

# Anomalies de la jonction neuromusculaire

## Partie 1 : la myasthénie auto - immune

Maîtrise spécialisée en Neurologie

Docteur Isabelle Hansen

Service de Neurologie

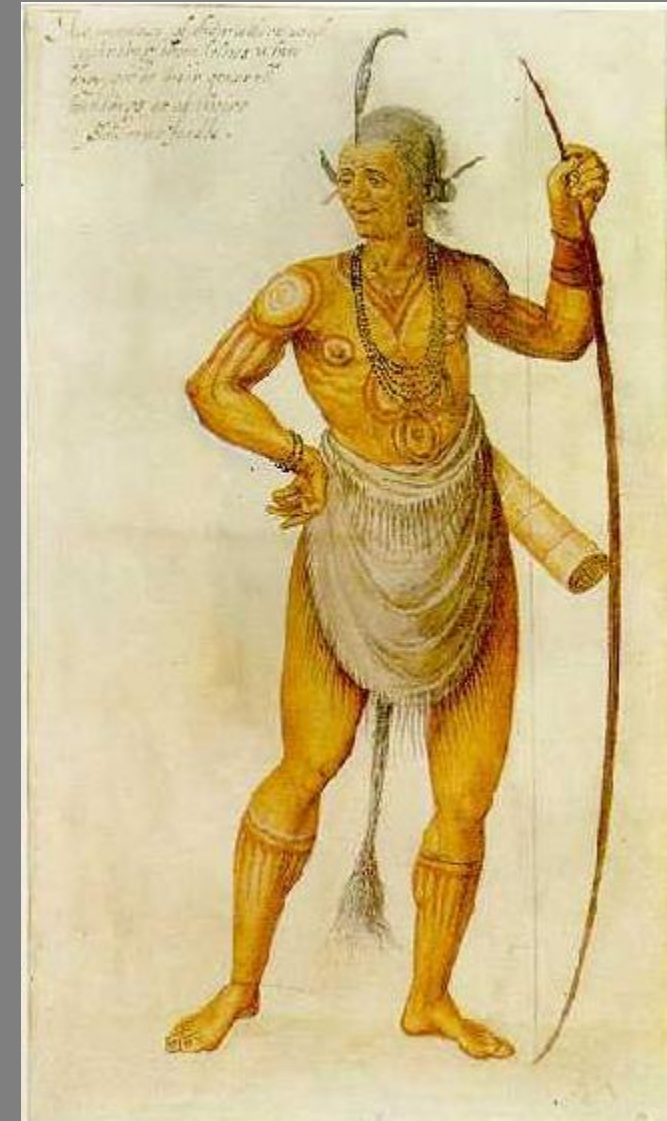
# 1.HISTORIQUE

Maladie auto-immune de la plaque motrice

Premier cas décrit rétrospectivement : chef amérindien

Opchanacanough ( 1550 - 1646), oncle de Pocahontas

*« The excessive fatigue he encountered wrecked his constitution; his flesh became macerated; his sinews lost their tone and elasticity; and his eyelids were so heavy that he could not see unless they were lifted up by his attendants [...] he was unable to walk; but his spirit rising above the ruins of his body directed from the litter on which he was carried by his Indians »*



1672 : T Willis ( Oxford ) patients se comportant normalement le matin et ayant épuisé leurs capacités motrices avant midi

200 ans + tard : W Heinrich ( Heidelberg ) description clinique détaillée de la myasthénie

H Oppenheim ( Berlin ) évoque des similitudes entre la myasthénie et l'intoxication au curare

1906 : EF Buzzard ( Queen Square ) lymphocytose thymique

1911 première thymectomie

# Miracle de Saint Alfège



1934 : Dr MB Walker - Hopital St Alfège de Greenwich

Injection sous - cutanée de physostigmine + amélioration spectaculaire de la faiblesse musculaire chez une patiente myasthénique

Similitude signes et symptômes de la myasthénie et intoxication au curare

Antidote au curare : physostigmine

Publication Lancet 1934

MBW expérimente en 1934 une nouvelle molécule dépourvue e sec physostigmine : néostigmine (Prostigmine °)

## 2. Epidémiologie

Prévalence : 1/24000 à 1/15000 ( Orphanet )

Incidence : 2 à 5 nouveaux cas /an/million d'habitants

Toutes populations

3 ♀ / 2 ♂

Deux pics de fréquence : avant 35 ans ( femme) et après 50 ans (homme)

Prédisposition HLA B8 DR3 DR1

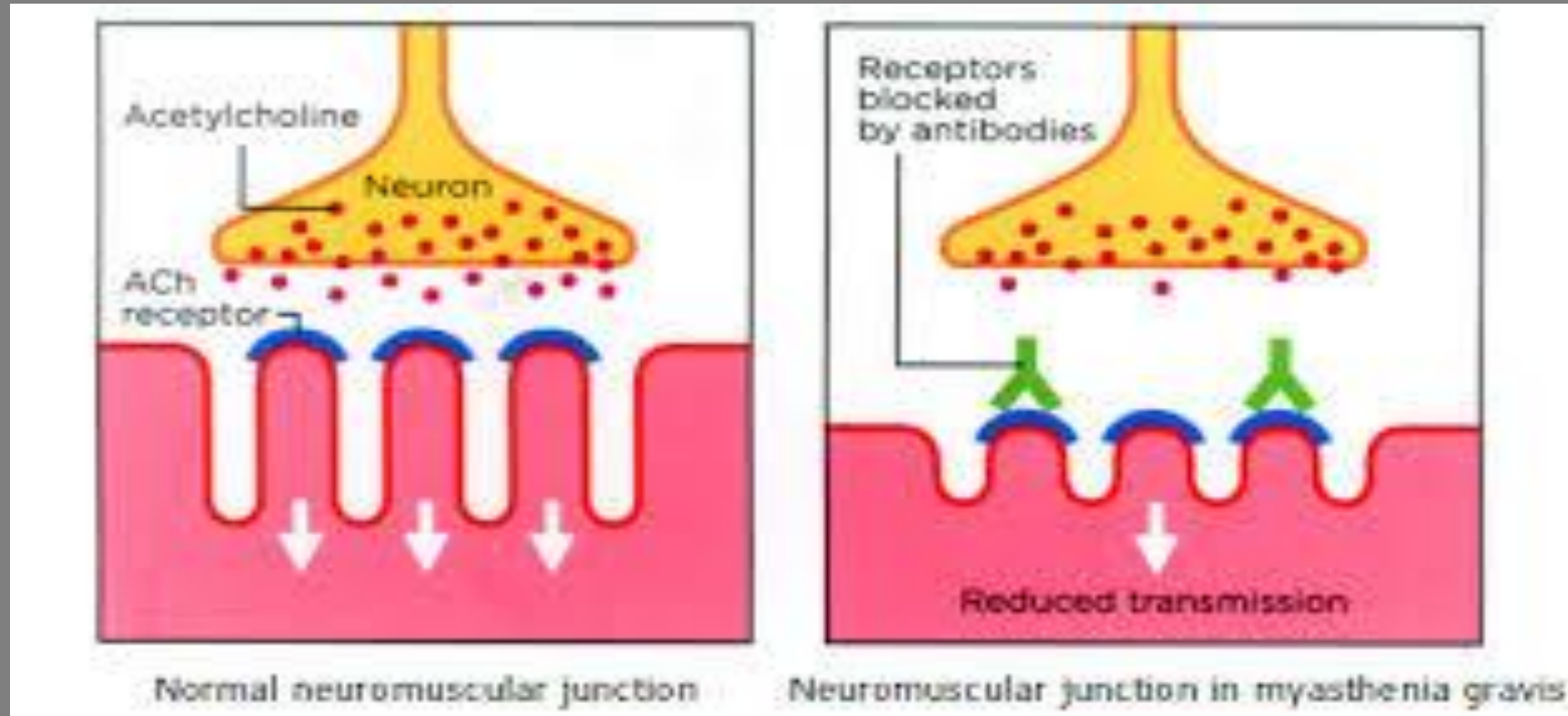
Asie : 50 % formes infantiles, surtout oculaires ; 10% en Europe et USA seulement

