. Par contre sa durée d'action n'est que transitoire, s'épuisant au bout de quelques semaines.

L'amélioration clinique est corrélée avec une réduction du taux d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine, par un mode d'action passif. Ces anticorps remontent à leur taux de base en une vingtaine de jours après la série d'échanges plasmatiques, avec parfois un phénomène rebond.

Principes d'utilisation

Les modalités pratiques ne sont pas codifiées. La plupart des auteurs réalisent 3 à 6 échanges plasmatiques en 3 à 15 jours avec un volume échangé par séance variant de 1 à 4 litres. Elles nécessitent un équipement lourd et surtout un bon accès vasculaire.

Effets secondaires

Hypotension artérielle, réaction fébrile et frissons, troubles ioniques, thrombocytopénie, hématome au point de ponction, embolie pulmonaire sont des effets indésirables liés à la réalisation des échanges plasmatiques

Contre-indications

Les contre-indications des échanges plasmatiques sont les problèmes d'abord vasculaire, la présence d'une hypotension, d'une infection ou d'un antécédent d'angor.

b) Les immunoglobulines intraveineuses

L'utilisation des immunoglobulines dans le traitement de la myasthénie, a été proposée dès 1984. Comme les échanges plasmatiques, le coût des immunoglobulines est élevé.

Indications

Les indications sont identiques à celles des échanges plasmatiques. Les immunoglobulines apparaissent d'ailleurs comme une alternative à ceux-ci, en particulier lorsqu'il existe des contre-indications (19). Elles ont également été proposées comme traitement à long terme lorsque les autres traitements immunosuppresseurs sont contre-indiqués ou se sont révélés inefficaces (54).

L'amélioration est rapide, apparaissant au bout de quelques jours. L'effet n'est que temporaire, pouvant se maintenir pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Dans la plupart des études l'effet est maintenu pendant 6 à 8 semaines en moyenne.

Principes d'utilisation

La posologie optimale reste à déterminer. Habituellement, la dose utilisée est de 0,4 g/kg/j administrée pendant 5 jours.

Effets secondaires

Les effets secondaires, présents dans 5 % des cas, sont en général mineurs, à type de céphalées, arthralgies, myalgies, fièvre, douleur thoracique, prurit, élévation des enzymes hépatiques. Des cas de chocs anaphylactiques, d'insuffisance rénale aiguë, de méningites aseptiques et un cas d'infarctus

cérébral ont tout de même été rapportés. Ce procédé comporte également le risque de transmission d'agents infectieux.

8.3 – LES TRAITEMENTS IMMUNOREGULATEURS A LONG TERME

a) La corticothérapie

La corticothérapie est utilisée depuis le début des années 50. Les résultats sont plutôt bons puisque chez 72 à 92 % des patients traités, il est noté une rémission ou une amélioration importante. L'amélioration est rapide, apparaissant entre le premier et le 21^{ème} jour pour 85 % des patients, le résultat maximum étant obtenu dans les 6 à 12 premiers mois (17). La corticothérapie entraîne une chute des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine alors que la simple réduction de la posologie s'accompagne d'une stabilité ou d'une réascension de leur taux.

Principes d'utilisation

La posologie initiale se situe le plus souvent autour de 1 mg/kg/j équivalent prednisone. Cette posologie est poursuivie pendant 4 à 6 semaines ou jusqu'à l'obtention d'une amélioration puis réduite de façon progressive selon des schémas variables, à condition que l'amélioration se stabilise. En général, la corticothérapie est réduite de 10 mg par mois jusqu'à une dose de 0,5 mg/kg/j puis de 5 mg par mois pour aboutir à un plateau situé autour de 10 mg/j. Dans la plupart des cas le traitement doit être poursuivi pendant plusieurs années ou à vie avec des augmentations transitoires à l'occasion d'aggravation de la maladie.

L'instauration d'une corticothérapie chez le patient myasthénique est marquée par le risque d'aggravation de la maladie dans les deux premières semaines,

allant parfois jusqu'à la nécessité d'une assistance ventilatoire. Par sécurité, cette thérapeutique est donc instaurée en milieu hospitalier. Il a été proposé, afin d'éviter ce risque, de débuter à des doses plus faibles et d'augmenter progressivement la posologie.

Effets secondaires

Les effets secondaires liés à la corticothérapie sont nombreux et toucheraient, d'après certains auteurs, 38 à 67 % des patients. Parmi ces effets indésirables, on citera les risques d'hypokaliémie, d'hypertension artérielle, de diabète, d'ostéoporose, de glaucome et cataracte. La corticothérapie peut également entraîner l'apparition d'oedèmes, d'ulcères digestifs, de troubles neuropsychiques, d'une insuffisance surrénale à l'arrêt du traitement et peut également majorer les risques infectieux.

De nombreux auteurs, notamment aux Etats-Unis, prescrivent une dose alternée un jour sur deux afin d'éviter ces effets délétères.

b) Les immunosuppresseurs

Ceux-ci sont fréquemment utilisés en association avec une corticothérapie.

Azathioprine

C'est le produit le plus utilisé, à la dose de 2 à 3 mg/kg/j. Il entraîne une chute des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine sans les faire disparaître, même après plusieurs années. L'amélioration survient après plusieurs semaines de traitement, rarement avant le troisième mois, et elle est maximale après un an de traitement. Les effets secondaires touchent environ un tiers des patients et sont habituellement mineurs. L'azathioprine peut entraîner des leucopénies, des troubles gastro-intestinaux, des infections ou une élévation des enzymes

hépatiques. Ceux-ci imposent l'arrêt du traitement ou la diminution des doses. Le traitement est poursuivi généralement pendant au moins 5 ans en cas d'amélioration et réintroduit en cas de rechute après son interruption. Les rechutes seraient relativement fréquentes, touchant environ 50 % des patients dans un délai de un an.

Cyclophosphamide

L'amélioration clinique est plus précoce avec un effet bénéfique en général dès le premier mois. L'arrêt du traitement est ponctué parfois par des rechutes. Il est habituellement utilisé par voie orale mais des bolus intraveineux ont également été proposés (22). Le risque d'effets secondaires sévères comme les cystites hémorragiques ou les cancers de la vessie, en limiterait son utilisation.

Ciclosporine

La ciclosporine est un traitement efficace dans la myasthénie mais sa supériorité par rapport aux autres immunosuppresseurs n'a pas été démontrée. Les rechutes sont fréquentes à l'arrêt du traitement et les effets secondaires sont importants : hypertension artérielle, insuffisance rénale, neuropathie périphérique, hépatites...

L'utilisation des traitements immunorégulateurs doit être soigneusement réfléchie. Ces traitements de longue durée sont responsables d'effets secondaires parfois sévères et nécessitent souvent une surveillance biologique étroite. Ils sont habituellement utilisés lorsqu'un déficit musculaire invalidant persiste malgré un traitement anticholinestérasique bien conduit ou lorsqu'il existe des troubles de la déglutition ou un déficit respiratoire mettant en jeu le pronostic vital. La corticothérapie est pratiquement systématique, en dehors des contre-indications. L'association à un immunosuppresseur, notamment l'azathioprine, se justifie d'emblée dans les formes les plus sévères ou pour les formes résistantes à des doses

modérées de corticoïdes (17). L'association des corticoïdes à l'azathioprine permettrait de diminuer la corticothérapie et donc ses effets secondaires tout en prolongeant les durées de rémission (36). L'arrêt des immunosuppresseurs est marqué par un risque important de rechute. Certains auteurs préconisent une durée d'utilisation minimale de cinq ans, avec stabilisation des troubles pendant au moins un an, avant de suspendre les corticoïdes et/ou les immunosuppresseurs.

8.4 - LA THYMECTOMIE

C'est un sujet très débattu. Aucune étude prospective randomisée comparant la thymectomie au traitement médical n'a été menée. Elle est formelle en cas de thymome associé, en l'absence de contre-indication, mais reste discutée dans les autres cas (21,26, 29,43).

Les avis divergent concernant les facteurs pronostiques de réponse à la thymectomie. La plupart des auteurs s'accorde à dire que le sexe et l'histologie thymique n'influencent pas le pronostic. D'autres facteurs comme l'âge de début précoce ou la sévérité de la maladie restent discutés.

Les avis divergent également concernant la voie d'abord. La voie trans-sternale permet une exérèse plus satisfaisante du tissu thymique ectopique alors que la voie cervicale bénéficie d'une moindre morbidité avec notamment une réduction des complications respiratoires. Aucune étude prospective ne permet de privilégier l'une ou l'autre technique.

La thymectomie est marquée par une très faible morbidité et mortalité.

L'amélioration clinique liée à la thymectomie est différée, une amélioration rapide mais souvent transitoire se voit parfois.

L'amélioration de la prise en charge médicale des patients myasthéniques a diminué l'impact de la thymectomie sur le pronostic de la maladie.

Le thymome

Trente à 60 % des thymomes sont associés à une myasthénie, alors que 10 % à 12 % des myasthénies s'associent à un thymome comme nous l'avons déjà précisé. La myasthénie associée à un thymome est en général plus sévère que les autres formes.

Le pronostic de cette néoplasie est lié à son caractère potentiellement invasif, à son type histologique, ainsi qu'au caractère complet ou non de sa résection chirurgicale. Sa prise en charge dépend de son degré d'extension. Masaoka et al. en 1981 (18) ont proposé une classification comprenant 4 stades :

- stade I : intégrité de la capsule (macroscopique et microscopique)
- stade II : atteinte macroscopique de la graisse médiastinale et/ou de la plèvre médiastinale ou atteinte microscopique de la capsule
- stade III : atteinte des organes de voisinage (péricarde, poumon, gros vaisseaux)
- stade IV A : dissémination pleurale ou péricardique
- stade IV B : métastases par voie hématogène ou lymphatique.

Les classifications histologiques récentes permettent d'évaluer le pronostic de la maladie.

