



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2016

Thèse N° 038/16

## **LA MYASTHENIE : Expérience du service de neurologie de l'hôpital militaire Moulay Ismaël de Meknès**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/02/2016

PAR

Mr. Benchekroun El Mahdi  
Né le 30 Juillet 1988 à Meknès

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

MOTS-CLES :

Myasthénie - Thymectomie - Bloc neuromusculaire

JURY

M. ROUIMI ABDELHADI..... Professeur de Neurologie	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI..... Professeur de Neurologie	} JUGES
M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM..... Professeur agrégé de Médecine interne	
M. SOURTI ZOUHAYR..... Professeur agrégé de Neurologie	

# TABLE

# DES MATIERES

---

INTRODUCTION .....	17
RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE .....	19
I. Physiologie de la jonction neuromusculaire : .....	16
1)La synapse neuromusculaire :.....	16
2)La transmission neuromusculaire : .....	17
3)Les acteurs de la jonction neuromusculaire : .....	18
a) L'acétylcholine (ACh) :.....	18
b) Récepteur de l'acétylcholine (RACH) :.....	18
II. Physiopathologie de la myasthénie.....	19
1)Une maladie auto-immune :.....	19
a) Auto-anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine : .....	19
b) Auto-anticorps anti-muscle spécifique kinase :.....	23
c) La myasthénie séronégative :.....	23
d) Le rôle du thymus : .....	25
2)Une maladie multifactorielle :.....	26
a) Facteurs génétiques : .....	26
b) Facteurs environnementaux : .....	26
PATIENTS ET METHODES.....	30
I. Critères d'inclusion :.....	28
II. Critères d'exclusion :.....	28
III. Recueil des données :.....	29
IV. Analyse statistique :.....	29
RESULTATS.....	33
I. Epidémiologie.....	31
1)Répartition des cas selon le sexe.....	31
2)Répartition des cas selon l'âge .....	32

a) Age de début des symptômes :.....	32
b) Age à l'admission :.....	35
c) Age au diagnostic :.....	36
d) Délai diagnostic : .....	37
3) Répartition des cas selon l'origine .....	37
4) Répartition selon la catégorie et la couverture sociale .....	38
5) Répartition des cas selon l'année d'admission .....	39
II. Les antécédents .....	40
1) Antécédents personnels .....	40
2) Antécédents familiaux.....	40
III. Symptomatologie clinique .....	41
1) Signes révélateurs .....	41
2) Examen clinique à l'admission.....	43
3) Score musculaire moteur à l'admission.....	44
4) Classification MGFA.....	44
IV. Les explorations paracliniques .....	45
1) Electromyographie .....	45
2) Imagerie thoracique .....	46
3) Bilan immunologique .....	47
4) Bilan métabolique .....	49
V. Le diagnostic .....	50
1) Les tests pharmacologiques .....	50
2) Formes cliniques au diagnostic.....	50
VI. Le traitement .....	52
1) Le traitement symptomatique.....	52
2) Le traitement de fond.....	52

a) La corticothérapie .....	53
b) Les immunosuppresseurs .....	53
3) La thymectomie .....	54
4) Le traitement des poussées .....	55
VII. Le suivi .....	56
1) Le score musculaire moteur .....	56
2) L'imagerie de contrôle.....	57
3) Le bilan immunologique de contrôle.....	57
4) Le changement du traitement de fond .....	57
5) La transformation de la forme clinique .....	57
6) La qualité de vie du patient .....	58
DISCUSSION .....	60
I. Epidémiologie .....	60
1) Fréquence .....	60
2) Répartition selon l'âge et le sexe .....	61
3) Facteurs génétiques .....	62
II. Les antécédents .....	64
III. Données cliniques .....	66
1) Signes inauguraux .....	66
a) Atteinte oculaire.....	67
b) Atteinte bulbaire ou faciale.....	68
c) Atteinte axiale et périphérique .....	68
d) Atteinte respiratoire .....	69
2) Les formes cliniques .....	70
a) Selon l'âge .....	70
b) Selon la présence d'anomalies thymiques .....	71

c) Selon les anticorps .....	72
d) Selon la présentation clinique.....	77
e) La myasthénie néonatale .....	77
IV. Les méthodes de diagnostic .....	79
1) Les tests pharmacologiques .....	79
a) Le test à l'édrophonium (Tensilon, Reversol).....	79
b) Le test à la néostigmine (Prostigmine, Mestinon).....	81
2) Les auto-anticorps .....	82
a) Dosage des auto-anticorps anti-RACH.....	82
b) Dosage des anticorps anti-Musk .....	83
3) Les explorations électro-physiologiques.....	86
4) L'imagerie thoracique.....	88
V. Traitement .....	89
1) Le traitement symptomatique .....	89
2) Le traitement des crises myasthéniques.....	91
a) Les échanges plasmatiques .....	91
b) Les immunoglobulines .....	92
3) Le traitement de fond.....	93
a) La corticothérapie .....	93
b) Les immunosuppresseurs .....	96
4) La thymectomie .....	104
5) Les thérapeutiques associées .....	107
a) L'hygiène de vie .....	107
b) La prise en charge paramédicale.....	107
c) Les contre-indications médicamenteuses .....	107
Anesthésiques.....	107

---

Antibiotiques .....	108
Divers .....	108
VI. Perspectives.....	109
CONCLUSION .....	107
RESUMES.....	109
Références.....	120
ANNEXES .....	124

## Liste des tableaux :

Tableau 1 : Résultats du bilan immunologique réalisés chez nos patients....	43
Tableau 2 : Résultats des examens paracliniques de nos patients.....	44
Tableau 3 : Evolution du score musculaire moteur.....	51
Tableau 4 : Les anticholinestérasiques.....	82
Tableau 5 : Effets indésirables et prévention de la corticothérapie.....	86
Tableau 6 : Options thérapeutiques pour la myasthénie.....	92



## Liste des graphiques :

- Graphique 1 : Répartition des cas en fonction du sexe
- Graphique 2 : Répartition de nos patients selon l'âge de début des symptômes
- Graphique 3 : Répartition de nos patients de sexe masculin selon l'âge de début des symptômes
- Graphique 4 : Répartition de nos patients de sexe féminin selon l'âge de début des symptômes
- Graphique 5 : Répartition des cas en fonction de l'âge du début des symptômes et du sexe
- Graphique 6 : Répartition de nos patients selon l'âge à l'admission
- Graphique 7 : Répartition de nos patients selon l'âge au diagnostic
- Graphique 8 : Délai diagnostic
- Graphique 9 : Répartition de nos patients selon l'origine
- Graphique 10 : Répartition de nos patients selon leurs catégories
- Graphique 11 : Répartition de nos patients selon l'année d'admission
- Graphique 12 : Répartition des cas selon le mode d'installation clinique
- Graphique 13 : Répartition des cas selon la première présentation clinique.
- Graphique 14 : Fréquence en pourcentage des signes fonctionnels révélateurs chez nos patients
- Graphique 15 : Répartition des malades selon les stades de la classification MGFA
- Graphique 16 : Résultats de la TDM thoracique
- Graphique 17 : Répartition de nos patients selon le dosage de l'AC anti-RACH
- Graphique 18 : Résultats du test à la prostigmine
- Graphique 19 : Répartition des formes cliniques selon l'âge

Graphique 20 : Répartition des formes cliniques à l'admission

Graphique 21 : Place du traitement de fond dans la myasthénie chez nos patients

Graphique 22 : Place de la thymectomie dans la myasthénie chez nos patients

Graphique 23 : Répartition des formes cliniques après 2 ans de suivi

Graphique 24 : Répartition des cas en fonction de l'âge du début des symptômes et du sexe

Graphique 25 : Comparaison avec les données de la littérature à propos de la répartition de la symptomatologie initiale en pourcentage

Graphique 26 : Comparaison avec les données de la littérature à propos de l'association thymome-myasthénie

Graphique 27 : Comparaison avec les données de la littérature à propos du nombre en pourcentage de séropositifs dans le groupe myasthénie oculaire et le groupe myasthénie généralisée

Graphique 28 : Comparaison des pourcentages des patients séronégatifs de la littérature avec les patients séronégatifs de notre étude

## Liste des images :

Figure 1 : Jonction neuromusculaire en situation normale et pathologique

Figure 2: Mécanisme d'action des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine

Figure 3 : Les différents acteurs de la jonction neuromusculaire impliqués dans la myasthénie auto-immune.

Figure 4 : Tracé d'un électromyogramme réalisé sur le couple nerf médian/court abducteur du pouce chez un patient myasthénique de 50 ans, objectivant un bloc neuromusculaire post-synaptique

Figure 5 : Coupes scanographiques transversales objectivant une masse médiastinale antéro-supérieure

Figure 6 : Thymus après exérèse chez 2 patients

Figure 7 : Tumeur thymique après exérèse

Figure 8 : Anticorps spécifiques de la myasthénie auto-immune

Figure 9 : Démarche thérapeutique

## Liste des abréviations :

AAN	= Anticorps anti-nucléaire
AC	= Anticorps
ACh	= Acétylcholine
AMM	= Autorisation de mise sur le marché
CHU	= Centre hospitalier universitaire
CNOPS	= Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale
CNSS	= Caisse nationale de sécurité sociale
DCI	= Dénomination commune internationale
DNA	= Acide désoxyribonucléique
EMG	= Electromyogramme
FI	= Facteur intrinsèque
HLA	= Human leukocyteantigen
HMMI	= Hôpital militaire Moulay Ismail
HTA	= Hypertension artérielle
IM	= Intramusculaire
IRM	= Imagerie par résonance magnétique
IV	= Intraveineux
MGFA	= Myasthenia Gravis Foundation of America
Musk	= muscle specific tyrosine kinase
PMPM	= potentiel minimal de plaque motrice
RACH	= Récepteur d'Acétylcholine
SR	= Sex-ratio
SEP	= Sclérose en Plaques

T3	= Triiodothyronine
T4	= Thyroxine
TDM	= Tomodensitométrie
TG	= Thyroglobuline
TPO	= Thyroperoxydase
TSH	= Thyréostimuline
VO	= Voie orale

# INTRODUCTION

La myasthénie est une maladie auto-immune de la jonction neuromusculaire. Elle est caractérisée par un déficit moteur et une fatigabilité musculaire, qui est variable dans le temps, s'aggravant à l'effort et cédant au repos.

Elle a été décrite pour la première fois en 1672 par Thomas Willis, puis évoquée à de nombreuses reprises dans la littérature médicale, jusqu'en 1973 où son caractère auto-immun a pu être démontré par Patrick et Lindstorm dans un essai expérimental chez le lapin [1].

C'est une maladie peu fréquente, avec une prévalence estimée entre 14 et 20 cas par 100 000 habitants [2], pouvant survenir à tout âge, mais avec tout de même une nette prédominance féminine.

Son caractère auto-immun est lié à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine, présents sur la membrane postsynaptique de la jonction neuromusculaire, dont l'effet résultant est un blocage de la transmission au niveau de la plaque motrice.

Sa présentation clinique quant à elle, est très hétérogène, variable en fonction des différents territoires musculaires atteints. L'atteinte des muscles respiratoires en fait toute sa gravité, mais la prise en charge précoce et multidisciplinaire, ainsi que la palette des traitements actuels en ont considérablement réduit sa mortalité.

Son évolution est souvent capricieuse, marquée fréquemment par des épisodes de poussées alternant avec des phases de rémission, et pouvant être parfois être précipitées par certains facteurs déclenchants.

Ce travail consiste en une étude rétrospective, descriptive et comparative du profil clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif de l'ensemble des cas de myasthénie, admis au service de Neurologie à l'hôpital Militaire Moulay Ismaïl de Meknès, durant les dix dernières années.

RAPPEL

PHYSIOPATHOLOGIQUE



## I. Physiologie de la jonction neuromusculaire :

La jonction neuromusculaire est un type particulier de contact entre la terminaison d'un motoneurone périphérique et une fibre musculaire squelettique.

Elle fait intervenir différents acteurs dont les interactions aboutissent à la contraction musculaire.

### 1) La synapse neuromusculaire [3]:

La synapse neuromusculaire est la zone de jonction entre une partie présynaptique, l'extrémité axonale, et une partie post-synaptique, la plaque motrice. Toutes deux sont séparées par une fente synaptique d'environ 20 à 40 nm d'épaisseur [3]. (Figure 1)

La zone présynaptique est constituée de la partie distale de l'axone d'un motoneurone, provenant de la corne antérieure de la moelle.

A son extrémité, l'axone subit un élargissement appelé bouton terminal. Au niveau de ce bouton existe des canaux calciques voltage-dépendant. De plus, il contient de petites vésicules claires renfermant le neurotransmetteur spécifique de la plaque motrice qui est l'acétylcholine.

La membrane post-synaptique se compose d'une fibre musculaire striée de la plaque motrice. La jonction se situe, plus particulièrement, au niveau d'un segment privilégié. Celui-ci se distingue par la présence de replis réguliers constituant des fentes synaptiques secondaires.

Au niveau de ces replis jonctionnels sont concentrés des récepteurs spécifiques de l'acétylcholine (ACh). Ces récepteurs nicotiques sont constitués de cinq sous-unité : 2 alphas, 1 beta, 1 delta et 1 epsilon, le tout formant un canal ionique central.

Les deux sous-unités alpha constituent les sites de liaisons principaux de l'acétylcholine [3].

## 2) La transmission neuromusculaire [3]:

Au repos, il existe une libération passive d'un petit nombre d'acétylcholine. Ceci entraîne une dépolarisation minime, d'environ 0,5 mV, appelée potentiel minimal de plaque motrice (PMPM). Son amplitude est bien en dessous du seuil critique nécessaire au déclenchement d'un potentiel d'action musculaire.

La transmission de l'influx du motoneurone vers la fibre musculaire est possible grâce à une transduction, à la fois chimique et électrique.

Lors d'une stimulation nerveuse, l'arrivée d'un influx dans la terminaison présynaptique entraîne l'ouverture des canaux calciques dépendant du voltage. L'influx d'ions calcium qui en résulte induit une libération rapide d'acétylcholine par exocytose présynaptique.

L'acétylcholine est diffusée dans la fente synaptique et va venir se fixer à son récepteur.

L'association d'une molécule d'acétylcholine sur chacune des deux sous-unités alpha du récepteur provoque un changement de configuration de la protéine et l'ouverture transitoire de canaux ioniques.

Il s'en suit alors une entrée massive d'ions sodium provoquant un potentiel de plaque motrice.

Lorsque ce potentiel atteint une certaine amplitude, appelé seuil de déclenchement, il active les canaux sodiques voltage-dépendant présents au fond des replis post-synaptiques.

Ceux-ci permettent la conversion du potentiel de plaque motrice en potentiel d'action et donc la contraction musculaire.

La quantité d'acétylcholine libérée lors de chaque influx nerveux est beaucoup plus importante que la quantité nécessaire pour déclencher un potentiel d'action. Cet excès constitue la « marge de sécurité ».

### 3) Les acteurs de la jonction neuromusculaire :

#### a) L'acétylcholine (ACh) :

Le processus de transmission prend fin lors de la dissociation de la liaison acétylcholine-récepteur. L'acétylcholine diffuse dans la fente synaptique, où elle est dégradée et hydrolysée par l'enzyme choline estérase en choline + acétate. Ces molécules sont recaptées dans la membrane présynaptique afin d'être synthétisées de nouveau. L'acétate s'associe à un coenzyme A et forme l'acétylcoenzyme A.

La synthèse de l'acétylcholine se fait à partir de l'acétylcoenzyme A associée à la choline ; et est possible grâce à l'action de la choline acétylase.

Ainsi, un dysfonctionnement au sein du cycle entraîne un dysfonctionnement de transmission neuromusculaire [3]. (Figure 1)

#### b) Récepteur de l'acétylcholine (RACH) :

Les récepteurs de l'acétylcholine ne sont pas des éléments fixés. Ils sont constamment dégradés puis renouvelés. Cette dégradation se produit par endocytose et hydrolyse dans le réseau lysosomal. Leur renouvellement se fait de manière rapide, ce qui permet de garder une concentration globale constante.

Plusieurs agents moléculaires assurent un rôle primordial lors de la structuration du récepteur de l'acétylcholine. L'arginine, le récepteur tyrosine kinase aussi appelé muscle-specific kinase (MuSK) et la rapsyne participent à la synthèse, l'agrégation et la maturation des récepteurs cholinergiques [3].

Leur action est non négligeable, ce qui explique l'importance de les étudier dans les pathologies touchant la membrane post-synaptique.

## II. Physiopathologie de la myasthénie

### 1) Une maladie auto-immune :

La myasthénie est une maladie engendrée par un dysfonctionnement du système immunitaire. Physiologiquement, les anticorps ont un rôle protecteur au sein de l'organisme.

Pour des raisons encore peu connues, les anticorps peuvent s'attaquer à ce même organisme. C'est pour cela, que l'on parle d'auto-anticorps.

L'origine de cette maladie serait liée aux lymphocytes T, qui contrôlent les lymphocytes B, qui eux fabriquent les anticorps [4].

#### a) Auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine :

La myasthénie est une maladie neurologique auto-immune, due à un défaut de transmission de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle. Cette atteinte de la jonction neuromusculaire se localise, plus particulièrement, au niveau de l'élément post-synaptique. Ce défaut de transmission se limite aux muscles dont la commande est volontaire [4].

La plupart du temps, ce dysfonctionnement provient de la présence anormale d'auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (auto-anticorps anti-RACH). Ces anticorps se retrouvent dans le sang du patient, mais surtout au niveau de la membrane post-synaptique, où ils empêchent l'action de l'acétylcholine. Ces différents mécanismes bloquant l'action du neurotransmetteur sont à l'origine de la pathogénie.

La présence de ces anticorps est retrouvée chez 85% des patients souffrant de myasthénie généralisée et seulement chez 50% des sujets atteints de myasthénie oculaire pure [5].

Comme décrit précédemment, le récepteur de l'acétylcholine est constitué de 5 sous-unités. C'est ainsi qu'on retrouve l'existence de plusieurs auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine selon la sous-unité du récepteur à laquelle ils sont spécifiques. Pour cette raison, les auto-anticorps sont qualifiés d'anticorps polyclonaux.

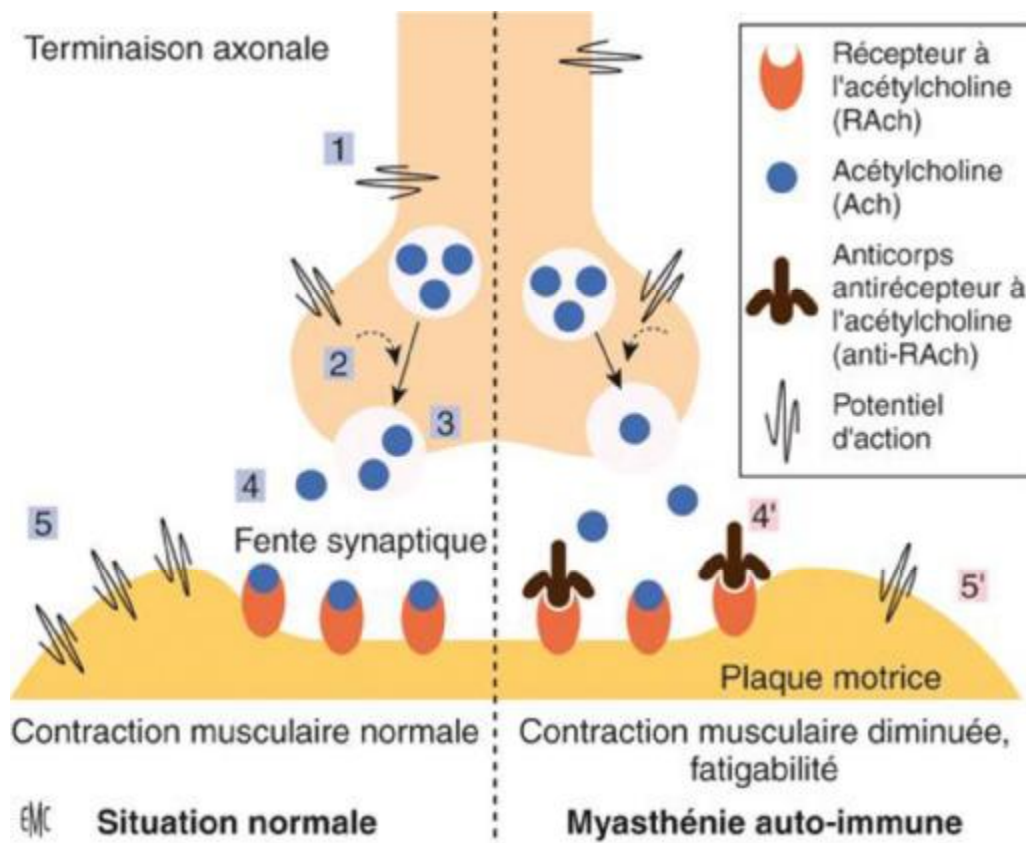


Figure 1 : Jonction neuromusculaire en situation normale et pathologique [4]

1. Arrivée d'un potentiel d'action au niveau de la terminaison axonale
2. Rassemblement des vésicules synaptiques remplies d'acétylcholine
3. Fusionnent des vésicules synaptiques à la membrane et exocytose du neuromédiateur
4. Fixation de l'acétylcholine sur son récepteur
5. Naissance d'un potentiel de plaque motrice

Ø Les anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine sont pathogènes et procèdent selon 3 mécanismes distincts qui entraînent la diminution du taux de récepteurs fonctionnels. De cette façon, la conduction nerveuse vers la fibre musculaire est remarquablement amoindrie. (Figure 1)

§ Tout d'abord, il se produit un blocage fonctionnel des récepteurs de l'acétylcholine. En effet, les anticorps anti-RACH s'associent au site de fixation de l'acétylcholine, au niveau de la membrane post-synaptique, on parle d'effet curare.

§ Il survient également une modulation antigénique. Pour cela, un auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine réalise un pontage en se fixant sur deux récepteurs cholinergiques voisins. A partir de cette organisation, les molécules se polymérisent et il se produit une endocytose. Les récepteurs, ainsi qu'une portion de la membrane post-synaptique, se retrouvent internalisés dans l'élément post-synaptique.

§ On observe aussi, une destruction partielle de la membrane post synaptique, due au couplage d'une substance lytique à l'auto-anticorps anti-RACH. Il s'agit d'un complexe d'attaque membranaire. Cela entraîne un remaniement de la membrane post synaptique avec diminution des replis et élargissement de la fente synaptique. De ce fait, l'acétylcholine est davantage exposée à l'action de l'acétylcholine estérase.

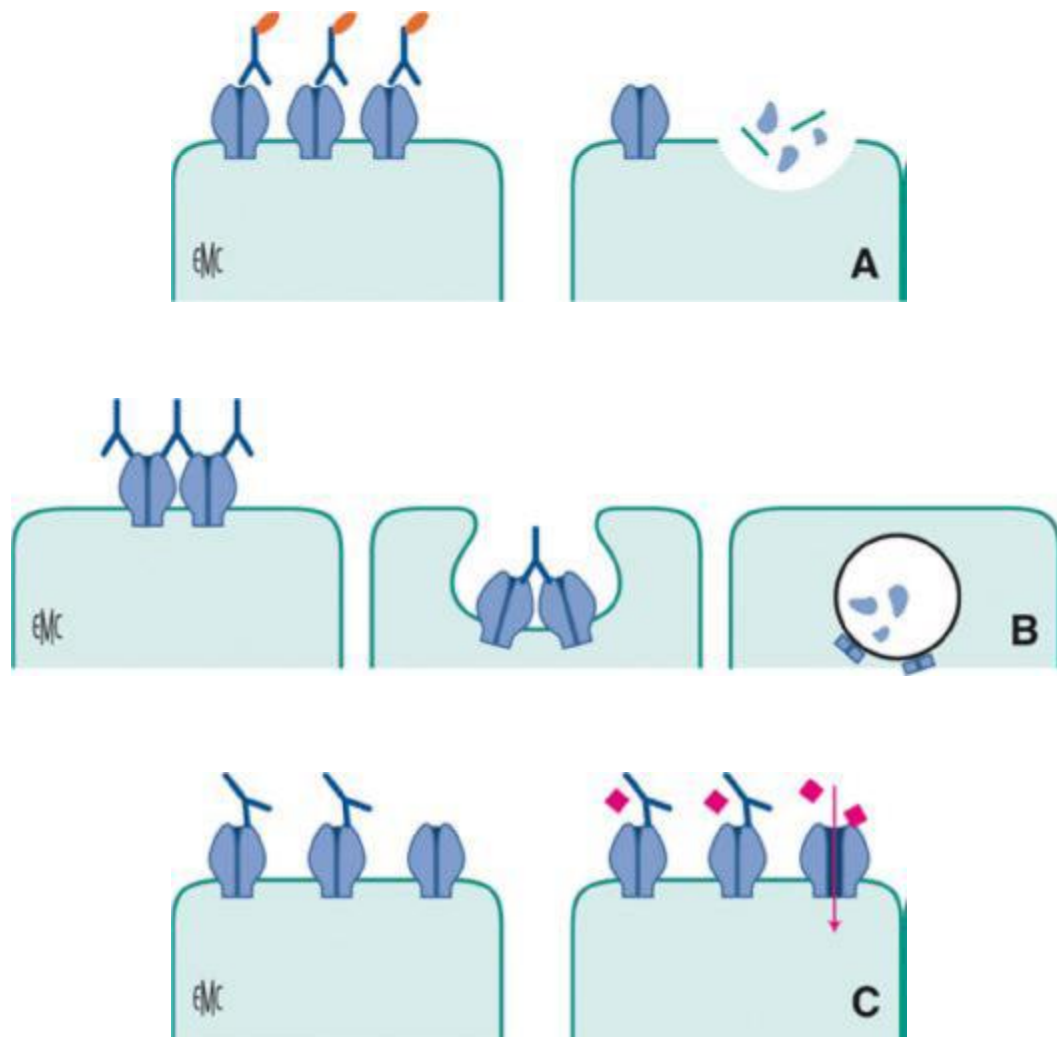


Figure 2: Mécanisme d'action des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine [100]

- A. Destruction de la membrane post-synaptique sous l'action du complément
- B. Dégradation des récepteurs membranaires par endocytose
- C. Action bloquante des anticorps

b) Auto-anticorps anti-muscle spécifique kinase :

L'identification, en 2001, du récepteur de la tyrosine kinase spécifique du muscle strié en tant qu'antigène, a été mise en évidence dans certains cas de myasthénies. Auparavant, ces myasthénies étaient qualifiées de myasthénies séronégatives [6].