# Classification des syndromes myasthéniques

Localisation et étiologie de la dysfonction neuromusculaire

|                      | PRESYNAPTIQUE   | POSTSYNAPTIQUE  |
|----------------------|---|---|
| AUTO-IMMUNE          | Syndrome de Lambert Eaton<br>Syndrome des anticorps anti canaux calciques | Myasthénie grave<br>Anti RACH<br>Anti MUSK<br>Anti LRP4 |
| TOXIQUE ET IATROGENE | Botulisme   | Curare  |
| GENETIQUE            | Myasthénies congénitales  | Myasthénies congénitales                                |

### 3. Physiopathologie



# Maladie auto-immune

**Cible** protéines membrane post-synaptique jonction neuro-musculaire

**Agent principal** Anticorps ciblant le RACH  
Inhibiteur compétitif de l'acétylcholine  
Accélère la dégradation du récepteur  
Plus grandes quantités Ach pour dépolarisation post synaptique

Epuisement + rapide des réserves présynaptiques Ach + fatigue musculaire



# Récepteur périphérique à l'acétylcholine

Nicotinique

Localisation post- synaptique

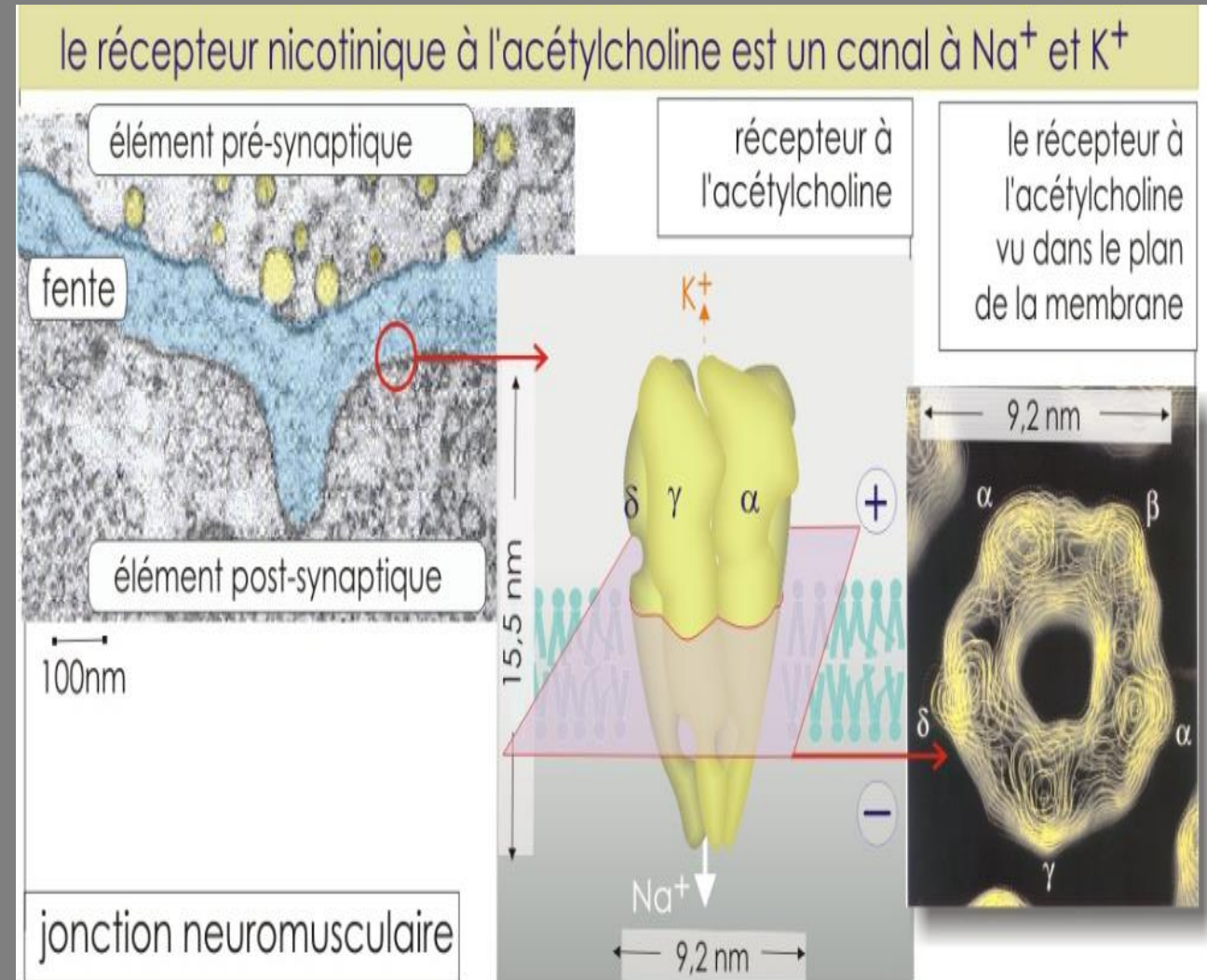
Assure transmission entre le motoneurone périphérique et la fibre musculaire striée

Complexe protéinique transmembranaire résultants de l'assemblage de 5 sous -unités délimitant un canal ionique central.