D'un point de vue histologique, les tumeurs médullaires et mixtes seraient des tumeurs bénignes sans risque de récidive, les carcinomes thymiques auraient le plus mauvais pronostic alors que les thymomes organoïdes et corticaux seraient intermédiaires.

Le traitement spécifique du thymome s'impose quelle que soit la sévérité de la myasthénie. La prise en charge chirurgicale est toujours proposée sauf en cas de contre-indications liées aux maladies associées, à l'âge ou au degré d'extension du thymome (y compris la présence de métastases) avec de préférence une voie sternale pour une exérèse complète du tissu thymique. Les risques sont principalement marqués par une insuffisance respiratoire restrictive secondaire à une lésion du nerf phrénique. La radiothérapie, marquée par les risques de fibrose pulmonaire, est largement utilisée en post-opératoire des tumeurs invasives ou seule ou associée à la chimiothérapie pour les tumeurs inopérables. Plusieurs produits dans le cadre de la chimiothérapie, sont utilisés seuls (cisplatine, cyclophosphamide, actinomycine, doxorubicine...) ou en association (anthracycline et cisplatine, protocole CHOP...) (18).

La thymomectomie influence peu l'évolution de la myasthénie. Ce geste chirurgical est parfois marqué par l'apparition d'authentiques myasthénies secondaires.

9- EVOLUTION

L'évolution de la myasthénie est souvent capricieuse et très variable d'un patient à l'autre. La maladie est, la plupart du temps, marquée par des épisodes de poussées alternant avec des phases de rémission. Les poussées sont parfois précipitées par certains facteurs déclenchants parmi lesquels on nommera les infections, la grossesse, tout type de stress, ou certains médicaments. Le potentiel évolutif est en général plus sévère durant les premières années. Le pronostic de la myasthénie est principalement lié à l'atteinte des muscles respiratoires. Au cours de l'évolution de leur maladie, 30 % des patients myasthéniques connaîtront un déficit des muscles respiratoires et 12 à 16 % seront touchés par une crise myasthénique (4, 56) nécessitant une prise en charge dans un service de réanimation avec mise en place d'une ventilation mécanique.

La crise myasthénique survient habituellement dans les deux à trois années suivant le diagnostic (4). Elle survient de façon élective chez les patients présentant un thymome ou une atteinte des muscles oculo-pharyngés. De pronostic sombre à la fin des années 50, avec 40 à 50 % de mortalité à cette époque, la crise myasthénique n'est mortelle que dans environ 5 % des cas de nos jours tous âges confondus. Cette baisse de la mortalité serait liée à une meilleure prise en charge globale du patient myasthénique dans les services de réanimation avec notamment l'émergence de la ventilation mécanique, la découverte de nouvelles thérapeutiques efficaces comme la plasmaphérèse et les immunoglobulines intraveineuses et l'utilisation précoce d'une assistance nutritionnelle adaptée.

III – LA MYASTHENIE DU SUJET
AGE : ANALYSE RETROSPECTIVE DE
7 PATIENTS AGES DE PLUS DE 75 ANS
AU DIAGNOSTIC

1 – SELECTION DES PATIENTS

Nous avons souhaité sélectionner un échantillon de patients dont le diagnostic de myasthénie a été posé à l'âge de 75 ans ou plus.

Tous les patients âgés de plus de 75 ans hospitalisés dans le service de Neurologie du CHU de Nantes entre 1995 et 2004 avec un diagnostic de myasthénie ont été recensés. Cette recherche a permis d'isoler 9 dossiers cliniques. Deux patients ont été exclus devant un diagnostic de myasthénie posé à l'âge de 66 ans pour l'un et 74 ans pour l'autre.

Au total, 7 patients ont été sélectionnés.

Age, sexe et suivi

Patient n°	H/F	Age au diagnostic
1	F	87
2	F	75
3	F	80
4	F	78
5	H	79
6	F	79
7	H	76

L'âge moyen lors du diagnostic de myasthénie était de 79,1 ans avec des extrêmes allant de 75 à 87 ans.

Sur les 7 patients, 5 d'entre eux étaient de sexe féminin, correspondant à un ratio H/F de 0,4.

Le suivi moyen des patients était de 57,9 mois avec des extrêmes allant de 8 mois jusqu'à 19 ans et 2 mois. La fin du suivi, pour les patients survivants, correspond aux dernières données relevées par téléphone auprès de leurs praticiens fin mai 2004.

n patients	7
Age moyen au diagnostic	79,1 ans
Sex Ratio H/F	2/5
Suivi moyen	57,9 mois

Dans un premier temps, nous décrirons brièvement 3 dossiers de patients nous paraissant les plus représentatifs de notre échantillon puis nous réaliserons une analyse synthétique des dossiers.

2 – DESCRIPTION DE 3 CAS CLINIQUES

Cas clinique n° 1

Madame D., âgée de 87 ans, sans antécédent particulier, consulte un neurologue pour une aggravation récente de troubles posturaux anciens. L'anamnèse révèle l'apparition, de façon concomitante, de troubles de la phonation, de la mastication et de la déglutition variables dans le temps ainsi qu'un ptosis fluctuant constaté par sa fille. L'examen clinique reste pauvre en dehors d'un déficit sévère des orbiculaires de paupières. L'introduction d'un traitement anticholinestérasique permet une amélioration spectaculaire des troubles et les anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine reviennent positifs confirmant le diagnostic de myasthénie. Compte tenu de l'âge, on limite les explorations complémentaires à la réalisation d'un simple cliché thoracique standard qui ne montre aucun syndrome tumoral de la loge thymique. Quatre mois plus tard, la patiente est hospitalisée devant des troubles de la déglutition permanents responsables d'une altération de l'état général sévère avec un amaigrissement de 10 kg en deux mois. Le dosage des anticorps anti-muscles striés est positif et la tomodensitométrie thoracique montre la présence d'une tumeur médiastinale antérieure évoquant un thymome inextirpable chirurgicalement, en contact avec le péricarde et envahissant le tronc veineux brachio-céphalique gauche. Une cure d'immunoglobulines intraveineuses est réalisée et une corticothérapie est débutée. Après une nouvelle admission hospitalière pour une aggravation de sa maladie, dans un contexte de bronchopneumopathie infectieuse, d'évolution finalement favorable, la patiente regagne sa résidence et décède 10 mois plus tard de cause indéterminée, malgré une enquête réalisée auprès du médecin traitant et de sa maison de retraite.

Cas clinique n° 2

Madame N., âgée de 75 ans, présente de nombreux antécédents médicaux et chirurgicaux. Sa dernière intervention a consisté en la mise en place d'une prothèse

totale de hanche compliquée d'un sepsis précoce ayant nécessité un lavage chirurgical. Deux mois après l'intervention apparaissent, de façon consécutive et non permanente, des troubles de la déglutition et de la mastication, une dysphonie, une diplopie, un ptosis droit ainsi que des difficultés du port de tête. Le diagnostic de myasthénie est posé quelques mois après l'apparition des premiers troubles devant une anamnèse évocatrice, une recherche d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine positive ainsi qu'une amélioration des troubles sous Mestinon^R. Quatre mois après l'introduction des anticholinestérasiques, la patiente reconsulte pour une aggravation des troubles neurologiques justifiant un renforcement thérapeutique alors que persiste un sepsis de hanche comme le confirment les paramètres biologiques et scintigraphiques. Une cure d'immunoglobulines intraveineuses est finalement réalisée et une deuxième cure est programmée une dizaine de jours avant une réintervention sur sa hanche. Trois semaines avant la date opératoire elle est réhospitalisée devant la survenue d'un accident ischémique transitoire pour lequel une origine cardio-embolique ne peut être écartée. Madame N n'a toujours pas été réopérée après un recul de 12 mois sur son diagnostic.

Cas clinique n° 3

Madame E. est une patiente polypathologique de 80 ans. Alors qu'elle est hospitalisée dans un service de Rhumatologie pour une exacerbation de cervicalgies chroniques accompagnées de troubles masticatoires surviennent des troubles de la déglutition avec fausses routes rapportées, après explorations complémentaires, à un accident vasculaire ischémique du tronc cérébral sur une sténose vertébrale ancienne. Secondairement apparaissent une dysphagie et une dysphonie et la patiente quitte le service contre avis médical après avoir refusé la réalisation d'une fibroscopie oesogastroduodénale. Quelques jours plus tard, elle est réhospitalisée devant une aggravation des troubles et notamment l'apparition d'une dysphagie subtotale. L'interrogatoire retrouve l'existence de troubles de la marche et d'une dysphagie fluctuante évoluant depuis 7 à 8 mois et l'examen clinique objective un ptosis bilatéral, un déficit de l'orbiculaire des paupières, une ophtalmoplégie bilatérale, un déficit moteur global ainsi qu'une hypophonie. Le test à la

néostigmine est marqué par une régression spectaculaire du ptosis et le taux d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine se révèle positif confirmant le diagnostic de myasthénie. L'utilisation d'anticholinestérasiques permet une bonne amélioration des troubles permettant à la patiente de regagner sa résidence. Après deux hospitalisations successives rapportées respectivement à un surdosage puis à un sous-dosage en Mestinon^R, la patiente est hospitalisée devant une nouvelle aggravation de ses troubles de la déglutition motivant la mise en place d'une corticothérapie et un traitement par azathioprine. La patiente décède finalement lors d'une nouvelle admission hospitalière dans les suites d'un syndrome douloureux abdominal inexpliqué, accompagné d'une défaillance multiviscérale.

3 – ANALYSE SYNTHETIQUE DES 7 DOSSIERS CLINIQUES

Nous décrirons dans un premier temps les signes cliniques de la myasthénie en différenciant la symptomatologie présente dès le début de la maladie, que nous nommerons signes révélant la maladie ou signes inauguraux, de la symptomatologie retrouvée au diagnostic.

