LE DOSSIER
Le ptosis : quand s'inquiéter ?

Devant un ptosis acquis de l'adulte, quand évoquer une myasthénie ?

RÉSUMÉ : Le ptosis acquis est un motif de consultation fréquent en ophtalmologie. La myasthénie en est une cause rare, mais pouvant être facilement mise en évidence si elle est évoquée. Il faut donc, devant tout ptosis acquis, rechercher à l'interrogatoire et par différentes manœuvres cliniques simples des éléments en faveur de ce diagnostic.

En cas de suspicion de myasthénie, il faudra dans un premier temps éliminer les signes de gravité (troubles de la déglutition, troubles de l'élocution, dyspnée), puis réaliser des examens complémentaires qui confirmeront le diagnostic.

Le rôle de l'ophtalmologiste est crucial dans le diagnostic et le suivi de cette pathologie puisque 90 % des patients ayant une myasthénie auront des signes ophtalmologiques au cours de leur maladie. Il faudra prendre garde à ne pas prescrire certains collyres qui seront susceptibles d'aggraver la maladie.

→ M.A. LAVILLE[1], J.S. GUILLAMO[2], F. MOURIAUX[1]
1 Service d'Ophtalmologie,
2 Service de Neurologie,
CHU, CAEN.

Les ophtalmologistes sont régulièrement confrontés à la prise en charge de ptosis acquis dont les causes peuvent être très variables : désinsertion du faisceau musculo-aponévrotique du muscle releveur de la paupière, ptosis traumatique, ptosis neurogène, ptosis myogène. La myasthénie est une cause rare, rendant son identification difficile. Un diagnostic précoce est néanmoins indispensable. C'est une maladie auto-immune de la jonction neuromusculaire se traduisant par une fatigabilité et une faiblesse musculaire [1].

Physiopathologie de la myasthénie

L'arrivée d'un influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire provoque la libération d'acétylcholine dans l'espace synaptique. Celle-ci se fixe sur des récepteurs post-synaptiques musculaires couplés à des canaux sodiques, qui entraîneront une dépolarisation de la membrane et produiront une contraction musculaire, si la dépolarisation initiale est suffisante. On retiendra que la transmission neuromusculaire est meilleure à basse température, d'où l'intérêt du test au glaçon décrit plus bas. L'acétylcholine est ensuite libérée de son récepteur et dégradée par l'acétylcholinestérase dans la fente synaptique. Chez les patients souffrant de myasthénie, on observe principalement deux types d'auto-anticorps : les anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (anti-RAch) et les anticorps anti-MUSK (*Muscle Specific Receptor Tyrosine Kinase*), protéine requise dans la formation de la jonction neuromusculaire. Chez ces patients, les anticorps, en particulier anti-RAch, empêchent la fixation de l'acétylcholine sur ses récepteurs post-synaptiques nicotiniques et/ou entraînent une dégradation accélérée de ceux-ci [2], et il existe en plus une altération de la jonction neuromusculaire avec disparition de la membrane post-synaptique.

Cliniquement, ces modifications de la jonction neuromusculaire se traduisent par une fatigabilité des muscles striés. On considère qu'il s'agit d'une myas-

Le dossier
Le ptosis : quand s'inquiéter ?

Fig. 1 : Patient ayant un ptosis unilatéral acquis asymétrique variable dans la cadre d'une myasthénie oculaire pure.

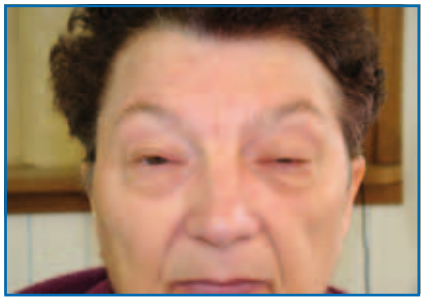

Fig. 2 : Patiente ayant un ptosis bilatéral symétrique acquis dans le cadre d'une probable myasthénie oculaire pure séronégative.

thénie oculaire pure lorsque, après deux ans d'évolution de la maladie, seuls les muscles oculomoteurs, le muscle releveur de la paupière et le muscle orbiculaire sont touchés. Toute atteinte d'un autre groupe musculaire signera une myasthénie généralisée allant parfois jusqu'à la crise myasthénique provoquant des troubles de la respiration, de la déglutition et de l'élocution. Il existe alors un danger vital pour le patient, et tout médecin doit rechercher ces signes en cas de suspicion de myasthénie afin d'adresser le patient à un spécialiste en urgence.

