

## **Myasthénie grave : comment la traiter ?**

### **Introduction**

La myasthénie grave est une maladie auto-immune impliquant la jonction neuromusculaire. Dérivé du grec, *myasthenia gravis* signifie faiblesse musculaire<sup>(1)</sup>. Effectivement, ce désordre de la jonction neuromusculaire entraîne une faiblesse musculaire pouvant être exclusivement oculaire, ou encore généralisée. Cette pathologie est relativement rare, avec une prévalence autour de 20/100 000 habitants<sup>(2)</sup>. Il s'agit toutefois d'une maladie très dérangeante pour les patients, pouvant nuire à leur qualité de vie. La myasthénie grave présente deux pics d'incidence : 20 à 40 ans (femmes) et 40 à 70 ans (hommes)<sup>(3-5)</sup>. Avant les années 1960, la mortalité de cette maladie atteignait 20 à 30 %, mais avec les progrès technologiques constants (ventilation mécanique assistée) et la venue de nouveaux traitements, la mortalité est beaucoup moindre maintenant, se chiffrant à moins de 4 %<sup>(6)</sup>.

### **Étiologie / Physiopathologie / Diagnostic**

L'étiologie de la myasthénie grave (MG) est encore plus ou moins bien connue. Par contre, il semblerait qu'il y ait une certaine prédisposition génétique à cette maladie<sup>(3)</sup>. Le thymus pourrait également jouer un rôle dans la maladie, puisque les patients atteints de MG présentent souvent un dérèglement de celui-ci (hyperplasie thymique chez 60-75% des patients et thymome chez 10% des patients)<sup>(6-7)</sup>. Par contre, le lien qui relie le développement de la pathologie au thymus demeure encore nébuleux<sup>(7)</sup>.

La physiopathologie de la myasthénie grave est généralement reliée à la formation d'anticorps dirigés contre les récepteurs à l'acétylcholine (nicotiniqes) situés dans la jonction neuromusculaire. Le blocage des récepteurs cholinergiques résulte en une réduction du nombre de récepteurs fonctionnels dans la jonction neuromusculaire. Ainsi, le relâchement pré-synaptique d'acétylcholine n'arrive pas à générer une contraction musculaire adéquate et entraîne cliniquement une fatigue musculaire chez le patient.

Certains médicaments peuvent induire ou exacerber la myasthénie. La pénicillamine est connue pour induire des désordres auto-immuns, incluant la MG<sup>(8)</sup>. D'autres médicaments, tels que les corticostéroïdes, la phénytoïne, les aminoglycosides, les polymyxines, la ciprofloxacine, la chloroquine, le sulfate de magnésium, les  $\beta$ -bloqueurs et le lithium peuvent exacerber la myasthénie, par différents mécanismes<sup>(4,7,8)</sup>. Idéalement, ces médicaments devraient être évités chez les patients myasthéniques et si absolument nécessaire, leur utilisation devrait se faire avec précaution<sup>(8)</sup>.

La MG se présente comme une faiblesse musculaire qui peut être exclusive aux muscles oculaires (environ 15 % des patients), mais qui peut également être généralisée (85 % des patients)<sup>(9)</sup>. Initialement, les patients souffrant de MG présentent généralement un ptosis, de la diplopie et une faiblesse des muscles extra-oculaires<sup>(4)</sup>. Ces symptômes sont souvent fluctuants, c'est-à-dire accentués lors de l'utilisation du muscle et améliorées par le repos<sup>(4,6)</sup>. D'autres signes et symptômes peuvent également se présenter chez le

patient myasthénique : dysphagie, dysarthrie, perte d'expression faciale, difficultés d'élocution, difficultés à mâcher et à avaler<sup>(3,6)</sup>. Par contre, si un patient présente une faiblesse généralisée des membres sans atteinte oculaire, le diagnostic de MG devrait être questionné<sup>(4)</sup>. Enfin, la complication majeure de la MG est la crise myasthénique, qui se présente comme une détresse respiratoire, par l'atteinte des muscles respiratoires.