Configuration adulte  $2\alpha 1\beta 1\delta 1\varepsilon$

Configuration foétale :  $2\alpha 1\beta 1\delta 1\gamma$

La fixation d'une molécule d'acétylcholine sur chacune des 2 sous - unités  $\alpha$  provoque l'ouverture du canal et la dépolarisation de la plaque motrice

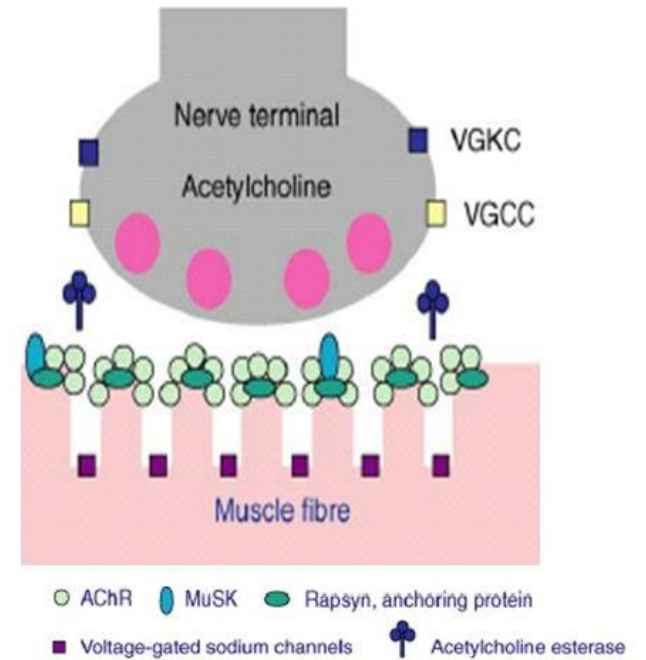


Mécanismes d'action des anticorps spécifiques de la myasthénie conduisant à une réduction du nombre de récepteurs disponibles pour la fixation d'ACH

1. Blocage de la sous-unité alpha du RACH: effet curare-like
2. Dépôt du complexe lytique du complément sur l'anticorps et destruction de la membrane post-synaptique
3. Modulation antigénique : pontage par l'anticorps de 2 récepteurs ACH adjacents et dégradation accélérée

## Physiopathologie

- **Myasthénie séropositives**
  - Ac anti RACH
  - 85 %
- **Myasthénie séronégatives**
  - 15 %
    - Ac anti MusK (40 %)
    - Ac anti RACH de faible affinité (66 %)
    - Ac anti LRP4 (Pevzner et al., 2011)



## Autres anticorps spécifiques de la myasthénie auto-immune

5 à 10 % formes oculaires ou généralisées possèdent des anticorps **anti RACH** faible affinité

5 à 10 % formes généralisées sévères possèdent des anticorps **anti MUSK** – myasthénies séronégatives

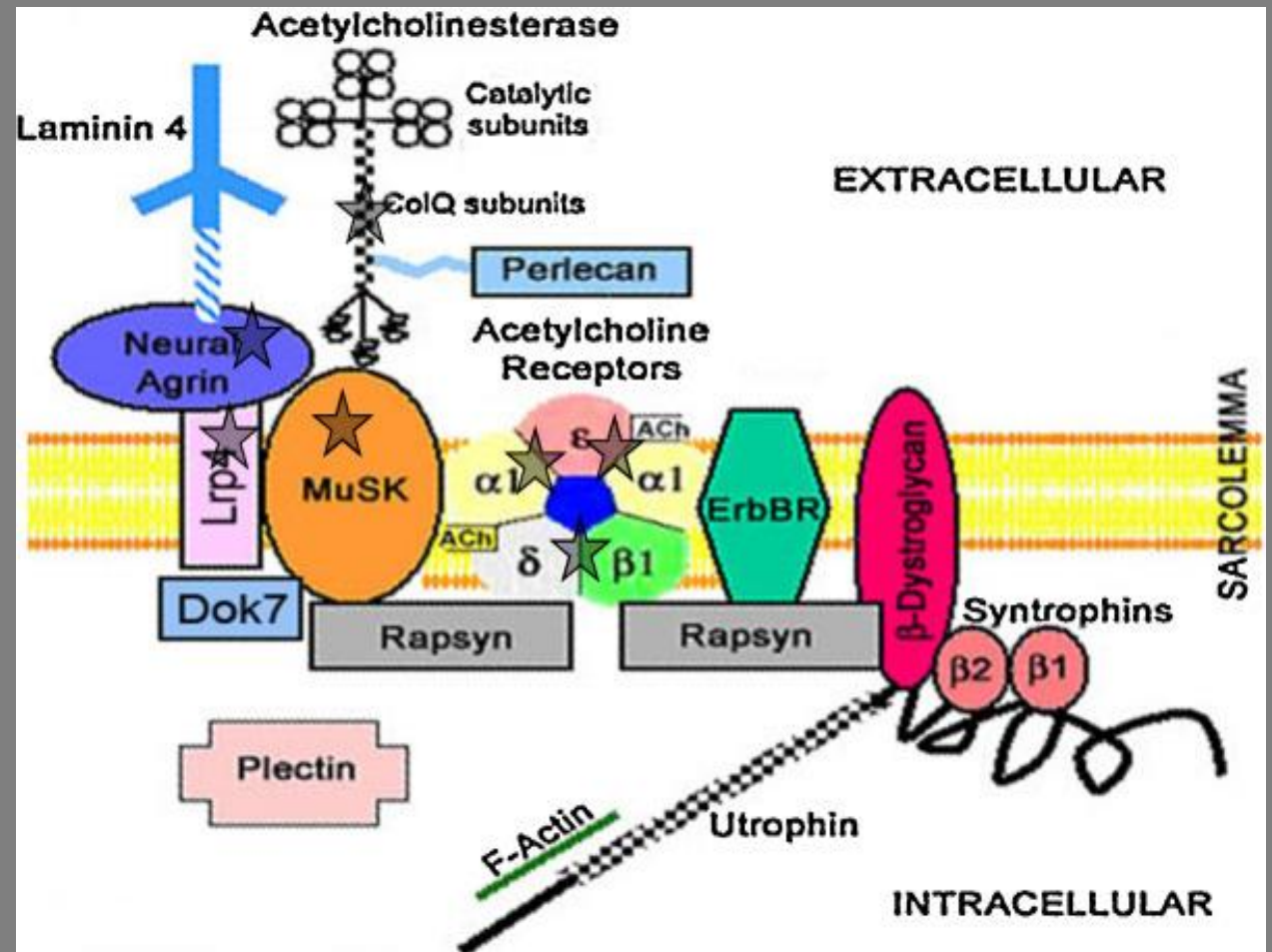
5 à 10 % formes généralisées légères ou oculaires possèdent des anticorps **anti LRP4** – myasthénies double séronégatives

