

# MYASTHÉNIE AUTO-IMMUNE JUVÉNILE

MATERNE C (1), HUDON L (2), DARON A (3), DEMARCHE M (2)

**RÉSUMÉ :** Nous rapportons l'histoire d'une enfant de 11 ans admise aux urgences pour diplopie et strabisme divergent. Rapidement sont apparus un ptosis fluctuant, une voix nasonnée et ensuite des troubles de déglutition faisant évoquer un diagnostic de myasthénie auto-immune. Ce dernier a été confirmé à l'électromyogramme. Le traitement associant corticoïdes, plasmaphérèse et pyridostigmine a permis un contrôle des symptômes. Une thymectomie par thoracoscopie gauche non assistée par un robot a été réalisée 6 mois après l'apparition des premiers signes cliniques dans le but d'obtenir une rémission.

**MOTS-CLÉS :** *Myasthénie juvénile - Diagnostic - Traitement - Thymectomie*

## JUVENIL AUTOIMMUNE MYASTHENIA

**SUMMARY :** We report the story of an 11-year-old girl admitted to the emergency room for diplopia and divergent squint. Promptly appeared a fluctuating ptosis, a nasal voice and swallowing disorders, evoking the diagnosis of autoimmune myasthenia. The latter has been confirmed with electromyogram. Treatment with corticoids, plasmapheresis and pyridostigmine allowed symptoms control. Thymectomy by left thoracoscopy, non-robot assisted, was performed 6 months after the appearance of the first clinical signs for the purpose of remission.

**KEYWORDS :** *Juvenile myasthenia - Diagnosis - Treatment - Thymectomy*

## INTRODUCTION

La myasthénie est une affection causée par un défaut de transmission au niveau de la jonction neuro-musculaire. Elle se caractérise par une fatigabilité anormale et une faiblesse musculaire.

Chez les enfants, on distingue 3 types de syndromes myasthéniques :

- Les syndromes myasthéniques congénitaux qui sont liés à des anomalies génétiques responsables d'une faiblesse musculaire en raison d'anomalies fonctionnelles ou structurelles des protéines impliquées dans la jonction neuro-musculaire.

- La myasthénie néonatale transitoire est due à un transfert transplacentaire d'anticorps maternels vers le fœtus. On dénombre 15 % de myasthénies néonatales chez les nourrissons issus d'une mère myasthénique (1). Le nourrisson peut présenter une hypotonie généralisée, une faiblesse du cri, une détresse respiratoire. La maladie est transitoire et la symptomatologie disparaît une fois que les anticorps maternels ont été éliminés. Aucun traitement à long terme n'est requis.

- La myasthénie grave juvénile est une maladie auto-immune de la jonction neuro-musculaire qui peut se révéler dans l'enfance et dont il existe des formes oculaires et des formes généralisées. Elle est liée à la production d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur à l'acétylcholine, la kinase spécifique du muscle (MuSK), la protéine LRP-4 (protéine nécessaire à l'activation du MuSK), mais aussi des anti-agrine, anti-cotartine. Il existe, néanmoins, des formes dites séro-négatives.

Suite à la description d'un cas, nous discuterons de la prise en charge de la myasthénie auto-immune juvénile.

## CAS CLINIQUE

Une jeune fille de 11 ans se présente aux urgences pour diplopie en vision binoculaire et mise en évidence par les parents d'un strabisme divergent intermittent récent. Il n'y a pas de notion de fièvre, de céphalée, ni de traumatisme. Elle décrit, cependant, un épisode de gastro-entérite survenu la semaine précédente et de résolution spontanée en 24 heures. Parmi les antécédents médico-chirurgicaux et héréditaires, on note une invagination intestinale dans la petite enfance et une thyroïdectomie chez la maman pour une maladie de Basedow.

L'examen clinique objective une paralysie de l'adduction verticale des deux yeux dans le regard latéral, un déficit facial, une incapacité à gonfler les deux joues. Le réflexe oculomoteur est présent et la convergence conservée. Il n'y a pas de ptosis. On n'objective pas de déficit moteur ou sensitif. Les réflexes ostéo-tendineux sont symétriques et vifs. Le Babinski est négatif. Les éprouves cérébelleuses sont correcte-

(1) Etudiante, Faculté de Médecine, ULiège, Belgique.