Le diagnostic de MG se fait à partir de l'histoire clinique ainsi que de différents tests diagnostics. Le dosage des anti-corps anti-récepteurs cholinergiques est nécessaire, mais il faut savoir que les anti-corps ne seront pas présents chez tous les patients atteints de MG<sup>(4)</sup>. La sensibilité de ce test est tout de même de 85 % et la spécificité pour la myasthénie grave est très élevée<sup>(3)</sup>. Cliniquement, un examen communément appelé le test au Tensilon peut être réalisé. Il s'agit d'injecter au patient par voie intraveineuse l'édrophonium, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase. Cet agent va améliorer immédiatement et de façon reproductible les signes de MG chez environ 90 % des patients<sup>(3)</sup>. La stimulation nerveuse répétitive par un examen électromyographique peut aussi faire partie de l'investigation menant au diagnostic<sup>(3)</sup>. Enfin, un examen tomographique (CT scan) du médiastin antérieur devrait être réalisé afin de vérifier si le thymus est atteint, ce qui est fréquent chez les patients myasthéniques<sup>(4)</sup>. D'autres pathologies devront faire partie du diagnostic différentiel : maladie thyroïdienne, myopathies acquises, myopathie mitochondriale, ophtalmopathie thyroïdienne, autres neuropathies crâniennes, sclérose latérale amyotrophique, botulisme, syndrome Guillain-Barré,

syndrome Lambert-Eaton, sclérose multiple et paralysie périodique<sup>(4)</sup>.

## **TRAITEMENT/PHARMACOLOGIE ET ÉTUDES CLINIQUES**

Pour le traitement de la myasthénie grave, plusieurs interventions sont possibles, pharmacologiques ou non. Le choix du traitement se fera selon l'atteinte du patient. Le but du traitement sera d'induire une rémission chez le patient afin de pouvoir diminuer les doses et même de cesser les agents de rémission.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont une première classe de médicaments utilisés dans le traitement symptomatique de la MG. Ces agents inhibent l'action de l'acétylcholinestérase, augmentant ainsi la concentration d'acétylcholine dans la fente synaptique de la jonction neuromusculaire. Cliniquement, cela contribue à améliorer la force musculaire chez le patient. L'agent le plus utilisé est présentement la pyridostigmine (Mestinon<sup>MD</sup>), un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase. La dose optimale à utiliser est variable d'un patient à l'autre<sup>(4)</sup>. Généralement, la pyridostigmine est administrée à raison de 15 à 60 mg PO aux 3 à 6 heures. Une forme à longue durée d'action peut être utilisée pour la nuit (Mestinon MR<sup>MD</sup> 180 mg). Il faut toutefois être prudent lors d'augmentation de doses puisque des doses trop élevées d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent mener à une crise cholinergique, se manifestant par une fatigue musculaire extrême avec atteinte des muscles respiratoires, qui pourrait être confondue avec une crise myasthénique, entraînant de lourdes conséquences pour le patient<sup>(4,6,10,12)</sup>. Le traitement de ces deux conditions étant complètement opposé, il est d'autant plus important d'user de vigilance. Puisqu'il s'agit d'un ammonium quaternaire, la pyridostigmine ne traverse pas la barrière

hémato-encéphalique, ce qui implique qu'à dose standard, elle n'a pas d'effet indésirable au niveau du système nerveux central<sup>(12)</sup>. D'ailleurs, les effets indésirables reliés à la pyridostigmine seront le résultat d'une activité cholinergique accrue : crampes et douleurs abdominales, hypersialorrhée, diarrhées, nausées, bradycardie, et même bronchospasme<sup>(3,4,6)</sup>. L'élimination de la pyridostigmine se fait principalement au niveau rénal, 80 à 90 % du médicament étant éliminé sous forme inchangée<sup>(13)</sup>. Il n'y a pas de schéma d'ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale. Par contre, les doses seront ajustées en fonction du soulagement du patient tout en limitant autant que possible les effets indésirables. La durée du traitement avec la pyridostigmine varie d'un patient à l'autre. Puisqu'il s'agit d'un traitement symptomatique, les doses devraient être diminuées jusqu'à l'arrêt de l'agent lorsque le patient ne présente plus de symptômes.