Les auto-anticorps anti-Musk n'ont pas été décelés dans les myasthénies anti-récepteur de l'acétylcholine, ni dans d'autres pathologies neurologiques.

Cependant, les auto-anticorps anti-tyrosine kinase ont été retrouvés chez 40 à 70% des sujets myasthéniques séronégatifs pour les auto-anticorps anti-RACH

Le récepteur de la tyrosine kinase spécifique du muscle strié, possède un rôle important dans le développement et la stabilité de la jonction neuromusculaire, il induirait une agrégation du récepteur de l'acétylcholine sous l'action de l'arginine libérée par la terminaison nerveuse.

Mais, dans ce type de myasthénies, les auto-anticorps anti-Musk se fixent sur les antigènes Musk exprimés par les cellules et ils empêchent l'agrégation du récepteur de l'acétylcholine [6].

c) La myasthénie séronégative :

Précédemment, toutes les myasthénies séronégatives pour l'auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine étaient qualifiées de séronégatives.

Toutefois, depuis la découverte des auto-anticorps anti-Musk, on utilise le terme de myasthénie séronégative pour caractériser les formes sans auto-anticorps anti-RACH, ni auto-anticorps anti-Musk [7].

On suppose que ces myasthénies doublement séronégatives reposent aussi sur un mécanisme auto-immun, tout d'abord car l'injection de ces sérums aux animaux entraîne le transfert de la maladie ; mais aussi, parce que les plasmaphères améliorent l'état général des patients [7].



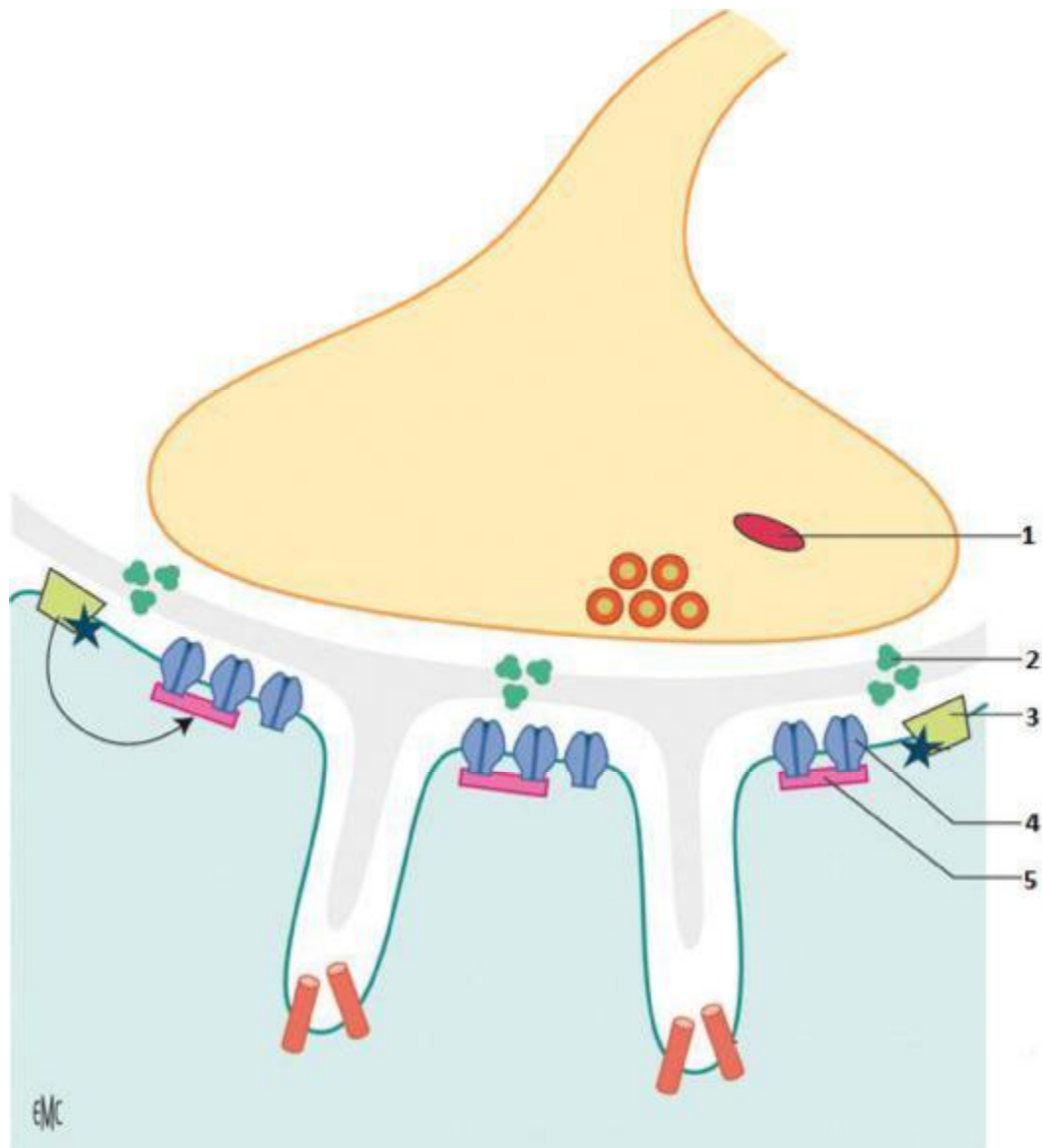


Figure 3 : Les différents acteurs de la jonction neuromusculaire impliqués dans la myasthénie auto-immune [100]

1. Choline acétyle-transférase
2. Acétylcholine
3. Kinase spécifique du muscle
4. Récepteur de l'acétylcholine
5. Rapsyne

#### d) Le rôle du Thymus :

Le thymus est un organe lymphoïde, situé à la partie inférieure du cou, derrière le sternum, en avant de la trachée et en haut du thorax. Cette glande endocrine atteint son poids et son activité maximale à l'adolescence, puis il régresse progressivement tout au long de la vie [8].

C'est principalement dans le thymus que les lymphocytes apprennent à tolérer les éléments de l'organisme comme des constituants du soi, c'est-à-dire à ne pas les considérer comme des antigènes. Dans le thymus, les lymphocytes T apprennent aussi à rejeter le non-soi. Une fois les lymphocytes T devenus matures, ils quittent le thymus et atteignent les voies sanguines [8].

En effet, un mécanisme auto-antigène est à l'origine de la création d'antigènes par les cellules myoïdes de l'organisme. La présence de ces antigènes RACH entraîne une réaction auto-immune dans le thymus qui va alors fabriquer des auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine. Ces auto-anticorps vont alors perturber l'action de l'acétylcholine au niveau post-synaptique [8].

Les récurrentes anomalies thymiques, morphologiques et fonctionnelles, ainsi que le bénéfice de la thymectomie sur l'évolution des symptômes, confirment le rôle prédominant du thymus dans la myasthénie.

Ø Ces anomalies fonctionnelles pouvant être retenues en faveur du rôle important thymus dans la myasthénie sont décrites ci-dessous :

§ Une pathologie thymique touchant environ 80% des patients myasthéniques.

La plupart d'entre eux présentent une hyperplasie thymique et les autres sont atteints de thymomes. Il a été remarqué que les hyperplasies sont concomitantes à de forts taux d'auto-anticorps anti-RACH, les cancers du thymus à des taux intermédiaires et les thymus involutifs à des taux bas [9].

§ Un changement histologique, notamment dans les hyperplasies thymiques, avec une augmentation du nombre de lymphocytes B [10].

## 2) Une maladie multifactorielle :

### a) Facteurs génétiques :

La myasthénie n'est pas une maladie héréditaire mais il existe toutefois un terrain génétique de prédisposition [3].

Le patrimoine génétique, propre à chaque individu, interviendrait d'une manière complexe dans la genèse de la maladie.

En effet, il semble exister une prédisposition génétique à développer la maladie, la myasthénie se révélerait alors sous l'action de facteurs environnementaux encore difficiles à préciser à ce jour.

La susceptibilité génétique est suggérée par l'association de la myasthénie à certains génotypes HLA [3].

### b) Facteurs environnementaux :

En plus de la susceptibilité génétique, la myasthénie est très dépendante des facteurs environnementaux [3].

Celle-ci peut survenir sans aucun élément déclencheurs, mais peut aussi être provoquée par un phénomène infectieux, une intervention chirurgicale, un traumatisme, un surmenage musculaire, une grossesse ou encore certains médicaments [11].

De plus, selon une toute récente étude clinique FIGHT-MG, 7 paires de jumeaux montrent une discordance clinique, ce qui pointe du doigt le rôle de l'environnement dans la myasthénie [12].

# PATIENTS

# ET METHODES

Nous avons analysé rétrospectivement tous les dossiers classés « Myasthénie» dans les registres d'hospitalisation du service de neurologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, colligés depuis le 1<sup>er</sup> Mars 2005 jusqu'au 1<sup>er</sup> Mars 2015. Soit une période d'étude de 10 ans.

Seuls ont été retenus les dossiers répondant à nos critères d'inclusion.

## I. Critères d'inclusion :

1. Patients admis au service entre 01/03/2005 et 01/03/2015
2. Patients présentant une symptomatologie neurologique évocatrice d'une myasthénie (fluctuante et aggravée par l'effort)
3. Au moins deux des critères suivants :
  - Un test à la prostigmine positif
  - Un décrétement à l'EMG  $\geq 10\%$
  - Un taux élevé des anticorps anti-RACH
  - Un aspect de thymome ou d'hyperplasie thymique sur l'imagerie thoracique.

## II. Critères d'exclusion :

1. Patients hospitalisés en dehors de la période d'étude.
2. Dossier clinique incomplet.
3. Patient non revu régulièrement en consultation après sa sortie.

### III. Recueil de données :

Pour l'analyse des dossiers, nous avons établi une fiche d'exploitation. (Annexe 1).

Les sources des différentes données recueillies sur les fiches d'exploitation, étaient les observations cliniques, les lettres des médecins généralistes ou spécialistes, les résultats des explorations paracliniques et le suivi noté par les médecins du service sur le dossier médical lors des consultations à titre externe.

### IV. Analyse Statistique :

Les tableaux et les graphiques ont été réalisés par Excel 2010.

Les variables qualitatives ont été décrites en effectif et en pourcentage.

Les variables quantitatives de distribution symétrique ont été décrites en moyenne et les variables de distribution asymétrique en médiane.

Il est nécessaire de noter que les résultats obtenus exprimés en pourcentage ont été rapporté au nombre total des cas.

Sur 20 dossiers classés « Myasthénie », seul 18 répondaient à nos critères d'inclusion. 2 dossiers ont été éliminés pour les raisons suivantes :

- Dossier clinique incomplet (Pas de dosage d'AC anti-RAC<sub>h</sub>, Test de prostigmine non fait)
- Patient dont le bilan clinique et paraclinique a permis de redresser le diagnostic vers une sclérose en plaques (SEP)

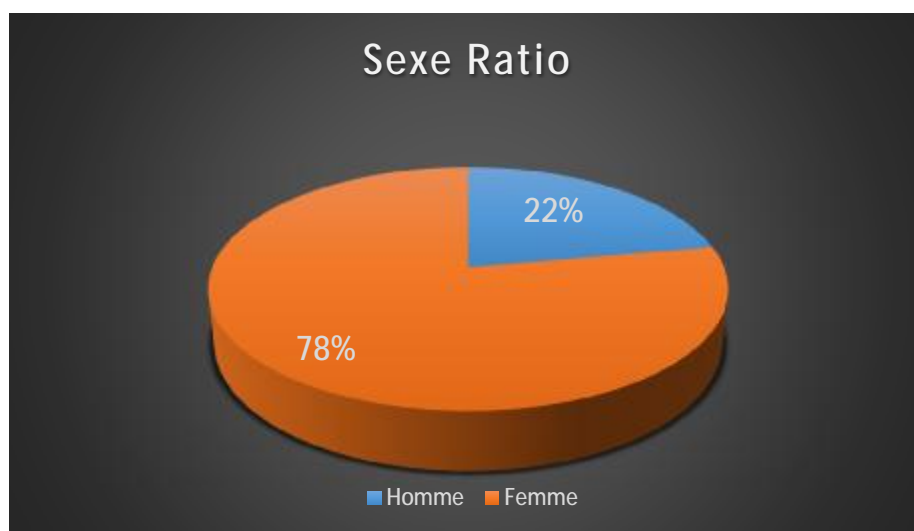
# RESULTATS

## I. Epidémiologie

### 1) Répartition des cas selon le sexe

L'analyse des résultats a montré une nette prédominance féminine avec 14 femmes soit 77,8%, et 4 hommes soit 22,2%.

Le sex-ratio femme/homme était de 3.5.



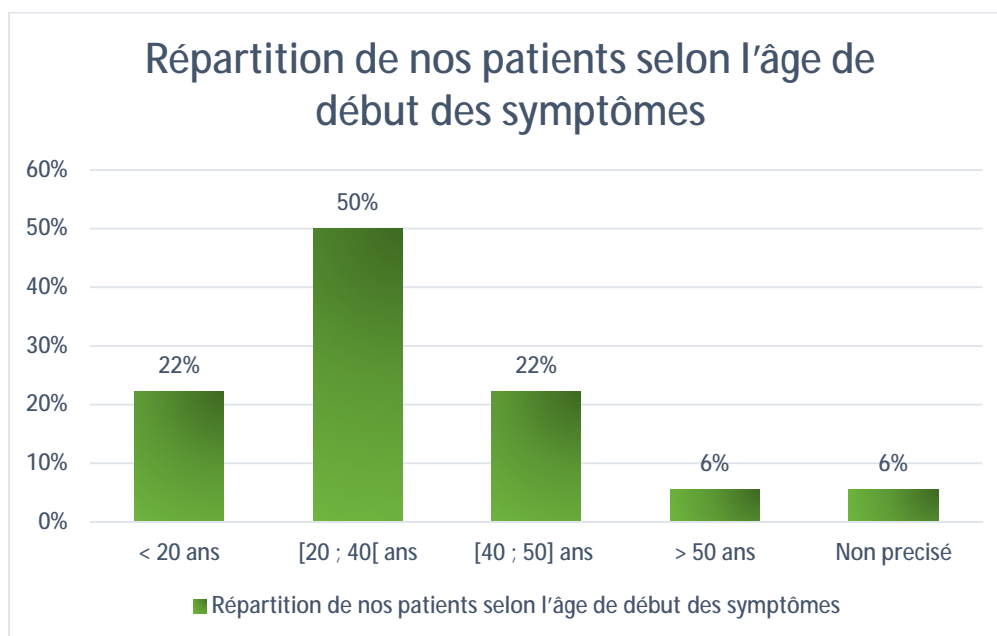
Graphique 1 : Répartition des cas en fonction du sexe.



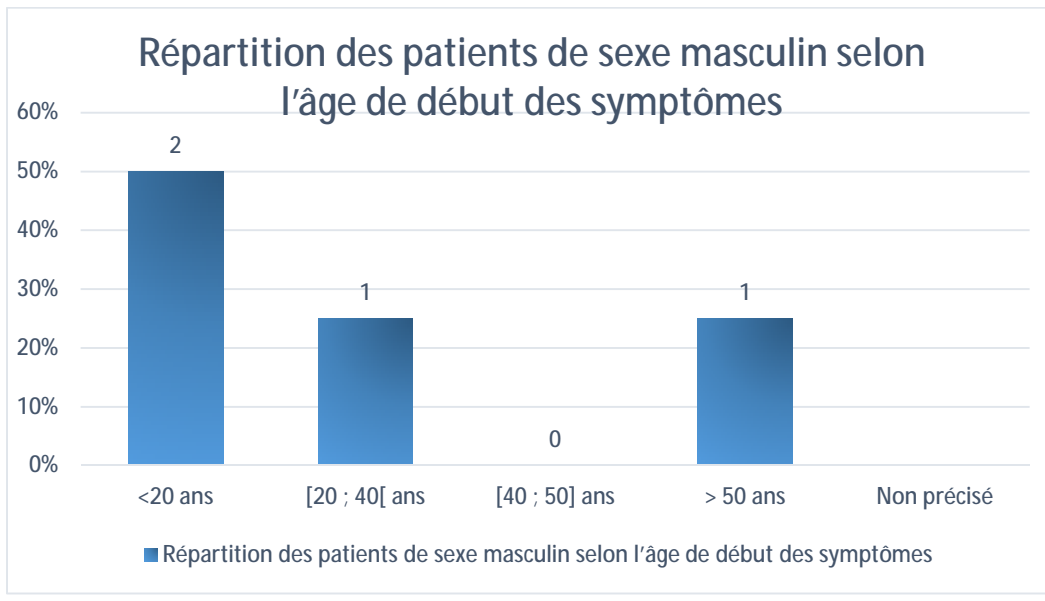
## 2) Répartition des cas selon l'âge

### a) Age de début des symptômes :

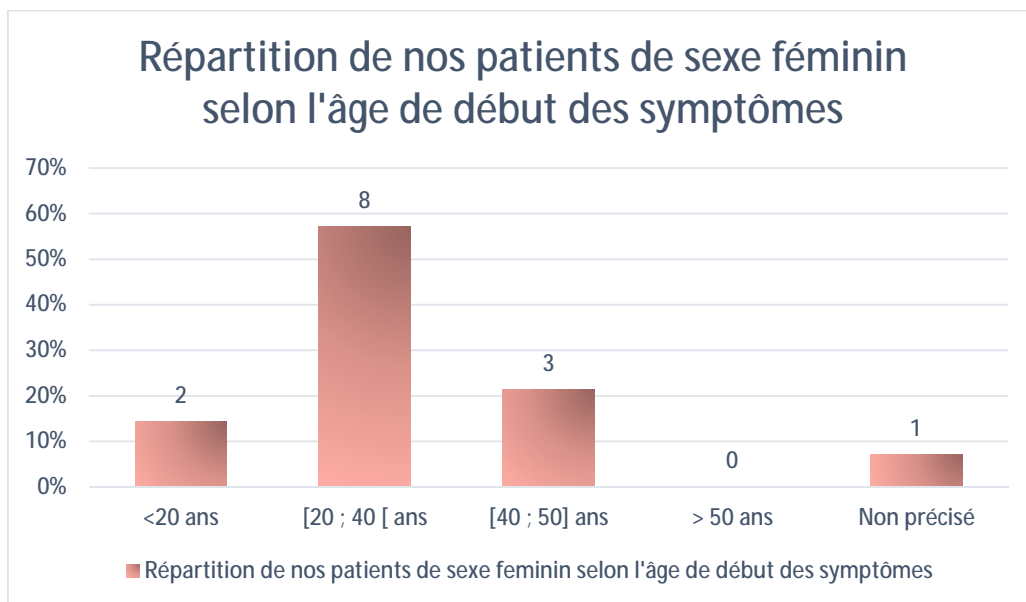
L'âge moyen à l'apparition du premier signe révélateur était de 33 ans avec un âge minimal de 1 an et un âge maximal de 53 ans. Les patients ayant un âge entre 20 et 40 ans représentaient 50% de l'ensemble des patients, suivis de la tranche d'âge 40-50 ans (22 % des cas), en égalité avec le groupe des patients ayant déclaré la myasthénie avant l'âge de 20 ans (22 % des cas).



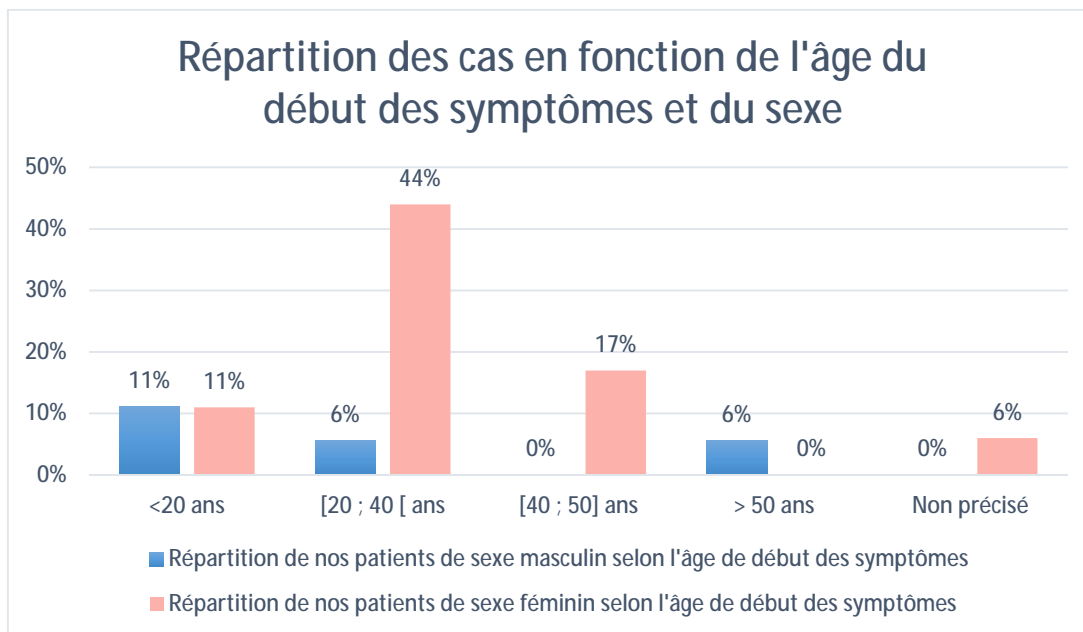
Graphique 2 : Répartition de nos patients selon l'âge de début des symptômes.



Graphique 3 : Répartition de nos patients de sexe masculin selon l'âge de début des symptômes.



Graphique 4 : Répartition de nos patients de sexe féminin selon l'âge de début des symptômes.



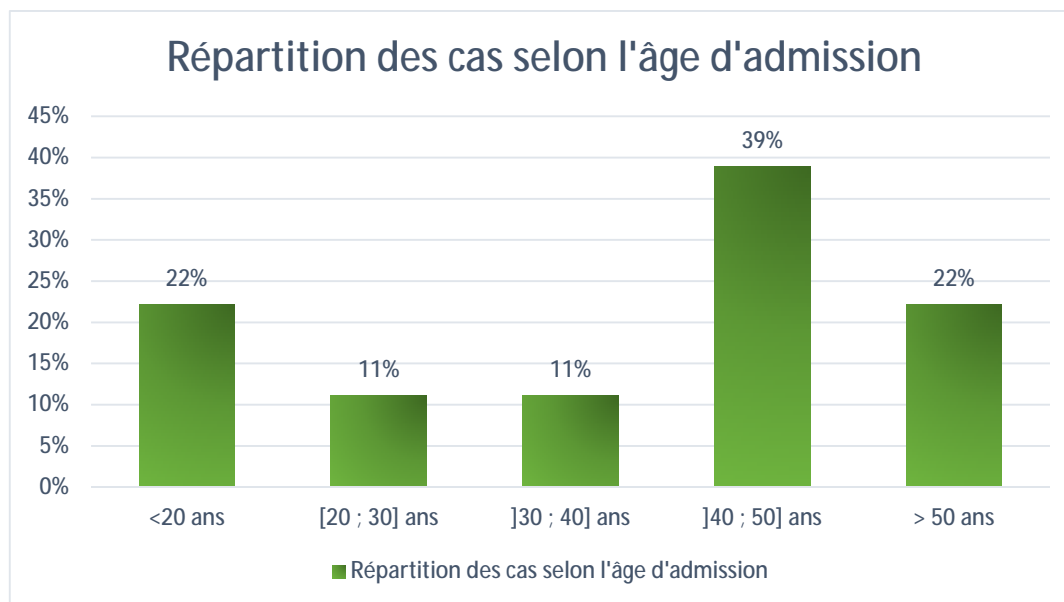
**Graphique 5 : Répartition des cas en fonction de l'âge du début des symptômes et du sexe**

∅ Ainsi en répartissant les patients en groupes selon l'âge au diagnostic et le sexe. Nous retrouvons un pic de fréquence chez la femme entre 20 et 40 ans.

b) Age à l'admission :

L'âge moyen des patients au moment de la première admission est de 36,7 ans avec des limites d'âge de 68 ans pour le plus âgé et de 4 ans pour le sujet le plus jeune.