2014 **anticorps anti agrine** – myasthénies triple séronégative

2014 **anticorps antititine**

Myasthénies à début précoce avec thymome

Myasthénies à début tardif sans thymome



# Anomalies de la plaque motrice dans la myasthénie

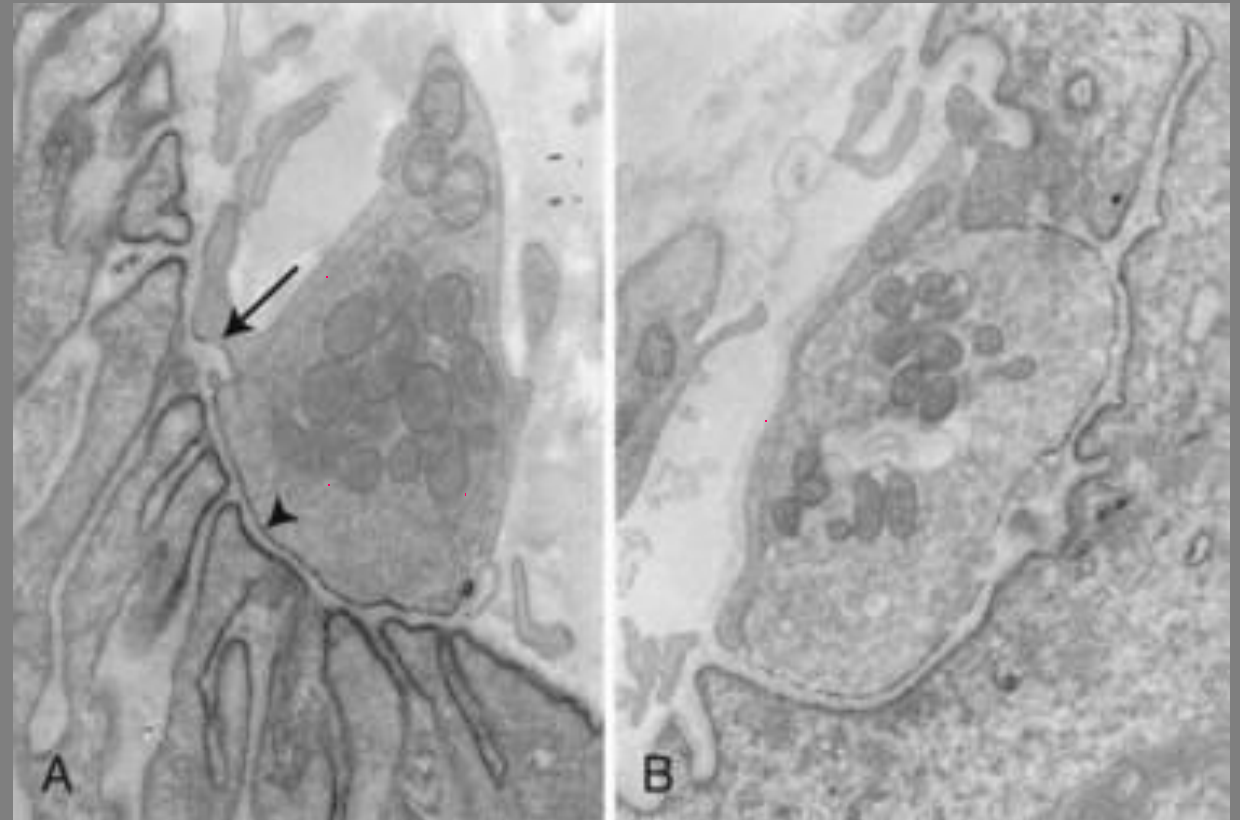
A Engel

A. Sujet normal

B. Sujet myasthénique

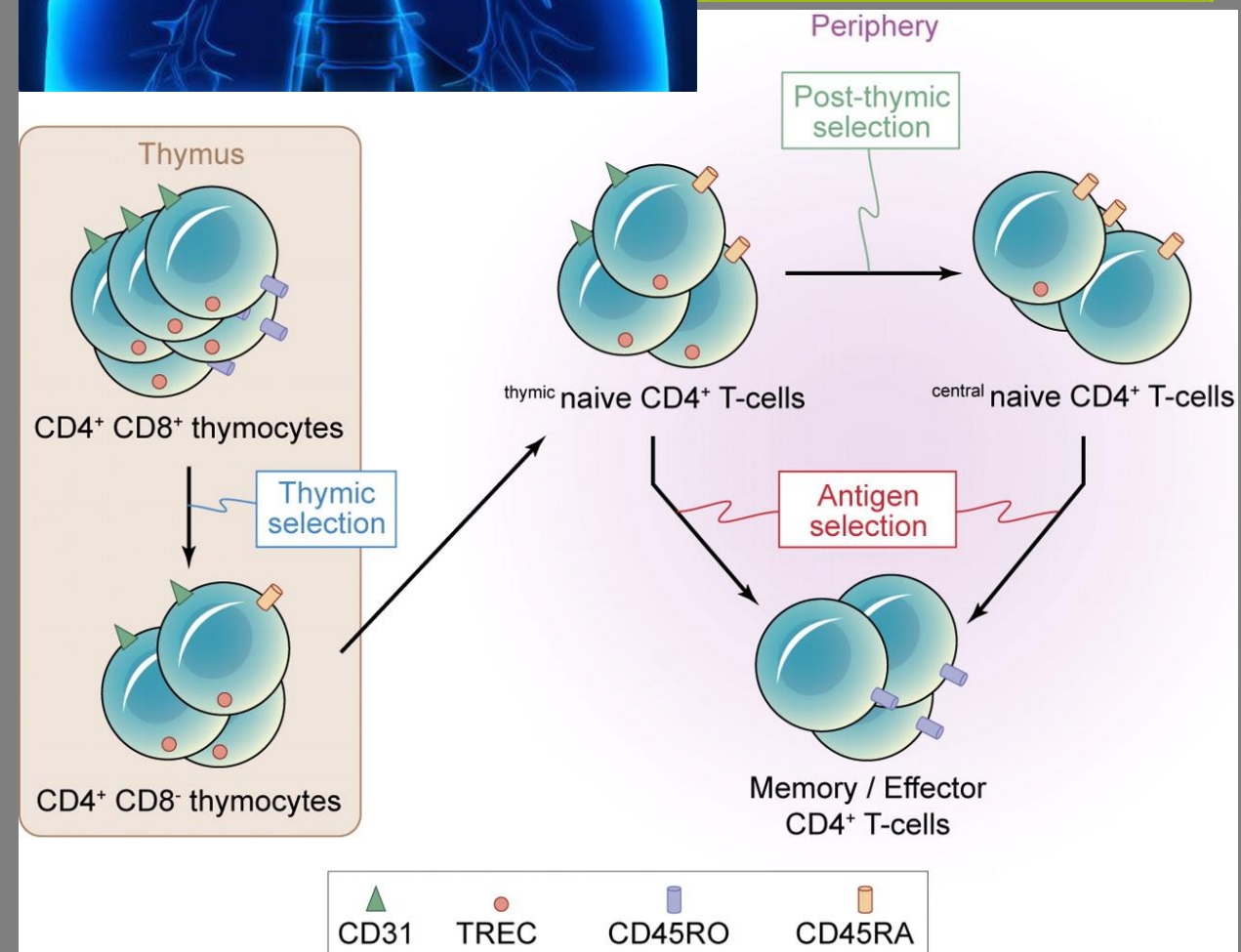
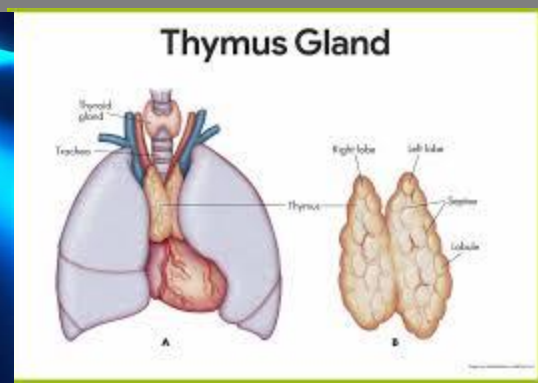
Simplification des replis post synaptiques

Perte des récepteurs ACH



# Le thymus

Taille maximale puberté  
Atrophique chez adulte  
Production lymphocytes T



## Thymus myasthénique

Surexpression de gènes  
impliqués dans la réponse  
inflammatoire et immunitaire  
Infection intrathymique active  
EBV

## Thymus hyperplasique

site d'auto-activation vis-à-vis  
RACH

Attraction LB dans le thymus

• Production IF beta et gamma

Expression RACH par les  
cellules épithélioïdes et  
myoïdes thymiques

Production LT contre le RACH

Production LB activés contre le RACH

Plasmocytes sécrétant anti RACH

Production in situ Ac anti RACH

# Gène AIRE ( auto-immune régulation)

Gène codant pour une protéine : le régulateur auto-immun

Protéine principalement active dans le thymus