3.1 - SIGNES CLINIQUES REVELANT LA MALADIE

Signes inauguraux de la myasthénie

N° patients	Signes oculaires			Signes bulbaires			Signes spinaux
	Vision floue	Diplopie	Ptosis	Tb déglutition	Tb mastication	Tb phonation	
1		*		*	*	*	*
2		*	*				*
3		*	*	1	*		*
4							*
5			*			*	
6			*		*		*
7	*	*	*				

1 : Après révision du dossier de Mme E., celle-ci avait consulté un ophtalmologue 7 mois avant que le diagnostic de myasthénie ne soit posé pour un problème de conjonctivites récidivantes. Le compte-rendu de consultation faisait état d'une diplopie intermittente et d'un ptosis droit.

Les signes inauguraux de la maladie étaient oculaires 6 fois sur 7, associées à des troubles bulbaires à 4 reprises.

Signes oculaires

Un ptosis était présent chez chacun des patients présentant une symptomatologie oculaire inaugurelle, alors que la diplopie ou la vision floue ne concernait que 3

patients. Le ptosis était donc chez nos patients le principal signe révélateur de la myasthénie.

Signes bulbaires

Les troubles bulbaires révélant la maladie étaient systématiquement associés à une atteinte oculaire.

Signes spinaux

Une atteinte de la musculature spinale, se manifestant par des troubles de la marche ou des difficultés du port de tête, était déjà présente chez 4 patients au début de la maladie et était le seul signe révélateur de la myasthénie pour un des patients.

3.2 – SIGNES CLINIQUES AU DIAGNOSTIC

Signes cliniques au diagnostic

N° patients	Signes oculaires			Signes bulbaires			Signes spinaux
	Vision floue	Diplopie	Ptosis	Tb déglutition	Tb mastication	Tb phonation	
1		*		*	*	*	*
2		*	*	X	X	X	*
3		*	*	*	X	X	*
4			X	X		X	*
5			*		*		X
6			*	*		*	
7	*	*	*	X	X	X	

X : signes nouvellement apparus par rapport au début de la maladie

Tous les signes présents au début de la maladie étaient retrouvés au diagnostic.

Au moment du diagnostic, chacun des patients présentait des signes oculaires et bulbaires. Une atteinte spinale était notée chez 5 d'entre eux.

Signes oculaires

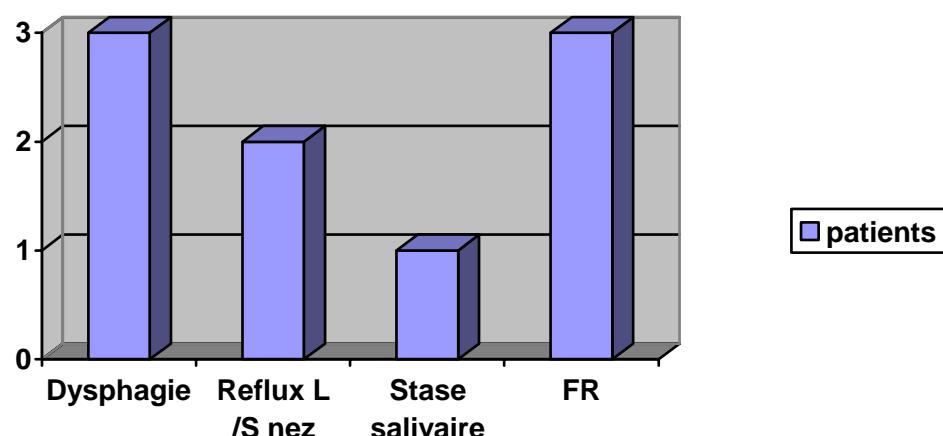
Tous les patients rapportaient l'existence d'un ptosis, même si celui-ci n'était par toujours présent lors de l'examen clinique.

Sur le plan physique, l'examen clinique initial était souvent pauvre. Les troubles oculaires étaient dominés par le déficit des orbiculaires des paupières retrouvé chez 5 patients. Une ophtalmoplégie était notée à 2 reprises.

Signes bulbaires

La plupart des signes bulbaires sont apparus quelques semaines ou quelques mois après l'apparition des signes inauguraux de la maladie, en dehors d'un patient pour lequel les troubles bulbaires se sont révélés 3 ans après une symptomatologie oculaire initiale isolée régressive au bout d'un an et demi. La symptomatologie bulbaire était dominée par les troubles de la déglutition et de la phonation retrouvés chez 6 patients. Les troubles masticatoires concernaient 5 patients.

Conséquences des troubles de la déglutition



Reflux L/S nez : reflux de liquide ou solides par le nez

FR : fausses routes

Parmi les 6 patients présentant des troubles de la déglutition au diagnostic, 3 d'entre eux se plaignaient d'une dysphagie, alors qu'il était noté l'existence chez deux patients de reflux de liquide ou de solides intermittents par le nez et d'une stase salivaire plus ou moins permanente pour le dernier.

Des fausses routes occasionnelles étaient présentes également chez 3 des 6 patients dont Mme D. et Mme E.

Concernant la symptomatologie phonatoire, l'apparition d'une voix nasonnée était le plus fréquemment décrite alors que des troubles de l'élocution s'accentuant lors de la conversation étaient rapportés dans un seul cas.

Des troubles masticatoires étaient retrouvés chez 5 des 7 patients avec, outre une fatigabilité à la mastication, la survenue d'épisodes de blocage bouche ouverte chez Mme E.

Signes spinaux

Des troubles spinaux étaient présents chez 5 patients au diagnostic. Deux d'entre eux se plaignaient de troubles de la marche.

Il est intéressant de préciser qu'au début de la maladie la myasthénie était généralisée pour 6 des 7 patients d'après la définition de Drachman (11), alors qu'au diagnostic elle était généralisée dans la totalité des cas.

3.3 – DIAGNOSTICS EVOQUES

Spécialistes consultés avant que le diagnostic de myasthénie ne soit posé

Ophtalmologue	2
Stomatologue	1
ORL	1
Gastro-entérologue	1

Trois patients parmi les sept sélectionnés ont consulté un ou plusieurs spécialistes, en dehors du neurologue, avant que le diagnostic ne soit posé.

Comme nous l'avons précisé ci-dessus, Mme E. consultait un ophtalmologue 7 mois avant son diagnostic dans le cadre de conjonctivites récidivantes. Quinze jours avant que sa myasthénie ne soit confirmée, elle consultait également un stomatologue puis un spécialiste ORL pour une dysphagie accompagnée de fausses routes.

La dysphagie de Mme N. l'a amené à consulter un gastro-entérologue 3 mois avant son diagnostic.

Un des patients consultait un ophtalmologue 3 ans avant le diagnostic devant l'apparition de troubles oculaires isolés.

Diagnostics évoqués en fonction des signes cliniques initiaux

dysphagie	oesophagite
fausses routes	accident ischémique du tronc cérébral
ptosis	laxité des tendons canthaux
diplopie	cataracte
troubles masticatoires *	arthropathie microcristalline des ATM
troubles oculomoteurs	parésie du VI
diplopie oblique, asthénie et faiblesse musculaire diffuse, ptosis variable	troubles psychiatriques

* : avec des épisodes de blocage bouche ouverte

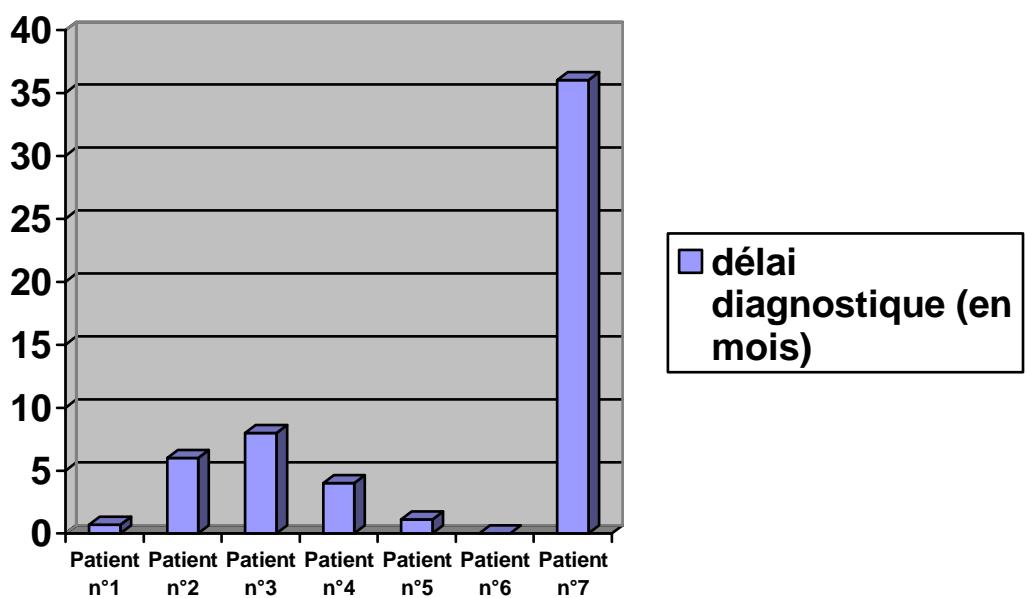
ATM : articulation temporo-mandibulaire

Pour Mme N., la réalisation d'une fibroscopie digestive, réalisée dans le cadre de sa dysphagie, a mené au diagnostic d'oesophagite surmontant une hernie hiatale. Chez cette même patiente, dont la présentation clinique initiale était marquée par un riche tableau de signes fonctionnels, le diagnostic de troubles psychiatriques a été évoqué.

Concernant Mme E., ses troubles bulbaires ont été attribués à une origine ischémique compte tenu d'un antécédent d'accident ischémique du tronc cérébral sur sténose vertébrale, son ptosis à une laxité tendineuse, sa diplopie à une cataracte, ses troubles masticatoires à une arthropathie microcristalline diffuse touchant notamment les articulations temporo-mandibulaires et ses troubles oculomoteurs ont été étiquetés parésie du VI bilatérale.