Chez la plupart des patients, la pyridostigmine à elle seule n'est pas suffisante pour entraîner une rémission. Il faut alors utiliser des corticostéroïdes, généralement en association avec des immunosuppresseurs. Les corticostéroïdes pourraient réduire la quantité d'anti-corps anti-récepteurs cholinergiques des patients myasthéniques<sup>(4)</sup>. La prednisone est l'agent le plus utilisé dans cette classe. Lors de l'initiation de la prednisone chez un patient, les symptômes de la myasthénie peuvent s'aggraver temporairement, parfois pour une période de 2 à 3 semaines<sup>(4,6,9)</sup>. C'est pourquoi il est recommandé d'instaurer le traitement à plus petite dose et d'augmenter ensuite graduellement. La dose de départ est très variable d'une référence à l'autre, mais la dose quotidienne maximale recommandée se situe autour de 60 mg<sup>(6,9)</sup>. L'amélioration clinique devrait être notée après 6 à 12

semaines de corticothérapie<sup>(4,6)</sup>. Les corticostéroïdes ont malheureusement plusieurs effets indésirables : insomnie, désordres psychiatriques, irritation gastrique, augmentation de l'appétit, acné, hirsutisme, cataractes, hyperglycémie, hypertension, syndrome de Cushing, ostéoporose, myopathie induite par les corticostéroïdes, nécrose de la tête fémorale, etc<sup>(4,6,9,13)</sup>. Vu les effets indésirables à long terme, on tente généralement d'utiliser les corticostéroïdes sur la plus courte période possible, souvent comme mesure temporaire en attendant d'obtenir une efficacité thérapeutique avec un autre immunosuppresseur<sup>(9)</sup>. Par contre, une prophylaxie de l'ostéoporose sera nécessaire pour la majorité des patients<sup>(6)</sup>.

Lorsqu'un traitement pharmacologique additionnel est requis, on utilise les immunosuppresseurs, tels que l'azathioprine, le méthotrexate, le mofétil mycophénolate, le tacrolimus, la cyclosporine et la cyclophosphamide. Malheureusement, on retrouve peu d'études comparatives entre les différents immunosuppresseurs. C'est donc à partir du profil d'effets indésirables des agents ainsi que des caractéristiques du patient que le choix de traitement sera effectué.

L'azathioprine (Imuran<sup>MD</sup>) est généralement l'immunosuppresseur de première intention pour la MG et les taux de réponse à cet agent varient de 70 à 90 %<sup>(6)</sup>. Toutefois, les études randomisées menées jusqu'à présent n'ont pas réussi à démontrer un bénéfice statistiquement significatif dans le traitement de la MG, si ce n'est que de permettre une réduction des doses de corticostéroïdes<sup>(14-16)</sup>. Une seule étude a démontré une diminution des rechutes suite à l'obtention d'une rémission lorsque la prednisolone était associée à l'azathioprine<sup>(15)</sup>. Après l'administration orale d'azathioprine, celle-ci est métabolisée en 6-mercaptopurine, qui

inhibe le développement des lymphocytes T<sup>(6)</sup>. Afin d'éviter les réactions d'hypersensibilité, il est recommandé de débiter le traitement à raison de 50 mg par jour pour la première semaine. Par la suite, la dose pourra être augmentée jusqu'à la dose optimale, soit 2 à 3 mg/kg/jour<sup>(4,6)</sup>. L'élimination de l'azathioprine est principalement rénale, sous forme de métabolites. Ainsi, les patients ayant un taux de filtration glomérulaire estimé à 50 mL/min ou moins devraient recevoir une dose réduite de 25 %<sup>(11)</sup>. L'efficacité thérapeutique peut prendre 3 à 6 mois avant d'apparaître, il faut donc être patient<sup>(4,6)</sup>. Les effets indésirables de l'azathioprine sont peu nombreux et généralement assez limités, mais comprennent les nausées et vomissements, la neutropénie, la pancréatite et l'augmentation des enzymes hépatiques<sup>(4,6,9)</sup>. Un suivi de la formule sanguine et des enzymes hépatiques est ainsi nécessaire<sup>(6)</sup>.

