

Synthèse à destination du médecin traitant

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Myasthénie auto-immune

Synthèse à destination du médecin traitant

La myasthénie ou « Myasthenia Gravis » est une maladie auto-immune due à des autoanticorps spécifiques qui induisent un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire se traduisant par une fatigabilité excessive de la musculature striée à l'effort. Elle concerne plusieurs milliers de patient en France (prévalence estimée dans la littérature de 50 à 200 par million). Si elle débute à tout âge, de 6 mois à plus de 80 ans, la myasthénie affecte dans 60% des cas surtout des adultes jeunes, de moins de 40 ans, en majorité des femmes. Dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont purement oculaires avec ptosis et diplopie, mais après un an d'évolution chez 80 à 90 % des patients, d'autres territoires sont affectés, muscles pharyngo-laryngés et/ou muscles des membres et/ou muscles respiratoires : la myasthénie est alors généralisée.

Le médecin généraliste est souvent le premier professionnel contacté par le patient au début de sa myasthénie.

Il doit évoquer le diagnostic devant les symptômes et signes cliniques suivants à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen : Diplopie disparaissant en vision monoculaire, ptosis, voix nasonnée, trouble de déglutition, troubles de mastication, chute de la nuque, faiblesse/fatigue des membres, isolés ou associés, sans aucun trouble sensitif.

- Une chronologie évocatrice :

Installation rapide, fluctuations d'un moment à l'autre, évolution par poussées, variabilité du déficit musculaire à court terme, d'un jour à l'autre, voire d'un moment à l'autre dans la même journée, avec souvent des symptômes plus marqués le soir et à plus long terme, en fonction des poussées.

- L'aggravation à l'effort, au moment des règles et lors des poussées.

L'errance diagnostique est fréquente, car la myasthénie, particulièrement pour le médecin traitant ou le pédiatre, est mal connue du fait de sa relative rareté, du caractère fréquemment intermittent des manifestations et donc de l'absence de signes objectifs au moment de la consultation; le risque est grand de négliger des symptômes tels que la fatigue, trop vite mise sur le compte d'un stress ou d'une dépression débutante. L'écoute du patient est primordiale : la répétition des symptômes, leur cohérence et leur originalité (voix nasonnée, fausse route, diplopie) doivent interpeller le praticien qui ne doit pas les banaliser. Une nouvelle consultation sera organisée, sans attendre, dès qu'un symptôme réapparaît, notamment en fin de journée. Une fois l'hypothèse évoquée, le médecin généraliste doit adresser au plus vite le patient à un spécialiste à même de confirmer le diagnostic (neurologue, neuropédiatre). Tarder c'est exposer le patient à une poussée sévère qui peut survenir en quelques jours.

La confirmation diagnostique s'appuie sur les éléments suivants :

- L'effet favorable des anticholinestérasiques, qui en empêchant la dégradation de l'ACh, corrigent transitoirement les signes déficitaires (ptosis, dysphonie, faiblesse des membres). Leur administration par voie parentérale (chez l'adulte, une ampoule de 500 mg de néostigmine sous cutanée ou intramusculaire permet d'obtenir une réponse rapide (voir infra, p...). Le traitement d'épreuve par anticholinestérasiques oraux est tout à fait légitime mais il nécessitera 2 à 4 semaines pour être informatif.
- L'examen électrophysiologique révélant l'anomalie de la transmission neuromusculaire (voir infra p 11).
- La recherche dans le sang d'anticorps anti-récepteurs d'acétylcholine (anti-RACH) et si négatifs anti-MuSK (muscle specific kinase), de préférence en milieu hospitalier, car non remboursables en prescription de ville.
- Le scanner thoracique ou l'IRM explore la loge thymique à la recherche d'un thymome, bénin ou malin, présent dans environ 20% des cas de myasthénie.

La négativité de ce bilan ne rejette pas le diagnostic : il faut revoir le patient si les symptômes persistent, s'aggravent, ou si apparaît un nouveau symptôme, répéter le dosage d'anticorps, quelques mois après le 1er dosage, car il est possible qu'ils se positivent secondairement. Si la diplopie ou la chute de paupière est isolée, et surtout non fluctuante, il est recommandé de faire une IRM cérébrale pour éliminer une lésion cérébrale, tumorale ou vasculaire. Ultérieurement une affection auto-immune associée doit être systématiquement recherchée : dysthyroïdies (Basedow, thyroïdite) affectant 5 à 10% des patients (T4, TSH, anticorps antithyroïdiens), lupus, polyarthrite rhumatoïde, Biermer et d'autres affections plus rares (voir annexe 1).

L'évolution est capricieuse, se caractérisant habituellement par la survenue de poussées faisant parfois suite à des rémissions, et par une tendance à l'aggravation dans les premières années : pour 85 % des patients, le stade de gravité maximum de la maladie est atteint dans un délai inférieur à 3 ans.