3.4 – DELAI DIAGNOSTIQUE

*Délai entre l'apparition des premiers signes de la myasthénie
et son diagnostic*



Le délai constaté entre l'apparition des signes révélant la maladie et son diagnostic, correspondant au délai diagnostique, était très variable. L'une des patientes a consulté son médecin traitant puis le neurologue dès le lendemain de l'apparition des troubles alors qu'un autre patient a présenté 3 ans avant que le diagnostic ne soit

posé des troubles oculaires régressifs au bout d'un an et demi. Le retard diagnostique était en moyenne de 8 mois.

Délai diagnostique moyen	8 mois
Délai diagnostique médian	4 mois
Extrêmes	1 jour à 36 mois

3.5 – EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Résultats des examens complémentaires à visée diagnostique

	Positif	Négatif	NE	NR
Ac anti-RACh	5	1	-	1
EMG	3	-	4	-
Test à la néostigmine	2	1*	4	-

NE : non effectué

NR : non retrouvé

* : l'un des tests ne s'est révélé que partiellement efficace

La recherche des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine aurait été effectuée chez chacun des patients. L'un des résultats n'a pas été retrouvé. Sur les 6 prélèvements récupérés, le dosage s'est révélé positif à 5 reprises. Il s'est révélé négatif chez une patiente dont la myasthénie était d'emblée généralisée. Chez cette même patiente le diagnostic de myasthénie a été confirmé par un test à la néostigmine positif et une évolution favorable des signes cliniques déficitaires sous anticholinestérasiques.

Les épreuves électrophysiologiques, réalisées chez seulement 3 patients, ont retrouvé à chaque fois des anomalies caractéristiques en faveur d'un bloc

neuromusculaire. Elles ont consisté en la réalisation de stimulations répétitives à basse fréquence, aucune exploration de fibre unique n'a été réalisée.

Le test aux anticholinestérasiques a été réalisé à 3 reprises. Celui-ci, réalisé par injection de néostigmine, s'est révélé franchement positif 2 fois sur 3 alors que la dernière interprétation était douteuse. Il n'a été noté aucune complication lors de la réalisation de ces tests.

Les anticorps anti-muscles striés, recherchés chez deux patients, se sont révélés positifs. Tous deux étaient porteurs d'un thymome.

3.6 – MALADIES ASSOCIEES ET ANTECEDENTS

*Résultats de la tomodensitométrie thoracique à la recherche
d'un syndrome tumoral évoquant un thymome*

	Syndrome tumoral	
	présence	absence
Tomodensitométrie thoracique	2	4

Une tomodensitométrie thoracique a été réalisée chez 6 patients. Elle a permis de révéler la présence d'une tumeur médiastinale évoquant un thymome à 2 reprises.

L'existence d'un thymome a été confirmée après thymectomie pour l'une d'entre elles. Alors que l'autre, comme nous l'avons précisé dans l'histoire clinique de Mme D., était inextirpable chirurgicalement. Rappelons à cette occasion que le cliché thoracique standard réalisé 4 mois plus tôt n'avait montré aucune anomalie de la région thymique.

Chez l'un des patients, Mme E., aucune tomodensitométrie thoracique n'a été demandée, le cliché thoracique standard réalisé chez cette patiente ne montrait aucune anomalie de la région thymique.

Antécédents principaux et maladies associées à la myasthénie

Hypertension artérielle	6
Angor	3
Bronchopathie spastique	2
Dysthyroïdie	2*
Thymome	2**
Accident ischémique cérébral	1
Artérite des membres inférieurs	1
Ostéoporose	1
Syndrome d'apnée du sommeil	1
Adénocarcinome mammaire	1
Cancer pelvien	1
Neurinome de la queue de cheval	1
Schwannome sacré	1

* : dysthyroïdie dont le caractère autoimmun n'était pas certain.

** : l'un était fortement évocateur d'un thymome mais inextirpable chirurgicalement

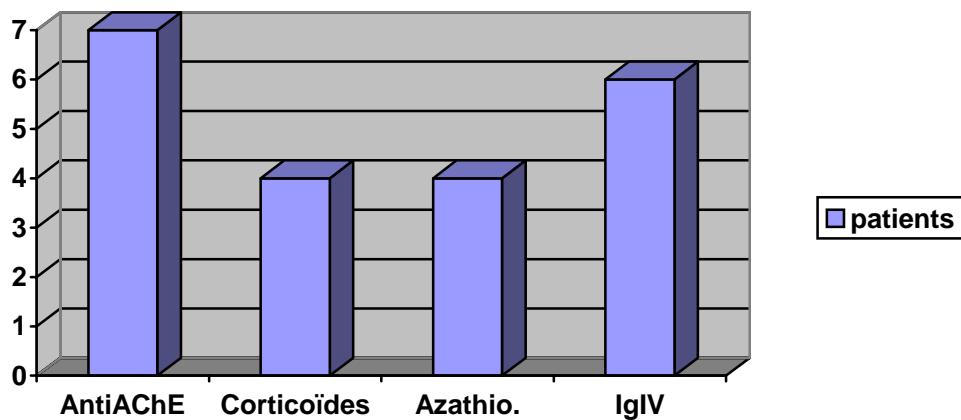
L'un des patients ne présentait aucun antécédent notable avant la découverte de sa myasthénie alors qu'il était noté chez les six autres patients entre 2 et 10 antécédents médicaux ou chirurgicaux. Les antécédents les plus fréquemment retrouvés étaient d'ordre cardiovasculaire avec une hypertension artérielle présente chez six patients et un angor retrouvé à 3 reprises. Une dysthyroïdie, dont le caractère auto-immun n'était pas certain, était présente chez deux patientes avant la découverte de leur myasthénie.

Alors que Mme E. présentait un antécédent d'accident ischémique du tronc cérébral sur sténose vertébrale ancienne, deux autres maladies neurologiques étaient retrouvées chez Mme N.: un schwannome sacré et un neurinome de la queue de cheval. Cette même patiente présentait également un antécédent d'adénocarcinome mammaire. Un cancer pelvien s'est également révélé chez un des patients au cours de l'évolution de sa maladie.

La recherche biologique de maladies auto-immunes associées n'a pas été réalisée de façon systématique.

3.7 - TRAITEMENTS ET COMPLICATIONS

*Présentation des différentes thérapeutiques utilisées chez nos 7 patients
au cours de l'évolution de leur maladie*



AntiAChE : anticholinestérasiques
Azathio : azathioprine
IgIV : immunoglobulines intraveineuses

Tous les patients comptaient dans leur traitement un anticholinestérasique. Un anticholinestérasique seul a été utilisé dans 4 cas alors que deux médicaments de cette même classe étaient associés chez les 3 autres patients.

Anticholinestérasiques et effets secondaires

Anticholinestérasiques	
Bonne tolérance	3
Intolérance digestive*	4
Hypersécrétion bronchique	1

* par ordre de fréquence décroissante : diarrhée, coliques, nausées, vomissements

Malgré de faibles doses initiales pour chacun d'entre eux, quatre patients ont connu à l'instauration des médicaments anticholinestérasiques une intolérance médicamenteuse. La plupart des effets secondaires étaient de nature digestive (diarrhée, coliques, nausées, vomissements) associés à une hypersécrétion bronchique dans un seul cas.

Un traitement par corticoïdes et/ou azathioprine a été nécessaire chez 5 patients.

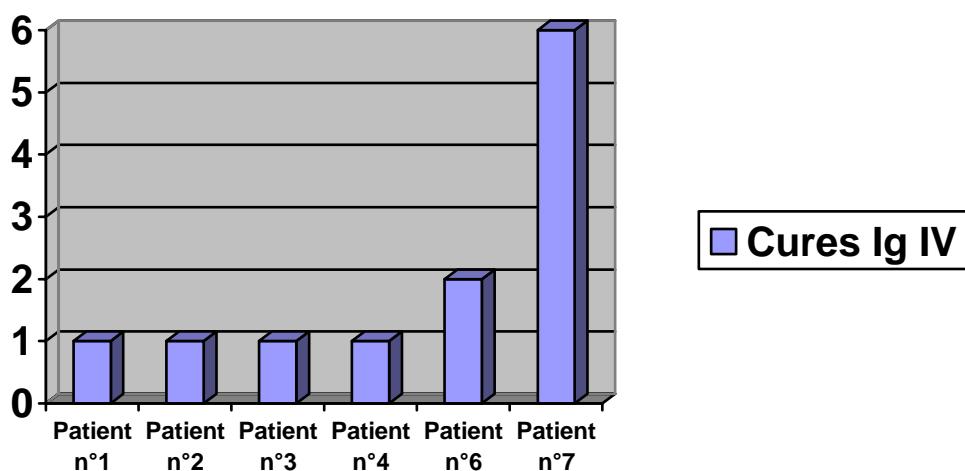
Une corticothérapie a été instaurée chez 4 patients. Alors que la sévérité de leur maladie l'aurait justifié, deux patients n'ont pas pu bénéficier de ce traitement en raison de contre-indications. L'un des patients présentait un sepsis de hanche (Mme E.) et l'autre une ostéoporose. Les seuls effets secondaires attribuables à la corticothérapie que nous avons retrouvé ont été la suspicion d'une myopathie cortisonique, la découverte d'une gastrite chez une patiente dont la corticothérapie prescrite pendant une année avait été interrompue 3 mois auparavant et la survenue d'une pneumopathie infectieuse chez Mme E. qui bénéficiait également d'un traitement par azathioprine.