(2) Service de Chirurgie pédiatrique, CHR Liège, Belgique.

(3) Service de Pédiatrie, Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires, CHU Liège, Belgique.

ment réalisées. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Afin d'exclure toute cause infectieuse, elle a rapidement bénéficié d'une biologie et d'une ponction lombaire, toutes deux rassurantes. Un bilan iconographique (tomodensitométrie et résonance magnétique cérébrale) a permis d'exclure une hémorragie intra-crânienne ou tout autre processus expansif. Durant l'hospitalisation, l'apparition de troubles de la déglutition, d'une voix nasonnée et d'un ptosis bilatéral variable et fatigable a conduit à la réalisation d'un ENMG (électroneuromyogramme). L'ENMG a objectivé un décrétement supérieur à 20 % sur divers couples nerfs-muscles. Le diagnostic de myasthénie a été rapidement confirmé et un transfert en Unité de soins intensifs organisé pour permettre une surveillance étroite de la patiente. La recherche d'anticorps (AC anti-MUSK, AC anti-récepteur à l'acétylcholine,...) s'est révélée négative. Une IRM thoracique a été réalisée afin d'exclure tout syndrome de masse au niveau de la loge thymique.

Un traitement par plasmaphérèse, corticoïdes et Mestinon® (pyridostigmine) a rapidement été mis en place. L'évolution clinique favorable ainsi que l'amélioration des scores myasthéniques (Quantitative Myasthenia Gravis Score à 21/39 avant l'instauration du traitement, réduit à 9/39 en fin d'hospitalisation) ont permis d'orienter la patiente vers une Unité de soins banalisés de neuro-pédiatrie avant le retour au domicile. Six mois après le diagnostic de myasthénie juvénile auto-immune séro-négative, une thymectomie par thoracoscopie a été réalisée.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence de la myasthénie auto-immune pour la population européenne est estimée à 30 cas/1 million d'habitants par an. Par contre, l'incidence de la myasthénie grave juvénile chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 19 ans est comprise entre 1 et 5 cas/1.000.000/an (2).

En fonction de l'âge d'apparition des symptômes, on subdivise les patients en deux groupes : pré-pubertaire (apparition des premiers symptômes avant l'âge de 12 ans) et post-pubertaire (apparition des premiers symptômes après l'âge de 12 ans)

Dans la forme pré-pubertaire, il ne semble pas exister de prédominance de sexe tandis que dans la forme post-pubertaire, on note une nette prédominance féminine (2).

## CLASSIFICATION

La classification d'Osserman permet de catégoriser la myasthénie en plusieurs stades :

- Stade I : myasthénie oculaire pure.
- Stade II A : myasthénie généralisée légère (faiblesse généralisée sans atteinte bulbaire).
- Stade II B : myasthénie généralisée modérée (faiblesse généralisée avec atteinte bulbaire).
- Stade III : myasthénie généralisée sévère.
- Stade IV : crise myasthénique. Elle peut être favorisée par une infection virale ou bactérienne, un stress, un effort majeur ou un changement médicamenteux. Toutefois, dans 30 à 40 % des cas, aucun déclencheur n'est objectivé (2). Elle se caractérise par l'apparition ou l'aggravation, en quelques jours, de difficultés respiratoires avec toux, encombrements, essoufflements, fausses routes, ainsi qu'une détérioration motrice rapide. Un transfert en Unité de soins intensifs doit être réalisé étant donné l'engagement du pronostic vital.

Il faut observer une période de minimum deux ans de symptômes oculaires, sans généralisation, pour affirmer le diagnostic de myasthénie oculaire pure (2).

## SYMPTÔMES

Certains symptômes doivent faire suspecter le diagnostic de myasthénie. Une diplopie et un ptosis en l'absence d'anomalie pupillaire, une voix nasonnée, des fausses routes, une parésie faciale qui peut donner un aspect peu expressif du visage, une horizontalisation des commissures labiales durant le sourire, un trouble de mastication ou de motricité linguale, une faiblesse des muscles du cou avec chute de la tête vers l'avant, une faiblesse et fatigue des membres à prédominance proximale (difficulté pour marcher ou courir, pour monter ou descendre les escaliers, pour se peigner ou sécher les cheveux, etc.) doivent faire suspecter le diagnostic de myasthénie. Il est important de noter qu'un trouble sensitif exclut le diagnostic.