La tranche d'âge la plus représentée au sein de la série est celle des 40 à 50 ans avec 39%, suivie de la tranche d'âge des plus de 50 ans qui se retrouve en égalité avec celle des moins de 20 ans, avec respectivement 22% chacune.

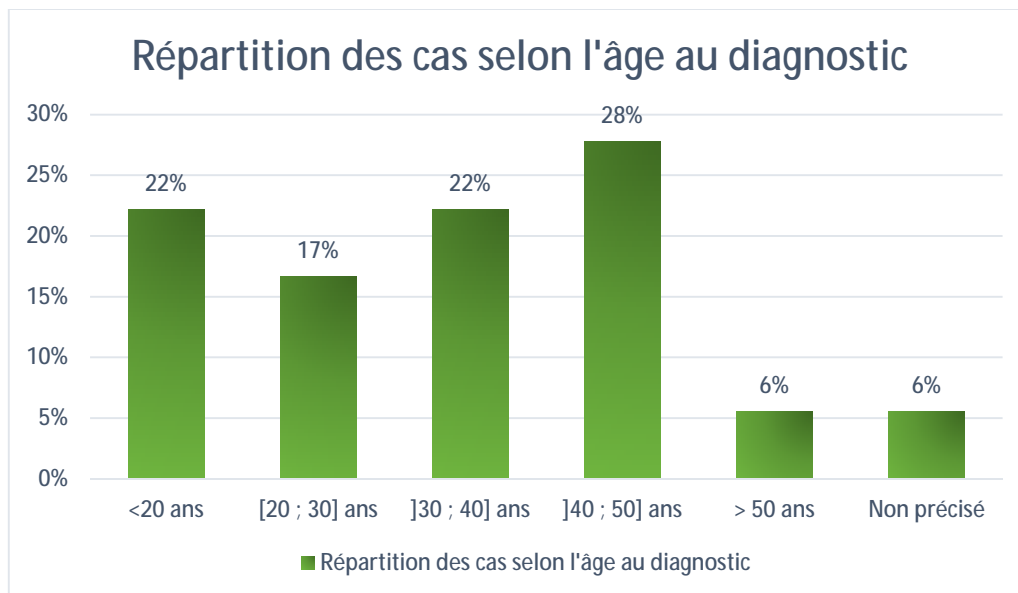


Graphique 6 : Répartition de nos patients selon l'âge à l'admission

c) Age au diagnostic :

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 36,4 ans avec des limites de 1 an pour le plus jeune et 53 ans pour le plus âgé.

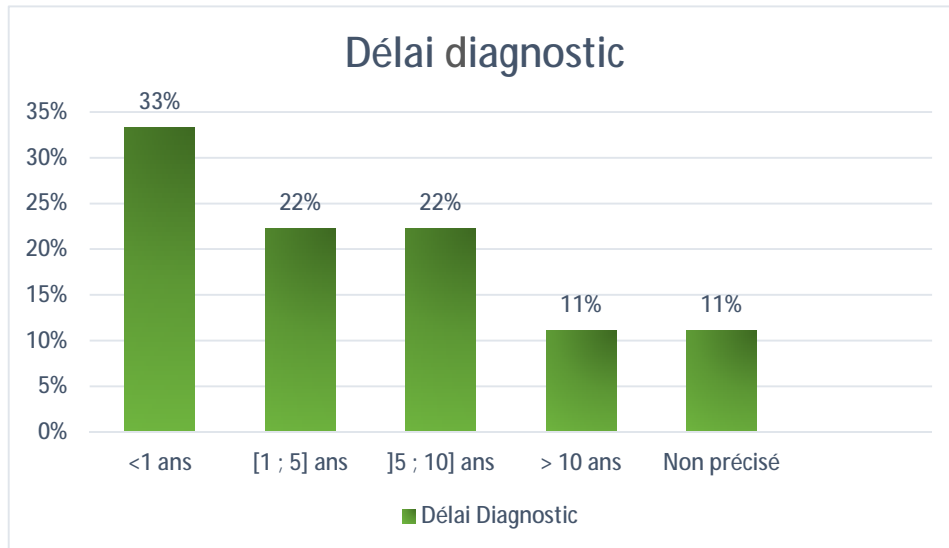
La répartition des patients par tranches d'âge de 10 ans a montré que 66% de l'ensemble des patients ont des âges situés entre 20 ans et 50 ans au moment du diagnostic. 22% des patients sont âgés de moins de 20 ans et 6% sont au-dessus de 50 ans.



Graphique 7 : Répartition de nos patients selon l'âge au diagnostic.

d) Délai diagnostic :

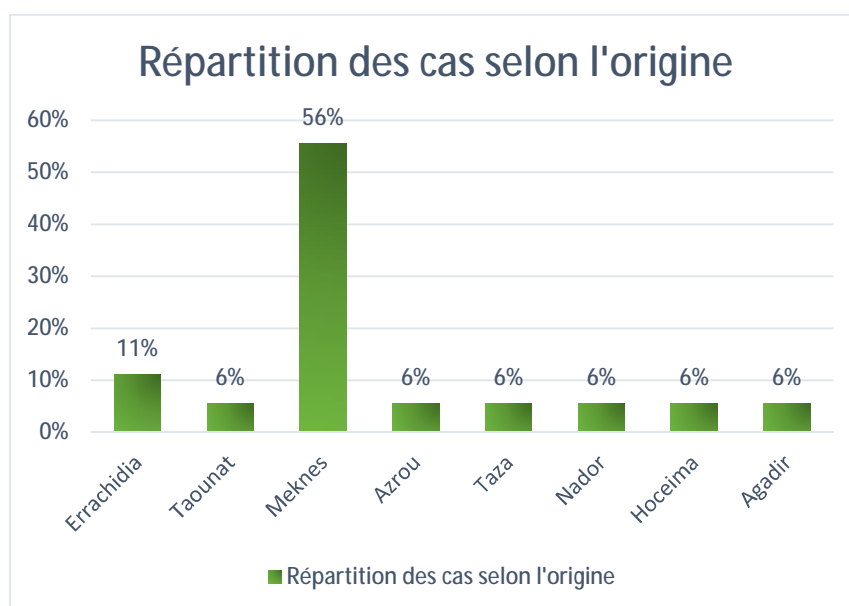
La médiane du délai diagnostic entre le premier signe révélateur et le diagnostic de la maladie (date du premier EMG) est de 2 ans environ.



Graphique 8 : Délai diagnostic

3) Répartition des cas selon l'origine

Nous avons pu identifier le lieu de résidence des 18 patients de notre série, plus de la moitié des habitants sont originaires de Meknès.



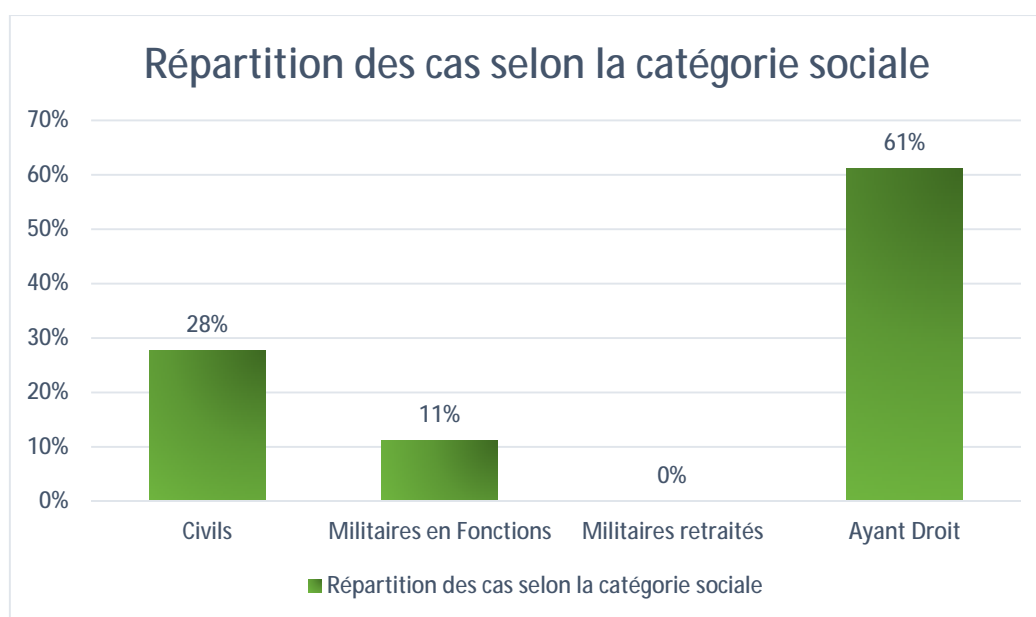
Graphique 9 : Répartition de nos patients selon l'origine.

#### 4) Répartition selon la catégorie et la couverture sociale

Plus de la moitié des patients de notre série avaient le statut d'ayants droit (épouse ou enfant de militaire), soit 61% des cas.

Alors que les civils sous autorisation constituaient 28% de nos patients (5/18). Les militaires en fonction quant à eux ne représentaient que 11% de l'ensemble des patients (2/18).

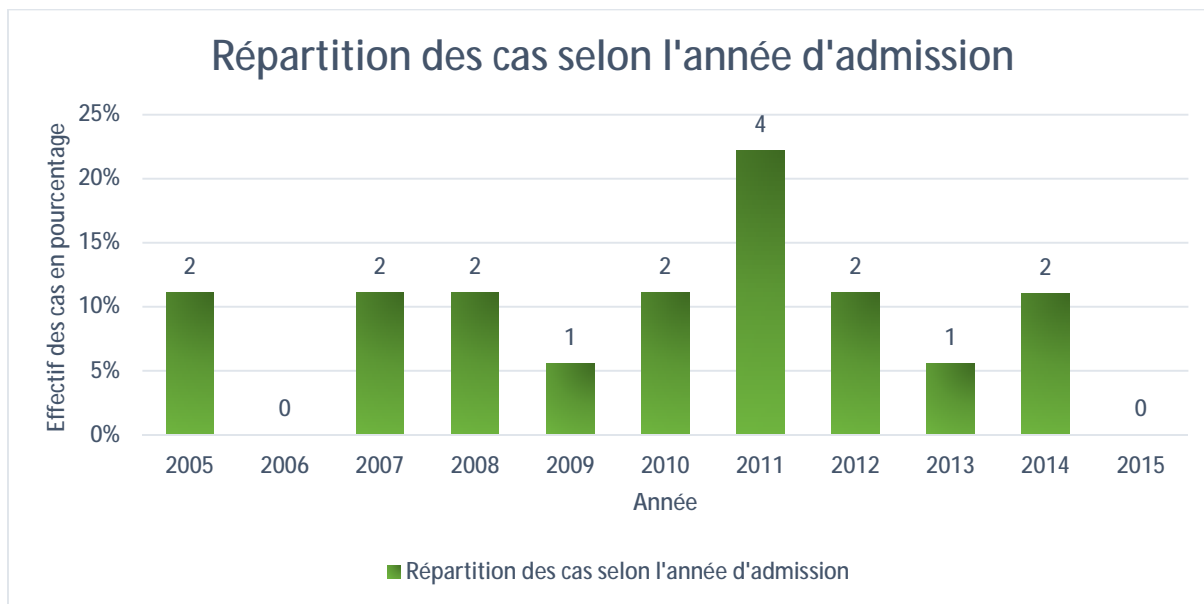
C'est ainsi que parmi les civils sous autorisation, 2 sujets étaient adhérents à la CNOPS (40%), 1 autre était affilié à la CNSS (20%), et les 2 derniers n'avaient aucune couverture sociale (20%).



Graphique 10 : Répartition de nos patients selon leurs catégories.

## 5) Répartition des cas selon l'année d'admission

Le nombre maximal de cas de myasthénie a été noté en 2011 avec 4 cas, soit 22%. La moyenne annuelle des nouveaux cas de myasthénie est de 1,8 cas/an.



Graphique 11 : Répartition de nos patients selon l'année d'admission



## II. Les antécédents

### 1) Antécédents personnels

Des antécédents personnels pathologiques ont pu être précisés chez 6 patients.

Il s'agit de :

§ Antécédents cardiovasculaires (2cas d' HTA, 1 cas de valvulopathie).

§ Antécédents néoplasiques (1 cas d'adénocarcinome du col)

§ Antécédents médicaux de maladies auto-immunes associées (2 cas de maladie de Basedow)

§ Antécédents chirurgicaux (1 cas de perforation gastroduodénale, 1 cas de Cholécystectomie, 1 cas de thyroïdectomie partielle).

D'autre part, une notion de consanguinité de 1<sup>er</sup> degré a été révélée chez le plus jeune patient de la série (4 ans).

Une consanguinité de 2<sup>e</sup> degré a également été établie chez 2 autres patients de la série. Portant ainsi à 17% le nombre de patients ayant une notion de consanguinité.

### 2) Antécédents familiaux

Dans les antécédents familiaux, on retrouve chez 2 patients une notion de diabète de type I chez la fratrie.

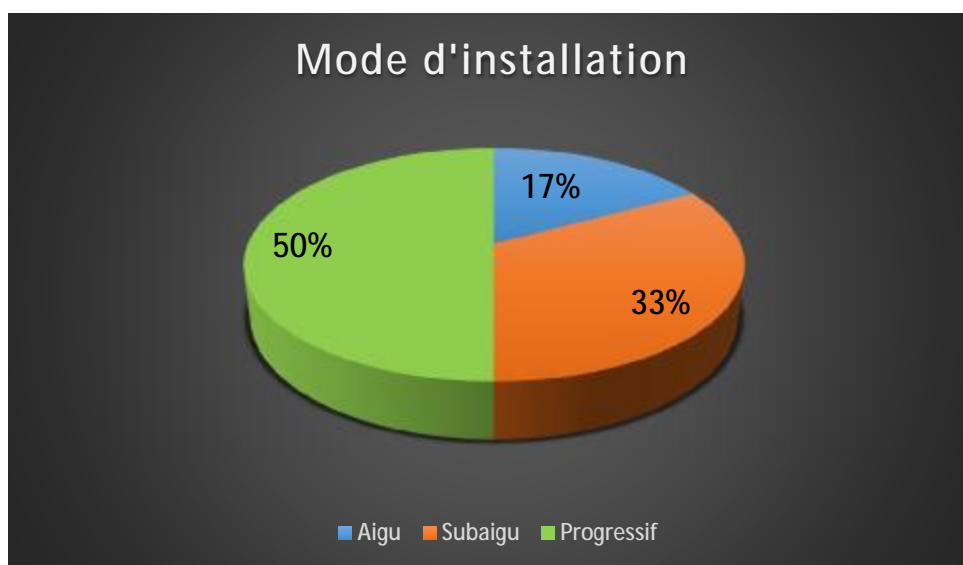
1 Notion d'hyperthyroïdie chez la mère d'une patiente.

Aucune notion de cas de myasthénie familiale n'a été rapportée dans notre série.

### III. Symptomatologie Clinique

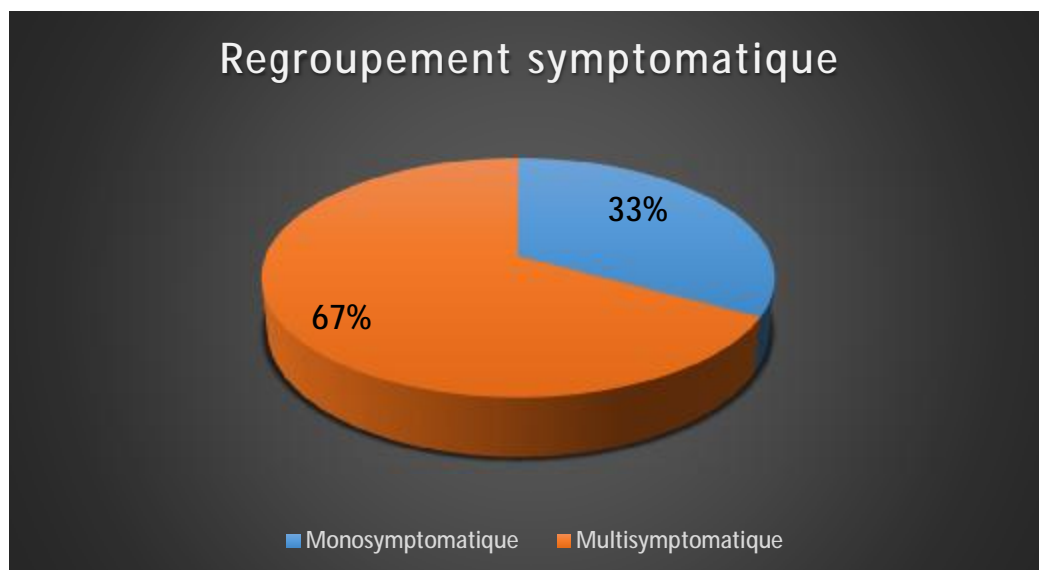
#### 1) Signes révélateurs

Dans notre série, le mode d'installation de la maladie était aigu dans 17 % des cas (quelques jours), subaigu dans 33 % des cas (quelques semaines), et progressif dans 50 % des cas (quelques mois).



Graphique 12 : Répartition des cas selon le mode d'installation clinique.

La présentation clinique lors du premier examen clinique était multisymptomatique chez la majorité de nos patients avec un pourcentage de 67% (soit 12 patients), alors qu'elle était monosymptomatique chez 33% des cas (soit 6 patients).

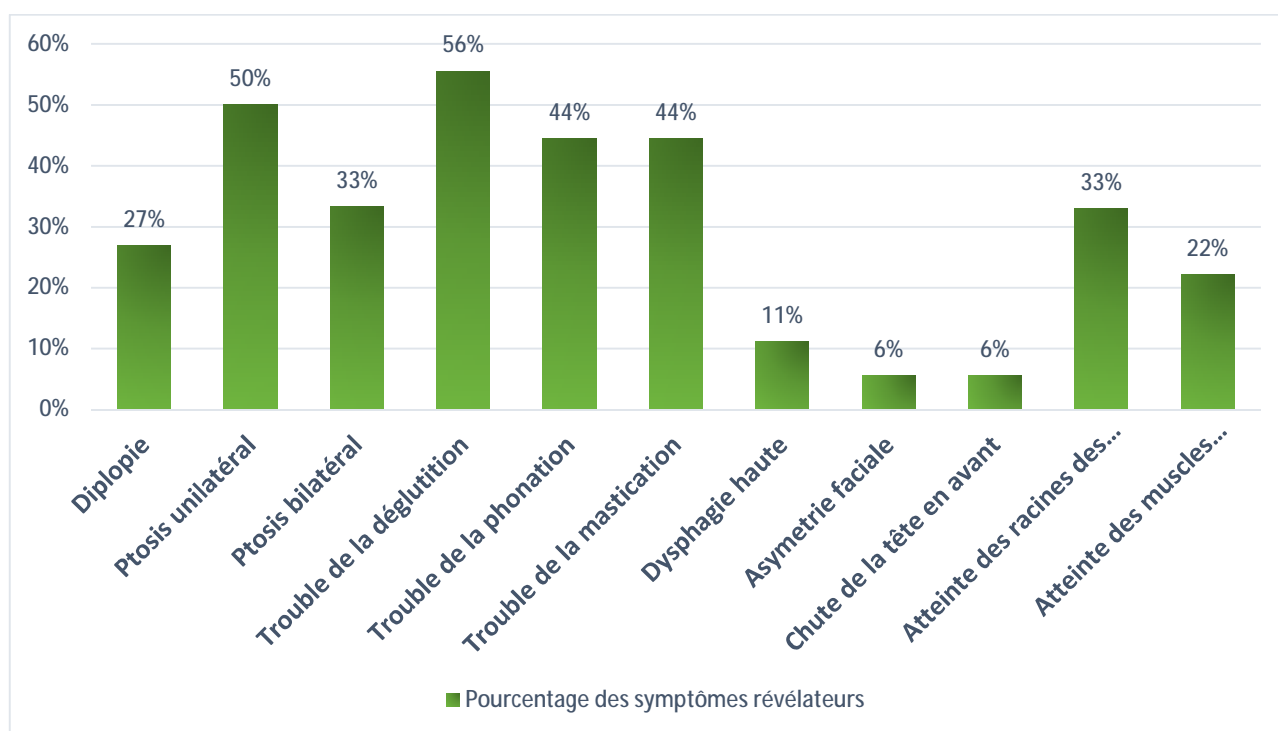


Graphique 13 : Répartition des cas selon la première présentation clinique.

Les principaux signes fonctionnels révélateurs rapportés par nos patients sont :

- Une atteinte oculaire dans 94% des cas faite de ptosis unilatéral ou bilatéral, avec ou sans diplopie (soit 17 patients). 67% des patients (soit 12 patients) ont rapporté que ces signes oculaires étaient inauguraux.
- Une atteinte pharyngo-laryngée chez 67% des patients faite de troubles de la phonation, de la mastication, de la déglutition et de dysphagie haute (soit 12 cas). Elle était inaugurale chez 1 patient.
- Une atteinte des racines des membres chez 33% patients (soit 6 cas) faite de fatigabilité musculaire généralisée, ou atteignant seulement les deux membres supérieurs ou inférieurs. Elle était inaugurale dans 27% des cas (soit 5 patients)
- Une atteinte des muscles respiratoires dans 22% des cas (soit 4 patients) faite de dyspnée, de bradypnée et d'orthopnée.
  - Une asymétrie faciale chez un seul patient (soit 6 %).
  - Une chute de la tête en avant chez un seul patient (soit 6%)

Plus précisément on retrouve :



Graphique 14: Fréquence en pourcentage des signes fonctionnels révélateurs chez nos patients.

## 2) Examen clinique à l'admission

Lors du premier examen clinique en milieu hospitalier,

- 50% des patients, soit 9 patients sur 18, présentaient un déficit moteur constitué d'une atteinte de la ceinture scapulaire dans 89% des cas (soit 8 cas), d'une atteinte de la ceinture pelvienne dans 44% des cas (soit 4 cas), et d'une difficulté à décoller la tête du lit dans 11% des cas recensés (soit 1 cas).
- 44% des patients avaient une voix nasonnée à l'examen d'admission.
- L'examen clinique a objectivé dans 67% des cas une inoclusion palpébrale (soit 12 cas),
- 22% des cas présentaient une diminution de l'ampliation thoracique (soit 4 cas)
- Aucun signe d'amyotrophie de la langue ou des membres n'a été décelé lors de l'examen de nos patients à l'admission.

### 3) Score musculaire moteur à l'admission

Tous les patients de notre série avaient un score musculaire moteur (Annexe 2) strictement inférieur à 100, compris entre 92 et 38 avec une moyenne de 68.

### 4) Classification MGFA

Pour mieux évaluer cliniquement nos patients, nous avons choisi la classification clinique de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), parce qu'elle est la plus utilisée actuellement [13]. (Annexe 3)

La sévérité de la myasthénie chez nos patients était comme suit :

§ 4 patients (soit 22 %) : Stade I

§ 7 patients (soit 38 %) : Stade II A

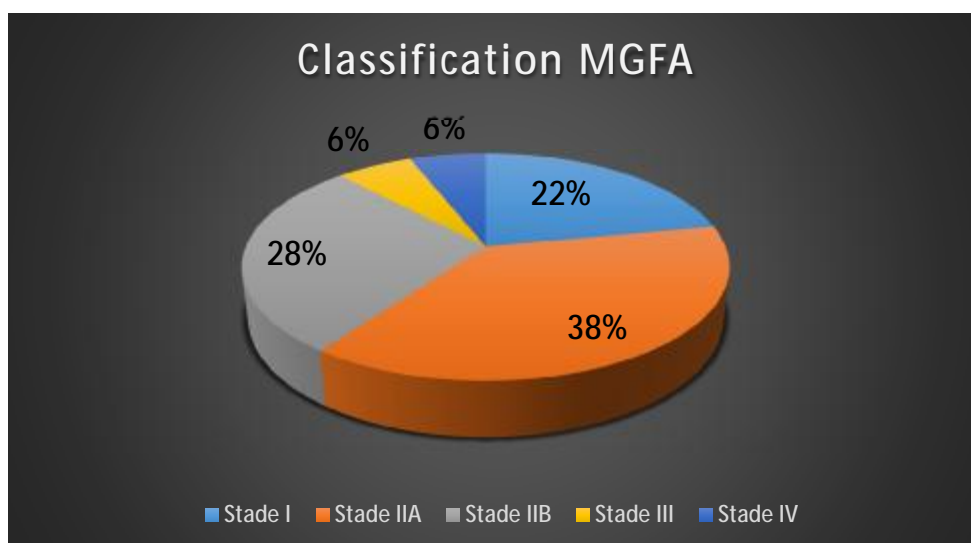
§ 5 patients (soit 28 %) : Stade II B

§ 1 patient (soit 6 %) : Stade III A

§ 1 patient (soit 6 %) : Stade IV A

∅ Ainsi environ deux tiers de nos patients étaient à un stade II à l'admission.