Quatre patients ont bénéficié, à un moment de leur maladie, d'un traitement par azathioprine.

azathioprine + corticoïdes	3
azathioprine seul	1
Total	4 patients

Ce traitement était associé à 3 reprises à une corticothérapie alors qu'il était utilisé seul chez une patiente présentant une contre-indication à l'utilisation d'une corticothérapie. En dehors de la survenue d'une pneumopathie infectieuse chez Mme E., ayant pu être favorisée soit par sa corticothérapie, soit par l'azathioprine, aucun autre effet secondaire n'a été relevé.

Répartition des cures d'immunoglobulines intraveineuses



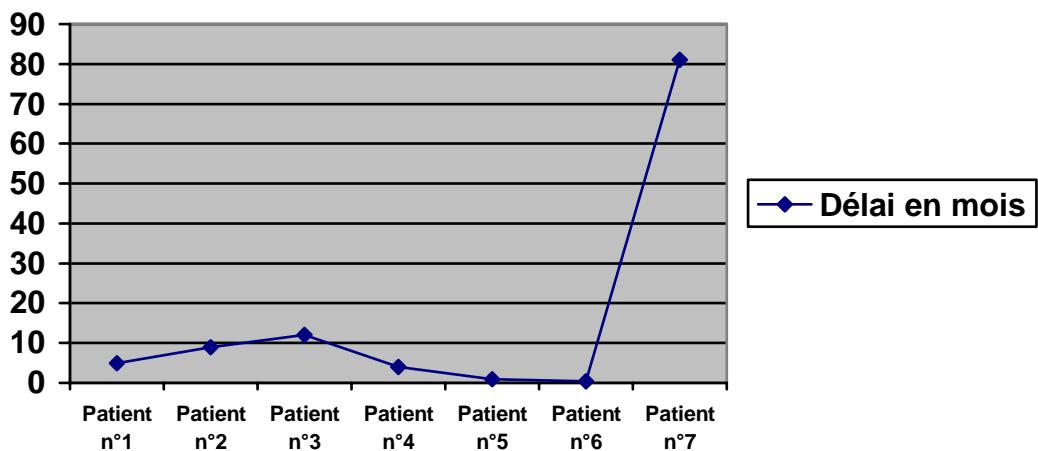
Six patients sur 7 ont nécessité à un moment de leur maladie la mise en place d'un traitement immunosupresseur à court terme par immunoglobulines intra-veineuses. Au total, 12 cures d'immunoglobulines intraveineuses ont été réalisées dont 6 pour le même patient. La plupart des indications était liée à des situations critiques ou une aggravation rapide de la maladie. L'une des cures a été réalisée, à titre d'essai

thérapeutique, chez un patient présentant un déficit pelvi-crural bilatéral à l'origine de troubles de la marche perçus comme très invalidants, résistant à un traitement par azathioprine. La tolérance des immunoglobulines intraveineuses a été plutôt bonne, un seul patient a nécessité une hospitalisation de quelques jours dans les suites immédiates de la cure devant un tableau de nausées et vomissements associés à des frissons sans fièvre. La plupart des patients ont vu leur maladie s'améliorer quelques jours après le début du traitement. Une des patientes, Mme N., n'a retrouvé un bénéfice qu'un mois et demi après sa cure, alors qu'il était noté objectivement quelques jours après le début de ses injections d'immunoglobulines une amélioration de troubles phonatoires présents avant la cure.

Une thymectomie a été réalisée une seule fois devant la découverte d'une tumeur médiastinale antérieure évocatrice d'un thymome confirmé histologiquement. Après réalisation d'une cure d'immunoglobulines intraveineuses, l'intervention chirurgicale, réalisée par voie sternale, a permis l'exérèse d'un thymome mixte, cortical et médullaire, de siège purement intrathymique correspondant au stade I de la classification de Masaoka et al. Les suites opératoires, initialement favorables, ont été marquées par la survenue d'une aggravation des troubles neurologiques accompagnées d'une défaillance respiratoire 3 à 4 semaines après la chirurgie ayant conduit à une prise en charge dans un service de soins intensifs de pneumologie et à la mise en place d'une alimentation entérale. Après une nouvelle amélioration furtive, une deuxième injection d'immunoglobulines intraveineuses était réalisée, complétée par l'instauration d'une corticothérapie et d'un traitement par azathioprine.

3.8 – EVOLUTION DE LA MALADIE

*Délai entre les signes inauguraux
et la phase la plus critique de la myasthénie*



Le délai entre l'apparition des signes révélant la myasthénie et la sévérité maximale de la maladie était très variable, avec des extrêmes allant de 2 semaines à 6 ans et 9 mois. Sur l'ensemble des 7 patients sélectionnés, le délai moyen était de 16 mois.

Délai entre le début de la myasthénie et sa phase la plus critique

Délai moyen	16 mois
Délai médian	5 mois
Extrêmes	2 semaines à 81 mois

Facteurs impliqués dans le déclenchement ou l'aggravation de la myasthénie

Infections	4
Traumatisme physique	3
Médicaments	2

De nombreux facteurs ont influencé le cours de la myasthénie. Des poussées de la maladie ont été précipitées par des épisodes infectieux ORL (angine phlegmoneuse, otite moyenne aiguë) ou broncho-pulmonaires (surinfection bronchique, pneumopathie). Deux myasthénies se sont révélées en post-opératoire, l'une trois mois après l'implantation d'un sphincter urinaire artificiel, l'autre quelques semaines après une chirurgie de hanche. Un troisième malade a vu sa myasthénie apparaître dès le lendemain de la pose d'un implant dentaire. La prise d'hypnotique et une malobservance thérapeutique (réduction inopinée de la posologie et prise concomitante de deux anticholinestérasiques) ont également été également impliqués dans le déclenchement de deux poussées de la maladie.

Décès - état de la maladie au terme du suivi

L'évolution de la myasthénie chez notre échantillon de 7 patients a été marquée par la survenue de quatre décès.

Données relatives aux décès des patients

Patient n°	Age au décès	Causes	Délai / début maladie* (en mois)
1	89 ans	NR	18
3	81 ans	Pathologie digestive inexpliquée	16
5	81 ans	Ischémie membres inférieurs	28
6	83 ans	Cancer pelvien	59

NR : non renseigné

* : délai entre l'apparition des signes inauguraux de la maladie et la survenue du décès

Mme E. décédait 1 an et 4 mois après l'apparition des signes inauguraux de sa myasthénie dans les suites d'un syndrome douloureux abdominal inexpliqué alors que le décès de Mme D. est survenu 1 an et demi après l'apparition des premiers signes dans des circonstances inconnues. Un des patients aux antécédents de syndrome d'apnée du sommeil gravissime, pour lequel il avait refusé tout appareillage, et d'artériopathie oblitérante sévère des membres inférieurs est décédé au décours d'une deuxième tentative de revascularisation d'une ischémie des membres inférieurs. Le patient dont la myasthénie était associée au thymome stade I a succombé à une néoplasie pelvienne métastatique environ 5 ans après son diagnostic à l'âge de 83 ans.

Délai moyen signes inauguraux myasthénie / décès	30,2 mois
---	------------------

Age moyen au décès	83,5 ans
---------------------------	-----------------

Le délai moyen entre l'apparition des premiers signes de la maladie et le décès était de 30,2 mois avec des extrêmes allant de 16 à 59 mois. Alors que l'âge moyen au décès était de 83,5 ans

Etat des patients toujours en vie au terme du suivi

Patient N°	Age actuel	Recul / début de la maladie	Traitements
2	76 ans	1 ans et 5 mois	Anticholinestérasiques
4	82 ans	4 ans et 10 mois	Anticholinestérasiques
7	95 ans	22 ans	Anticholinestérasiques

Les trois autres patients présentent à ce jour une myasthénie stable sous anticholinestérasiques seuls, l'un d'entre eux est âgé de 95 ans avec un recul de 22 ans sur les signes inauguraux de sa maladie.

IV – DISCUSSION

1 – EPIDEMIOLOGIE

La fréquence de la myasthénie du sujet âgé, encore appelée myasthénie de révélation tardive ou myasthénie à début tardif, est difficile à préciser. En effet, peu d'études se sont intéressées à cette population et les limites d'âge sont variables selon les auteurs. La plupart des études parlent de myasthénie de révélation tardive à partir de 60 ans (2, 13, 24, 46, 48, 49) alors que d'autres fixent cette limite à 65 (5) ou 50 ans comme Donaldson (10) ou Aarli (1). La myasthénie peut parfois se révéler à un âge très avancé, la découverte de cette maladie a même été décrite chez des nonagénaires (7, 38).

Récapitulatif des données de séries concernant la fréquence de la myasthénie du sujet âgé par rapport à l'ensemble des formes.

Séries	Age limite* (ans)	n patients âgés	Pourcentage (%)	Sex Ratio (H/F)
Herishanu (1976) (24)	> 60	15	45	1.14
Donaldson (1990) (10)	> 50	55	33.3	2.44
Antonini (1996) (2)	> 60	25	20	1.5
Schon (1996) (46)	> 60	13	59	2.25
Billé-Turc (1997) (5)	> 65	34	17	1.62
Slesak (1998) (48)	> 60	113	30	1
Evoli (2000) (13)	> 60	172	20.5	1.9
Suzuki (2001) (49)	> 60	24	17.7	1.18
Aragones (2003)	> 65	13	50	0.63

* : âge à partir duquel la myasthénie était dite de révélation tardive

Phillips constate dans son étude une augmentation progressive de la prévalence de la myasthénie, tous âges confondus, entre 1950 et les années 1990, s'expliquant

probablement par une amélioration des tests diagnostiques de la maladie et une augmentation de la durée de vie des patients myasthéniques (41). Concernant la myasthénie du sujet âgé, Suzuki (49) décrit au Japon une augmentation du nombre de myasthénies diagnostiquées à cet âge. Autrefois décrite comme exceptionnelle, la fréquence de la myasthénie du sujet âgé, par rapport à l'ensemble des formes, varie entre 17 % et 59 %. D'après les séries contenant un nombre important de patients âgés de plus de 60 ans la fréquence réelle semble se situer aux alentours de 20 à 30 %. D'autres études sont en faveur d'une sous-estimation de la myasthénie chez la population âgée notamment chez les patients de plus de 80 ans (25, 52).