Diagnostic clinique

1. Examen clinique ophtalmologique

Il s'agit d'un ptosis acquis, unilatéral ou asymétrique, parfois à bascule (***fig. 1 et 2***). Comme l'indique le ***tableau I***, il existe quelques spécificités cliniques pour chaque ptosis acquis. Ainsi, dans la myasthénie, le patient indique que le ptosis s'aggrave en fin de journée ou encore que l'ouverture palpébrale est plus importante le matin ou après une sieste. Le ptosis est susceptible de s'aggraver lors d'efforts physiques ou de conduite. La fluctuation du ptosis au cours du temps est donc un bon argument et il faut savoir le rechercher à l'interrogatoire.

Le signe de Cogan, ou *lid-twitch,* est le plus spécifique des signes de fatigabilité [3] : on demande au patient de regarder vers le bas, puis on lui demande de regarder rapidement en face, la paupière supérieure s'élève excessivement et rapidement, puis retombe ensuite progressivement.

De même, lorsque le patient regarde vers le haut, il est possible d'observer des "tressautements" de la paupière supérieure, signant là aussi une fatigabilité. Des "tressautements" peuvent aussi être observés lors de l'occlusion forcée.

Causes	Terrain	Caractéristiques cliniques
Ptosis aponévrotique	Patient âgé, porteur de lentilles, traumatisme par blépharostat	Fonction du releveur conservé, pli palpébral haut situé, contraction du muscle frontal Uni- ou bilatéral
Ptosis traumatique	Antécédent de traumatisme	Variable selon la structure touchée Unilatéral
Ptosis neurogène :		
● Atteinte du III	Variable : facteurs de risques cardiovasculaires, anévrysme	Fonction du releveur diminuée, pli palpébral normalement situé, trouble oculomoteur, atteinte pupillaire possible. Unilatéral
● Syndrome de Claude-Bernard-Horner	Cancer pulmonaire, chirurgie cervicale, dissection carotidienne	Fonction du releveur normale, pli palpébral normalement situé, myosis. Unilatéral
Ptosis myogène :		
● Ophtalmoplégie externe progressive	Hérédité	Ptosis bilatéral, fonction du releveur diminuée, contraction du muscle frontal, ophtalmoplégie sub-totale Bilatéral et plutôt symétrique
● Myotonie de Steinert	Hérédité Myotonie généralisée	Fonction du releveur diminuée, pas de contraction du frontal, atteinte du muscle orbiculaire responsable d'une lagophtalmie, association à une cataracte et/ou une rétinopathie Bilatéral et plutôt symétrique
● Myasthénie	Homme > 50 ans Femme entre 20 et 40 ans et après 70 ans Maladie auto-immune	Fonction du releveur diminuée, pli palpébral normalement situé, variabilité, fatigabilité, diplopie, tressautements de la paupière, atteinte de l'orbiculaire Uni- ou bilatéral

Tableau I : Caractéristiques cliniques des différentes causes de ptosis acquis.

On peut également demander au patient d'élever le regard pendant une minute. Lorsque le regard revient en position primaire, le ptosis est plus important. Enfin, si on demande au patient de maintenir ses yeux fermés pendant cinq minutes, le ptosis sera moins important à la réouverture des yeux.

D'autres signes de fatigabilité reposant sur la loi de Hering peuvent être recherchés. On peut observer une discrète rétraction de la paupière saine à l'inspection. D'autre part, si on maintient une des paupières supérieures ouvertes, l'autre aura tendance à s'abaisser. Dans le premier cas, le système nerveux tente de rétablir l'ouverture palpébrale en exagérant l'influx nerveux à gauche et à droite, dans le deuxième cas, l'influx nerveux est diminué du fait de la bonne ouverture d'un côté.

Dans certains cas, le ptosis apparaît permanent, parfois unilatéral. Il faudra alors interroger le patient avec précision pour rechercher des signes de fatigabilité perçus initialement, parfois plusieurs mois auparavant.

L'étude de l'oculomotricité est systématique devant tout ptosis. L'atteinte concomitante d'un ou plusieurs muscles oculomoteurs, associée à un ptosis acquis est hautement évocatrice de myasthénie. En revanche, l'atteinte de la motricité pupillaire élimine formellement ce diagnostic.

Enfin, on n'oubliera pas d'évaluer le muscle orbiculaire de l'œil, qui peut parfois être à l'origine d'une malocclusion. On le testera en demandant au patient de fermer ses paupières : dans la myasthénie, le patient n'oppose que très peu de résistance à l'ouverture forcée des yeux.