∅



Graphique 15 : Répartition des malades selon les stades de la classification MGFA

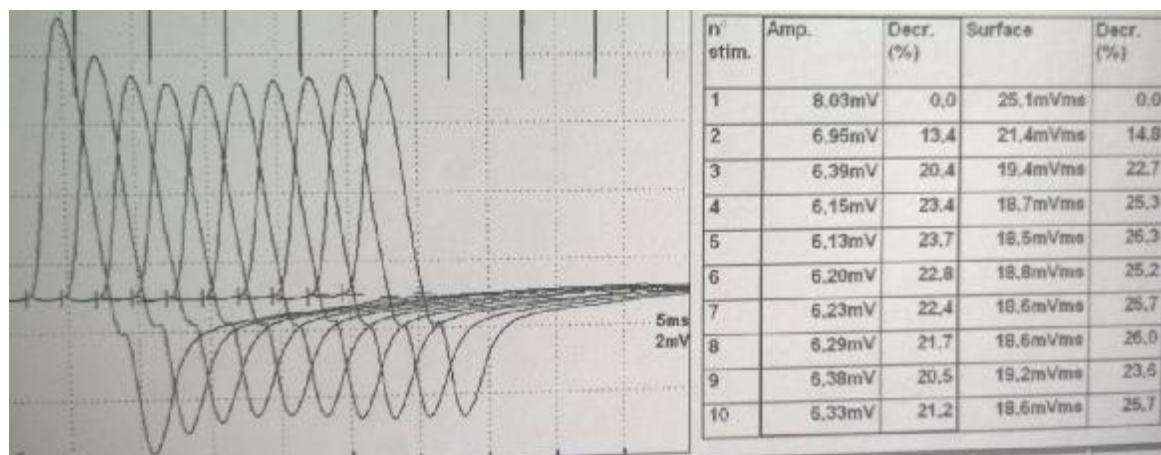
## IV. Les explorations paracliniques

### 1) Electromyographie

La recherche du bloc neuromusculaire a été réalisée sur le couple nerf médian/court abducteur du pouce ou nerf facial/orbiculaire de la paupière. Si cette recherche est négative au repos, une seconde série de stimulation répétitive sera réalisée après effort. Seuls ont été pris en considération les décrets  $\geq 10\%$ , entre le 1° et le 5° potentiel d'action moteur.

Dans notre étude, l'EMG a objectivé un bloc neuromusculaire post-synaptique dans 50% des cas au moment de la prise en charge initiale des patients de notre série. Avec des décrets d'amplitude supérieure à 15% pour la valeur la plus basse, et d'une valeur supérieure à 69% pour la valeur la plus haute.

L'EMG était négatif chez l'autre moitié des patients.



*Service de Neurologie Hôpital Militaire Moulay Ismaël Meknès*

Figure 4 : Tracé d'un électromyogramme réalisé sur le couple nerf médian/court abducteur du pouce chez un patient myasthénique de 50 ans, objectivant un bloc neuromusculaire post-synaptique (décrement à 26%).

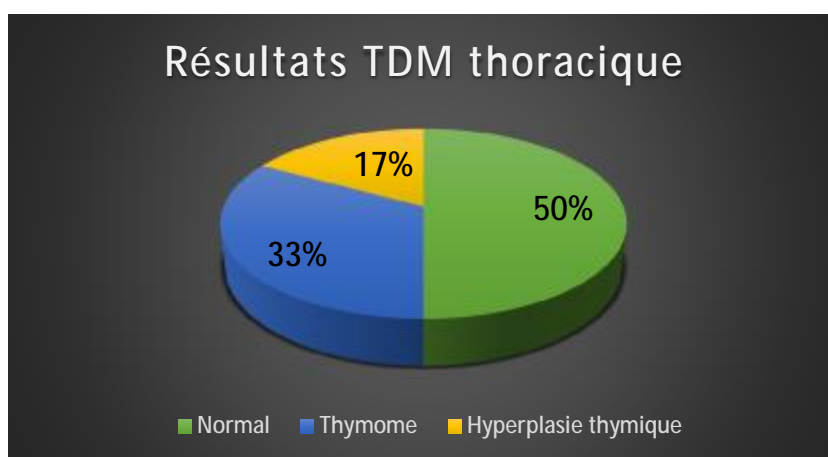
## 2) L'imagerie thoracique

La radiographie et la tomodensitométrie thoracique ont été réalisées chez tous nos patients.

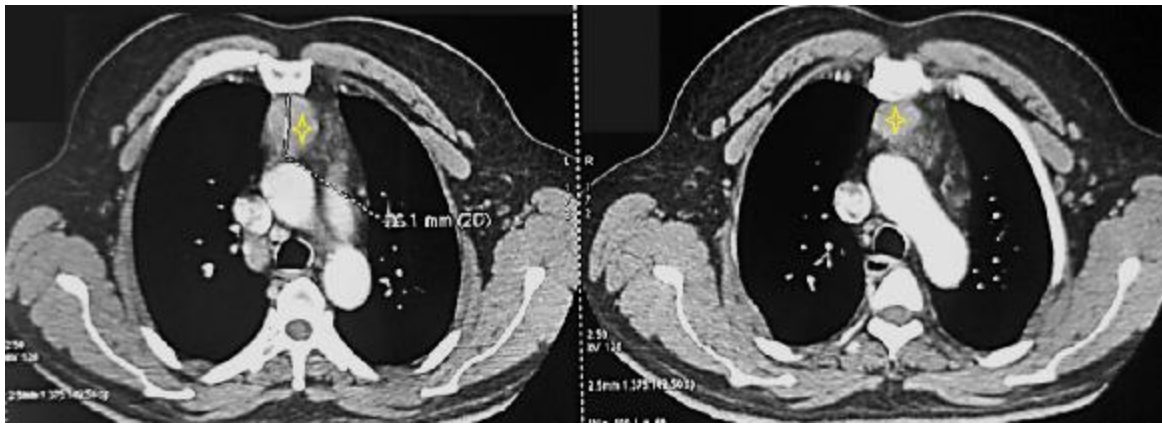
Les radiographies pulmonaires de face et profil étaient normales chez 15 patients. Elles avaient objectivé une opacité médiastinale dans 17% des cas (soit 3 patients)

La TDM thoracique était normale dans 50% des cas (soit 9 patients). Elle a ainsi mis en évidence :

- Un thymome dans 6 cas (soit 33% des cas).
- Une hyperplasie thymique dans 3 cas (soit 17% des cas).



Graphique 16 : Résultats de la TDM thoracique



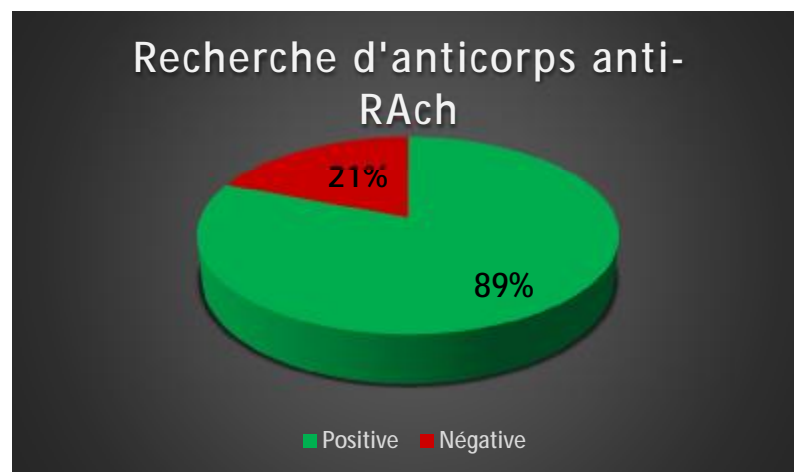
*Service de Radiologie Hôpital Militaire Moulay Ismaël Meknès*

Figure 5 : Coupes TDM axiales objectivant une masse médiastinale antéro-supérieure (étoile jaune), d'un thymus hypertrophié mesurant 3.61 cm de diamètre, chez un patient myasthénique de 54 ans.

### 3) Le bilan immunologique

Le dosage des AC anti-RACH a été réalisé chez tous les patients. Il était positif dans 89% des cas (soit 14 patients) et négatif chez 21% des cas restants (soit 4 patients).

Les 4 patients séronégatifs au premier dosage des AC anti-RACH, ont effectué un dosage des AC anticorps anti-Musk, dans les 4 cas il s'est révélé négatif aussi (soit 100% des cas).



Graphique 17 : Répartition de nos patients selon le dosage de l'AC anti-RACH



Dans le cadre de la recherche de manifestations auto-immunes associées, une recherche de différents anticorps a été réalisée.

Les résultats obtenus ont été résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Résultats du bilan immunologique réalisés chez nos patients.

Examen réalisé	Nombre de patients	Résultats positifs
Anticorps anti-TG*	5	0
Anticorps anti-TPO*	7	2
Anticorps anti-FI*	2	0
Anticorps anti-DNA*	2	0
AAN*	3	1

*TG = Thyroglobuline ; TPO = Thyroperoxydase ; FI = Facteur intrinsèque ; DNA = Acide désoxyribonucléique ; AAN = Anticorps anti-nucléaire*

#### 4) Le bilan métabolique

La majorité de nos patients (72% des cas) ont bénéficié d'un bilan biologique complémentaire, comprenant un dosage des hormones thyroïdiennes (TSH, T3, T4), et pour certains (11% des cas, soit 2 patients) un dosage de la vitamine B12.

Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus.

Tableau 2 : Résultats des examens paracliniques réalisés chez nos patients

Examen réalisé	Nombre de patients	Valeurs normales	Valeurs augmentées	Valeurs basses
TSH*	13	11	0	2
T3*	11	9	2	0
T4*	11	9	2	0
Vitamine B12	2	1	0	1

*TSH = Thyréostimuline ; T3 = Triiodothyronine ; T4 = Thyroxine*

Ce bilan a permis de retenir le diagnostic d'une hyperthyroïdie auto-immune chez deux patients ; ayant à la fois un taux bas de la TSH et des taux élevés de la T3 et la T4, et cela en association à des anticorps anti TPO positifs.

Chez un troisième patient, ce bilan biologique a permis de diagnostiquer un syndrome neuro-anémique pauci-symptomatique avec une anémie macrocytaire à l'hémogramme et un taux bas de vitamine B12.

## V. Le diagnostic

### 1) Les tests pharmacologiques

Leur but est de confirmer le diagnostic clinique, en entraînant en quelques minutes une régression transitoire plus ou moins complète des symptômes.

Dans notre série, seul le test à la prostigmine a été réalisé chez 16 patients (soit 89% des cas), et s'est avéré positif dans 100% des cas.

Dans les deux où le test était négatif, le diagnostic a été porté grâce aux autres critères d'inclusion (dosage des AC anti-RACH, EMG..).

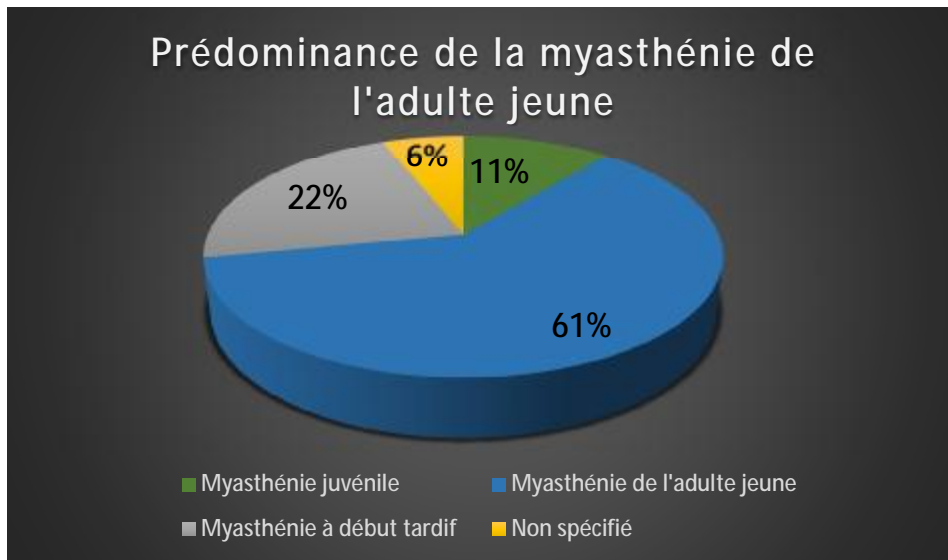


Graphique 18 : Résultats du test à la prostigmine.

### 2) Formes cliniques au diagnostic

Nous avons recensé 2 cas de forme juvénile débutant avant l'âge de 15 ans (soit 11%). 61% des cas étaient des myasthénies de l'adulte jeune (inférieur à 40 ans), et 22% des cas étaient des myasthénies à début tardif.

Dans 1 cas de notre série (soit 6%), l'âge au diagnostic de la myasthénie n'était pas précisé.

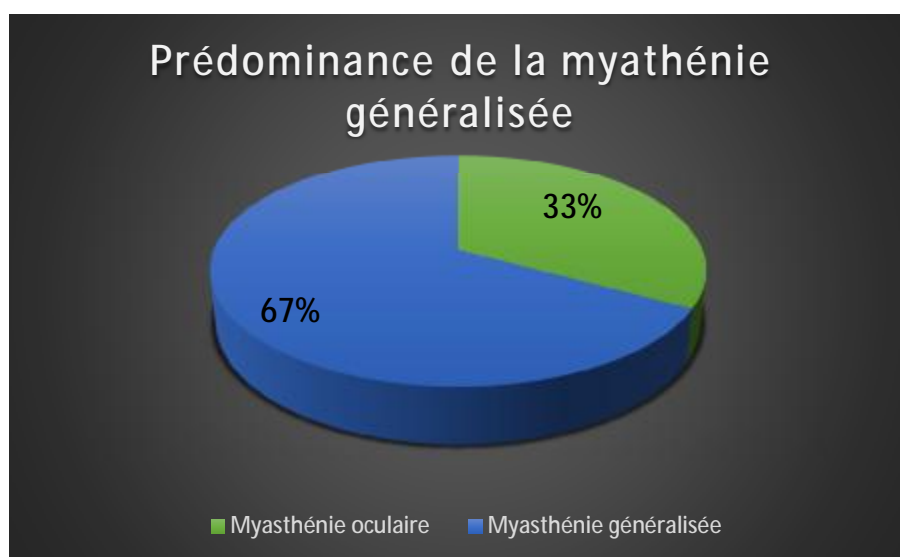


Graphique 19 : Répartition des formes cliniques selon l'âge.

21% des patients (soit 4 cas) étaient séronégatifs avec un dosage de l'AC anti-RACH négatif bien qu'ils aient des signes caractéristiques de la myasthénie.

33% des patients (soit 6 cas) présentaient une myasthénie oculaire à l'admission, 83% de ces patients (soit 5 cas) présentaient une forme monosymptomatique faite d'un ptosis unilatéral.

67% (soit 12 cas) avaient une myasthénie généralisée à l'admission.



Graphique 20 : Répartition des formes cliniques à l'admission

## VI. Le traitement

### 1) Le traitement symptomatique

Les médicaments anticholinestérasiques représentent le traitement de base de toute myasthénie.

Dans notre série, 100% des patients ont été mis sous traitement anticholinestérasique. 72% (soit 13 cas) ont été mis sous pyridostigmine (Mestinon<sup>®</sup>) par voie orale, et 39% des patients sous chlorure d'ambénonium (Mytélase<sup>®</sup>) par voie orale également (soit 7 cas).

89% des patients étaient sous une thérapie à base d'un seul anticholinestérasique et les 11% restants, étaient sous une association de 2 anticholinestérasiques (pyridostigmine + chlorure d'ambénonium).

La dose quotidienne de pyridostigmine (Mestinon<sup>®</sup>) en début de traitement variait selon l'individu, allant de 60mg/j à 360mg/j et était répartie entre 3 et 6 prises par jour.

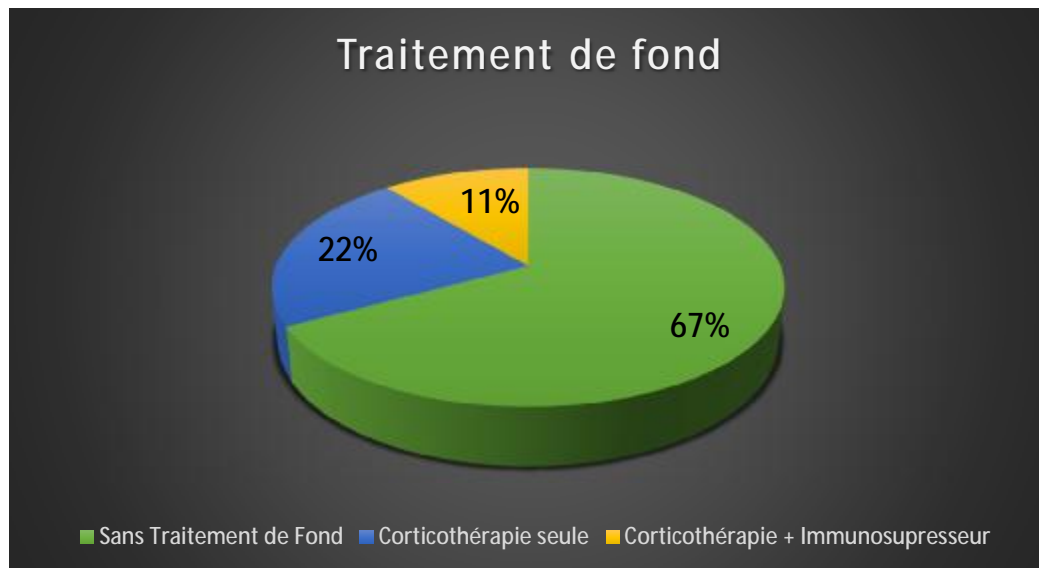
La dose quotidienne de chlorure d'ambénonium (Mytélase<sup>®</sup>) en début de traitement allait de 10mg/j (en prise unique nocturne dans le cas d'association avec la Pyridostigmine) jusqu' à 50mg/j, répartie entre une et 5 prises par jour.

L'âge moyen au début du traitement était de 36.5 ans, avec des extrêmes allant de 4 ans à 68 ans.

### 2) Le traitement de fond

En tout sur 18 patients, seul 33% des patients (soit 6 cas) avaient un traitement de fond, constitué soit d'une corticothérapie seule, soit d'une association corticothérapie + immunosuppresseur.

22% des patients étaient sous corticothérapie seule (soit 4 cas), et 11% sous association corticothérapie + Immunosuppresseur (soit 2 cas).



Graphique 21 : Place du traitement de fond dans la myasthénie chez nos patients.

a) La corticothérapie

La corticothérapie est utilisée lorsque les anticholinestérasiques seuls sont insuffisants pour stabiliser l'état du patient.

Dans notre étude, 33% des patients ont été mis sous corticothérapie (soit 6 patients), 27% l'ont été au cours de leur suivi, alors que 6% l'ont été dès la première consultation.

Les doses quotidiennes variaient de 5mg/j pour la plus basse à 60mg/j pour la plus haute avec une dose moyenne de 22.5 mg/j.

b) Les immunosuppresseurs

Dans notre étude, seul 11% des patients (soit 2 patients) étaient mis sous azathioprine (Imurel®), et cela en association avec une corticothérapie.

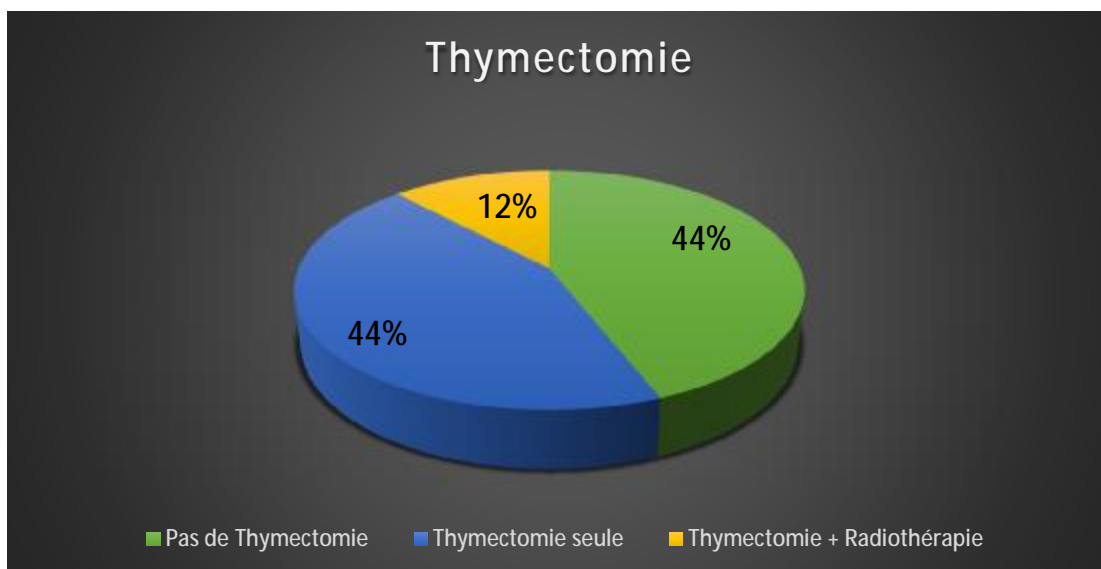
### 3) La thymectomie

Dans notre série, 56% des patients ont subi une thymectomie (soit 10 cas). 80 % des patients thymectomisés (soit 8 cas) présentaient des anomalies radiologiques (thymome, hyperplasie thymique). 20% des patients thymectomisés (soit 2 patients), n'avaient aucune anomalie à l'imagerie thoracique.

La voie trans-sternale était privilégiée dans 60% des cas, alors que la voie trans-cervicale a été utilisée dans les 40% des cas restant.

Le délai moyen entre le début de la maladie et la date de la thymectomie est de 3.1 ans.

20% des patients thymectomisés (soit 2 patients), ont nécessité radiothérapie complémentaire (thymome malin).



Graphique 22 : Place de la thymectomie dans la myasthénie chez nos patients.



*Photos prises à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès*

Figure 6 : Thymus après résection chez deux patients myasthéniques : thymectomie par voie trans-sternale



*Photo prise à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès*

Figure 7 : Tumeur thymique après exérèse chez un patient myasthénique opéré pour thymome.



#### 4) Le traitement des poussées

Dans notre étude, 3 cas (soit 17% des patients) ont nécessité le recours aux immunoglobulines suite à des crises myasthéniques sévères.

La dose injectée était généralement de 0,4g/kg/j durant 3 ou 5 jours selon la gravité des symptômes.

### VII. Le suivi

#### 1) Le score musculaire moteur

Dans notre série, le score musculaire moteur moyen au début du traitement était de 68, versus 78 à 3 mois, 89 à 2 ans et 90 à 4 ans de suivi. L'indice de progression du score musculaire moteur était en moyenne de 5.8 point par an.

Cinq patients présentaient un score musculaire moteur de 100 après deux ans de suivi.

Tableau 3 : Evolution du score musculaire moteur.

Score musculaire	Dès l'admission	A 3 mois de suivi	A 2 ans de suivi	A 4 ans de suivi
Nombre de patients	18	12	9	3
Score musculaire moyen	68	78	89	90
Valeurs extrêmes	[38 ; 92]	[55 ; 100]	[68 ; 100]	[85 ; 100]

## 2) L'imagerie de contrôle

Dans notre série, 44% des patients (soit 8 cas) n'ont pas subi de thymectomie. Ils ont tous bénéficié d'une TDM thoracique de contrôle qui s'est avérée normale dans 100% des cas.

## 3) Le bilan immunologique de contrôle

Au cours de notre suivi, et après la mise en place d'un traitement initial, une nouvelle recherche d'anticorps anti-RACH a été réalisée chez 67% des patients (soit 12 cas). 8 patients avaient des taux élevés au début et 4 patients avaient des taux normaux initialement. Ce contrôle était normal dans tous les cas.

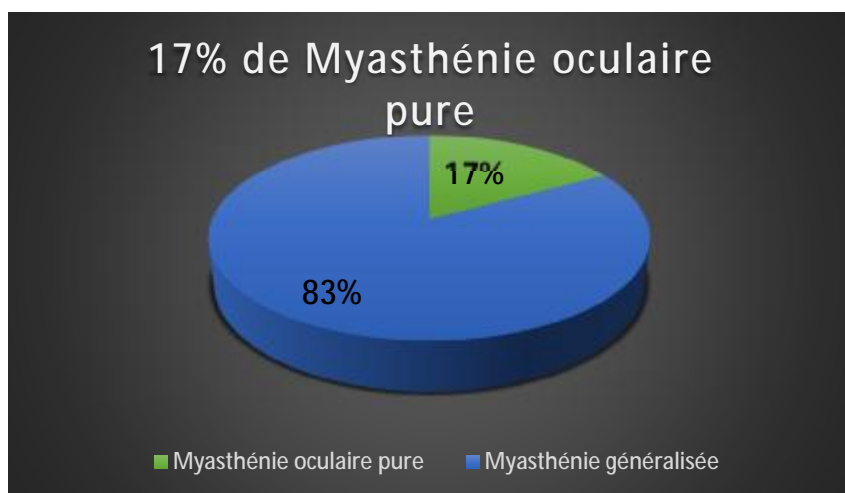
Le délai moyen entre la première recherche d'AC anti-RACH et le contrôle était de 2.5 ans.

## 4) Le changement du traitement de fond

Au cours de l'évolution, seul 11% des patients (soit 2 cas) ont changé de traitement de fond, en ajoutant un traitement immunosuppresseur (azathioprine) à la corticothérapie de base suite à non amélioration sous corticothérapie seule en association au traitement symptomatique.

## 5) La transformation de la forme clinique

Parmi les 33 % de patients présentant une myasthénie oculaire initiale (6 cas), 50% ont évolués vers une myasthénie généralisée après 2 ans de suivi (soit 3 cas). Les 3 autres ont été classés myasthénie oculaire pure après 2 ans de suivi, leurs taux d'AC anti-RACH étaient négatifs à la fois à l'admission et lors du bilan de contrôle.