Aide Lymphocytes T à distinguer protéines endogènes et exogènes

Détruit Lymphocytes T impliqués dans les processus auto-immuns

« Estrogen – mediated down regulation of AIRE influences dimorphism in auto-immune diseases »

S Berrih Aknin 2016

L'expression du gène AIRE est réduite chez la femme dès la puberté

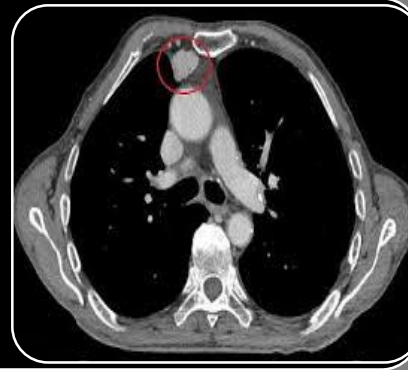
« Expression of AIRE in the normal thymic tissue and in thymomas »

Scarpino et al 2007

Les cellules AIRE + sont rares au sein des thymomes et de l'hyperplasie thymique

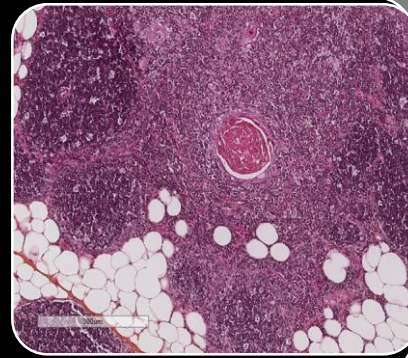
## Thymome 20 %

- Prolifération cellules épithéliales
- Absence association HLA
- Age max : quarantaine
- Anti RACH taux intermédiaires
- Anti titine



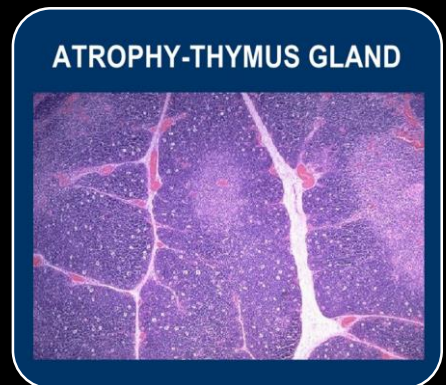
## Hyperplasie thymique

- 60 % avant 40 ans
- HLA B8 DR3
- Centres germinatifs LB au centre entourés de LT en couronne
- Anti RACH taux élevé



## Thymus involutif

- Après 40 ans
- Anti RACH faibles ou nuls
- 20 % pathologie thymique





## 4. Manifestations cliniques

Déficit moteur variable dans le temps  
majoré à l'effort et corrigé au repos  
sélectif, prédominant sur certains muscles