2. Les tests diagnostiques

- ***Le test au glaçon***

Il s'agit d'un test simple, indolore. Il consiste à mettre un glaçon dans un sac ou dans une compresse puis le placer contre la paupière supérieure du patient, qui maintient ses yeux fermés. Le contact doit durer deux minutes. On demande ensuite au patient d'ouvrir les yeux, et lorsque le test est positif, l'ouverture palpébrale est meilleure pendant un temps assez court, de l'ordre d'une minute (***fig. 3***). Ce test n'est pas pathognomonique de la myasthénie, mais il est fortement évocateur [4].

- ***Le test à l'édrophonium (Tensilon, Reversol ou Enlon)***

Le chlorure d'édrophonium est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, d'action rapide (trente à soixante secondes) et de courte durée d'action (cinq à dix minutes). Il prolonge l'action de l'acétylcholine, en évitant sa dégradation. En pratique, on dilue au 1/10e dix milligrammes d'édrophonium. On injecte en intraveineux deux milligrammes de la préparation et on observe la tolérance du patient. On injecte ensuite deux milligrammes toutes les soixante secondes, sans dépasser dix milligrammes au total. Tout au long du test, on surveillera le ptosis. Pour la majorité des patients, l'ouverture palpébrale s'améliorera après quatre à six milligrammes. On ne dépassera jamais dix milligrammes, afin d'éviter les effets muscariniques de l'acétylcholine (sueurs, salivation excessive, crampes gastriques…). D'autres effets indésirables graves à type de bradycardie et de bronchospasme peuvent survenir, c'est pourquoi il est indispensable d'avoir une seringue d'un milligramme d'atropine prête à l'emploi. Pour certains, l'atropine est donnée avant l'injection de chlorure d'édrophonium. Ce test doit être évité chez les patients souffrant de maladies cardiaques ou respiratoires non stabilisées, de même l'usage de ce test est à réserver au milieu hospitalier. La spécificité de ce test est médiocre.

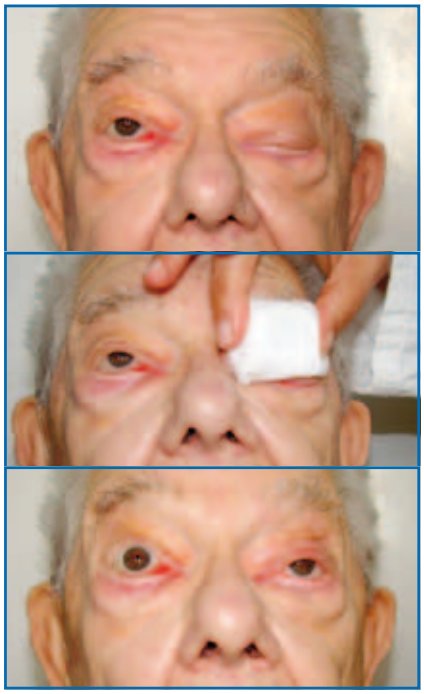

Fig. 3 : Le test au glaçon : l'application d'un glaçon durant deux minutes permet d'améliorer l'ouverture palpébrale pendant quelques instants.

- ***Le test à la prostigmine***

La prostigmine est injectée en intramusculaire ou en intraveineux. Ce test historique est de moins en moins utilisé du fait des difficultés à traiter les effets secondaires de cet inhibiteur de l'acétylcholinestérase.

- ***Le test à la pyridostigmine (Mestinon)***

Il est d'interprétation plus difficile. Il s'agit d'un test thérapeutique : on commence par un comprimé per os le premier jour, puis deux comprimés le deuxième jour, puis trois comprimés par jour pendant un mois, et on réévalue le patient cliniquement. Si une amélioration est constatée, le diagnostic de myasthénie est évoqué.

Diagnostic paraclinique

1. L'électroneuromyographie

Deux types d'examens sont utilisés : la stimulation répétitive et l'étude en fibre unique.

Le dossier
Le ptosis : quand s'inquiéter ?

Dans la stimulation répétitive, on stimule plusieurs fois le motoneurone avec une fréquence faible et on enregistre les potentiels d'actions musculaires correspondants. Normalement, la réponse est identique pour chaque stimulation. Dans la myasthénie, la réponse est décrémentielle, c'est-à-dire que l'amplitude de la réponse diminue avec le nombre de stimulations. Si le décrément est supérieur à 10 %, on considère que le test est positif. Ce test doit être pratiqué sur le muscle suspect (si possible) et les muscles distaux et proximaux. Attention, si le patient est déjà traité, il faut interrompre son traitement anticholinestérasique au moins douze heures avant l'examen. La sensibilité de cet examen est de 50 % chez les patients avec atteinte oculaire pure ou prédominante (***fig. 4***).