Graphique 23 : Répartition des formes cliniques après 2 ans de suivi

## 6) Qualité de vie du patient

Lors de la première consultation à la suite de la mise sous traitement initial, 44% des patients ont rapporté une amélioration nette (soit 8 cas), 39% ont déclaré ressentir une amélioration partielle (soit 7 cas), et 17% se sont aggravés (soit 3 cas).

11% des cas ont nécessité un séjour en réanimation lors de crise myasthéniques (soit 2 cas).

# DISCUSSION

## I. Epidémiologie

### 1) Fréquence

Parmi les affections rares de la jonction neuromusculaire, la myasthénie auto-immune demeure la cause la plus fréquente.

Sa prévalence se situe entre 14 et 20 par 100 000 [2], alors que son incidence varie de 1.7 à 10.4/million/an selon les populations étudiées, pouvant atteindre 21/million à Barcelone par exemple [14].

Étonnamment, les études épidémiologiques en provenance du Canada, de l'Italie et du Japon ont observé une augmentation de la fréquence de la myasthénie chez les personnes âgées au cours des dernières décennies [15] [16].

En Colombie Britannique (Canada), le nombre annuel de myasthénies AC RACH positifs a évolué de 21,4 / million /an au cours de la période 1984 à 1988 à 52,9 cas durant la période 2004-2008 chez les personnes âgées d'au moins 65 ans [15].

Ce phénomène international pourrait être le résultat d'une prise de conscience accrue chez les médecins, qui envisagent plus fréquemment la possibilité de porter un diagnostic de myasthénie chez les personnes âgées.

Cette augmentation du nombre de patients myasthéniques peut aussi être attribuée à plusieurs autres facteurs dont :

- § L'amélioration de l'identification de la maladie.
- § Une disponibilité de tests diagnostiques dont la spécificité et la sensibilité sont plus grandes.
- § Une espérance de vie plus longue.

Dans notre série, nous avons recensé 18 cas de myasthénie entre 2005 et 2015. Ce chiffre n'est pas représentatif de l'ensemble des cas de myasthénie de la région car cette série est très sélective (militaires et leurs familles) et ne concerne qu'un seul

centre hospitalier de la région. D'autres patients sont suivis dans le centre hospitalier régional ainsi que dans le secteur libéral.

## 2) Répartition selon l'âge et le sexe

Si cette pathologie peut s'observer à tout âge,

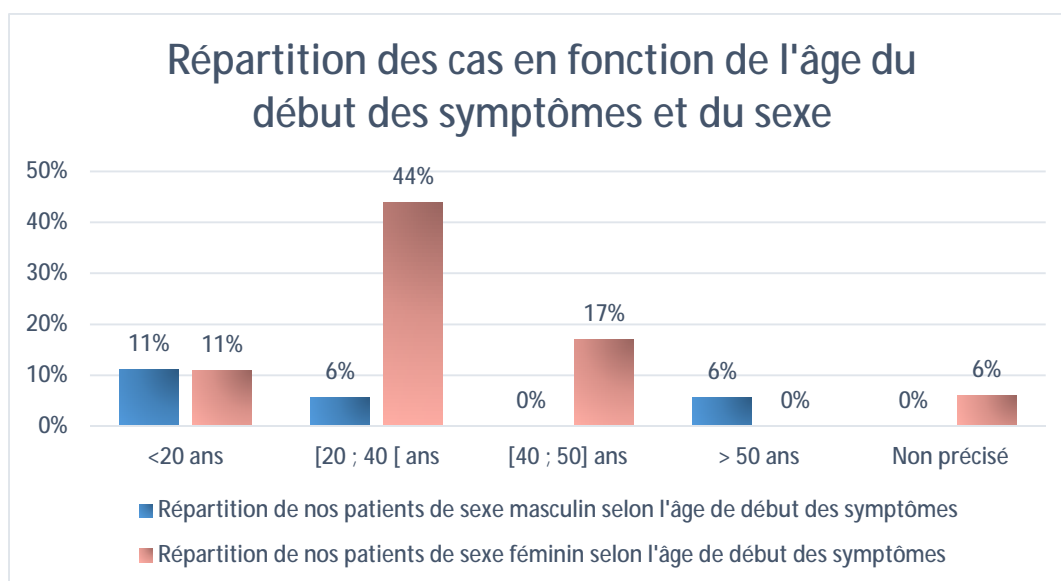
l'incidence de la myasthénie reste tout de même influencée par le sexe et l'âge.

De plus, toutes les études s'accordent sur l'existence de 2 pics de fréquence.

Ainsi, les femmes sont largement plus touchées avec un nombre près de trois fois plus supérieur à celui des hommes au cours de l'âge adulte précoce (âgés de < 40 ans). Alors que l'incidence est à peu près égale à la puberté et entre 40 et 50 ans, après l'âge de 50 ans, l'incidence devient plus élevée chez les hommes [17].

Dans notre étude, on observe également une prédominance féminine avec un sex-ratio global de 3.5, mais on note également un pic de fréquence à l'âge adulte précoce à très nette prédominance féminine (8 femmes pour 1 homme).

Une égalité de l'incidence chez les moins de 20 ans est également observée, avec une légère prédominance masculine au-delà de 50 ans, pas assez significative pour être considérée comme un pic.



**Graphique 24: Répartition des cas en fonction de l'âge du début des symptômes et du sexe.**

### 3) Facteurs génétiques

La myasthénie juvénile est rare en Europe et en Amérique du Nord. Elle est estimée à 10-15% des cas [17], alors qu'elle est a été notée chez 11% de nos patients.

Elle demeure cependant beaucoup plus fréquente dans les pays asiatiques comme la Chine, où jusqu'à 50 % des patients ont moins de 15 ans, et présentent pour la plupart une forme oculaire pure, suggérant ainsi une cause génétique [17].

Cependant il faut rappeler que la myasthénie n'est pas une maladie héréditaire, mais qu'il existe toutefois un terrain génétique de prédisposition.

L'étude du système HLA (Human Leucocyte Antigen) a permis de mettre en évidence la grande fréquence de certains allèles, qui semblent favoriser l'apparition de la myasthénie.

Ainsi, chez la population asiatique la myasthénie oculaire est associée à l'antigène HLA-BW46.

Mais encore, les antigènes HLA-A1, HLA-B8 et HLA-DR3 prédominent nettement chez les femmes de type caucasiennes atteintes de myasthénie ayant débutée avant 40 ans, avec une hyperplasie thymique associée. Chez les jeunes femmes japonaises, il s'agit de l'antigène HLA-B12. [7]

La présence des haplotypes HLA-A3, HLA-B7 et HLA-DR2 est très souvent retrouvée chez les patients atteints de myasthénie à début tardif, le plus souvent de sexe masculin [7].

De plus selon une étude, les porteurs HLA-B8 positifs auraient six fois plus de risque d'être atteints de myasthénie que les porteurs HLA-B8 négatifs, ce risque serait encore augmenté pour les homozygotes HLA-B8 [8].

Dans une autre étude, réalisée au CHU Avicenne de Rabat sur le lien de causalité entre la myasthénie auto-immune, la maladie de basedow et le diabète de type 1, des facteurs génétiques de susceptibilité auto-immune dans la myasthénie et le diabète

ont été identifiés. Un gène lié à la phase précoce de la maladie a été localisé sur le chromosome 1, au voisinage du locus Bcl-2 [18].

Ainsi dans la myasthénie, le rôle du gène codant pour la sous-unité alpha du récepteur neuromusculaire de l'acétylcholine pourrait coder pour une sous-unité alpha, susceptible d'être présentée au système immunitaire par les molécules HLA de classe II et à l'origine du processus d'auto-immunisation [18].

Cette étude montre aussi d'une autre part, que la relation pathogénique unissant la myasthénie aux dysthyroïdies auto-immunes n'est pas clairement établie, mais que leur survenue simultanée chez le même individu témoignerait d'une prédisposition génétique aux maladies auto-immunes [18].

Dans notre série, 2 patients présentent à la fois une myasthénie auto-immune, mais aussi une maladie de Basedow. On note également chez 2 autres patients de la série une notion familiale de diabète de type 1 dans la fratrie, mais aussi une hyperthyroïdie chez la mère d'un patient, pouvant suggérer une maladie de Basedow.

De plus, et toujours dans le cadre de notre étude, nous notons un lien de consanguinité de 1<sup>er</sup> degré chez le plus jeune patient de la série ayant présenté une myasthénie avant l'âge de 1 an.

Une consanguinité de 2<sup>e</sup> degré a été également notée chez deux patients myasthéniques de notre série.

Et pour finir, aucun cas de myasthénie familiale n'a été recensé lors de notre étude. Cette forme ne touche que 5% des myasthéniques [17].



## II. Les Antécédents

L'anamnèse dans notre étude a pu relever différents types d'antécédents :

11% des cas ont des antécédents personnels de maladie de Basedow, et 6% ont des antécédents familiaux d'hyperthyroïdie. Plusieurs études dont notamment l'étude de H. Zaddouq (CHU Avicenne rabat), ont signalé la cooccurrence entre myasthénie et les dysthyroïdies auto-immunes. Il est effectivement bien connu que la prévalence de l'hyperthyroïdie est plus importante chez les myasthéniques que dans la population générale : elle varie ainsi de 2 à 17,5% [19]. Elle ajoute également une difficulté au diagnostic de la myasthénie car elle peut elle aussi être à l'origine de troubles oculomoteurs et d'anomalies palpébrales (rétraction palpébrale et ptosis controlatéral).

11% des patients ont des antécédents familiaux de diabète de type 1 touchant la fratrie. L'association de la myasthénie et du diabète de type 1 a plusieurs fois été décrite dans la littérature [20], et la présence d'antécédents familiaux de diabète de type 1 dans notre série montre une fois encore le rôle que joue la génétique dans cette maladie.

11% des patients présentent également des antécédents cardiovasculaires, dont 2 cas de HTA et 1 cas de valvulopathie. Selon la littérature il n'y a pas de liens directs entre la myasthénie et la survenue d'une HTA, cependant certains traitements comme la cortisone peuvent indirectement induire une HTA. Un lien subsiste tout de même entre la myasthénie et les cardiomyopathies [21].

6% de nos patients avaient un antécédent néoplasique. Alors qu'une récente étude Taiwanaise a montré une augmentation du risque de cancer extra-thymique chez les patients taiwanais myasthéniques, mais pour aucun cancer en particulier [22].

Et enfin, notre série présentait une suspicion de maladie de Biermer, avec une anémie macrocytaire, un déficit en vitamine B12, des anticorps anti-nucléaires positifs mais des anticorps anti-Facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales négatifs. La maladie de Biermer, étant elle aussi fréquemment citée dans la littérature médicale en association avec la myasthénie.

C'est ainsi que fréquemment dans littérature, des associations sont décrites avec d'autres maladies auto-immunes telles qu'une polyarthrite rhumatoïde, une anémie de Biermer, un lupus érythémateux disséminé, une sarcoïdose, un syndrome de Gougerot-Sjögren, une polymyosite, une recto-colite hémorragique, un pemphigus, un purpura thrombopénique ou une anémie hémolytique auto-immune [23]. Cependant, la maladie auto-immune la plus fréquemment associée à la myasthénie reste les dysthyroïdies auto-immunes, et particulièrement la maladie de Basedow, ainsi, un bilan thyroïdien (T3, T4, TSH, AC anti-TPO) sera systématique devant toute myasthénie, et le scanner cervico-thoracique réalisé devra non seulement rechercher la présence d'un thymome mais s'efforcera également d'éliminer un goitre thyroïdien.

### III. Données cliniques

#### 1) Signes inauguraux

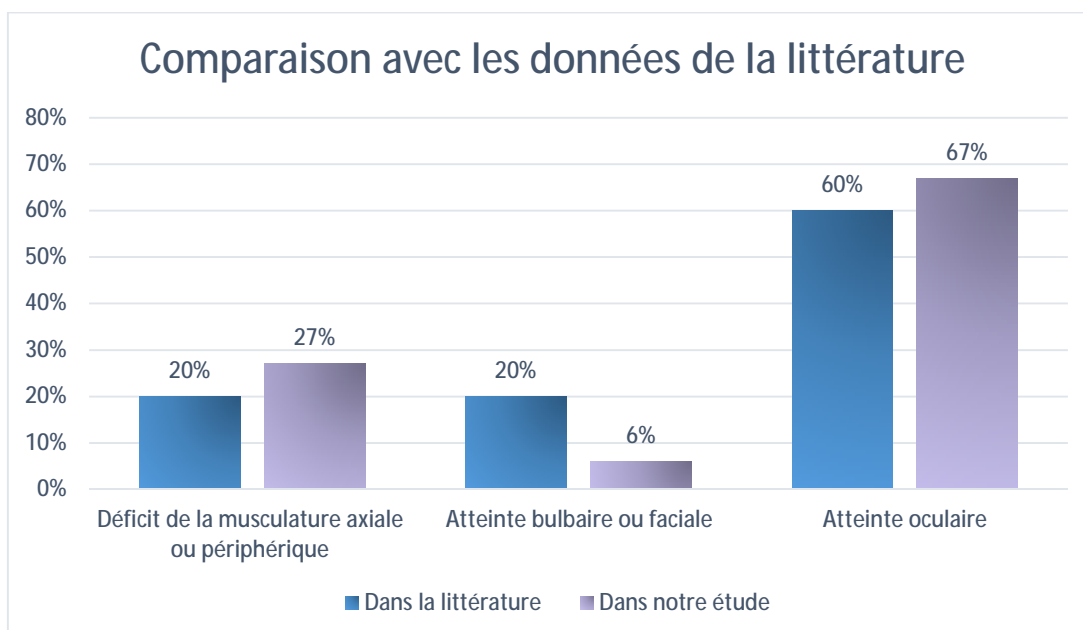
Le mode de révélation de la myasthénie est en général progressif et insidieux [24].

La myasthénie peut se révéler à l'occasion d'un traumatisme physique ou psychologique, d'une infection, d'une modification endocrinienne (dysthyroïdie, puberté, grossesse, post-partum), d'une anesthésie générale, d'une vaccination [24].

Dans notre étude, 50% des patients ont eu un début progressif de leur maladie.

Classiquement, tous âges confondus, la symptomatologie initiale débute dans 60 % des cas par une atteinte oculaire, 20 % des cas par une atteinte bulbaire ou faciale et 20 % des cas par un déficit de la musculature axiale ou périphérique [24].

Ce qui concorde avec les résultats de notre étude puisque 67% des patients ont inauguré leur symptomatologie par une atteinte oculaire, 27 % par un déficit de la musculature axiale ou périphérique et uniquement 6% ont présenté en premier lieu, une atteinte bulbaire ou faciale.



Graphique 25 : Comparaison avec les données de la littérature à propos de la répartition de la symptomatologie initiale.

Une fois constitué, le déficit musculaire est typique, marqué par une fatigabilité à l'effort. Le déficit moteur s'accroît ou apparaît lors d'efforts répétés alors que le repos l'améliore. Il prédomine souvent en fin de journée. Le déficit peut même s'aggraver pour des efforts développés dans d'autres territoires musculaires comme le décrivait Mary Walker (ptosis palpébral s'accroissant lors de la marche...). Il est également influencé par la température : la chaleur l'aggrave (test du sèche-cheveux) alors que le froid l'améliore (test du glaçon sur une paupière ptosée) [24]. (Annexe 5)

Ø La traduction clinique du déficit est variable selon les territoires atteints:

a) Atteinte oculaire

L'ophtalmologue est parfois le premier praticien consulté. Le patient se plaint alors d'un ptosis, par atteinte du releveur des paupières, uni ou bilatéral souvent intermittent prédominant volontiers en fin de journée, d'une diplopie ou d'une vision floue parfois transitoire [25].

Dans notre étude, seul 11% des patients ont déclaré avoir consulté un ophtalmologue en premier lieu.

L'inspection peut relever une fermeture palpébrale incomplète par atteinte de l'orbiculaire des paupières. L'examen clinique recherche une diminution de la résistance à l'occlusion palpébrale, une paresse de l'élévation, de l'abaissement ou de la latéralité du regard. On peut retrouver dans certains cas une ophtalmoplégie complète [25]. Au sein de notre série nous avons dénombré chez 67% de nos patients une inoclusion palpébrale lors de l'examen clinique d'admission.

Dans 15 % des cas le déficit musculaire reste localisé à la musculature oculaire. Cependant, le diagnostic de myasthénie purement oculaire nécessite un recul de plusieurs années sur la maladie. Notre série comptait 17% d'atteinte oculaire pure.

Le déficit musculaire se généralise chez environ 85 % des patients. On parle de myasthénie généralisée lorsque le déficit déborde les muscles oculomoteurs [10, 26]. Dans notre étude la myasthénie à point de départ oculaire s'est généralisée dans 50% des cas.

#### b) Atteinte bulbaire ou faciale

La paralysie des muscles pharyngolaryngés peut se révéler par une dysphonie avec une voix faible et nasonnée, s'accroissant ou apparaissant parfois lors de la conversation. Des troubles de la déglutition avec dysphagie, fausses routes alimentaires, reflux de liquide par le nez ou sensation de stase salivaire peuvent également être des signes révélateurs de la myasthénie [26]. Nous avons comptabilisé 6% de cas de myasthénie débutant par une dysphonie dans notre étude.

On retrouve parfois des troubles de la mastication pouvant s'aggraver au cours du repas, allant jusqu'à l'aspect de mâchoire tombante plus ou moins permanente [26]. Nous avons identifié des troubles de mastication au cours de l'évolution de la myasthénie chez 44% des patients de notre série.

Alors que le déficit facial a été retrouvé chez 6% des patients de notre étude au cours de l'évolution de la myasthénie, et s'est révélé par un faciès triste et inexpressif, un effacement des rides, et une impossibilité de gonfler les joues ou de siffler.

Dans la littérature, il est également rapporté d'exceptionnels cas d'agueusie, d'anosmie ou d'hypoesthésie faciale [26].

#### c) Atteinte axiale et périphérique

Elle touche de façon élective la musculature proximale des membres et la musculature du tronc principalement les extenseurs de la nuque. Elle était le

symptôme inaugural chez 27% des patients de notre étude, pour toucher 33% du total nos patients au cours de l'évolution de la myasthénie.

Les myalgies sont rares mais possibles. De plus, il n'existe pas d'amyotrophie, hormis dans les formes très évoluées [26]. D'ailleurs aucun signe de myalgie ou d'amyotrophie n'a été constaté dans notre étude.

Des formes de myasthénie limitées aux membres ont été décrites [26].

Le déficit de la racine des membres peut se révéler par des chutes, des difficultés à se relever d'un fauteuil, d'un lit ou d'une position accroupie lorsqu'il touche les membres inférieurs, alors que l'atteinte des membres supérieurs sera marquée par des difficultés à maintenir les bras en l'air rendant parfois difficiles certains gestes de la vie quotidienne comme se coiffer ou porter les aliments à sa bouche [26].

L'atteinte axiale prédomine sur les muscles cervicaux, se manifestant par des difficultés à maintenir la tête relevée ou une chute de la tête en avant [26]. Une atteinte qui a touché 6% de nos patients au cours de l'évolution de leur maladie.

#### d) Atteinte respiratoire

Le déficit musculaire peut également toucher les muscles respiratoires (diaphragme, muscles intercostaux, abdominaux, scalènes) justifiant parfois le recours à une ventilation mécanique lors des crises myasthéniques [26].

Cependant, l'atteinte respiratoire qui se manifeste essentiellement par une détresse respiratoire aiguë et diagnostiquée par une polypnée et/ou une orthopnée témoignant de la paralysie diaphragmatique, est rarement inaugurale [27].

Dans notre étude 22% des patients ont eu une atteinte respiratoire, jamais de manière inaugurale, elle a cependant nécessité un transfert en réanimation dans 50% des cas.

## 2) Les formes cliniques

Les formes cliniques de la myasthénie sont classées en fonction de l'âge de début, des signes cliniques, de la présence ou non des anticorps anti-RACH et d'anomalies thymiques.

### a) Selon l'âge

Myasthénie juvénile : Elle débute avant l'âge de 15 ans, et le plus souvent à partir de 10 ans. Elle concerne 10 à 15% de l'ensemble des patients myasthéniques. Les signes cliniques sont identiques à ceux constatés chez l'adulte [11] [28]. Dans notre étude nous avons répertorié 11% de cas de myasthénie juvénile.

Myasthénie de l'adulte jeune : elle débute avant l'âge de 40 ans avec une nette prédominance féminine. Elle constitue dans le cadre de notre étude 50% des cas de myasthénie dont principalement des femmes (Sex-ratio 8/1).

Selon la littérature, la majorité de ces patients présentent des anticorps anti-récepteurs d'acétylcholine et des anomalies thymiques (hyperplasie thymique ou thymome) [17].

Chose que l'on retrouve dans notre étude avec 78% d'anticorps anti RACH positifs chez nos patients entre 20 et 40 ans. D'une autre part 55 % de ces patients présentent une anomalie thymique (hyperplasie thymique, thymome) à la radiologie.

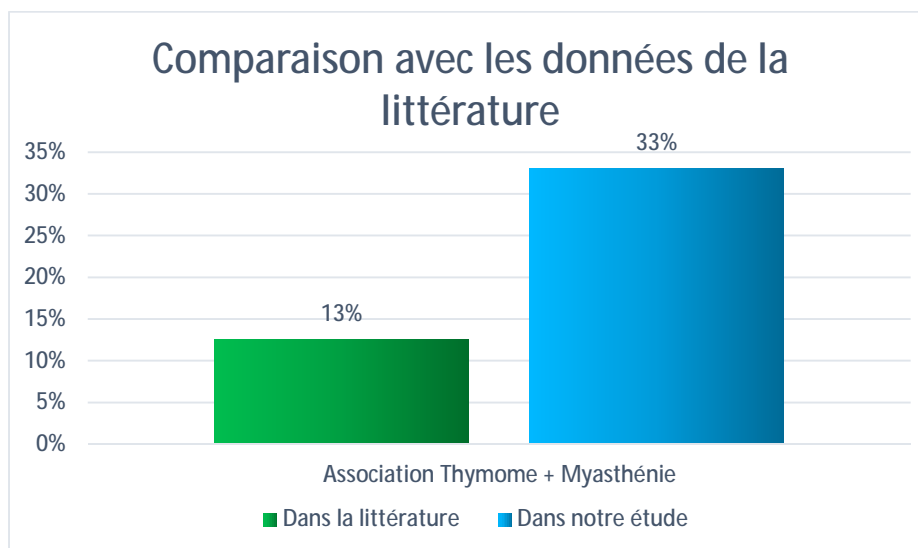
Myasthénie à début tardif: Elle survient après l'âge de 50 ans avec une nette prédominance masculine. Cette forme est décrite dans la littérature par une atteinte plutôt bulbaire et de la musculature axiale pouvant évoluer rapidement vers une forme généralisée [29] [28].

Notre étude, tout sexe confondu, n'a recensé qu'un seul cas de myasthénie survenue chez un homme au-delà de 50 ans, l'atteinte était initialement oculaire, mais s'est rapidement généralisée (en moins de 3 mois). Le nombre de patients ayant

déclaré une myasthénie au-dessus de 50 ans étant relativement faible ne nous permet pas de parler d'un pic de fréquence significatif après 50 ans. Cela peut s'expliquer d'une part par le faible nombre de patients dans notre série, mais également par un biais de recrutement vu que l'hôpital Moulay Ismaël de Meknès s'occupe principalement des militaires et des ayants droits (Epouse et enfants de militaires).

b) Selon la présence d'anomalies thymiques

Dans la littérature un thymome est retrouvé chez 10 à 15 % des patients atteints de myasthénie, touchant les 2 sexes et survenant à tout âge avec un pic à l'âge de 50 ans [30, 28]. Dans notre étude cependant, le nombre de thymomes diagnostiqués semble plus important, vu que 33% des patients de notre série présentaient un thymome avec un âge moyen de 42 ans. Alors que 17% des patients restants présentaient une hyperplasie thymique.