La cyclosporine (Neoral<sup>MD</sup>) est un immunosuppresseur puissant qui inhibe l'activation des lymphocytes T. Quelques études ont réussi à démontrer l'efficacité clinique de la cyclosporine dans le traitement de la MG<sup>(9)</sup>. Malheureusement, la cyclosporine peut causer des effets indésirables importants : néphrotoxicité, hypertension, hirsutisme, tremblements<sup>(4,5,13)</sup>. Un suivi des concentrations sériques de cyclosporine est également nécessaire<sup>(4)</sup>. La cyclosporine a longtemps été utilisée comme traitement de rechange lorsque l'azathioprine était inefficace ou non tolérée, mais depuis la venue du mofétil mycophénolate et du tacrolimus, qui présentent moins de toxicités, elle est utilisée plus souvent en 3<sup>e</sup> ligne. Pour le traitement de la MG, la dose de départ recommandée est 25 mg PO BID, dose qui peut être augmentée jusqu'à 3 à 6 mg/kg/jour<sup>(4)</sup>.

Le tacrolimus (Prograf<sup>MD</sup>) semble être une option de traitement assez sécuritaire pour la myasthénie. Une seule étude a démontré que le tacrolimus permet de réduire l'utilisation des corticostéroïdes chez ces patients<sup>(9)</sup>. Son avantage par rapport à la cyclosporine provient de son profil d'effets indésirables. Sans présenter moins d'effets indésirables, les toxicités sont moins sévères que celles de la cyclosporine : légère augmentation de la créatinine sérique, hypertension, céphalées, hyperglycémie, leucopénie, anémie<sup>(9,13)</sup>. Les doses utilisées dans le traitement de la myasthénie sont beaucoup plus faibles que lors de transplantations. En fait, la dose utilisée dans les différentes études était de 2 à 4,5 mg/jour, habituellement séparé en deux prises<sup>(9,13)</sup>.

Une nouvelle option de traitement pour la MG est le mofétil mycophénolate (CellCept<sup>MD</sup>). Bien que des études ouvertes aient démontré une amélioration de la myasthénie chez les patients, les études randomisées réalisées jusqu'à présent n'ont pas obtenu de résultats concluants<sup>(9)</sup>. Par contre, il semble qu'en pratique cet agent soit utilisé chez plusieurs patients. Son profil d'innocuité est plutôt favorable et peut expliquer en partie l'engouement pour cette molécule. En effet, le mofétil mycophénolate ne présente aucune toxicité majeure pour les organes, ni aucun effet mutagène<sup>(6)</sup>. Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées/vomissements, les douleurs abdominales, la diarrhée, les céphalées, l'insomnie, l'hyperglycémie et l'hypertension<sup>(6,13)</sup>. Toutefois, des effets indésirables sérieux peuvent parfois survenir, par exemple une leucopénie ou des infections (sepsis)<sup>(6,9,13)</sup>. C'est pourquoi un suivi du décompte des globules blancs devrait être instauré dès l'introduction du traitement et se poursuivre par la suite<sup>(4,6)</sup>. Le traitement devrait être débuté à raison de 250 mg PO BID et la dose augmentée

jusqu'à 1 g BID<sup>(4,6)</sup>. L'élimination du mycophénolate est majoritairement rénale (87 %), mais aux doses utilisées dans le traitement de la myasthénie, c'est-à-dire jusqu'à 1 g BID, aucun ajustement ne semble nécessaire<sup>(11,13)</sup>.

Le méthotrexate peut être envisagé comme traitement de rechange. Par contre, les études manquent pour appuyer l'utilisation du méthotrexate dans la MG. Bien sûr, le mécanisme d'action de cette molécule ainsi que son efficacité dans le traitement de plusieurs autres pathologies auto-immunes peuvent en faire un choix de traitement intéressant. La cyclophosphamide est généralement utilisée seulement lorsque les autres traitements ont échoué ou ne sont pas tolérés par le patient, en raison du risque élevé d'effets indésirables sévères de cet agent (suppression de la moelle osseuse, risque de cystite hémorragique et d'infertilité)<sup>(9)</sup>. Pour ce qui est du rituximab (Rituxan<sup>MD</sup>), on retrouve quelques rapports de cas de son utilisation pour le traitement de la MG, mais cette molécule devra être davantage étudiée dans cette indication avant de pouvoir être recommandée<sup>(9)</sup>. Une dose de 375 mg/m<sup>2</sup> était administrée à chaque semaine pendant 4 semaines, puis répétée après 10 semaines ou 6 mois<sup>(17-18)</sup>. Pour le moment, le rituximab demeure une option de dernière ligne pour les patients réfractaires aux autres traitements.