Il est alors important de faire préciser le caractère fluctuant des symptômes (aggravation à la chaleur mais amélioration au froid, majoration le soir ou lors d'un effort physique). L'examen clinique peut se révéler normal. Il est donc parfois nécessaire de fatiguer le patient, en lui faisant répéter le mouvement. Certains enfants ne verbalisent pas la présence d'une diplopie ou ne se plaignent pas d'un ptosis, mais

adoptent des positions vicieuses (penchent la tête sur le côté, etc.) afin d'essayer d'améliorer leur situation.

## DIAGNOSTIC

L'ENMG permet de poser le diagnostic. Chez un individu non myasthénique, la stimulation d'un couple nerf-muscle donne, à chaque stimulation, la même réponse musculaire. Chez le patient myasthénique, on voit apparaître un décrétement (l'amplitude de la réponse musculaire diminue à chaque stimulation) avec la répétition de la stimulation. Un décrétement supérieur à 10 % est pathologique (3). Dans le cadre d'une myasthénie purement oculaire, l'ENMG peut revenir normal, il peut alors être utile de réaliser le calcul du Jitter (mesure de la fluctuation du délai d'activation de deux fibres musculaires de la même unité motrice), plus sensible mais moins spécifique. Il est également essentiel, dans ce contexte particulier, de stimuler le bon couple nerf-muscle.

En cas de ptosis, la réalisation du test du glaçon (application de cube de glace pendant 1 minute du côté du ptosis) corrige la ptose palpébrale, et ce durant quelques secondes. La réalisation d'une épreuve pharmacologique peut également être utile. En effet, l'administration d'un anticholinestérasique permet une amélioration des signes cliniques et électrophysiologiques.

Une biologie à la recherche des auto-anticorps anti-RACH, anti-MuSK et anti-LRP-4 doit être réalisée. En effet, jusqu'à 18 % des patients séro-négatifs (anti-RACH et anti-MuSK négatifs) ont des auto-anticorps anti-LRP-4 (4). Toutefois, une négativité de ce bilan n'exclut en rien le diagnostic. Les myasthénies séro-négatives sont plus fréquentes dans la forme juvénile, particulièrement chez les très jeunes enfants (2). Une positivité secondaire des anticorps spécifiques est également possible. Une imagerie thoracique doit être envisagée à la recherche d'un thymome ou d'une hyperplasie thymique. L'IRM est à privilégier afin de limiter l'exposition de l'enfant aux radiations. De la même manière, il est conseillé de rechercher l'association avec d'autres maladies auto-immunes comme une dysthyroïdie, un lupus, une maladie de Biermer, une sarcoïdose, un purpura thrombopénique, etc.

## TRAITEMENT

En cas de myasthénie oculaire simple, seul un traitement par anticholinestérasique est recommandé. Par contre, en cas de myasthénie généralisée, le traitement inclut des anticholinestérasiques, des immunosuppresseurs ou immunomodulateurs ainsi qu'une sanction chirurgicale.

L'utilisation d'un score fonctionnel simple comme le score QMG («Quantitative Myasthenia Gravis») (5), reproductible et répété, permet un suivi et une évaluation objective de l'efficacité du traitement prescrit.

### TRAITEMENT MÉDICAL

En raison de la demi-vie très courte de la néostigmine, la pyridostigmine (Mestinon®) est devenue le principal agent pharmacologique utilisé. Chez les jeunes enfants, la dose recommandée est de 0,5 à 1 mg/kg/jour toutes les 4 à 6 heures avec un maximum de 300 mg/jour. Chez les enfants plus âgés, les doses recommandées varient entre 30 à 60 mg 3 à 6 fois par jour. L'effet se fait ressentir après 30 minutes et atteint son maximum après 2 heures.