L'étude en fibre unique est la technique électrophysiologique la plus sensible. On enregistre le potentiel d'action de deux fibres musculaires innervées par le même motoneurone, stimulé à faible fréquence. On mesure ensuite la différence de temps entre les potentiels d'action des deux fibres, c'est le *jitter*. La sensibilité de ce test est évaluée à 92 % [5]. La spécificité n'est pas parfaite cependant et d'autres maladies du motoneurone ou neuromusculaires peuvent également être positives pour ce test.

2. Les sérologies

- ***Les anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine***

Ils sont présents chez 80 à 90 % des patients souffrant de myasthénie généralisée. On les retrouve encore plus fréquemment si le patient souffre d'un thymome. En cas de myasthénie oculaire pure, la sensibilité est d'environ 70 % (***tableau II***) [6]. Le taux d'anticorps n'est pas corrélé à la gravité clinique de la maladie lorsque l'on compare deux patients. Cependant, chez un même patient, il existe une augmentation du taux d'anticorps en cas d'aggravation clinique [7].

- ***Les anticorps anti-MUSK***

On les retrouve chez 70 % des patients ayant une myasthénie généralisée sans anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine [7]. Ils sont moins fréquents chez les patients souffrant de myasthénie oculaire pure.

Lorsqu'aucun de ces anticorps n'est retrouvé, on parle de myasthénie séronégative. Les myasthénies oculaires pures sont souvent dans ce cas. Dans ce type de myasthénie doublement séronégative, d'autres anticorps expérimentaux ont été mis en évidence.

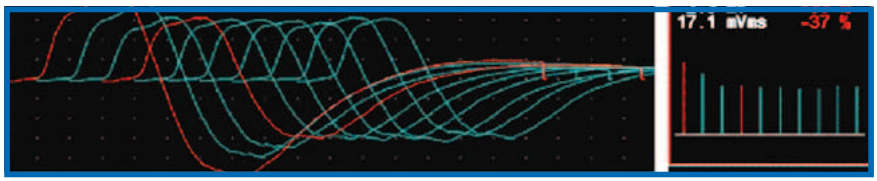

Fig. 4 : Electromyogramme en mode stimulation répétitive. Décrément supérieur à 10 %.

	Myasthénie oculaire	Myasténie généralisée
Avant 15 ans	0 %	75 à 100 %
15 à 40 ans	20 à 50 %	68 à 89 %
Plus de 40 ans	40 à 67 %	83 à 87 %
Total	40 à 67 %	77 à 89 %

Tableau II : Prévalence de l'anticorps antirécepteur à l'acétylcholine, en fonction du type de myasthénie et de l'âge du patient. D'après [6].

3. L'imagerie

La recherche d'une anomalie du thymus doit être systématique en cas de myasthénie : 10 % des patients ayant une myasthénie sont porteurs d'un thymome et deux patients sur trois ont une hyperplasie ou une dysplasie thymique.

Conduite à tenir *(fig. 5)*

Une fois le diagnostic établi, un traitement anticholinestérasique et/ou un traitement immunosuppresseur seront débutés.

Les molécules anticholinestérasiques (pyridostigmine Mestinon ou chlorure d'ambénonium Mytélase) sont les plus utilisées en cas de myasthénie. Elles sont un peu moins efficaces dans les formes oculaires pures.

Les échanges plasmatiques et les immunoglobulines intraveineuses sont rapidement efficaces et donc surtout utilisés en cas de poussée.

Les agents immunosuppresseurs, plutôt utilisés dans les cas de myasthénie généralisée sévère, ont une bonne efficacité en cas de myasthénie oculaire. Il faut néanmoins bien expliquer au patient les risques encourus en cas d'usage de ces traitements. Aucune étude prospective n'a permis à ce jour de mettre en évidence une diminution du risque de myasthénie généralisée en cas de traitement précoce par immunosuppresseurs. Les corticoïdes sont utilisés en première ligne. Ce traitement s'accompagne néanmoins d'un risque d'aggravation de la myasthénie. Il est donc prudent de débuter les corticoïdes en milieu hospitalier. L'azathioprine, le mycophénolate mofétil et la ciclosporine sont parfois utilisés, en association aux corticoïdes.