Alors que nous avons retrouvé un sex ratio H/F de 0,4 parmi notre échantillon de 7 patients, de nombreux auteurs décrivent une prédominance masculine avec des rapports H/F atteignant 1,62, 1,9 et même 2,44 dans les séries respectives de Billé-Turc (5), Evoli (13) et Donaldson (10). Toutefois, Slesak (48) retrouve, avec un échantillon de 113 patients de plus de 60 ans, une représentation identique des deux sexes et l'étude récente d'Aragones (3) comportant seulement 13 patients âgés de plus de 65 ans montre une prédominance féminine.

2 – SIGNES CLINIQUES ET DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES

Concernant les signes cliniques au début de la maladie, la myasthénie du sujet âgé se démarque par une plus grande fréquence des atteintes bulbaires ou oculo-bulbaires inaugurales par rapport aux sujets jeunes (5, 10, 38, 39). Les signes bulbaires seraient présents au début de la maladie chez les patients âgés dans 30 % des cas contre 20 % chez les sujets plus jeunes (38). Nous avions retrouvé une symptomatologie bulbaire inaugurale à 4 reprises chez nos 7 patients, associée systématiquement à des troubles oculaires. D'après Billé-Turc (5), l'atteinte des muscles cervicaux pourrait également être plus souvent révélateur chez le sujet âgé.

La démarche diagnostique dans la myasthénie du sujet âgé est souvent marquée initialement par une errance diagnostique comme nous le confirme le délai diagnostique que nous avons retrouvé chez nos 7 patients et les nombreux diagnostics évoqués. Cette difficulté diagnostique initiale est principalement liée à la multitude des diagnostics différentiels spécifiques à cet âge ainsi qu'aux maladies associées qui peuvent égarer le diagnostic.

Délai diagnostique

La myasthénie du sujet âgé et son délai diagnostique moyen

Schon (46)	4 mois et demi
Billé-Turc (5)	6 mois

Alors que nous avons retrouvé un délai diagnostique moyen de 8 mois, d'après l'étude de Schon (46) qui comportait seulement 13 patients de plus de 60 ans, le retard diagnostique était plus élevé chez les patients de plus de 60 ans avec une

moyenne de 4 mois ½ contre 2 mois ½ pour les moins de 60 ans. Billé-Turc (5) rapporte une moyenne de 6 mois sur une série de 34 patients de plus de 65 ans. Toutefois, des délais diagnostiques de plusieurs années, comme nous avons pu le constater sont régulièrement rapportés dans les études.

Diagnostics différentiels

De nombreux diagnostics différentiels sont à évoquer chez le sujet âgé, principalement chez les patients polypathologiques.

Les atteintes bulbaires peuvent simuler des accidents ischémiques cérébraux, comme dans l'histoire clinique de Mme E., d'autant plus que l'imagerie cérébrale chez le sujet âgé est souvent trompeuse au regard de la grande prévalence des signes ischémiques muets cliniquement (27, 45, 38). Une symptomatologie bulbaire peut également évoquer une insuffisance vertébro-basilaire, une sclérose en plaques, une maladie du motoneurone notamment la sclérose latérale amyotrophique (16, 34, 47,) ou une maladie digestive haute en cas de dysphagie. L'une de nos patientes a d'ailleurs bénéficié d'une fibroscopie digestive avant de poser le diagnostic de myasthénie.

Les troubles respiratoires liés à la myasthénie peuvent faussement aiguiller vers une pathologie cardiorespiratoire.

Une fatigabilité généralisée peut évoquer une dépression (16, 45), un syndrome de fatigue chronique, un syndrome démentiel débutant, un syndrome de glissement. Ce dernier syndrome peut également être évoqué devant un ptosis bilatéral et un état rapidement grabataire.

Des troubles de la marche ou des chutes (7, 38, 39) le plus souvent polyfactoriels chez le sujet âgé orienteront parfois le diagnostic vers la suspicion d'une

hypotension orthostatique, de troubles visuels, de troubles posturaux, ou une hydrocéphalie à pression normale, un processus expansif intracranien, une myélopathie cervico-arthrosique, ou même une maladie de Parkinson surtout si une atteinte faciale leur est associée.

Confirmation diagnostique

Après avoir évoqué le diagnostic, la confirmation du diagnostic chez le sujet âgé diffère peu des autres formes. Les explorations complémentaires restent les mêmes mais certaines précisions sont à apporter toutefois.

Recherche d'auto-anticorps

Taux de positivité des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine dans la myasthénie du sujet âgé

Séries	Recherche d'Ac antiRACh positive
Antonini (2)	86 %
Billé-Turc (5)	94 %
Donaldson (10)	82 %
Evoli (13)	91 %
Schon (46)	85 %

La sensibilité des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine semble identique quel que soit l'âge. Comme pour la population générale, la positivité de ses anticorps est moindre pour les formes oculaires isolées (13). Freedman (16) précise que les titres d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine chez la population âgée seraient moins élevés que chez les sujets jeunes.

Concernant les anticorps anti-muscles striés, leur positivité dans la myasthénie du sujet âgé est beaucoup moins corrélée à la présence d'un thymome (13) puisque ces anticorps sont présents dans le sérum de 75 % des patients myasthéniques de plus de 60 ans en l'absence de thymome (9, 13).

Electromyogramme

Les épreuves électromyographiques semblent donner des résultats comparables entre le sujet jeune et le sujet âgé (2, 10). Il semble préférable d'utiliser les stimulations répétitives à basse fréquence compte tenu d'une moindre spécificité de l'électromyographie de fibre unique chez les patients de plus de 60ans (13).

Test aux anticholinestérasiques

L'utilisation de la néostigmine dans la réalisation du test aux anticholinestérasiques chez le sujet âgé semble préférable à celle de l'edrophonium puisque l'utilisation de ce dernier produit se complique fréquemment de bradycardie et de bronchoconstriction à cet âge (13). Ce test reste réalisable chez le sujet âgé sous couvert d'atropine (38, 39).

3 – PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients myasthéniques âgés présente des difficultés de plusieurs ordres. Tout d'abord, la myasthénie est, chez cette population vieillissante, souvent associée à d'autres maladies qui vont interférer avec le projet thérapeutique comme nous avons pu le constater chez deux de nos patients qui présentaient des contre-indications à la mise en route d'une thérapeutique plus lourde. Ensuite le traitement de la myasthénie, essentiellement médical à cet âge comme nous allons le voir, est source d'effets indésirables parfois non négligeables. Pour finir, la polymédication fréquente à cet âge peut avoir une action délétère sur le syndrome myasthénique nécessitant une surveillance attentive des thérapeutiques habituelles et à venir.

Les traitements liés à la myasthénie

Les anticholinestérasiques

L'utilisation des anticholinestérasiques est systématique chez le sujet âgé avec des effets secondaires à ne pas négliger. Mal tolérés chez 4 de nos patients à leur instauration, ils ont nécessité une hospitalisation pour l'un d'entre eux.

Le recours aux traitements immunomodulateurs est fréquent chez le sujet âgé. Parmi les 149 patients âgés inclus dans l'étude d'Evoli (13), 80,5 % des patients y ont eu recours.

Les corticoïdes

La corticothérapie reste l'immunomodulateur le plus utilisé. En effet, alors que 4 de nos patients en ont bénéficié, ce traitement était prescrit seul chez 45 et 34 % des patients dans les séries respectives d'Evoli et Billé-Turc (5, 13), et en association avec l'azathioprine chez 31 et 14 % des patients des mêmes séries. Rappelons que,

parmi les 7 patients de notre analyse, 3 d'entre eux ont eu recours à cette association. L'effet thérapeutique des corticoïdes est toujours décrit comme favorable voire spectaculaire (5), par contre les effets secondaires restent non négligeables.

Corticothérapie et effets secondaires chez le sujet âgé

Séries	Fréquence
Donaldson (10)	62 %
Evoli (13)	46 %
Suzuki (49)	44 %

Alors que nous n'avons pu relevé que de rares et incertains effets indésirables, tous âges confondus, Donaldson retrouve des effets secondaires chez 62 % de ses patients avec une fréquence significativement plus importante de cataractes et de problèmes infectieux chez les plus de 50 ans. Evoli et Suzuki rapportent dans leurs séries la survenue d'effets secondaires dans 46 et 44 % des cas avec des complications majeures touchant 17,9 % des patients traités (13), à l'origine de plusieurs décès. La dose minimale permettant de stabiliser les troubles doit être requise afin de limiter les effets secondaires. Le sevrage en corticoïdes n'est pas toujours possible (5).

L'azathioprine

L'azathioprine semble efficace et bien toléré chez le sujet âgé (5, 13). Cette molécule a été utilisée dans notre analyse chez 4 patients. Rarement utilisé seul du fait de son long délai d'action, l'azathioprine est actuellement souvent utilisé en association avec les corticoïdes (17) avec de très bons résultats. Cette association permettrait de consolider une rémission mais également de réduire la posologie des corticoïdes limitant ainsi leurs effets secondaires. (13, 36).

Les immunoglobulines intraveineuses

Les immunoglobulines intraveineuses, comme les plasmaphérèses peuvent être utilisées (38, 39) chez le sujet âgé. Les immunoglobulines intraveineuses semblent bien tolérées à cet âge (5), comme nous avons pu le constater.

La thymectomie

La thymectomie chez le sujet âgé porteur d'une myasthénie associée à un thymome est justifiée dans tous les cas en dehors de contre-indications opératoires (50). Par contre, en l'absence de thymome, bien que certaines études aient montré que la thymectomie chez cette population vieillissante était efficace et sans danger (50), ou bien tolérée (10), la plupart des auteurs estime que celle-ci influence peu la maladie et est peu indiquée d'une façon générale (5, 13, 38, 39, 44, 49, 53).