La crise cholinergique ou les effets secondaires liés au surdosage (hypersalivation, troubles gastro-intestinaux de type diarrhée, hypersécrétion bronchique, bradycardie, hypotension, etc) peuvent être contrecarrés par l'administration d'un agent atropinique.

L'administration de prednisone ou de prednisolone à la dose de 0,5 à 1 mg/kg (maximum 30 mg/j), avec une augmentation possible jusqu'à 2 mg/kg/j (maximum 60 à 80 mg/j), doit être considérée en première intention en cas de persistance des symptômes.

En cas d'inefficacité, d'effets secondaires ou de dépendance aux corticoïdes, un relais par d'autres immunosuppresseurs ou immunomodulateurs doit être envisagé : azathioprine, mycophénolate mofétil, ciclosporine, cyclophosphamide et, plus récemment, le rituximab dans les formes réfractaires.

En cas de crise myasthénique, les mesures de réanimation sont réalisées à la demande : pose d'une sonde gastrique, ventilation. Des plasmaphèreses (contre-indiquées en terrain septique) ou l'administration intraveineuse d'immunoglobulines (2 g/kg sur une période de 1 à 5 jours, avec un maximum de 150 g) doivent être envisagées. Par la suite, un relais systématique par corticothérapie ou immunosuppresseurs est prescrit.

Certains médicaments sont formellement contre-indiqués dans la myasthénie tandis que d'autres doivent être utilisés avec prudence afin d'éviter le déclenchement d'une crise myasthénique (Tableau I).

**TRAITEMENT CHIRURGICAL**

Le thymus joue un rôle important dans la physiopathologie de la myasthénie auto-immune. Une anomalie thymique est retrouvée chez un grand nombre de patients atteints. Il peut s'agir d'une hyperplasie ou d'un thymome. Dans la plupart des cas, la thymectomie est suivie d'une amélioration. Même en l'absence d'anomalie thymique, le taux de rémission de la myasthénie juvénile après thymectomie est meilleur que celui sans sanction chirurgicale (4).

La chirurgie, réalisée dans l'année qui suit l'apparition des premiers symptômes, entraîne une rémission chez 29 % à 68 % des patients dans les 3 ans (6). Seuls les myasthéniques anticorps anti-MuSK positifs ne semblent pas s'améliorer après thymectomie (2). La thymectomie peut également être indiquée chez les patients porteurs d'une myasthénie oculaire pure résistante au traitement pharmacologique ou encore chez qui les effets secondaires médicamenteux ne sont plus tolérables.

Plusieurs approches chirurgicales existent, soit un abord transcervical, transsternal, transcervical-transsternal combiné ou alors une chirurgie mini-invasive par thoracoscopie uni- ou bilatérale, éventuellement robot-assistée. Une installation correcte du patient en décubitus dor-

sal sur un billot, bras gauche déclive et l'utilisation d'une optique de 30 degrés permettent une optimisation visuelle très intéressante. Malgré l'absence d'études randomisées, il ne semble pas exister de différences significatives d'efficacité selon la voie d'abord, pour autant que le geste soit complet (7, 8). Il est, par contre, évident que l'approche mini-invasive permet une diminution de la douleur post-opératoire, une réduction du temps de séjour à l'hôpital et une moindre séquelle cicatricielle (9, 10).

La thymectomie fournit les meilleurs résultats lorsqu'elle est réalisée dans l'année suivant l'apparition des symptômes (11, 12). Elle doit ainsi être réalisée le plus précocement possible, de préférence après stabilisation clinique du patient, pour diminuer le risque de crise myasthénique post-opératoire (2). Le mécanisme selon lequel la thymectomie améliore les symptômes n'est pas complètement connu, mais il semblerait qu'elle puisse éliminer une source de stimulation antigénique et éliminer une réserve de cellules B, corrigeant ainsi le dysfonctionnement immunitaire.

Parmi les effets secondaires de la thymectomie, on dénombre la crise myasthénique (6 %), les infections (11 %) et les lésions nerveuses du nerf laryngé inférieur et/ou du ou des nerfs phréniques (2 %) (13). Le taux de mortalité est inférieur à 1 %, même dans les cas de symptômes insuffisamment contrôlés en pré-opératoire (13). Après la sanction chirurgicale, le suivi doit rester régulier afin d'envisager les modalités de désescalade thérapeutique propre à chaque patient (Figure 1).