La thymectomie sera systématique en cas de thymome, permettant dans cer-

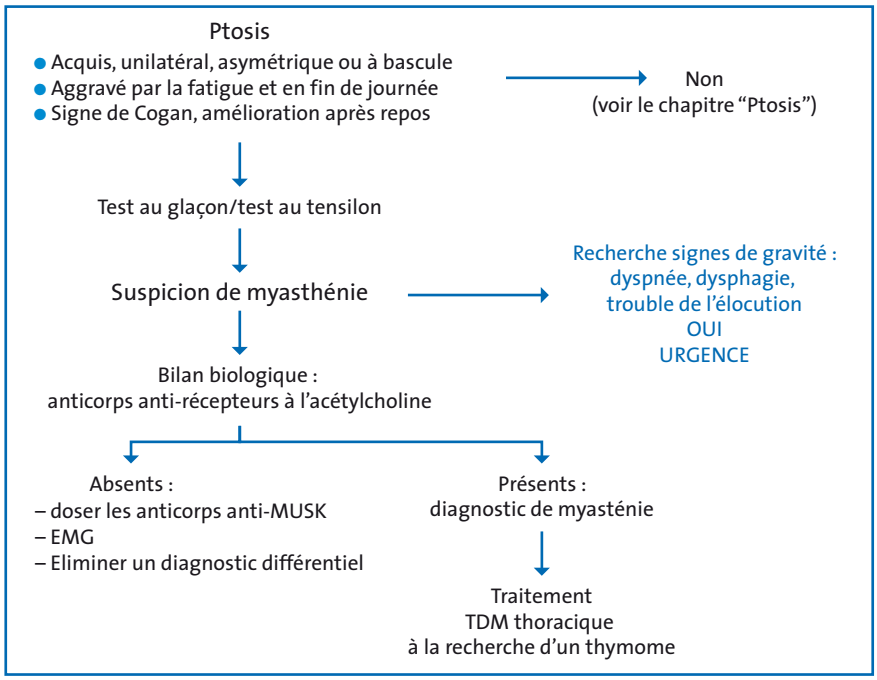

Fig. 5 : Conduite à tenir diagnostique devant une suspicion de myasthénie.

tains cas une rémission ou la diminution du risque de myasthénie généralisée. Elle est également proposée dans les formes sévères, chez la femme jeune en l'absence de lésion thymique détectée.

Les chirurgies du ptosis et de la diplopie ne seront considérées qu'après une stabilisation complète de la myasthénie et des symptômes ophtalmologiques, c'est-à-dire après au moins six mois de stabilité.

L'éducation des patients sera systématique. Une liste des médicaments pouvant aggraver la myasthénie est remise au patient et à sa famille et on explique les signes nécessitant une consultation en urgence (dyspnée, dysphagie, troubles de l'élocution). D'autre part, certains médicaments d'usage courant en ophtalmologie doivent être utilisés avec précaution chez le patient ayant une myasthénie : la néomycine, la tobramycine, la polymyxine B, les quinolones, les tétracyclines, les bêtabloquants et le tropicamide.

Conclusion

Parmi les nombreuses consultations concernant un ptosis, la myasthénie est une cause rare. Cependant, dans la majorité des cas, le fait même de l'évoquer et d'en rechercher les signes cliniques permet d'en faire le diagnostic. Dès qu'une myasthénie est envisagée, il faut rechercher des signes de gravité tels que la dyspnée, la dysphagie et les troubles de l'élocution qui doivent conduire à une prise en charge en urgence. La stratégie thérapeutique repose sur un traitement spécifique qui sera le plus souvent décidé par un spécialiste de cette pathologie.

Bibliographie

1. Milea D, Laforet P, Eymard B. Atypical ocular myasthenia gravis. *Rev Neurol*, 2005 ; 161 : 543-548.
2. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*, 1994 ; 330 : 1797-1810.
3. Singman EL, Matta NS, Silbert DI. Use of the Cogan Lid Twitch to identify myasthenia gravis, *J Neuro Ophthalmol,* 2011 ; 31 : 239-240.
4. Golnik KC, Pena R, Lee AG *et al.* An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology*, 1999 ; 106 : 1282-1286.
5. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R *et al.* Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle and nerve,* 1992 ; 15 : 720-724.
6. Fabien N *et al.* Supplément au n° 384 de la Revue Francophone des Laboratoires, juillet-aout 2006 : 11-15.
7. Eymard B. Antibodies in myasthenia gravis. *Rev Neurol (Paris),* 2009 ; 165 : 137-143.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.