La sévérité de la myasthénie doit être estimée à chaque consultation, à la fois sur l'examen et les données de l'interrogatoire. Elle est très variable d'un patient à l'autre et chez un même patient d'un moment à l'autre. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients). Le rôle du médecin généraliste est capital pour dépister les symptômes inquiétants : encombrement, essoufflement au moindre effort et orthopnée, toux non efficace, fausses routes) et/ou une faiblesse musculaire devenant très marquée. L'aggravation rapide sur quelques jours voire quelques heures des symptômes fait craindre une crise myasthénique (voir infra) et impose au praticien la décision d'une hospitalisation d'urgence, éventuellement en service de réanimation. Si les symptômes sont rapides et sévère, l'appel du SAMU est indiqué.

A l'opposé, la myasthénie reste légère chez 25 % des patients. Entre ces deux extrêmes, la maladie est de gravité intermédiaire, invalidante du fait d'une fatigabilité marquée, de troubles de déglutition, d'une voix nasonnée, d'une diplopie ou d'un ptosis gênants.

La grossesse est une situation à risque : aggravation possible de la maladie chez la mère, survenue dans 10 à 20% d'une myasthénie transitoire de l'enfant à la naissance, due à un transfert transplacentaire passif des anticorps. Il n'y a pas de corrélation entre la survenue d'une myasthénie néonatale et la sévérité de la myasthénie maternelle.

Le traitement de la myasthénie vise plusieurs objectifs : réduire au maximum les symptômes et leur impact sur la vie personnelle et professionnelle, prendre en charge les complications graves menaçant les fonctions vitales, limiter l'évolutivité de la maladie. La stratégie thérapeutique est bien codifiée. Elle est présentée dans le tableau (annexe 8). Le recours aux anticholinestérasiques et le respect des contre-indications médicamenteuses (annexe 2) sont toujours de mise. Parmi les antibiotiques, la telithromycine (Ketek®) est particulièrement dangereuse, pouvant induire une décompensation sévère brutale. En cas de lésion thymique au scanner une exploration et une exérèse chirurgicale s'imposent. En cas de thymome, l'exérèse chirurgicale sera complétée par une radiothérapie si l'étude anatomopathologique révèle un caractère invasif. Une chimiothérapie est plus rarement indiquée. S'il existe des manifestations cliniques respiratoires et bulbaires, d'aggravation rapide, annonciatrices de la crise myasthénique (voir supra) une prise en charge en réanimation s'impose car le pronostic vital est en jeu. Lorsque la myasthénie reste invalidante en dépit des anticholinestérasiques, il faut envisager 1) le traitement à court terme d'une poussée sévère : plasmaphèreses ou immunoglobulines intraveineuses ; 2) un traitement de fond (thymectomie, qui s'adresse aux patients de moins de 45 ans, corticothérapie, azathioprine (Imurel®) ou mycophénolate mofetyl (cellcept®) qui sont les 2 immunosuppresseurs, utilisés de 1ère intention. Les paramètres pris en compte pour la stratégie sont présentés (annexes). Il faut souligner la grande utilité du recours à un score fonctionnel simple, reproductible, répété lors de chaque consultation, tel que celui développé par l'équipe de Garches qui prend en compte l'ensemble des symptômes. Le retentissement socioprofessionnel et scolaire chez l'enfant est un paramètre important à prendre en considération. Les formes

rebelles au traitement posent un problème difficile nécessitant une démarche adaptée menée par une équipe experte (annexes). Lorsque le caractère résistant de la myasthénie au traitement conventionnel est établi et que la myasthénie est sévère, la stratégie thérapeutique sera revue et fera appel à un immunosuppresseur de seconde intention rituximab - Mabthera® , ciclosporine -Neoral®-, tacrolimus-Prograf®-). Ce choix thérapeutique complexe doit être fait dans le cadre d'un centre de référence de pathologie neuromusculaire. L'information et l'éducation thérapeutique du patient sont primordiales. L'activité physique, luttant contre le désentraînement et les effets d'une corticothérapie au long cours, est très souhaitable, d'autant que la myasthénie est stabilisée.

Le suivi de cette affection, dont l'évolution est capricieuse avec à tout moment un risque d'aggravation brutale, est assuré conjointement par le spécialiste en charge du patient et le médecin traitant qui est en première ligne pour contrôler le suivi du traitement, dépister l'aggravation de la myasthénie, les complications éventuelles dues à la toxicité du traitement cortisonique ou immunosuppresseur. La myasthénie rentre dans le cadre des affections de longue durée, permettant une prise en charge à 100%. Le médecin traitant fera la demande ALD. Il assistera le patient dans sa démarche lui permettant de devenir « acteur » de sa pathologie, ce qui passe par une information complète concernant l'évolution, les facteurs d'aggravation, le pronostic, les différents traitements, leurs effets secondaires, les modalités de prise (en particulier pour les anticholinestérasiques), la reconnaissance des signes de gravité et la conduite à tenir en leur présence (consultation rapide, recours aux urgences hospitalières, voire service mobile d'urgence). La carte myasthénie élaborée par le Ministère de la Santé est un outil indispensable à remettre au patient dès la première consultation. Les contre-indications médicamenteuses y sont clairement répertoriées, ce qui guidera le médecin traitant lors de toute prescription.