### Manifestations initiales

Oculaires : 40 %

Oculobulbaires ou bulbaires : 15 %

Membres : 10 %

Généralisées : 35 %

## Muscles oculaires et palpébraux

Diplopie, souvent intermittente,  
ophtalmoplégie

Ptosis uni ou bilatéral

Si discret, demander 10 contractions  
volontaires

Absence d'atteinte pupillaire

**SIGNE DE COGAN** remontée  
palpébrale après regard volontaire  
vers le bas



# Muscles faciaux

Muscles de l'expression mimique

Muscles de la mastication, déglutition

Muscles de la phonation : dysphonie ,  
hypophonie

Muscles proximaux des 4 membres

Difficultés pour monter les escaliers, se  
lever d'un tabouret, se coiffer

Tête tombante

Muscles respiratoires

25 % légère, 50% intermédiaire et 25  
% sévère ( SI )



# Crise myasthénique

10 à 20 % patients – souvent durant 2 premières années de la maladie

Essoufflement

Toux inefficace

Troubles de déglutition

Détérioration motrice

Installation en quelques heures ou quelques jours

# Evolution

Poussées

Généralisation : 40 à 66 % formes oculaires

Le diagnostic de myasthénie oculaire est rétrospectif ( 2 ans )

Sévérité maximale les trois premières années

Grob et al 1987



**Classe 3** déficit modéré des muscles extraoculaires, déficit oculaire de quelque sévérité que ce soit

**3a** affectant principalement les muscles axiaux ou des membres

**3b** affectant principalement les muscles oro-pharyngés ou respiratoires

**Classe 4** atteinte sévère des muscles extra – orbitaires, déficit oculaire de quelque sévérité que ce soit

**4a** affectant préférentiellement les muscles axiaux ou des membres

**4b** affectant préférentiellement les muscles oro-pharyngés et respiratoires

**Classe 5** intubation





## Myasthénie néonatale auto – immune : fréquente

concerne 15 % enfants nés de mère myasthénique

secondaire au transfert passif d'anticorps mère/enfant

syndrome myasthénique habituellement transitoire ( qqes jours à 3 mois)

début des symptômes J0 à J3 et guérison complète

absence de corrélation entre la gravité de la myasthénie maternelle et  
apparition d'une myasthénie néonatale

corrélation entre le taux d'anticorps maternels et l'apparition d'une  
myasthénie néonatale ( B Eymaer)

# Myasthénie infantile et juvénile auto-immune

Revue Neurologique 2016

Débute avant l'âge de 15 ans

Diagnostic différentiel difficile : myasthénies congénitales non auto-immunes

Souvent révélée par une symptomatologie oculaire

Généralisation plus rare que chez adulte

Thymome rare

Positivité anti RACH plus faible

Pronostic meilleur

## Myasthénie auto-immune iatrogène

Myasthénie induite par la pénicillamine

Myasthénie induite par la greffe de moelle osseuse allogénique avec GVH ( graft versus host disease )

Myasthénie induite par l' ipilimumab ( anti CTLA4 ; mélanome métastatique )

# Myasthénie oculaire

10 à 15 % patients

Ptosis et /ou ophtalmoplégie isolés > 2 ans

Homme > Femme

> 40 ans

Rareté du thymome

Possibilité de généralisation tardive > 20 ans

# La myasthénie anti MUSK

5% formes généralisées

Anti MUSK = IgG4

Plus sévère et poussées plus nombreuses

Début 35 à 40 ans

Forte prépondérance féminine

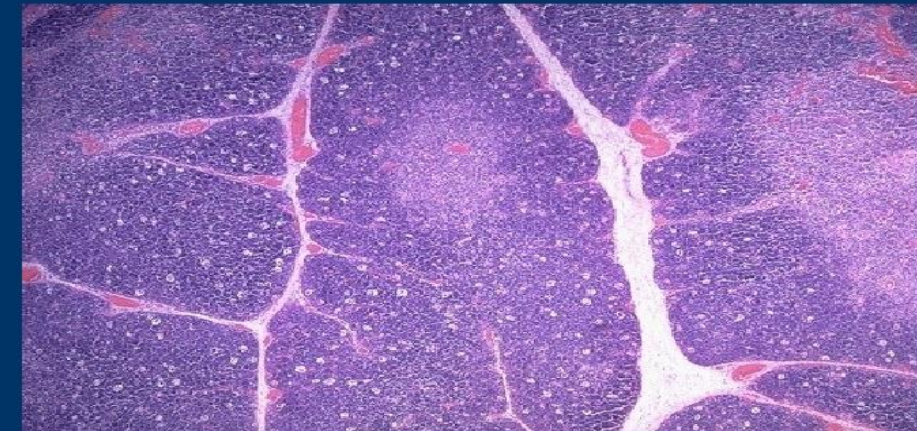
Symptomatologie respiratoire et bulbaire

Atrophie linguale, faciale et masséters

Thymus atrophique



**ATROPHY-THYMUS GLAND**



Diagnostic difficile : absence fréquente de décrétement  
Fibre unique au niveau des muscles faciaux et des racines

## Traitement de la myasthénie anti MUSK

**Anticholinestérasiques** utilisation prudente car sensibilité exacerbée  
(possibilité d'aggravation – fasciculations diffuses )

**Corticoides et Immunosuppresseurs au long cours**

**Thymectomie** inefficace

## En cas de crise

**PLEX** efficacité supérieure aux IVIG

**Rituximab ( anti B – anti CD20 )** améliore le pronostic - évidence de classe IV

Etude rétrospective multicentrique Neurology 2017

Remboursé en Belgique depuis janvier 2018 ; tous types de myasthénie

Efficacité maximale dans la myasthénie anti MUSK

Schéma habituel : 375 mg /m<sup>2</sup> une fois par semaine durant 4 semaines.

Ensuite, pas de consensus : soit relais immunosuppresseur oral; soit poursuite des perfusions

## 6. Pathologies associées

**Dysthyroidies** Basedow et Hashimoto ( 3 à 18 %)

PCE, lupus, sclérodermie, polymyosite, dermatomyosite, myocardite, neuromyotonie, Lambert Eaton

**Maladie de Biermer**, vitiligo, anémie hémolytique, Raynaud, sarcoidose, sclérose en plaques

**Thymomes** : anti RACH toujours présents, jamais anti MUSK, anti titine

# Myasthénie et maladie de Basedow

**Myasthénie** ptosis, troubles oculomoteurs

Jamais d'inflammation



**Basedow** : exophtalmie, troubles oculomoteurs, atteinte inflammatoire paupières et conjonctive

Jamais de ptosis





# 7. Examens complémentaires

**Biologie** dosage des anticorps anti RACH et anti MUSK

Dosage des anticorps anti RACH faible affinité, anti MUSK et anti LRP4  
(laboratoire J Palace Oxford )