**Tableau I. Médicaments contre-indiqués dans la myasthénie.**

Classe médicamenteuse	Médicaments formellement contre-indiqués	Médicaments à utiliser avec précaution
Médications cardio-vasculaires	Quinine Procaïnamide Bêta-bloquants	Lidocaïne IV
Anesthésiques	Tous les curarisants	Anesthésiques volatiles Barbituriques Kétamine propanidide
Antibiotiques	Cycline injectable Colistine Aminosides parentéraux	Aminoside en application locale Lincomycine Clindamycine Fluoroquinolones
Médications du système nerveux central	Triméthadione Dantrolène Diphényl-hydantoïne	Carbamazépine Lithium Chlorpromazine
Autres	D-pénicillamine Magnésium en IV Quinine et chloroquinine Méfloquine Oxybutynine	Benzodiazépines Patch nicotinique Magnésium <i>per os</i> Phénothiazine

**Figure 1. Pièce opératoire - Thymus.**



## CONCLUSION

La myasthénie auto-immune juvénile est peu fréquente. Son diagnostic est souvent posé tardivement et ce, en raison de symptômes parfois uniquement oculaires.

Une anamnèse mettant en évidence un ptosis, un strabisme ou une faiblesse musculaire fluctuants, doit conduire à la suspicion clinique de myasthénie. Un décrétement supérieur à 10 % lors d'un EMG correctement réalisé confirme le diagnostic. Le reste du bilan doit comprendre une biologie à la recherche d'auto-anticorps anti-RACH, anti-MuSK, et anti-LRP-4, ainsi qu'une imagerie thymique.

Le traitement est à la fois médical (anticholinestérasiques, corticoïdes, immunosuppresseurs) et chirurgical. La thymectomie doit être réalisée le plus rapidement possible, idéalement après stabilisation clinique du patient. Elle donne des taux de rémissions spectaculaires quand elle est réalisée dans l'année d'apparition des premiers symptômes. A l'heure actuelle, pour autant que le geste chirurgical soit complet, il ne semble pas exister de différence significative d'efficacité selon la voie d'abord.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Eymard B. Myasthenia, from the internist's point of view. *Rev Med Interne* 2014;**35**:421-9.
2. Della Marina A, Trippe H, Lutz S, et al. Juvenile myasthenia gravis : recommendations for diagnostic approaches and treatment. *Neuropediatrics* 2014;**45**:75-83.
3. Peragallo JH. Pediatric myasthenia gravis. *Semin Pediatr Neurol* 2017;**24**:116-21.
4. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014;**52**:139-45.
5. Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, et al. Quantitative myasthenia gravis score : assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology* 2005;**64**:1968-70.
6. Wagner AJ, Cortes RA, Strober J, et al. Long-term follow-up after thymectomy for myasthenia gravis : thoracoscopic vs open. *J Pediatr Surg* 2006;**41**:50-4.
7. Cakar F, Werner P, Augustin F, et al. A comparison of outcomes after robotic open extended thymectomy for myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;**31**:501-4.
8. Liu CW, Luo M, Mei JD, et al. Perioperative and long-term outcome of thymectomy for myasthenia gravis : comparison of surgical approaches and prognostic analysis. *Chin Med J (Engl)* 2013;**126**:34-40.
9. Madenci AL, Li GZ, Weil BR, et al. The role of thymectomy in the treatment of juvenile myasthenia gravis : a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2017;**33**:683-94.
10. Hartwich J, Tyagi S, Margaron F, et al. Robot-assisted thoracoscopic thymectomy for treating myasthenia gravis in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012;**22**:925-9.
11. Rodriguez M, Gomez MR, Howard Jr FM, et al. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol* 1983;**13**:504-10.
12. Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1990;**40**:1828-9.
13. Aydin Y, Ulas AB, Mutlu V, et al. Thymectomy in myasthenia gravis. *Eurasian J Med* 2017;**49**:48-52.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées à Mme C. Materne, Faculté de Médecine, ULiège, Belgique.  
Email : charlene.materne@student.uliege.be