Les traitements associés

La recherche systématique de médicaments, y compris les collyres relativement fréquents à cet âge, pouvant aggraver la myasthénie doit être réalisée dès que le diagnostic est suspecté ou confirmé.

L'un de nos patients bénéficiait d'un traitement par hydroquinidine chlorydrate et des collyres de levobunolol au moment du diagnostic. L'interruption du dérivé quinidinique, pouvant favoriser l'expression du syndrome myasthénique, a été marqué, 2 jours après son arrêt, par la survenue d'un passage en fibrillation auriculaire rapide compliquée d'une souffrance myocardique. Un autre patient disposait dans son traitement habituel de verapamil alors que des auteurs ont décrit chez des septuagénaires deux cas de myasthénie induites ou aggravées par certains inhibiteurs calciques (45). Une dernière patiente comptait dans son traitement habituel, au moment du diagnostic un traitement par amitriptyline et aténolol.

De nombreux médicaments restent contre-indiqués ou à utiliser avec précaution chez les patients myasthéniques. Certains antibiotiques de prescription courante doivent être évités.

Principaux médicaments contre-indiqués ou à utiliser avec prudence dans la myasthénie (45)

(liste non exhaustive)

Classes pharmacologiques	Dénomination commune internationale
<u>Anti-arythmiques</u>	Quinidine*, procaïnamide*
<u>Antibiotiques</u> Aminosides* Lincosanides Quinolones Polypeptides cycliques* ou poly-myxines* Tétracyclines injectables*	Y compris les collyres Ciprofloxacine Colistine
<u>Anticonvulsivants</u>	Phénytoïne, triméthadione
<u>Antirhumatismaux</u>	D-pénicillamine*, chloroquine, tiopronine
<u>Bêta-bloquants*</u>	Oxprénolol*, Propranolol*, y compris les collyres
<u>Curarisants* et dérivés</u>	
<u>Psychotropes</u> Benzodiazépines Carbamates Hypnotiques Lithium Neuroleptiques	Phénothiazine
Autres	
<u>Anesthésiques généraux</u>	Halothane, méthoxyflurane
<u>Anticholinergiques</u>	Oxybutinine (23)
<u>Barbituriques</u>	
<u>Hormones thyroïdiennes</u>	
<u>Inhibiteurs calciques</u>	Félodipine, nifédipine
<u>Médicaments inducteurs d'hypokaliémie</u>	
<u>Médic. contenant des sels de magnésium</u>	
<u>Moutardes à l'azote</u>	Chlorméthine, thiotépa
<u>Myorelaxants et antispastiques</u>	Baclofène, dantrolène
Interféron alpha	
Nicotine percutanée (33)	

* classes pharmacologiques ou médicaments formellement contre-indiqués

4 – EVOLUTION ET PRONOSTIC

La myasthénie du sujet âgé semble se généraliser plus fréquemment que la myasthénie du sujet jeune (2, 13). En effet Evoli et Antonini ont décrit une moindre fréquence des formes oculaires pures chez le sujet âgé. La totalité de nos patients présentait une myasthénie généralisée.

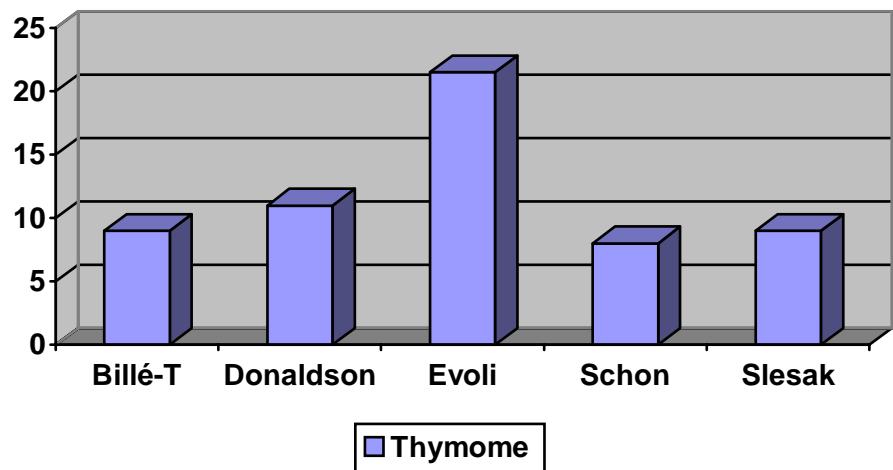
En comparant ces données à celles de Goulon (20) portant sur 177 patients tous âges confondus, Billé-turc (5) constate que la myasthénie du sujet âgé s'aggrave également plus rapidement que les autres formes de myasthénie. Elle décrit un délai moyen entre la première manifestation de la maladie et l'état le plus grave de 9 mois, alors que Goulon retrouvait une moyenne de 54 mois. Notre délai moyen séparant les signes inauguraux de la myasthénie et sa phase la plus critique était de 16 mois.

Même si certains auteurs décrivent la myasthénie du sujet âgé comme relativement bénigne (5), elle semble globalement de moins bon pronostic que celle du sujet jeune (10, 38, 39, 49).

En effet, la présence de signes bulbaires, particulièrement fréquents dans les formes de myasthénie de révélation tardive, notamment les troubles de la déglutition est un facteur de mauvais pronostic (28) et nécessite parfois des explorations complémentaires afin d'évaluer les risques de fausses routes et la nécessité d'une éventuelle alimentation entérale. Parmi nos 7 patients, 2 d'entre eux dont Mme E., ont nécessité la mise en place d'une alimentation entérale devant une aggravation de troubles de la déglutition empêchant toute prise orale. Et trois patients ont eu recours à l'administration par voie sous-cutanée de leurs médicaments anticholinestérasiques.

Par ailleurs, l'association d'un thymome à la myasthénie, qui s'est avéré particulièrement fréquente dans notre échantillon, reste non négligeable.

Fréquence des thymomes dans la myasthénie du sujet âgé



Chez le sujet âgé, la myasthénie était associée à un thymome dans 21,5 % des cas selon Evoli (13) alors que les pourcentages étaient moindres dans les séries de Billé Turc (5), Slesak (48), Schon (46) et Donaldson (10), variant entre 8 et 11 %. La fréquence des thymomes chez les sujets âgés myasthéniques semble globalement identiques à l'ensemble des formes.

La présence de maladies associées particulièrement fréquente chez le sujet âgé, est un autre élément pouvant expliquer ce pronostic plus défavorable. Parmi les 4 décès survenus dans notre analyse, deux d'entre eux étaient clairement attribuables aux comorbidités associées ; l'un survenait dans les suites opératoires d'une deuxième tentative de revascularisation d'une ischémie des membres inférieurs sur un terrain artéritique et l'autre était relié à un cancer pelvien métastatique.

V - CONCLUSION

La myasthénie du sujet âgé, autrefois décrite comme exceptionnelle, représenterait environ 20 à 30 % de l'ensemble des formes, alors que sa fréquence reste encore probablement sous-estimée.

Elle présente, comme nous avons pu le constater dans notre analyse rétrospective portant sur 7 patients âgés, quelques particularités diagnostiques, thérapeutiques et évolutives qui la distinguent des autres formes de myasthénie.

La myasthénie du sujet âgé est difficile à diagnostiquer comme le confirment les délais diagnostiques particulièrement élevés à cet âge. La difficulté diagnostique provient essentiellement des fréquentes polypathologies associées et de signes cliniques peu spécifiques chez cette population vieillissante.

La prise en charge thérapeutique est à moduler en fonction des maladies sous-jacentes. En dehors des anticholinestérasiques, les patients âgés ont souvent recours à la corticothérapie, source de nombreux effets indésirables à cet âge d'après certains auteurs, et/ou aux traitements immunosuppresseurs. Des thérapeutiques plus lourdes comme les immunoglobulines intraveineuses restent accessibles chez ces patients et sont bien tolérées. Compte tenu de la fréquente polymédication des sujets âgés, il convient de modifier toute thérapeutique, y compris les collyres, pouvant interférer avec la myasthénie une fois que le diagnostic est suspecté ou confirmé et de prêter une attention particulière à toute nouvelle prescription compte tenu des contre-indications absolues ou relatives liées à la myasthénie.

La myasthénie du sujet âgé semble globalement de moins bon pronostic par rapport à l'ensemble des formes, même si ce point reste discuté. L'association de la maladie à un thymome, la plus grande fréquence des atteintes bulbaires chez le sujet âgé et la coexistence de comorbidités associées sont des facteurs susceptibles d'expliquer ce pronostic plus défavorable.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Aarli J.A. Late-onset myasthenia gravis : A changing scene. *Arch. Neurol.*, 1999 ; 56 : 25-27
- 2 - Antonini G., Morino S., Gragnani F., Fiorelli M. Myasthenia gravis in the elderly : a hospital based study. *Acta Neurol. Scand.*, 1996 ; 93 : 260-62.
- 3 - Aragonès J.M., Bolibar I., Bonfill X. et al. Myasthenia gravis. A higher than expected incidence in the elderly. *Neurology*, 2003 ; 60 : 1024-26.
- 4 - Bedlack R.S., Sanders D.B. How to handle myasthenic crisis. Essential steps in patient care. *Postgrad. Med.*, 2000 ; 107 : 211-22.
- 5 - Billé-Turc F., Padovani R., Pouget J., Serratrice G., Bille J. La myasthénie de révélation tardive : 34 cas chez des patients de plus de 65 ans. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1997 ; 153 : 129-34.
- 6 - Chauplannaz G., Vial C. Pratique neurologique. Electrodiagnostic des maladies de la jonction neuro-musculaire. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2000 ; 156 : 1, 76-81.
- 7 - Chua E., McLoughlin C., Sharma A.K. Myasthenia gravis and recurrent falls in an elderly patient. *Age Ageing*, 2000 ; 29 : 83-84.
- 8 - Confavreux C., Cortinovis-Tourniaire P., Moreau T. Syndrome myasthénique. Orientation diagnostique. *Rev. Prat.*, 1997 ; 47 : 1023-28.
- 9 - De Baets M., Stassen M.H.W. The role of antibodies in myasthenia gravis. *J. Neurol. Sci.*, 2002 ; 202 : 5-11.