Dosage des anticorps antithyroidiens et de la vitamine B12

**Tests électrophysiologiques** Pr FC Wang

# Tests cliniques et pharmacologiques

## Test au glaçon

Réduction du ptosis après application d'un glaçon sur la paupière durant une minute

Test positif : agrandissement de la fente palpébrale d'au moins 2 mm

## Test à la prostigmine

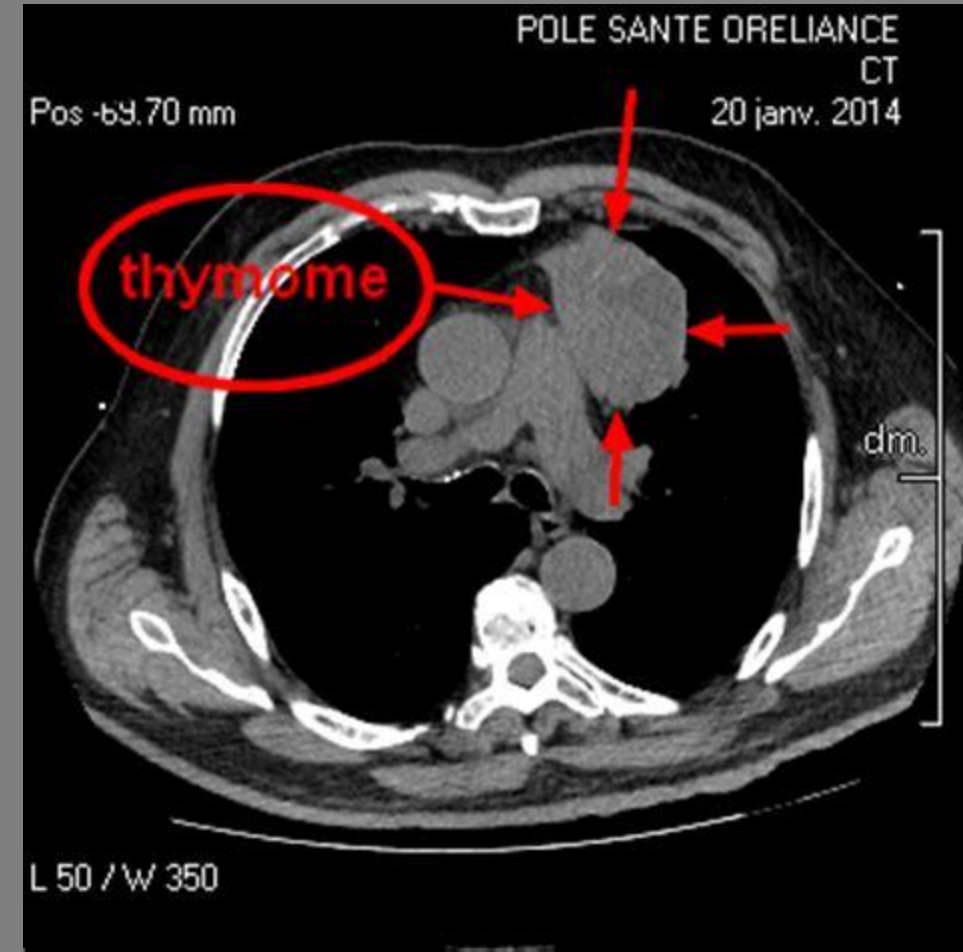
Injecter 0,5 ou 1 mg de prostigmine  
en sous - cutané  
c/i asthme  
obstruction mécanique des voies  
digestives ou urinaires



# Imagerie thoracique

Jamais de produit de contraste iodé

Gadolinium autorisé



# 8. Traitements

## Myasthénie oculaire

**Anticholinestérasiques Mestinon° (pyridostigmine)** 30 à 360 mg par jour  
Durée d'action : 3 à 4 heures; 3 à 4 prises par jour. Mestinon R durée d'action : 8 à 10 heures – non disponible en Belgique

**Corticoides : Medrol° ( méthylprednisolone)** lorsque la pyridostigmine ne permet pas de juguler les symptômes cliniques. 1 mg/kilo/jour durant 4 semaines puis réduction de 4 mg tous les 15 jours puis plus lentement

**Immunosuppresseurs** épargne cortisonique, corticodépendance ( traiter les symptômes oculaires ) ou éviter la généralisation

## Thymectomie

**Corrections par prismes ou chirurgie du ptosis** (fixé)

# Effets secondaires des anticholinestérasiques

Nicotiniques (muscle strié)

Crampes

Fasciculations

Fatigue musculaire

Muscariniques (muscle lisse )

Nausées, vomissements, diarrhée

Sécrétions bronchiques

Sudations, myosis, bradycardie

# Myasthénie généralisée

**Premier cas de figure** le patient peut être « géré » hors Soins Intensifs

**Sonde gastrique** si troubles de déglutition

**IVIG** 0,4 g /kilo/jour durant 5 jours  
fonction de la gravité clinique  
coût : environ 15000 euros – pas de remboursement

**PLEX** le plus souvent 5 séances

**Corticoides** toujours  
medrol 1 mg/kilo/jour durant 3 à 4 semaines puis régression de 4 mg par 15 jours. A partir de 10 mg / jour : régression plus lente et schéma alterné UN AN DE TRAITEMENT

Aggravation initiale ( 40 à 50 % cas) durant 4 à 5 jours

**Immunosuppresseurs** prescrits à vie

**Première ligne**

**Azathioprine = Imuran°** 2 mg/kg/j Dosage de la thiopurinéméthyltransférase

Le seul autorisé durant la grossesse

**Mycophénolate mofétyl = Cellcept °** 2 grammes par jour

**Seconde ligne**

**Cyclosporine = Néoral° , Sandimmun °** 2,5 mg/kg/jour dosages sanguins

**Tacrolimus = Prograft °** 0,1 mg/kg/J

## Troisième ligne

Cyclophosphamide Endoxan °

Rituximab Mabthera°

Evoli et al Amélioration anti MUSK 95 %, anti RACH 84 %, séronégatives 77%  
Echec du à la persistance de lympho B IgM mémoires

375 mg /m<sup>2</sup> une fois par semaine durant un mois puis schémas variables selon études

Poster JNLF 2018 C Lebrun Frenay

Objectif étude : déterminer les marqueurs de suivi permettant d'anticiper la rechute myasthénique après un traitement de départ par RTX 1 g 2 x à 15 jours d'intervalle