La thymectomie est une autre option de traitement, mais non pharmacologique cette fois, pour la MG. Le thymus, principal site de maturation des lymphocytes T, pourrait en fait être impliqué dans le processus auto-immun de la MG<sup>(6)</sup>. Par contre, aucune étude randomisée n'a encore permis de démontrer les bénéfices de la thymectomie. Il existe toutefois un large consensus à l'effet que la thymectomie peut être bénéfique chez des patients atteints de myasthénie généralisée,

qui sont dans un état clinique stable, jusqu'à l'âge de 60 ans<sup>(4,6)</sup>. Enfin, les bénéfices de cette chirurgie seront visibles seulement 6 mois à un an plus tard<sup>(4)</sup>.

Finalement, deux types de traitement peuvent être utilisés soit lorsqu'un traitement d'urgence est nécessaire (lors de crise myasthénique), soit lorsqu'un patient présente une faiblesse musculaire importante, en attendant l'efficacité des immunosuppresseurs. Dans ces situations, la plasmaphérèse ou l'administration d'immunoglobulines intraveineuses peuvent être nécessaires. Par contre, ces thérapies ne doivent pas être utilisées comme traitement chronique de la MG, vu leur coût élevé et les effets indésirables possibles<sup>(3,4,6)</sup>.

### Conclusion

Bien que la myasthénie grave soit une maladie peu prévalente, les patients qui en sont atteints ont souvent une qualité de vie diminuée. Cette maladie peut être très débilitante et les traitements peuvent réellement changer leur vie.

### Préparé par

Marie-Josée Veilleux, B.Pharm. M.Sc., pharmacienne au CHUL du CHUQ  
Madame Veilleux était résidente en pharmacie d'hôpital au CHUL du CHUQ au moment de la rédaction de ce bulletin.

### Révisé par

Sébastien Perreault, B.Pharm. M.Sc., pharmacien au CHUL du CHUQ  
Dr Josée Villeneuve, interniste au CHUL du CHUQ

### Références

1. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neurosciences, à la découverte du cerveau. 2<sup>e</sup> édition. Baltimore (Maryland) : Éditions Pradel ; 2002.
2. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 2003;998:407-12.

3. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis : clinical, immunological, and therapeutic advances. *Acta Neurol Scand* 2005;111:134-41.
4. Kothari MJ. Myasthenia gravis. *JAOA* 2004;104(9):377-84.
5. Gold R, Schneider-Gold C. Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. *Neurotherapeutics* 2008;5(4):535-41.
6. Schwendimann RN, Burton E, Minagar A. Management of myasthenia gravis. *American Journal of Therapeutics* 2005;12:262-8.
7. Hirsch NP. Neuromuscular junction in health and disease. *British Journal of Anesthesia* 2007;99(1):132-8.
8. Wittbrodt ET. Drugs and myasthenia gravis : an update. *Arch Intern Med* 1997;157:399-408.
9. Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;4(6) :317-27.
10. Hilton-Jones D. What to do... When the patient fails to respond to treatment: myasthenia gravis. *Pract Neurol* 2007;7:405-11.
11. Micromedex HealthCare Series. Pyridostigmine, azathioprine, mofétil mycophénolate – DrugDex Evaluations. [En ligne]. [www.thomsonhc.com](http://www.thomsonhc.com) (pages consultées le 15 février 2009).
12. Canadian Pharmacist Association. Monographie de Mestinon<sup>MD</sup>, Mestinon MR<sup>MD</sup> [En ligne]. [www.pharmacists.ca](http://www.pharmacists.ca) (page consultée le 15 février 2009).
13. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook*, 14th Edition. Hudson (Ohio): Lexi-Comp; 2006.
14. Gajdos P, Elkharrat D, Chevret S et coll. A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1157-63.
15. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomised double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998;50(6):1778-83.
16. Bromberg MD, Wald JJ, Forshew DA et coll. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sciences* 1997;150:59-62.
17. Thakre M, Inshasi J, Marashi M. Rituximab in refractory MuSK antibody myasthenia gravis. *J Neurol* 2007;254(7):968-9.
18. Baek WS, Bashey A, Sheean GL. Complete remission induced by rituximab in refractory, seronegative, muscle-specific, kinase-positive myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:771.