- 10 - Donaldson D.H., Ansher M., Horan S., Rutherford R.B., Ringzl S.P. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology*, 1990 ; 40 : 786-90.
- 11 - Drachman D.B. Myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.*, 1994 ; 330 : 1797-1810.
- 12 - Durand M.C., Goulon-Goeau C., Gajdos P. Intérêt du « jitter » neuromusculaire sous stimulation pour le diagnostic de myasthénie. *Neurophysiol. Clin.* 1997 ; 27 : 471-82.
- 13 - Evoli A., Batocchi A.P., Minisci C. et al. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2000 ; 48 : 1442-48.
- 14 - Eymard B., Chillet P. Myasthénie autoimmune : données physiopathologiques récentes. *Presse Med.*, 1997 ; 26 : 872-9.
- 15 - Fabien N., Huchet F.X., Sammarco M. et al. Auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine au cours de la myasthénie. *Presse Med.*, 2001 ; 30 : 1414-18.
- 16 - Freedman S. How to recognise myasthenia gravis. *The Practitioner*, 1996 ; 240 : 686-91.
- 17 - Gajdos Ph. Traitement de la myasthénie : place des corticoïdes et des immuno-supresseurs. *Presse Med.* 1999 ; 28 : 587-9.
- 18 - Gajdos Ph., Chillet P. et coll. Traitement de la myasthénie. *Rev. Neurol. (Paris)* 1997 ; 153 : 91-105.
- 19 - Gajdos Ph. Place des immunoglobulines intraveineuses dans le traitement de la myasthénie. *Ann. Med. Interne*, 2000 ; 151 : 1S30-1S34.

- 20 - Goulon M., Gajdos P., Goulon-Goeau C. La myasthénie, modèle de maladie par auto-anticorps. Ann Med Interne, 1987 ; 138 : 444-61.
- 21 - Gronseth G.S., Barohn R.J. Practive 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.
- 22 - Gustavo de Feo L., Schottlender J., Martelli N.A., Molfino N.A. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. Muscle Nerve, 2002 ; 26 : 31-36.
- 23 - Gyawali P., Rangedara D.C. Iatrogenically revealed myasthenia gravis. Int. J. Clin. Pract., 1999 ; 53 : 645.
- 24 - Herishanu Y., Abramsky O., Feldman S. Myasthenia gravis in the elderly. J. Am. Geriatr. Soc., 1976 ; 24 : 228-31.
- 25 - Kalb B., Matell G., Pirskanen R., Lambe M. Epidemiology of myasthenia gravis : a population-based study in Stockholm, Sweden. Neuroepidemiology, 2002 ; 21 : 221-25.
- 26 - Kissel J.T, Franklin G.M. Treatment of myasthenia gravis. A call to arms. Neurology, 2000 ; 55 : 3-4.
- 27 - Kleiner-Fisman G., Kott H.S. Myasthenia gravis mimicking stroke in elderly patients. Mayo Clin. Proc., 1998 ; 73 : 1077-78.
- 28 - Kluin K.J., Bromberg M.B., Feldman E.L., Simmons Z. Dysphagia in elderly men with myasthenia gravis. J. Neurol. Sc., 1996 ; 138 : 49-52.

29 - Lanska D.J. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology*, 1990 ; 40 : 1828-29.

30 - Magot A., Wiertlewski S., Boutoleau C., Guiheneuc P., Fève J.R., Damier P. Ptosis et troubles de la mastication révélateurs d'une association myasthénie et polyradiculonévrite chronique. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2002 ; 158 : 6-7, 741-43.

31 - Masson C. Myasthénie : le diagnostic. *Presse Med.*, 1999 ; 28 : 585-86.

32 - Meunier J.M., Shvaloff A. Neuro-transmetteurs. Bases neurobiologiques et pharmacologiques. Masson Ed., 1995.

33 - Moreau T., Vukusic S., Vandenabeele S., Confavreux C. Nicotine et aggravation de la myasthénie. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1997 ; 153 : 141-43.

34 - Ngeh J.K.T., Mc Elligott G., Myasthenia gravis : an elusive diagnosis in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2001, 49, n°5, 683 - 84.

35 - Oosterhuis H.J. The natural course of myasthenia gravis : a long term follow up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1989 ; 52 : 1121-27.

36 - Palace J., Newsom-Davis J., Lecky B. et al. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology*, 1998 ; 50 : 1778-83.

37 - Pascuzzi R.M. The edrophonium test. *Seminars in Neurology*, 2003 ; 23 : 83-88.

38 - Pautas E., Milleron O., Bouchon J.P. et col. Myasthénie du sujet âgé. Un cas de révélation particulièrement tardive. *Presse med.*, 2000 ; 29 : 835 -37.

- 39 - Pautas E., Milleron O., Verny M. La myasthénie de révélation tardive. La Revue de Gériatrie, 2000 ; 25 : 387-94.
- 40 - Petiot P., Vial C., de Saint Victor J.-F. et coll. Syndrome de la tête tombante : discussion diagnostique à propos de 3 cas. Rev. Neurol., 1997 ; 153 : 251-55
- 41 - Phillips L.H., Torner J.C. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. Neurology, 1996 ; 47 : 1233-38.
- 42 - Pritchard T, Alloway K. Neurosciences médicales. Les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques. Sciences médicales, série Claude Bernard. De Boeck Université.
- 43 - Remes-Troche J.M., Téllez-Zenteno J.F., Estanol B. et al. Thymectomy in myasthenia gravis : response, complications, and associated conditions. Archives of Medical Research, 2002 ; 33 : 545-51.
- 44 - Romi F., Gilhus N.E., Varhaug J.E. et al. Thymectomy and anti-muscle autoantibodies in late-onset myasthenia gravis. Eur. J. Neurol., 2002 ; 9 : 55-61.
- 45 - Saraux-Bonneton A, Raffin B, Vautier F, Laudet J. Myasthénie et personnes âgées. A partir d'une observation. Rev. Méd. Interne, 2001 ; 22 : 984-87.
- 46 - Schon F., Drayson M., Thompson RA. Myasthenia gravis and elderly people. Age Ageing, 1996, 25 : 56 - 58.
- 47 - Sharp H.R., Degrip A., Mitchell D.B. et al. Bulbar presentations of myasthenia gravis in the elderly patient. J. Laryngol. Otol., 2001 ; 115 : 1-3.

- 48 - Slesak G., Melms A., Gerneth F. et al. Late-onset myasthenia gravis. Follow-up of 113 patients diagnosed after Age 60. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1998 ; 841 : 777-80.
- 49 - Suzuki S., Tanaka K., Fukuuchi Y. Prognosis after thymectomy in older patients with myasthenia gravis. J. Am. Geriatr. Soc. September 2001 ; 49 : 1257-58.
- 50 - Tsuchida M., Yamato Y., Souma T. et al. Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. Ann. Thorac. Surg. 1999 ; 67 : 1563-67.
- 51 - Vincent A., Bowen J., Newsom-Davis, McConville J. Seronegative generalised myasthenia gravis : clinical features, antibodies, and their targets. The Lancet Neurology, 2003 ; 2 : 99-106
- 52 - Vincent A., Clover L., Buckley C. et al. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2003 ; 74 : 1105-08.
- 53 - Vincent A., Palace J., Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. The Lancet, 2001 ; 357 : 2122-28.
- 54 - Wegner B., Ahmed I. Intravenous immunoglobulin monotherapy in long-term treatment of myasthenia gravis. Clin. Neurol. Neurosurg., 2002 ; 105 : 3-8.
- 55 - Wirtz P.W., Sotodeh M., Nijhuis M. et al. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2002 ; 73 : 766-68.
- 56 - Younger D.S., Raksadawan N. Medical therapies in myasthenia gravis. Chest Surgery Clinics of North America, 2001 ; 11 : 329-36.

Vu, le Président de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

Vu et Permis d'imprimer,

NOM : HERVY

PRENOM : Raphaël

Titre de Thèse :

**PARTICULARITES CLINIQUES ET EVOLUTION
DE LA MYASTHENIE DU SUJET AGE :
A PROPOS DE 7 PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS
AU DIAGNOSTIC**

RESUME

La myasthénie du sujet âgé, autrefois décrite comme exceptionnelle, représente environ 20 à 30 % de toutes les myasthénies. Nous avons réalisé une analyse rétrospective de 7 patients dont l'âge moyen était de 79,1 ans au diagnostic et le sex ratio H/F de 2/5. Le délai diagnostique était en moyenne de 8 mois. Des troubles bulbaires, déjà présents chez 4 patients au début de la maladie, étaient retrouvés chez tous les patients au diagnostic. Le délai moyen entre le début de la maladie et sa phase la plus critique était de 16 mois. Cinq patients ont nécessité, en complément des anticholinestérasiques, un traitement par corticoïdes et/ou azathioprine et 6 patients ont eu recours à la réalisation d'immunoglobulines intraveineuses avec une bonne tolérance globale de toutes ces thérapeutiques. Au total, 4 patients sont décédés, la plupart de maladies associées, et 3 présentaient en fin d'analyse une myasthénie stable sous anticholinestérasiques seuls. La myasthénie du sujet âgé semble globalement de moins bon pronostic par rapport à l'ensemble des formes. La plus grande fréquence des atteintes bulbaires à cet âge et la coexistence de comorbidités associées sont des facteurs susceptibles d'expliquer ce pronostic plus défavorable.

MOTS CLES

- Myasthénie
- Sujet âgé
- Traitement