39 patients 21 mois

Rituximabémie, anticorps anti RTX, CD19, CD19 CD27

Le CD19 CD27 est le marqueur de rechute biologique le plus fiable, permettant d'éviter des perfusion inutiles (coût et toxicité )



# Eculizumab Soliris °

Approuvé FDA

Myasthénie généralisée anti RACH +

Réponse insuffisante aux autres immunosuppresseurs

Bloque l'activation du complément

**Deuxième cas de figure** transfert du patient aux SI

Procédure MG/SI disponible sur l'intranet neuro ( Hansen, Wang, Damas)

Pas d'extubation sans contrôle préalable de l'EMG

# Thymectomie

## Sternotomie

## Vidéoarthroscopie ( assistée par robot )

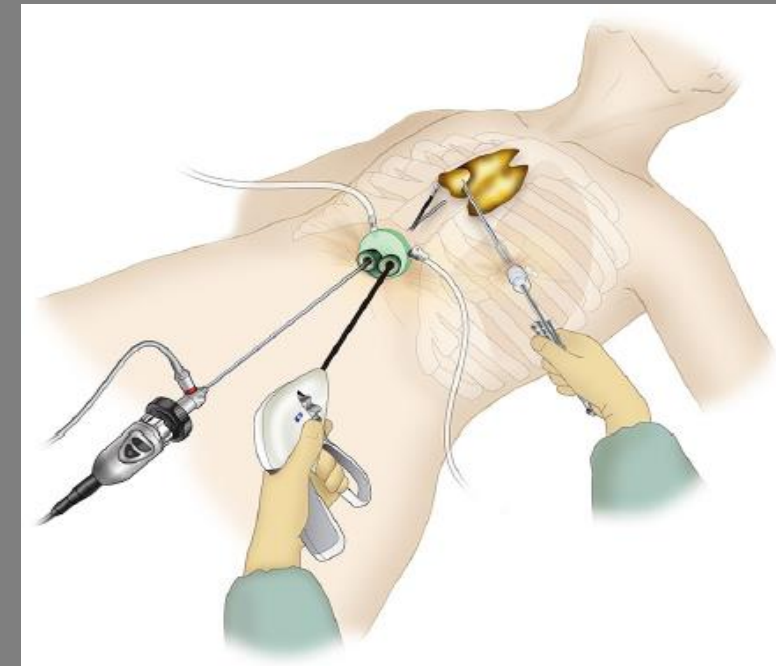
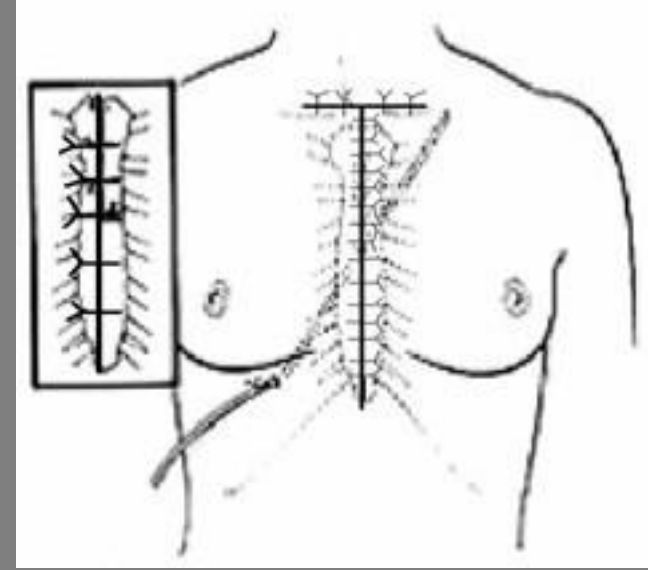
plus esthétique

moins de complications

### Indications

thymomes de petite taille, hyperplasie thymique  
myasthénies anti RACH, sujet de moins de 40 ans,  
imagerie thoracique normale

**Radiothérapie complémentaire** si envahissement  
capsulaire



## BE CAREFUL WITH THIS :

La thymectomie doit être précoce dans l'histoire de la myasthénie, jamais précipitée

Les valeurs de décrétement doivent être contrôlées avant

La chirurgie doit être réalisée sous couverture d'immunosuppresseurs

Les corticoïdes doivent être interrompus à distance (cicatrisation)

IVIg parfois utiles avant ou après la chirurgie

# Facteurs de risque – aggravation myasthénie post-opératoire

Stress chirurgical per se

Résection incomplète

Certains types histologiques de thymomes

Présence anti RACH

Administration de contraste iodé – contrôle scannographique post op

Choix inadapté des agents anesthésiants : curares non autorisés;  
sauf : molécules non dépolarisantes, de dégradation rapide : atracurium

## 9. Grossesse et myasthénie

Les règles concernant la chirurgie sont d'application pour la grossesse

La myasthénie doit être stabilisée depuis au moins un an

Le seul immunosuppresseur autorisé durant la grossesse : Imuran°

Surveillance du bébé durant 8 Jours dans une unité de néonatalogie

Possibilité de décompensation le premier trimestre, le dernier mois et durant le post – partum

# Contre – indications médicamenteuses

|                                  | Formellement contre - indiqués  | A n'utiliser qu'avec précaution                              |
|----------------------------------|---|--|
| Antibiotiques                    | Aminosides parentéraux<br>Quinolones  | Aminosides en application locale                             |
| Médicaments cardio - vasculaires | Quinidine<br>Procainamide<br>Bèta - bloquants                                 | Lidocaine IV   |
| Médicaments du SNC               | Hydantoïnes   | Carbamazépine<br>Chlorpromazine<br>Lithium                   |
| Anesthésiques                    | La plupart des curares  | Anesthésiques volatils<br>Barbituriques IV ou IM<br>Ketamine |
| Divers                           | D Pénicillamine<br>Magnesium IV<br>Quinine et Schweppes<br>Toxine botulinique |  |

# A quoi penser en cas d'aggravation ?

Infection

Prescription d'une médication contre – indiquée ( le plus souvent un antibiotique )

Non compliance au traitement prescrit



# Patient myasthénique à l'étranger



My personal trainer



GlaxoSmithKline

**AUGMENTIN<sup>®</sup>**  
875 mg / 125 mg

comprese rivestite con film

Amoxicillina / Acido Clavulanico

12 compresse

875 mg  
+125 mg

GlaxoSmithKline  
**AUGMENTIN<sup>®</sup>**  
875 mg / 125 mg  
comprese rivestite con film