Graphique 26 : Comparaison avec les données de la littérature à propos de la fréquence de l'association Thymome myasthénie

Le pronostic de la myasthénie associée à un thymome semble généralement moins bon que celui de myasthénie sans thymome. Ces patients ont généralement



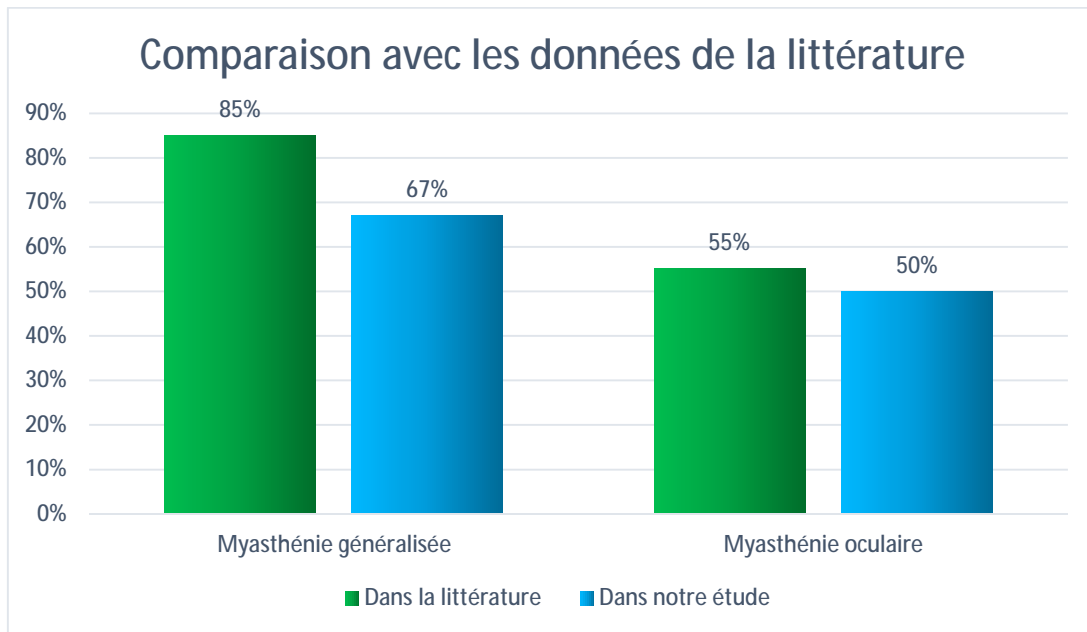
des taux élevés d'anticorps anti-RACH [13]. Ainsi, parmi les 6 cas de notre série présentant un thymome, 2 cas ont nécessité une radiothérapie post-opératoire, et 2 autres cas ont nécessité un transfert en réanimation pour la prise en charge de leur crise myasthénique, avec un taux d'AC anti-RACH allant jusqu'à 150 nmol/l.

Dans la littérature d'autres anticorps en relation avec un syndrome paranéoplasique ont été retrouvés dans la myasthénie avec thymome : anticorps anti-canaux K<sup>+</sup> voltage dépendants, anticorps anti-canaux calciques, anticorps anti-Hu [31].

L'hyperplasie thymique s'observe dans la myasthénie à début précoce (<40 ans) ; La myasthénie est souvent généralisée et grave et le taux des anticorps anti-RACH est élevé [32]. Dans notre série 3 cas ont présenté une hyperplasie thymique à la TDM, et avaient respectivement 1 an, 38 ans et 50 ans lorsque la myasthénie s'est déclarée chez eux. La myasthénie était généralisée dans les 3 cas. Tous les patients présentant une hyperplasie thymique ont été opérés.

### c) Selon les anticorps

Myasthénie séropositive : elle constitue la forme la plus fréquente des myasthénies auto-immunes. Les anticorps anti-RACH sont habituellement retrouvés chez 80 à 90 % des myasthénies généralisées et chez 50 à 60 % des myasthénies oculaires [28, 33]. Dans notre cas de figure ce taux atteint 50% dans le cas des myasthénies oculaires et il est de 67% dans le cas des myasthénies généralisées.



Graphique 27 : Comparaison avec les données de la littérature à propos de la fréquence en pourcentage de séropositifs dans le groupe myasthénie oculaire et le groupe myasthénie généralisée.

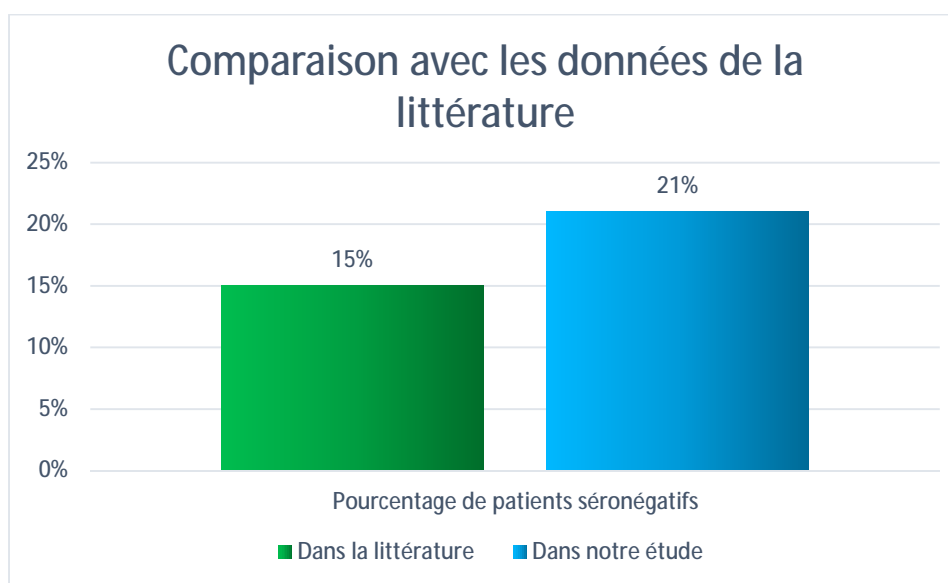
Ainsi l'action de ces anticorps anti récepteurs d'acétylcholine, chez les patients séropositifs, comme vu précédemment, est responsable d'une perte en récepteurs par trois mécanismes [34] :

- § Blocage du site de fixation de l'acétylcholine
- § Dégradation accélérée du RACH membranaire, consécutive à un portage de deux molécules adjacentes par les anticorps qui sont divalents.
- § Destruction par le complément de la membrane post-synaptique par les complexes d'attaque membranaire du complément [34].

Myasthénie séronégative : dans 10 à 20 % des myasthénies généralisées, on ne détecte pas d'anticorps anti-RACH par la technique standard d'immunoprécipitation. En 2001, un nouvel auto-anticorps anti-Musk (anticorps anti-muscle specific tyrosine kinase) a été mis en évidence chez 40% des patients avec myasthénie séronégative

[28, 35]. De plus, en cas de myasthénie doublement séronégative, il est désormais possible de doser les anticorps LRP4.

Dans le cadre de notre étude 21% de nos patients étaient séronégatifs pour les anticorps anti-RACH. Une recherche des AC anti-Musk a été réalisée par la suite pour l'ensemble de ce sous-groupe, mais s'est finalement révélée négative dans l'ensemble des cas.



Graphique 28 : Comparaison de la fréquence en pourcentage des patients séronégatifs notée dans la littérature avec les patients séronégatifs de notre étude.

En fait, ce qui explique cette séronégativité est que certains de ces patients séronégatifs possèdent des anticorps ayant une faible affinité au RACH, et qui peuvent ne pas être détectés dans les dosages standards. Mais aujourd'hui, grâce à un nouveau procédé mis au point par un groupe britannique, il est possible de les détecter [36]. Au cours de leurs études, leurs tests se sont révélés positifs dans la moitié des cas de myasthénies séronégatifs.

Cependant, la séronégativité présente chez certains patients myasthéniques ne résulte pas toujours de la sensibilité insuffisante de la méthode de détection. Chez

ces patients séronégatifs, la faiblesse myasthénique provient de processus auto-immuns dirigés vers des cibles post-synaptiques distinctes du RACH.

Des anticorps anti-Musk sont présents dans environ 40% des cas séronégatifs de myasthénie généralisée. Des anticorps anti LRP4 peuvent aussi être détectés chez cette catégorie de patients.

Musk et LRP4 et ne sont pas impliqués directement dans la transmission neuromusculaire, mais le sont dans la maturation de la plaque motrice. La protéine membranaire LRP4 est le récepteur de la glycoprotéine agrine, qui est libéré par la terminaison nerveuse et qui contribue au maintien du regroupement des RACH sous la terminaison nerveuse. On en sait encore peu sur les myasthénies avec des anti-anticorps anti-LRP4. Ce sous-type a été décrit de façon indépendante en 2011 par deux groupes en provenance du Japon et d'Allemagne [37, 38]. L'anti-LRP4 survient principalement chez les myasthéniques femmes d'âge adulte précoce, et dans l'ensemble son phénotype clinique ressemble étroitement à celui de myasthénie anti-RACH positif tout en étant moins sévère que les myasthénies anti-Musk (+).

Il convient de souligner que, même après l'identification de l'anti-LRP 4, certains patients myasthéniques demeurent encore triplement séronégatifs (de l'ordre de 2 à 5% des patients) [39].

Concernant les myasthénies avec AC anti-Musk positifs, voici les éléments essentiels qui ressortent de la littérature :

- § La myasthénie anti-Musk-positif se produit principalement chez les femmes d'âge adulte moyen.
- § Cliniquement, il y a plusieurs différences importantes entre ce type de myasthénie et les myasthénies séropositives à l'AC anti-RACH. Par exemple, la faiblesse musculaire limitée seulement aux muscles de l'œil y est rare. Mais, il est impossible de les différencier uniquement sur le plan clinique.

- § Les patients ayant des anticorps anti-Musk peuvent avoir des présentations atypiques caractérisées par une atteinte oropharyngée, une asymétrie du visage et du cou, et une faiblesse des muscles respiratoires en premier plan.
- § Une atrophie du visage et de la langue peut être diagnostiquée par l'examen clinique et/ou par IRM [40].
- § Le risque de crise myasthénique est particulièrement élevé, et les chances de parvenir à une rémission complète stable sont nettement inférieures aux myasthéniques séropositifs à l'anti-RACH [41].
- § Comme dans les myasthénies anti-RACH positif, la myasthénie néonatale se produit chez certains nouveau-nés de mères myasthéniques en raison du transfert des anticorps maternels [42].
- § L'électromyographie (EMG) peut montrer des résultats évocateurs de myopathie en combinaison avec une activité spontanée anormale. Cela peut facilement être interprété comme une preuve de maladie inflammatoire musculaire [43].
- § Les tests pharmacologiques avec l'administration intraveineuse d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (par exemple edrophonium chlorure, appelé aussi «test de Tensilon») ne sont pas utiles en cas de suspicion de myasthénie anti-Musk [44].
- § Le thymus est normal ou seulement très légèrement affectée [45, 46].
- § Considérant le manque de preuves sur le rôle du thymus, la thymectomie n'est pas recommandée aux patients anti-Musk+.
- § Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, comme la pyridostigmine, sont souvent mal tolérés en raison des crampes musculaires invalidantes qu'ils causent.

§ Un traitement Immunosuppresseur intensif est souvent nécessaire.

L'administration de l'anticorps anti-CD20 rituximab, se traduit souvent par un bon effet thérapeutique de longue durée [47] .

§ La Plasmaphérèse et l'administration intraveineuse d'immunoglobulines sont utilisées pour surmonter les exacerbations graves de l'anti- Musk MG [48] .

#### d) Selon la présentation clinique

Myasthénie oculaire : Les manifestations oculaires peuvent être inaugurales dans la myasthénie dans 60% des cas. Après 2 ans, la maladie se généralise chez 80 à 90 % des patients par atteinte des muscles pharyngolaryngés, muscles des membres voire muscles respiratoires. Dans notre série, elle était inaugurale chez 67% des patients, et s'est généralisée après 2 ans chez 75% de nos patients, laissant ainsi une proportion de 17% de myasthénie oculaire pure dans notre série.

La myasthénie oculaire pure est fréquente chez les asiatiques (> 56% des cas de myasthénie), avec une nette prédilection pour les enfants. Les anticorps anti-RACH ne sont positifs que dans 50% des cas. Les anticorps anti-Musk sont rarement retrouvés dans la myasthénie oculaire [49, 50]. Dans notre étude les patients à myasthénie oculaire pure avaient tous des anti-RACH négatifs.

#### e) La myasthénie néonatale

Cette forme de myasthénie congénitale se transmet de la mère à l'enfant lors de la grossesse. Les nouveau-nés de mères myasthéniques encourent un risque de 10 à 15% de présenter une myasthénie néonatale. Ce sont les anticorps à l'origine de la myasthénie maternelle qui effectuent un passage transplacentaire et se retrouvent dans le sang du bébé pour une durée limitée. Ce syndrome myasthénique néonatal

est donc transitoire [51]. Ce qui les exclu ainsi des myasthénies acquises, et de notre étude par la même occasion.

Le tableau clinique classique comporte des difficultés alimentaires (suction faible, trouble de déglutition), une hypotonie axiale et segmentaire, une mimique pauvre, un épuisement rapide du cri et une hypoventilation.

L'évolution naturelle se fait vers la régression des signes dans un délai très variable de 15 jours à 5 semaines et la guérison va de pair avec la régression des taux des anticorps anti-RACH [52, 53].

Le traitement de myasthénie néonatale transitoire n'est pas bien codifié, une prise en charge symptomatique peut suffire dans les formes modérées, parfois un traitement anticholinestérasique est utile [28].

## IV. Les méthodes de diagnostic

### 1) Les tests pharmacologiques

Le principe du test pharmacologique réside dans la comparaison de l'examen clinique avant et après injection d'une substance anticholinestérasique. Cet inhibiteur de la choline-estérase a pour but d'empêcher la destruction de l'acétylcholine au sein de la jonction neuromusculaire. En conséquence, cela permet une augmentation des liaisons avec les récepteurs de l'acétylcholine ainsi qu'une hausse de l'amplitude et de la durée des potentiels de plaque motrice. Il permet aussi d'augmenter le facteur de sécurité de la transmission. Tout ceci conduit à diminuer temporairement le déficit moteur.

Pour cela deux anticholinestérasiques peuvent être utilisés : le chlorure d'edrophonium sous le nom de Reversol®, Tensilon® ou le bromure de néostigmine sous le nom de Mestinon®, Prostigmine®.

Un résultat positif est très suggestif d'une myasthénie, mais il existe toutefois d'autres pathologies pouvant répondre positivement : la sclérose latérale amyotrophique, le syndrome d'Easton-Lambert, la poliomyélite...

#### a) Le test à l'edrophonium (Tensilon, Reversol)

Ce test consiste à injecter, par voie intraveineuse et sous surveillance médicale, de l'edrophonium, inhibiteur de l'activité anticholinestérasique, améliorant ainsi la force musculaire dans les deux minutes suivant son injection et dont l'effet dure de 4 à 6 minutes [26]. On utilise généralement une dose de 10 mg d'edrophonium. Le test est débuté par une injection de 2 mg d'edrophonium. En cas d'absence de réponse clinique, de nouvelles doses de 2 mg, 3 mg puis 4mg peuvent être administrées afin de totaliser une posologie de 10 mg.



Ceci permet de minimiser les effets secondaires muscariniques pour les patients répondant à une faible dose d'édrophonium. S'ils sont présents, ces effets muscariniques (larmolement, salivation, crampes abdominales, fasciculations musculaires) ne durent généralement pas plus de 10 minutes et peuvent être réduits par l'administration intraveineuse ou sublinguale d'atropine.

L'amélioration de la faiblesse musculaire après l'injection de l'agent pharmacologique est interprétée comme un test positif et est très évocatrice de myasthénie. La sensibilité du test est estimée à 86% en cas de myasthénie oculaire et 95% pour les formes généralisées [54].

En revanche, les patients présentant des troubles oculomoteurs sans aucun ptosis sont plus difficiles à évaluer du fait du caractère subjectif de la diplopie ; l'effet du test n'étant pas assez prolongé pour permettre la réalisation d'un test de Lancaster de contrôle afin d'objectiver l'amélioration de la diplopie. La sensibilité du test pour ces patients présentant un trouble oculomoteur isolé n'est que de 65%. La spécificité du test est estimée à 97% [55, 56].

Compte tenu du caractère souvent subjectif du déficit, il est important de faire successivement une injection de placebo puis de l'anticholinestérasique. La réponse doit être jugée sur les critères les plus objectifs possibles : mesure de la force musculaire (annexe 2), voire amélioration de l'électromyogramme.

L'Asthme, l'insuffisance cardiaque et l'âge avancé, sont des contre-indications relatives à ce test qui ne devra être réalisé sur ces terrains qu'en cas de nécessité absolue et en unité de soins intensifs.

Les cas de complication faite de bradycardies et de syncopes sont rares, mais certains préconisent tout de même une surveillance cardiaque accrue lors de la réalisation du test [57].

Si une réponse franche est un bon élément diagnostique, une réponse négative ne permet pas d'éliminer le diagnostic de myasthénie.

De plus, les faux-négatifs sont assez communs dans le premier mois suivant le début des symptômes. Par conséquent, si le test est négatif ou non concluant mais que la suspicion de la myasthénie reste élevée, il peut être utile de le répéter une ou deux fois à distance, celui-ci pouvant se positiver secondairement. Par ailleurs, des cas de faux-positifs, bien que très rares, ont été rapportés [58, 59].

b) Le test à la néostigmine (Prostigmine, Mestinon).

La néostigmine (prostigmine) est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ayant une durée d'action plus longue que l'edrophonium, augmentant ainsi la sensibilité du test. Il n'est généralement pas réalisé en première intention mais plutôt lorsque le test à l'edrophonium est négatif. Le dosage chez l'adulte est de 1,5 mg de prostigmine associé à 0,4 mg d'atropine mélangés dans la même seringue. L'effet maximal survient généralement 30 à 45 minutes après l'injection et dure une à deux heures [60].

La durée d'action prolongée de la prostigmine ainsi que son administration par voie intramusculaire apportent quelques avantages par rapport au test à l'edrophonium dans certaines situations cliniques. Ce test est particulièrement utile pour le diagnostic de myasthénie chez l'enfant chez qui l'injection intraveineuse de tensilon s'accompagne généralement de pleurs et d'un manque de coopération rendant difficile l'examen clinique. La prostigmine, agissant de manière retardée et prolongée, permet de laisser l'enfant se calmer après l'injection puis de l'examiner plus sereinement.

Certains patients atteints de myasthénie et présentant un test à l'edrophonium négatif, pourront montrer une réponse positive au test à la Néostigmine [56]. En

revanche, tout comme le test à l'édrophonium, un test à la néostigmine négatif n'élimine en rien le diagnostic de myasthénie.

Sur les 18 cas que compte notre étude, 16 patients ont eu un test positif à la néostigmine, et 2 patients n'ont réalisé aucun test pharmacologique de diagnostic de myasthénie. Aucun effet indésirable n'a été signalé suite au test.

## 2) Les auto-anticorps

### a) Dosage des auto-anticorps anti-RACH

La recherche d'auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine dans le sang est un examen biologique spécifique de la myasthénie. Un résultat positif du dosage confirme le diagnostic.

La technique de dosage consiste en une immuno-précipitation. Un complexe récepteur-ligand est formé en associant le récepteur de l'acétylcholine soluble à l'alpha-bungarotoxine radio marquée. Cette toxine, présente dans le venin des serpents, a la particularité d'avoir une très grande affinité à se fixer sur le RACH [61].

La mesure de la quantité de radioactivité présente dans le précipité, permet d'établir le taux d'auto-anticorps anti-RACH. Le résultat est donné en nanomol et est considéré positif lorsque la concentration sérique d'anticorps est supérieure à 0,4 nmol.

Par ailleurs, le taux plasmatique d'auto-anticorps n'est pas bien corrélé à la sévérité clinique de la maladie : certains patients très faibles peuvent n'avoir aucun taux détectable d'anticorps alors que d'autres en rémission peuvent présenter un fort taux d'auto-anticorps plasmatiques [62, 63]. La sévérité clinique dépend en fait plus des propriétés fonctionnelles des auto-anticorps que de leur taux plasmatique. Cependant, chez un même patient, une diminution significative de leur taux, d'au

moins 50%, s'associe souvent à une amélioration notable de la symptomatologie clinique [64].

La négativité du dosage n'infirmes pas le diagnostic de myasthénie. En effet 10 à 15% des sujets myasthéniques restent séronégatifs pour les auto-anticorps anti-RACH. De plus, il est possible d'avoir des faux négatifs lorsque le test est réalisé à un stade précoce de la maladie. Ainsi, si le patient est vu au début de la maladie, les AC anti-RACH doivent être recherchés une nouvelle fois 6 à 12 mois plus tard car ils peuvent se positiver secondairement [65, 66]. C'est dans ce cadre qu'une nouvelle recherche d'AC anti RACH a été réalisée chez 4 de nos patients qui étaient séronégatifs au premier dosage d'AC anti RACH.

Un résultat négatif d'AC anti-RACH amène à chercher la présence d'autres auto-anticorps dans le sérum. Mais comme signalé précédemment, des anticorps de faible affinité anti-RACH ont été trouvés dans 66% des sérums de patients atteints de myasthénie généralisée séronégatifs, mais ce test est actuellement toujours indisponible dans le commerce [36].

#### b) Dosage des anticorps anti-Musk

Chez un grand nombre de patients myasthéniques séronégatifs aux auto-anticorps anti-RACH, la recherche d'auto-anticorps anti-Musk dans le sérum donne un résultat positif. Leur dosage se fait par radio-immunologie.

Ainsi chez les patients atteints de myasthénie généralisée avec des anti-RACH on retrouve des anticorps anti-Musk positifs dans environ 40% des patients dans ce groupe. Cet anticorps n'étant pas retrouvé dans les myasthénies séropositives [67].

Cependant, la présence d'anticorps anti-Musk dans les formes oculaires est très rare [68].

c) Dosage des anticorps anti LRP4

Environ 20 % des patients "doublement séronégatifs", chez qui on ne retrouve ni anticorps anti-RACH, ni anticorps anti-Musk, présentent des anticorps contre la protéine LRP4 (low-density lipoprotein (LDL) receptor related protein 4), un récepteur de l'agrine au niveau des jonctions neuromusculaires. En se fixant sur son récepteur LRP4, l'agrine contribue au maintien du regroupement des RACH sous la terminaison nerveuse [37].

En 2013, une étude réalisée sur 800 sérums provenant de personnes atteintes de myasthénie dans 10 pays a mis en évidence une fréquence de 18,7% de cas de myasthénie liée à LRP4 chez les personnes doublement séronégatives (sans anticorps anti-RACH, ni anti-Musk). Sur le plan clinique, cette forme de myasthénie ressemble plus à la myasthénie à anticorps anti RACH qu'à celle liée aux anticorps anti-Musk : en effet, contrairement à la myasthénie anti-Musk où il n'y a pas d'atteinte oculaire, 27% des cas de myasthénie anti-LRP4 présentaient une atteinte oculaire. Cette forme touche plus les femmes que les hommes et la réponse aux traitements était similaire à celle observée dans la myasthénie anti-RACH [39].

De plus, un modèle de souris a été très récemment développé en leur injectant un fragment de LRP4. Ces souris produisaient ainsi des anticorps dirigés contre le LRP4 et présentaient les symptômes caractéristiques de la myasthénie (faiblesse musculaire, altération de la transmission à la jonction neuromusculaire ...) [69].

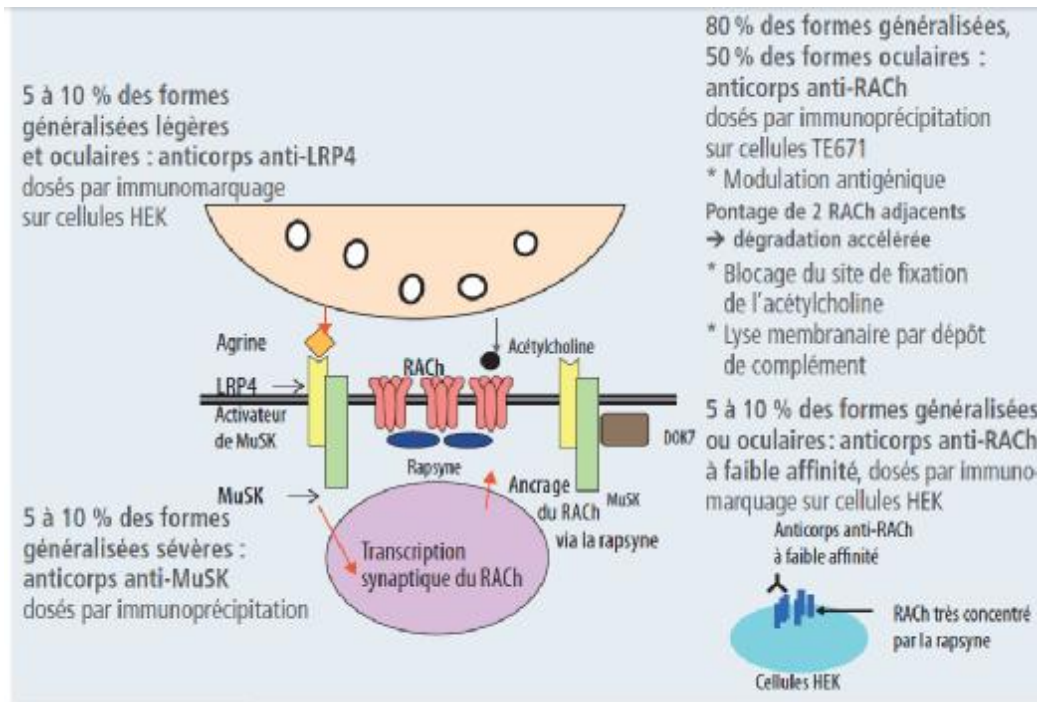


Figure 4 : Anticorps spécifiques de la myasthénie auto-immune [70]

#### d) Dosage des anticorps anti-titine

Les anticorps anti-titine (souvent appelés MGT-30) sont dirigés contre un fragment de 30 kDa de la titine, une macroprotéine musculaire.

La présence d'anticorps anti-titine est corrélée au développement d'une myosite associée. Ils sont surtout observés chez les sujets à myasthénie tardive (supérieur à 50 ans), et indiquent chez les patients plus jeunes la présence d'un thymome [71].

Ainsi une équipe norvégio-polonaise a identifié dans une cohorte de 295 patients atteints de myasthénie, 81 personnes (soit 27%) présentant des anticorps anti-titine. Parmi ces patients, 54% avaient un thymome, 0,6% une myasthénie à début précoce avec thymome et 55% une myasthénie à début tardif sans thymome. Ces résultats publiés en juin 2014 montrent que les anticorps anti-titine ont une forte valeur prédictive pour un diagnostic de thymome dans la myasthénie à début précoce [72].

Ainsi, la recherche d'anticorps anti-titine pourrait aider à la détection de thymomes chez des patients atteints d'une myasthénie à début précoce et servir de marqueur de la myasthénie à début tardif.

### 3) Les explorations électro-physiologiques

#### Ø L'électromyogramme

Son intérêt réside dans la mise en évidence d'un bloc neuromusculaire post-synaptique.

Deux méthodes d'explorations peuvent être utilisées : l'examen de stimulodétection et l'examen de fibres uniques. Tous deux ne sont pas spécifique de la myasthénie, des fluctuations de l'électromyogramme sont aussi retrouvées dans les atteintes neuropathiques et myopathiques.

- Examen de stimulodétection

L'examen consiste à enregistrer et analyser le potentiel d'action musculaire provoqué par la stimulation électrique d'un nerf moteur de manière répétitive. Ce potentiel d'action musculaire résulte de la sommation des potentiels d'actions des différentes fibres activées à proximité de l'électrode.

Physiologiquement, la répétition de stimulations supra-maximales entraîne une diminution de l'amplitude du potentiel de plaque motrice ce qui n'a aucune conséquence sur le potentiel d'action musculaire des sujets sains. Mais chez le sujet myasthénique, du fait de la diminution du nombre de RACH fonctionnels, le potentiel de plaque motrice peut chuter en dessous de la marge de sécurité et donc ne pas générer de potentiel d'action. La réduction du nombre de fibres activées est responsable d'une chute de l'amplitude du potentiel d'action musculaire.

Lorsque ce décrétement est supérieur à 10% entre la 1ère et la 5ème stimulation, le test est considéré comme significatif d'une atteinte de la jonction neuromusculaire.

Il existe une corrélation certaine entre la valeur du décrétement et la gravité de l'altération [73].

Lors de ce test, différents couples nerfs/muscles peuvent être analysés. En général, l'examen est de meilleure sensibilité pour les muscles proximaux et faciaux, mais il est aussi important de prendre en compte les données cliniques du patient afin d'étudier si possible les territoires musculaires cliniquement faibles.

La sensibilité est d'environ 75% pour les patients myasthéniques à forme généralisée et de 50% pour les patients atteints de myasthénie oculaire pure. Celle-ci peut être améliorée grâce à l'étude de fibres uniques [74].

Dans notre étude, l'EMG en stimulation répétées à basse fréquence a été réalisé chez tous nos patients et a objectivé un bloc neuromusculaire postsynaptique dans 50% des cas de myasthénie généralisée et 50% des cas de myasthénie oculaire pure.

- Etude de fibres uniques

Cette méthode est de meilleure sensibilité mais aussi beaucoup plus délicate à réaliser.

Le but étant de décomposer le potentiel d'unité motrice en différents potentiels de fibres musculaires qui le constituent à l'aide d'une électrode-aiguille capable d'enregistrer l'activité électrique dans un volume conducteur très limité.

En pratique, on cherche à enregistrer les activités d'au moins deux fibres musculaires de la même unité motrice lors d'une contraction très légère du muscle testé et l'on étudie les relations de ces activités entre elles.

L'aiguille est placée de telle sorte qu'au moins deux potentiels de fibres musculaires de l'unité motrice soient visualisés. La relative fixité des relations temporelles des deux potentiels assure que les deux fibres sont bien innervées par le même motoneurone. Lorsque l'on enregistre 50 à 100 décharges successives d'une



paire de fibres musculaires de la même unité motrice, l'intervalle entre les deux potentiels varie normalement peu.

Comme l'affichage à l'écran est synchronisé sur le premier potentiel, une éventuelle variabilité de l'intervalle se manifeste par une fluctuation de latence du deuxième potentiel relativement au premier. La fluctuation de cet intervalle mesuré de façon répétée est appelée jitter. La principale cause du jitter réside dans la variabilité du délai synaptique dû aux variations physiologiques du temps de montée et aux variations d'amplitude du potentiel non propagé de plaque motrice.

Dans les anomalies de la transmission neuromusculaire, le jitter est augmenté. Cette technique doit être réalisée au mieux sur un muscle cliniquement atteint et présente une sensibilité supérieure à 97% lorsque l'étude porte sur deux sites distincts (face et membre) [75].

Michael Benatar, dans sa revue de la littérature publiée en 2006, trouve en moyenne selon les études une sensibilité et une spécificité respectivement de 97% et 92% dans les cas de myasthénie oculaire, et de 98% et 98% dans les cas de myasthénie généralisée [76].

#### 4) L'imagerie thoracique

Lorsque le diagnostic de myasthénie est confirmé, il est indispensable de faire pratiquer une radiographie thoracique standard associée à un scanner thoracique ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) aux patients.

La radiographie du thorax, complétée par une TDM thoracique ou l'IRM explore la loge thymique, à la recherche d'un thymome bénin ou malin, ou d'un thymus hyperplasique (thymus macroscopiquement normal, mais caractérisé par une prolifération de follicules germinatifs à centre clair).

Dans la littérature, l'hyperplasie est retrouvée chez 65% des cas et les thymomes dans 15% des cas.

Dans notre étude nous avons réalisé une radiographie thoracique standard et une TDM thoracique chez tous nos patients de la série. Et nous avons retrouvés dans 33% des cas un thymome et dans 17% des cas une hyperplasie thymique.

## V. Traitement

### 1) Le traitement symptomatique

Le traitement anticholinestérasique est indiqué en première intention afin de pallier aux symptômes myasthéniques.

Physiologiquement, le rôle de l'acétylcholine-estérase est de dégrader l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. Chez les sujets myasthéniques, ce traitement permet l'inhibition de l'acétylcholine-estérase. De ce fait, les concentrations locales d'acétylcholine sont préservées et son activité est prolongée.

Trois substances partagent cette indication et sont généralement indiquées préférentiellement selon l'ordre suivant : la pyridostigmine (Mestinon), le chlorure d'Ambénonium (Mytélase) et la néostigmine (Prostigmine) [13].

Le Mestinon a une durée d'action de 4h, la Mytélase de 4 à 6h et la Prostigmine de 1h à 1h20. Leur administration per os est répartie dans la journée et se fait trente minutes avant le repas. La posologie journalière est difficile à estimer et peut être insuffisante lorsque le sujet accentue son activité physique. Elle est donc recherchée progressivement en débutant par de petites doses, car il est important d'administrer la dose minimale efficace pour minimiser le risque d'effets indésirables.

Ainsi le Mestinon est généralement débuté à une posologie faible de 30 à 60 mg trois fois par jour et est augmentée progressivement jusqu'à 90 à 120 mg toutes les 4 heures si le traitement s'avère efficace avec peu d'effets secondaires, sans jamais dépasser les 600mg/j.

Les complications sont liées aux effets muscariniques du traitement : crampes abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, et surviennent chez au moins un tiers des patients [76].

Si ces effets s'avèrent trop important jusqu'à mimer une crise de myasthénie aiguë, de la belladone et de l'atropine peuvent être prescrits.

Bradycardie, asthme et adénome de prostate sont des contre-indications relatives au traitement.

Le Mestinon retard (présent dans un nombre limité de pays : Allemagne, Etats-Unis...) est quelques fois indiqué lorsque les anticholinestérasiques classiques ne suffisent pas à stabiliser l'état du patient au cours de la journée. Il permet d'obtenir une durée d'action prolongée. Cependant, le Mestinon retard est prescrit dans les cas extrêmes car inflige de nombreux effets indésirables graves au niveau gastro-intestinal et respiratoire.

Les anti-cholinestérasiques se révèlent efficaces de façon isolée dans les myasthénies séronégatives aux anticorps-anti-RACH modérées. Mais, au fil du temps une certaine résistance au traitement s'établie.

Efficaces également dans 50% à 70% des cas sur un ptosis isolé, ils restent le plus souvent insuffisants lorsque des troubles oculomoteurs sont présents, ne dépassant pas 20% d'efficacité [77]. Ces patients, non répondeurs aux anticholinestérasiques, répondent le plus souvent aux immunosuppresseurs [77].

Tableau 4 : Les anti-cholinestératiques [78]

DCI	Nom commercial	Voie d'administration	Présentation	Durée d'action
Bromure de Pyridostigmine	Mestinon	VO	60mg	3-4h
Pyridostigmine Retard	Mestinon Retard	VO	180mg	8-10h
Chlorure d'Ambénonium	Mytélase	VO	10mg	4-6h
Edrophonium	Tensilon	IV	10mg	5mn
Néostigmine	Prostigmine	VO/IM/ IV	15mg	1-3h
			1.5mg	
			0.5mg	

*VO = Voie orale ; IV = Intraveineuse ; IM = Intramusculaire*

## 2) Le traitement des crises myasthéniques

La plasmaphérèse, et l'administration intraveineuse d'immunoglobulines, sont les traitements les plus utilisés lors des crises myasthéniques. Cependant il est rare que les patients dépendent de l'un de ces traitements pour une longue période de temps [79].

### a) Les échanges plasmatiques

Ce traitement consistant à filtrer le sérum en éliminant les anticorps pathogènes et d'autres composants plasmatiques tels que les cytokines et les molécules d'adhésion solubles, est exclusivement dédié aux sujets gravement touchés avant la thymectomie et lors des poussées myasthéniques aiguës [80].

La plupart du temps, 4 à 6 échanges plasmatiques sont effectués tous les 2 jours durant la période de crise. Ils ont pour but de diminuer rapidement le taux des anticorps anti-RACH. Ils entraînent donc une amélioration de l'état général en quelques jours pour les patients séropositifs aux anticorps anti-RACH. L'amélioration est malheureusement transitoire puisque la quantité d'anticorps anti-RACH augmente inévitablement par la suite.

Pour pérenniser le bénéfice de ce traitement à long terme, il est alors indispensable de combiner les échanges plasmatiques à une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur.

L'accès veineux pour l'échange plasmatique peut être obtenu par un cathéter veineux central ou via les veines périphériques. Très récemment, une étude rétrospective a montré que l'accès aux veines périphériques peut être utilisé avec succès dans la plupart des patients myasthéniques réduisant ainsi le risque de complications graves et mortelles de la technique [81].

Toutefois, les échanges plasmatiques présentent tout de même des désavantages comme le risque d'infection et l'hypotension.

De plus la plasmaphérèse n'est pas disponible dans toutes les structures hospitalières, dans ce cas-là le traitement par injection intraveineuse d'immunoglobulines à fortes doses peut être proposé en alternative [80].

#### b) Les immunoglobulines

Lors des crises de myasthénie, ce sont les immunoglobulines intraveineuses qui sont le plus fréquemment indiquées. Ce traitement est aussi efficace que les échanges plasmatiques lorsqu'il est prodigué à fortes doses. Les immunoglobulines agissent en neutralisant les anticorps anti-RACH, bien que leur mécanisme d'action reste assez complexe et pas entièrement compris.

Les immunoglobulines semblent affecter l'homéostasie immunitaire en interférant à plusieurs niveaux, y compris au niveau de la modulation de la réponse immunitaire, et par l'inhibition de l'activation du complément [82].

La dose injectée est généralement de 0,4g/kg/j durant 3 ou 5 jours selon la gravité des symptômes [82].

Ce traitement présente l'avantage de pouvoir être exécuté dans tous les centres hospitaliers. En revanche, mis à part leur coût onéreux, le traitement aux immunoglobulines intraveineuses présente d'autres inconvénients tels que le risque d'allergies et une amélioration relativement courte ne dépassant pas généralement les 6 semaines [83].

C'est ainsi qu'on a eu recours, dans notre série, aux immunoglobulines en IV pour traiter des crises myasthéniques graves survenus chez trois de nos patients.

### 3) Le traitement de fond

La plupart des recommandations thérapeutiques sur l'utilisation de traitements de fond pour myasthénie sont basées sur des données provenant soit de petits essais contrôlés randomisés, ou à partir d'observations cliniques non contrôlées [17].

#### a) La corticothérapie

La corticothérapie est généralement utilisée lorsque les symptômes de la myasthénie ne sont pas suffisamment contrôlés par les inhibiteurs de la cholinestérase.

Ses résultats sont plutôt bons puisque chez 72 à 92 % des patients traités, il est noté une rémission ou une amélioration importante. L'amélioration est rapide, apparaissant entre le premier et le 21ème jour pour 85 % des patients, le résultat maximum étant obtenu dans les 6 à 12 premiers mois [84]. La corticothérapie entraîne

une chute des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine alors que la simple réduction de la posologie s'accompagne d'une stabilité ou d'une ascension de leur taux.

Ainsi dans quatre grandes séries rétrospectives de traitement de myasthénie par la prednisone (administré à différentes doses) plus de 73% des 422 patients traités ont bénéficié soit d'une nette amélioration ou carrément d'une rémission [85]

#### Principes d'utilisation

La posologie initiale se situe le plus souvent autour de 1 mg/kg/j. Cette posologie est poursuivie pendant 4 à 6 semaines ou jusqu'à l'obtention d'une amélioration, puis réduite de façon progressive selon des schémas variables, à condition que l'amélioration se stabilise. En général, la corticothérapie est réduite de 10 mg par mois jusqu'à une dose de 0,5 mg/kg/j puis de 5 mg par mois pour aboutir à un plateau situé autour de 10 mg/j.

L'instauration d'une corticothérapie chez le patient myasthénique est marquée par le risque d'aggravation de la maladie dans les deux premières semaines, allant parfois jusqu'à la nécessité d'une assistance ventilatoire. Par sécurité, cette thérapeutique est donc instaurée en milieu hospitalier. Il a été proposé, afin d'éviter ce risque, de débiter à des doses plus faibles et d'augmenter progressivement la posologie, l'association avec les anti-cholinestératiques permettant de gérer cette aggravation.

Dans la plupart des cas le traitement doit être poursuivi pendant plusieurs années ou à vie avec des augmentations transitoires à l'occasion d'aggravation de la maladie, amplifiant le risque de survenue d'effets indésirables.

#### Effets secondaires

Les effets secondaires liés à la corticothérapie sont nombreux et toucheraient, d'après certains auteurs, 38 à 67 % des patients. Parmi ces effets indésirables, on citera les risques d'hypokaliémie, d'hypertension artérielle, de diabète,

d'ostéoporose, de glaucome et cataracte. La corticothérapie peut également entraîner l'apparition d'œdèmes, d'ulcères digestifs, de troubles neuropsychiques, d'une insuffisance surrénale à l'arrêt du traitement et peut également majorer les risques infectieux.

Tableau 5 : Effets indésirables et prévention de la corticothérapie.

Effets indésirables	Stratégies de prévention
Rétention	Régime sans sel
Obésité	Sport et régime à faible calories
Hypokaliémie	Supplémentation
Hypertension	Surveillance mensuelle + Traitement si besoin
Diabète de type 2	Surveillance trimestrielle + Traitement si besoin
Ostéoporose	Bisphosphonates, calcium + vitamine D
Psychose/anxiété	Anxiolytiques, antidépresseurs, dose minimale
Cataractes/glaucome	Consultation ophtalmologique annuelle
Myopathies	Sport, régime riche en calories
Trouble de croissance	Utilisation de doses minimales

Il est à noter que l'utilisation de prednisone par voie orale à des doses relativement faibles (20 mg / jour, a augmenté de 5-10 mg / jour tous les 3 jours jusqu'à disparition des symptômes) pourrait être plus efficace que les médicaments anticholinestérasiques dans la myasthénie oculaire pure [86].



La prednisone devrait donc être considéré chez tous les patients atteints de myasthénie oculaire et qui ne répondent pas aux médicaments anticholinestérasiques. Bien que non définitive, la preuve suggère que le traitement de corticostéroïdes pourrait retarder ou réduire la fréquence de progression de MG oculaire à une myasthénie généralisée [68].

b) Les immunosuppresseurs [39]

Les traitements immunosuppresseurs limitent la prolifération des lymphocytes T et B d'où la réduction efficace du nombre des anticorps anti-récepteurs.

Ils entraînent des rémissions ou des améliorations dans 70 à 90% des cas mais seulement après quelques semaines. La prise d'azathioprine (Imurel®), l'immunosuppresseur le plus indiqué, débute à une dose de 50mg/j puis est augmentée de 50 mg par semaine jusqu'à atteindre 2 à 3mg/k/j.

Etant toxique, ce genre de traitement peut provoquer de graves effets secondaires dont une hémotoxicité, faite d'une leucopénie à court terme et d'une augmentation accrue du risque de cancer à long terme. Il est alors fortement conseillé de réaliser un bilan de la formule sanguine avant de commencer le traitement. Ce même bilan sera effectué à plusieurs reprises au cours du traitement.

De nombreux immunosuppresseurs existent comme le méthotrexate, le mycophénolatemofétil (Cellcept®), la cyclosporine (Néoral®), le tacrolimus (Prograf®)... ; mais ils sont plus rarement indiqués car leur risque d'effets indésirables est plus important.

Les immunosuppresseurs sont administrés seul ou en complément d'une corticothérapie. Le dernier cas améliore souvent les formes résistantes à l'une ou l'autre de ces thérapies. Dans les formes graves, les corticoïdes étant prescrits à fortes doses, les immunosuppresseurs présentent l'avantage de diminuer la corticothérapie.

Ce traitement doit être poursuivi à long terme, souvent durant plusieurs années.

#### Azathioprine (Imurel®)

Azathioprine reste le premier choix pour un traitement immunosuppresseur à long terme. Cependant, il est important de souligner qu'il n'y a que très peu de données sur l'efficacité de l'azathioprine provenant d'études contrôlées [87]. Un inconvénient important de l'azathioprine est le délai d'action retardé. Ainsi, l'azathioprine est donc commencé en association avec la corticothérapie pour obtenir un effet thérapeutique rapide. Ajustés individuellement pour les besoins du patient, la dose quotidienne de prednisone est ensuite réduite progressivement sur une période de temps prolongée. Dans une étude randomisée en double aveugle de 34 patients atteints de myasthénie publié en 1998, le Palais et al. [87] ont comparé d'une part la prednisolone et azathioprine contre d'une autre part la prednisolone seule durant 3 ans. Le premier groupe a reçu de la prednisolone (un jour sur deux) plus azathioprine (2.5 mg / kg); alors que l'autre groupe a reçu la prednisolone un jour sur deux associé à un placebo. La dose de prednisolone ne différait pas significativement entre les deux groupes à 1 an, mais a été réduit à 2 et 3 ans dans le groupe de l'azathioprine.

#### Cyclophosphamide (Endoxan®) [88]

Des doses de cyclophosphamide (allant de 500 à 1000 mg / m<sup>2</sup>) peuvent être données toutes les 4 à 12 semaines dans le cas de myasthénies réfractaires. Il peut être également administré par voie orale en une dose quotidienne de 2.1mg/kg/j mais nécessitant une grande prudence en raison de sa toxicité médullaire [88]. Voilà pourquoi il est obligatoire de réévaluer la nécessité du traitement aux cyclophosphamide après 6 mois de traitement en décidant de maintenir ou de diminuer la dose quotidienne. Et de surveiller en outre, de possibles lésions du

myocarde, la fibrose pulmonaire et l'induction de cancer qui sont des conséquences possibles de l'utilisation du cyclophosphamide. Drachman et al. [89] ont d'ailleurs traités trois patients myasthéniques, pour lesquels le traitement avec la thymectomie, la plasmaphérèse et les immunosuppresseurs conventionnels ont échoués, en utilisant le cyclophosphamide à forte dose (50mg/ kg / jour par voie intraveineuse pendant 4 jours), et cela en association avec une forme recombinante du facteur de croissance hématopoïétique spécifique de la lignée granulocytaire (G-CSF en anglais : Granulocyte Colony-Stimulating Factor : Neupogen®) qui est un stimulant de colonies granulocytes, utilisé pour prévenir la neutropénie chez les personnes qui reçoivent des traitements anti-néoplasiques myélotopiques. S'en est suivi une amélioration marquée dans la faiblesse myasthénique chez les trois patients.

#### Méthotrexate

Le méthotrexate est une alternative couramment utilisée à l'azathioprine. C'est un anti-métabolite qui a été utilisé depuis des décennies dans le traitement du cancer. Ainsi à faible dose, le méthotrexate est un médicament généralement sûr et bien toléré dans le traitement de certaines maladies auto-immunes. Cependant, il y a peu de preuves sur son efficacité sur la myasthénie. Récemment publié, une étude en simple aveugle fournit la preuve que le méthotrexate a une efficacité et une tolérance similaire à l'azathioprine [90].

#### Mycophenolate mofetil (CELLCEPT®)

Plusieurs études ont suggéré un effet très bénéfique de cet immunosuppresseur. C'est un inhibiteur réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase dans la biosynthèse de la purine, qui est nécessaire pour les cellules T et les cellules B. La plupart des patients tolèrent bien des doses quotidiennes allant de 1 à 2,5g/j. Deux études pivots n'ont cependant pas confirmé l'efficacité du mycophénolate, mais il est important de noter que leurs études sont très critiquables

du fait de la trop courte durée d'étude qu'ils ont choisi pour l'évaluation de l'effet du médicament sur la myasthénie (respectivement 12 et 36 semaines d'observation), alors que dans les autres études l'amélioration chez les patients ne s'est ressentie qu'à partir de 12 mois de traitement [91, 92].

#### Cyclosporine (Néoral ®)

La cyclosporine est un agent immunosuppresseur qui a révolutionné la transplantation d'organes dans les années 80 en doublant le taux de survie à 1 an des allogreffes. Concernant son action sur la myasthénie, il y a peu d'études spécifiques sur l'utilisation de la cyclosporine dans la myasthénie [93]. Et lors d'une étude prospective et contrôlée contre placebo, 39 patients ayant une myasthénie généralisée et corticodépendante ont reçu une dose de cyclosporine (5 mg/kg/j), placebo dans l'autre bras, pendant une durée de 6 mois [94]. A la fin de l'étude, les patients dans le groupe de la cyclosporine avaient une amélioration plus significative avec notamment une diminution des doses de corticoïdes et une réduction du taux d'anticorps. Cependant bien que le pourcentage de réduction des corticoïdes fût plus élevé dans le groupe de la cyclosporine, la différence était statistiquement non significative. Les effets secondaires observés, quant à eux ont provoqué l'arrêt de médication chez un tiers des patients du groupe cyclosporine ; 10% l'ont fait à la suite de la survenue d'une néphrotoxicité lentement progressive. En clair et de notre point de vue, la cyclosporine est un médicament de réserve qui ne doit pas être utilisé en première ligne contre la myasthénie et dont l'utilisation doit être restreinte en raison des effets secondaires graves, et des nombreuses interactions médicamenteuses, mais également à cause de son coût relativement élevé et de la nécessité de mesures régulières des concentrations sanguines de cyclosporine.

## Rituximab

Le rituximab fournit des attentes prometteuses pour le traitement de la myasthénie. C'est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule de surface CD20 (présente sur la plupart des lymphocytes B). Il permet alors de diminuer de façon substantielle le nombre de lymphocytes B par un effet toxique direct sur ces cellules. Il est approuvé pour le traitement de certains types de lymphomes et de l'arthrite rhumatoïde active sévère chez les adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à d'autres médicaments antirhumatismaux. Les études de toxicité ont cependant montré que le nombre de lymphocytes B périphériques diminuent en dessous de la normale dès la première dose de rituximab. Le taux des lymphocytes B augmente dans les 6 mois de traitement revenant à des niveaux normaux entre 9 et 12 mois après la fin du traitement [95, 96].

Même si aucun essai de phase III contrôlé randomisé et en double aveugle n'a été mené jusqu'à présent. Les études rétrospectives de petites séries et des études non contrôlées décrivent un bénéfice clinique durable et prononcé, même dans le cas de patients résistants aux anti-cholinestératiques et aux immunosuppresseurs [97, 98]. Mais l'information la plus notable, c'est le bénéfice clinique net, obtenu chez des patients avec des AC anti-Musk (+) [99].

En l'absence d'études contrôlées, le rituximab est considéré comme un immunosuppresseur de troisième ligne, utilisé généralement à la dose de 375mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine pendant un mois, puis selon un schéma d'entretien pas très bien établi à ce jour. Avec un effet positif retardé, observé à partir de 2 mois de traitement [51, 100].

Parmi les effets indésirables, une urticaire, une fièvre, des frissons, peuvent se voir chez près de la moitié des cas après une injection de rituximab. Cependant un prétraitement avec de l'hydrocortisone en association avec un antihistaminique H1,

améliore ces réactions [101]. Des cas de leucoencéphalopathies multifocales progressives ont été décrits [102], et ont été fatales suite à l'utilisation hors AMM du rituximab pour le traitement de certaines maladies auto-immunes, dont le lupus érythémateux disséminé, et la vascularite [103, 104].

#### Cures à long termes d'Immunoglobulines et/ou d'échanges plasmatiques

Constituent une stratégie thérapeutique très utile tant qu'on n'a pas trouvé de traitement de fond efficace. Et cela en suivant un schéma thérapeutique adapté, ayant donné des résultats encourageants.

Dans une série italienne récente portant sur 677 patients, une amélioration a été notée dans deux tiers des cas, avec une proportion de patients en rémission complète beaucoup plus faible dans le groupe avec anticorps anti-Musk que dans celui avec anticorps anti-RACH ou sans anticorps celui avec anticorps anti-RACH ou sans anticorps décelables: 3 contre 20 % [70].

Ø En conclusion, l'utilisation des traitements immunosuppresseurs doit être soigneusement réfléchi. Ces traitements de longue durée sont responsables d'effets secondaires parfois sévères et nécessitent souvent une surveillance biologique étroite. Ils sont habituellement utilisés lorsqu'un déficit musculaire invalidant persiste malgré un traitement anticholinestérasique bien conduit ou lorsqu'il existe des troubles de la déglutition ou un déficit respiratoire mettant en jeu le pronostic vital. L'association avec une corticothérapie est pratiquement systématique, en dehors des contre-indications.

Ø L'association de la corticothérapie à un immunosuppresseur, notamment l'azathioprine, se justifie d'emblée dans les formes les plus sévères ou pour les formes résistantes à des doses modérées de corticoïdes [5]. L'association des corticoïdes à l'azathioprine permettrait de diminuer la corticothérapie et donc ses effets secondaires tout en prolongeant les durées de rémission [87]. L'arrêt des

immunosuppresseurs est marqué par un risque important de rechute. Certains auteurs préconisent une durée d'utilisation minimale de cinq ans, avec stabilisation des troubles pendant au moins un an, avant de suspendre les corticoïdes et/ou les immunosuppresseurs.

Ø 11% des patients de notre série ont nécessité la mise en place d'un traitement immunosuppresseur fait d'azathioprine et cela en addition à la corticothérapie initiale. Ce qui a conduit à une stabilisation de leur symptomatologie et une régression de la dose initiale de corticothérapie.

Tableau 6 : Options thérapeutiques pour la myasthénie [39]

	Dose initiale et Fréquence	Commentaires
Traitement symptomatique		
Pyridostigmine	30–90 mg chaque 4–6 h	Risque de détérioration chez certains patients myasthénique à AC anti-Musk(+)
Immunothérapie à court terme		
Echanges plasmatiques	4–6 échanges tous les deux jours	Traitement de choix des crises myasthéniques
Immunoglobulines en IV	1–2 g/kg (2 à 5 jours)	Pour patients en crise myasthénique
Immunoabsorption	Non établies	Meilleure alternative à l'échange plasmatique
Immunothérapie à long court		
Prednisone	0.75–1.0 mg/kg/j ou 20–40 mg/j dans les myasthénies oculaires	effets secondaires fréquents
Azathioprine	2–3 mg/kg/j	Immunosuppresseur de première ligne
Mycophenolate mofetil	2–2.5 g/j en 2 prises	Immunosuppresseur de première ligne aux USA
Ciclosporine	4–6 mg/kg/j en 2 prises	Immunosuppresseur de seconde ligne si intolérance à l'Azathioprine
Tacrolimus	3–5 mg/j	Immunosuppresseur de Troisième ligne si intolérance à la ciclosporine
Cyclophosphamide	500 mg/m <sup>2</sup> ou 4 × 50 mg/kg/j	Myasthénie sévère/ réfractaire



#### 4) La thymectomie

La place de la thymectomie dans le traitement de la myasthénie reste un sujet débattu.

S'il existe une augmentation de la taille du thymus sur le scanner thoracique ou qu'on décèle la présence d'un thymome. L'exérèse tumorale doit être la plus complète possible et est souvent associée à une radiothérapie en cas de malignité du fait du caractère très radiosensible de cette tumeur.

La thymectomie n'entraîne par contre que très inconstamment la disparition de la myasthénie, qui doit la plupart du temps être traitée médicalement.

En dehors de cette situation, ses indications sont larges pour de nombreux auteurs mais il convient de souligner les incertitudes qui empêchent de dégager un accord consensuel sur son intérêt et sa place dans la prise en charge thérapeutique. Pour des raisons d'éthiques, aucune étude prospective randomisée, comparant la thymectomie au traitement médical, ne peut être réalisée et il est donc difficile de faire la part de ce qui revient à la thymectomie dans l'amélioration clinique observée lors du suivi des patients myasthéniques.

Le critère de jugement privilégié de ces études est le taux de rémission, qui varie selon les auteurs entre 8% [105] et 63% [106].

Les rares études comparatives entre thymectomie et traitement médical sont rétrospectives et la plupart montrent des résultats en faveur de la thymectomie [107]. Celle-ci semble en effet être associée à un taux plus élevé de rémissions (27% contre 6%), d'amélioration clinique (26% contre 13%) et un taux moindre de décès lié à la maladie (11% contre 34%) [108]. Cependant, ces études sont à mettre en balance avec les résultats publiés par Grob et al montrant que si la thymectomie permettait un meilleur taux de rémission dans les années 50, elle n'apporte en revanche aucun bénéfice clinique aujourd'hui du fait du développement considérable des traitements

médicaux et notamment de la généralisation de l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs [109].

Les avis concernant la thymectomie dans la myasthénie oculaire pure sont encore plus divergents avec des données très contradictoires selon les études [110]. L'ensemble des auteurs s'accorde cependant pour dire qu'elle est inutile en cas de myasthénie séronégative et notamment lors de la présence d'AC anti-Musk.

L'ensemble de ces incertitudes explique la diversité des attitudes concernant la thymectomie chez le patient myasthénique. Les facteurs pronostiques, bien que parfois contradictoires, sont néanmoins la base des recommandations et des pratiques de nombreuses équipes. Ainsi, un début précoce, un âge jeune, un délai d'évolution peu important et une forme généralisée inclinent volontiers à proposer une thymectomie [111].

Une étude multicentrique internationale (Afrique du Sud, Amérique du Sud, Australie, États-Unis, Europe, Japon, Thaïlande...) est en cours pour évaluer les effets à 3 ans de la thymectomie chez des personnes atteintes de myasthénie auto-immune et traitées par corticoïdes. Cette étude compare l'amélioration obtenue chez des personnes sous corticothérapie ayant subi une thymectomie à celle observée chez les personnes sous corticothérapie sans thymectomie, les deux groupes étant constitués par tirage au sort. Elle permettra d'évaluer si les personnes ayant eu une thymectomie ont besoin de doses plus faibles de corticoïdes. Les résultats de cette étude sont attendus début 2016, et permettront de nous éclairer d'avantage sur le rôle de la thymectomie dans le traitement de la myasthénie [69].

Pour l'ensemble de nos patients, l'indication de ces différents traitements s'est basée sur le consensus suivant :

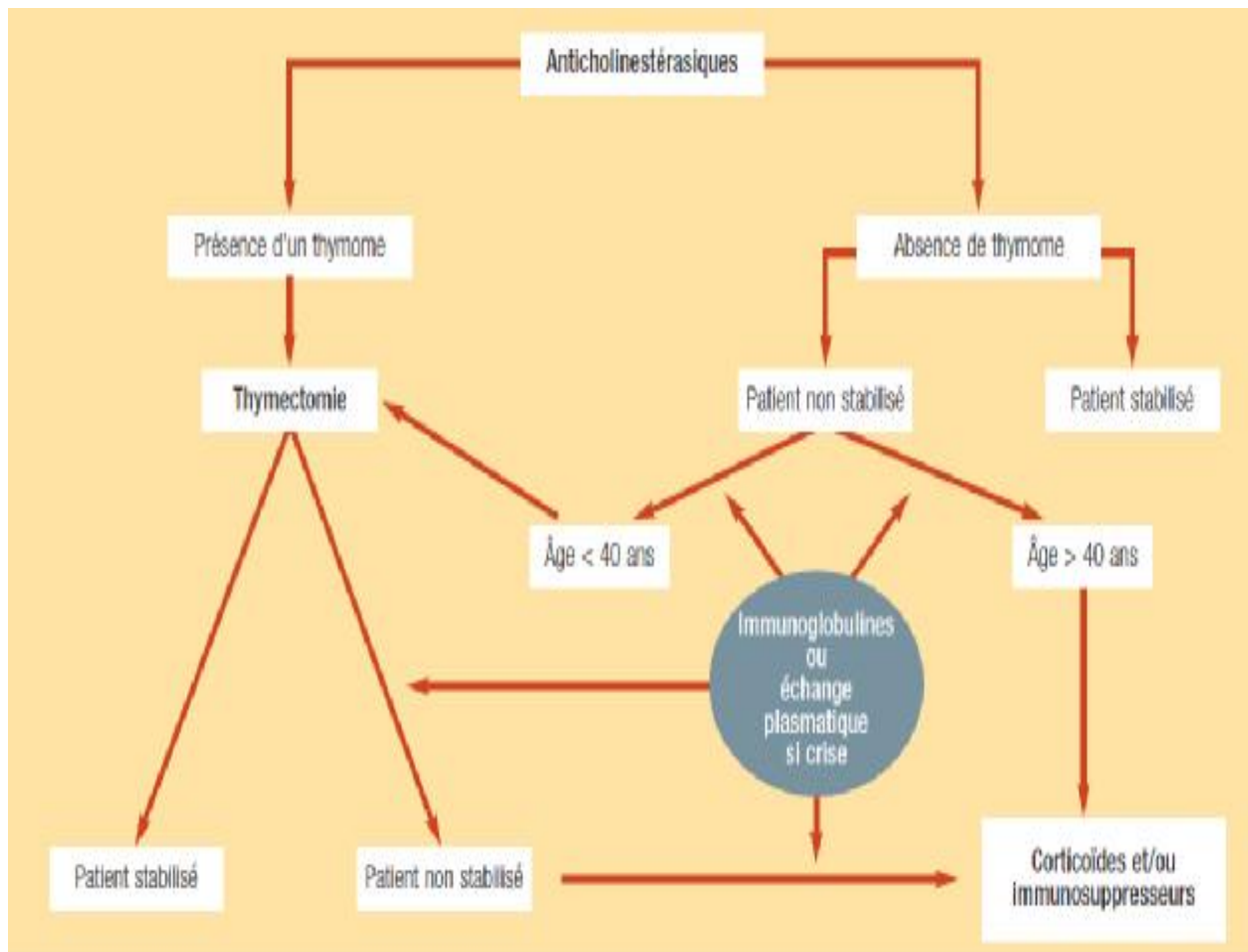


Figure 5: Démarche thérapeutique [112]

## 5) Les thérapeutiques associées

### a) Hygiène de vie

Comme pour toute pathologie chronique, la myasthénie nécessite une éducation du patient à sa maladie et particulièrement aux facteurs favorisant des crises myasthéniques.

Une participation à de l'exercice physique modéré, adapté en fonction de l'état du moment, doit être encouragée avec des repos fréquents [113].

### b) Prise en charge paramédicale

Dans les formes sévères ou réfractaires aux traitements de fonds, une prise en charge sociale et par des spécialistes en kinésithérapie, en orthophonie, en ergothérapie, en revalidation ou en psychologie peut s'avérer nécessaire tout comme l'orientation du patient vers une association de malades.

### c) Contre-indications médicamenteuses

#### Ø Contre-indication absolue

La D-pénicillamine.

#### Ø Sont à éviter

(Car provoquent des exacerbations de faiblesse myasthénique chez la majorité des patients) (Annexe 4)

#### Anesthésiques

- 
- Curarisants (Atracurium, Cisatracurium, Mivacurium, Pancuronium, Rocuronium, Vécuronium)
  - Anesthésiques volatils (par inhalation)
  - Barbituriques IM ou IV (Phénobarbital, Thiopental)
  - Autres anesthésiques non barbituriques (Kétamine, Propanidide, Procaine)

---

### Antibiotiques

---

- Aminosides (gentamycine, neomycine, streptomycine, tobramycine)
- Macrolides (érythromycine, azithromycine)
- Macrolides et apparentés (Telithromycine, Lincomycine Clindamycine)
- Fluoroquinolones (Ciprofloxacine, Levofloxaxine)
- Cyclines injectables (Tigécycline)

### Cardiovasculaires

---

- Anti-arythmiques      Quinidine,      Hydroquinidine,      Procainamide, Propafenone, Lidocaïne en IV (intraveineux)
- Bêtabloquants
- Inhibiteurs calciques (Diltiazem, Vérapamil, Nifédipine)
- Anticoagulants – Antiagrégants (Dipyridamole)

### Divers

---

- Interféron-alpha
- Magnésium voie orale
- Produits de contraste injectables pour imagerie médicale (Iode, Gadopentétate de méglumine)
- Statines (effet négatif dans la myasthénie rapporté mais discuté)
- Patch nicotinique
- Alcaloïdes de quinquina (Schweppes® et boissons à alcaloïdes apparentés à la quinine)
- L'allopurinol potentialise l'effet de l'azathioprine : il faut réduire la dose de 2/3 et surveiller étroitement la NFS.
- Vaccinations : le retentissement sur la myasthénie est mal documenté. La vaccination contre la poliomyélite, le tétanos et la grippe n'entraîne pas

d'aggravation lorsque la myasthénie est bien contrôlée. Les vaccins vivants (par exemple, polio buccal) sont formellement contre-indiqués chez les patients sous corticoïdes ou immunosuppresseurs [70].

Ø A leur sortie d'hospitalisation, tous les patients de notre série ont reçu une liste des médicaments contre-indiqués ainsi que des conseils sur l'hygiène de vie à adopter.

## VI. Perspectives

Ø Grâce à la recherche scientifique, l'origine virale du déclenchement de la myasthénie a été confirmée. En effet une équipe de chercheurs est parvenue à décrypter le déclenchement de la maladie en utilisant une molécule mimant l'ARN double brin viral. Apportant ainsi une preuve de concept qu'une infection virale pourrait entraîner une inflammation du thymus et conduire au développement d'une myasthénie auto-immune [114]. Le virus incriminé est le polyomavirus.

Ø La découverte d'un nouveau biomarqueur anti-LRP4 permet un meilleur diagnostic et une meilleure connaissance de la myasthénie. D'autres anticorps comme l'AC anti-cortactine qu'on retrouve plus souvent dans les myasthénies triplement séronégatives, et l'AC anti-titine associé le plus souvent à la présence d'un thymome sont actuellement à l'étude.

Ø Toujours grâce à la recherche et au développement clinique, plusieurs nouvelles thérapies pour la myasthénie ont vu le jour ou sont actuellement dans les dernières phases de développement.

- Tirasemtiv

Nouvel anticholinestérasique, activateur de la troponine dans les muscles squelettiques. Il est toujours en essai clinique, mais les résultats de la phase II ont cependant montré une grande efficacité dans l'amélioration de la force musculaire et

du score de la myasthénie proportionnellement à la dose, avec une très bonne tolérance clinique [115].

- Bortezomib

C'est un inhibiteur du protéasome, ayant déjà montré ses effets dans le myélome multiple, avec de très encourageantes études précliniques montrant son efficacité sur la myasthénie [116].

- Belimumab

Déjà approuvé aux Etats- Unis, au Canada et en Europe pour le traitement du lupus érythémateux disséminé. Il se présente de par son rôle antiprolifératif des lymphocytes B, comme étant une nouvelle option thérapeutique dans le cas des myasthénies [117].

- Eculizumab

L'eculizumab, est un anticorps monoclonal qui bloque l'activation du complément. C'est le premier traitement approuvé en cas d'hémoglobinurie paroxystique nocturne. De plus des résultats d'une étude de phase II pilote sur l'utilisation de l'eculizumab dans la myasthénie généralisée sévère et réfractaire ont montrées un bénéfice clinique important et une excellente tolérance [118].

- Etanercept

Anti-TNF  $\alpha$  ayant déjà reçu l'autorisation européenne pour traiter l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite rhumatoïde juvénile, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis cutané et la spondylarthrite ankylosante, a démontré récemment dans des études préclinique une certaine efficacité sur la myasthénie. Les études cliniques réalisées par la suite ont montré des résultats très décevants, avec plusieurs cas d'aggravation de la myasthénie en plus de nombreux effets secondaires observés [119].

# CONCLUSION



Notre étude rétrospective, couplée à l'analyse des dernières données de la littérature nous ont permis de réaffirmer des caractéristiques fondamentales de la myasthénie :

ü C'est une affection qui se voit à tout âge, avec cependant 2 pics de fréquence, le premier se situant entre la deuxième et la quatrième décennie, avec une forte prédominance féminine. Et le second pic, s'observant à partir de l'âge de 50 ans avec une nette tendance masculine.

ü C'est une pathologie de présentation clinique très variable et hétérogène selon la forme clinique et selon la forme sérologique. Ainsi il est important alors d'en distinguer la forme immunologique pour permettre une meilleure prise en charge thérapeutique, et cela notamment avec l'arrivée d'un nouveau biomarqueur pour les myasthénies séronégatives (l'anti-LRP4).

ü La myasthénie avec anticorps anti-Musk est une entité clinique avec des caractéristiques physiopathologiques, cliniques, et thérapeutiques uniques qui la distinguent de la myasthénie avec anticorps anti-RACH et qui impliquent donc une prise en charge spécifique.

ü Les piliers du traitement de la myasthénie utilisés de nos jours ont été introduits il y a déjà plus de 40 ans. Avec une palette thérapeutique constituée principalement de pyridostigmine, de corticothérapie, d'azathioprine et de la thymectomie. Cependant, avec l'arrivée de nouveaux médicaments prometteurs comme le Rituximab et la remise en question de l'effet bénéfique de la thymectomie sur la myasthénie, il se pourrait que le traitement de la myasthénie subisse quelque changement d'ici la fin de cette décennie.

# RESUMES

## RESUME

**INTRODUCTION :** La myasthénie est une affection rare d'origine auto-immune, causée par un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire, et se traduisant cliniquement par une faiblesse musculaire accentuée à l'effort.

**OBJECTIF :** Evaluer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des malades atteints de myasthénie.

**PATIENTS ET METHODES:** Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers de 18 cas de myasthénie colligés au service de neurologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismaël de Meknès durant une période de 10 ans, et nous avons comparé ces résultats avec les données de la littérature.

**RESULTATS :** Dans cette série, les femmes étaient plus représentées que les hommes (SR=3,5), la tranche d'âge entre 20 à 40 ans était majoritaire (50%) et constituait un pic de fréquence avec une très nette prédominance féminine (89%). 89% des patients de notre série bénéficiaient d'une couverture sociale. Le délai moyen entre l'apparition du premier signe clinique et de la première consultation était de 2 ans. On y retrouve des antécédents personnels de maladie de Basedow chez 11% de nos patients, et des antécédents de diabète de type 1 touchant la fratrie dans 11% des cas de notre série. Les symptômes inauguraux étaient d'apparition progressive dans 50% des cas, touchant principalement l'œil (67%), la mâchoire (44%), les racines des membres (33%), et la région pharyngo-laryngée (67%). La forme de myasthénie généralisée prédominait au moment du diagnostic (67%), et la myasthénie séronégative constituait notamment 33% des cas lors de l'admission. Au cours des 2 premières années de suivi, nous avons identifié 17% des cas de notre série comme étant des myasthénies oculaires pures. Cependant, aucun cas de myasthénie anti-Musk n'a été retrouvé dans notre étude. L'imagerie thoracique a révélé dans 33% des

cas la présence d'un thymome, et dans 17% des cas une hyperplasie thymique. L'exploration radiologique a été suivie dans 56% des cas de notre série par une thymectomie. Un traitement médical initial constitué principalement d'un anticholinestératique a été donné chez 100% de nos patients. Par la suite 33% des patients de notre série ont nécessité un traitement de fond, constitué soit de corticothérapie seule (22%) soit d'une association corticothérapie + Immunosuppresseurs (11%).

CONCLUSION : Nos résultats étaient globalement concordants avec les données de la littérature et avec les caractéristiques connues de la myasthénie (présence de pic de fréquence, la prédominance féminine, la prépondérance de la forme généralisée et séropositive à l'AC anti-RACH). Nous notons cependant une fréquence plus élevée de thymomes dans notre série par rapports aux données de la littérature.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Myasthenia gravis is a rare autoimmune disease, caused by a dysfunction of the neuromuscular transmission, and resulting clinically by muscle weakness accentuated during efforts.

**OBJECTIVE:** To evaluate the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic aspects and the evolutionary of patients with Myasthenia gravis.

**PATIENTS AND METHODS:** We retrospectively analyzed the records of 18 cases of myasthenia collected in the neurology department of the Military Hospital Moulay Ismail of Meknes during a 10 years period, and we compared these results with literature data.

**RESULTS:** Females were more represented than males (SR=3.5), ages between 20 and 40 years were widely found (50%) with a peak frequency showing a clear female predominance (89%). 89% of our patients had a social security. The average time between the appearance of the first clinical sign and the first visit was 2 years old. Our series include personal history of Graves' disease in 11% of cases, and Type I diabetes history involving siblings in 11 % of cases in our series. The inaugural symptoms were of gradual onset in 50 % of cases, mainly affecting the eye (67%), the jaw (44%), the roots of members (33%), and the pharyngolaryngeal area (67%). The generalized myasthenia predominated at diagnosis (67%), and the seronegative myasthenia was on 33% of cases on admission. During the first 2 years of follow up, we identified 17% of cases in our series as pure ocular myasthenia. However, no cases of anti-Musk Myasthenia gravis were found in our study. The thoracic imaging revealed in 33% of cases the presence of a thymoma, and in 17% of cases a thymic hyperplasia was discovered. Radiological exploration was followed in 56 % of cases in our series by thymectomy. Initial medical treatment mainly consisting of

Cholinesterase inhibitors, and was given to 100% of our patients. Subsequently 33% of patients in our series required a background therapy consisting of, either corticosteroids alone (22%) or corticosteroid in a combination with an immunosuppressive agent (11%).

**CONCLUSION:** Our results were generally consistent with the literature data and the known characteristics of Myasthenia gravis (peak frequency, predominantly female, the preponderance of the generalized form and the anti-AChR antibodies). However, we note a higher incidence of thymomas in our series in comparison with the reports in the literature.

## مطبق

المقدمة: الوهن العضلي الوبيل هو مرض مناعي ناتج عن خلل في الجهاز المناعي الذي يصيب العضل ليؤدي إلى النجم عن ضعف في العضلات خلال المجهود.

الهدف: تقييمها في سوريا وتقييم لوجيا العلاجية التطويرية للمرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الوبيل.

الوسائل والمنهجية: تم تبني الدراسة لدراسة رجعية لـ 18 حالة من الوهن العضلي التي تم تقاطعها في قسم الأورط الصدبية في مستشفى في العسكري مولاي اسماعيل كنس خلال فترة تمتد لـ 10 سنوات وقل لهذا الدنا نرجع للبيان للمتابعة.

النتائج: كانت الإناث أكثر من الذكور (3.5) كما تم العثور على نطق اسع من الأصل المقروحة ما بين 20 و 40 عاما (50%) مع تردد نوبة يطلع لغيره للإناث (89%). 89% من مرضانا لديهم تأمين طبي. كما كانت فترة الممتدة بين ظهور الأعراض الأولى والمشورة الطبية تمتد إلى سبعة أشهر.

فلهذا سلة، 11% من الحالات تم التعرف على شخصية من مرضى الغدة الكظرية و 11% من الحالات تم اكتشافها ليا من مرضى السكري وكانت الأعراض فتتخذ لها ظهور تدريجي في 50% من الحالات، وتؤدي بشكل رئيسي إلى العن (67%)، الكلى (44%)، وجنور الأعضاء (33%)، ثم نطق القلب لومي (67%)، وقد تم معال الوهن المعمم عند التشخيص (67%)، كما تم العثور على الوهن العضلي لبي في 33% من الحالات في السنوات الأولى ولمتابعة تم تحديد 17% من الحالات في هذه السنة كوهن عضلي لعن. وكشف الصور الصدري في 33% من الحالات عن وجود إرتخوتة، وفي 17% من الحالات تم اكتشاف تضخم غدة الصعوية. بعد ذلك أعقب استكشاف الإشعاعي في 56% من الحالات لتباعد. العلاج الطبي الأولي تمكن أساسا من تثبيت كل كولن، التي أعطيت إلى 100% من مرضانا.

وفي وقت لاقتط لب 33% من المرضى فليد لتنا إلى علاج في، إما الكور تون ووده (22%) وإما الكور تون في مزيج مع كولي مضاد لملحة (11%).

خاتمة: كانت نتائج عمومه للبيان للمتابعة الخاصة المعروفة من الوهن العضلي الوبيل في دلائل قوية، إلا أن نتائجها لغيره لبيد لا نموذج المعمم مع ذلك، نلاحظ وجود سبب لى للمتابعة فليد لتنا بالمقلنة مع التقاليد للمتابعة.

# REFERENCES



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] J Lindstrom, «Experimental autoimmune myasthenia gravis.,» *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, p. 568–576, 1980.
- [2] «Fondation Of America Myasthenia Gravis,» [En ligne]. Available: <http://www.myasthenia.org/HealthProfessionals/ClinicalOverviewofMG.aspx>.
- [3] G. David PERKIN. , NEUROLOGIE, manuel et atlas.
- [4] Chenevier F., Gervais-Bernard H., Bouhour F., Vial C. , «Myasthénies et syndromes myasthéniques.,» *EMC (Elsevier Masson SAS) Paris Neurologie*, pp. 17-172-B-10, 2011..
- [5] Gajdos Ph., Chillet P, Traitement de la myasthénie., Paris: Rev. Neurol, 1997.
- [6] POUGET, S. AUBERT / E. SALORT-CAMPANA / J. FRANQUES / D. UZENOT / J., «Myasthénie séronégative et myasthénie avec anticorps anti-MuSK ; série rétrospective de 20 cas,» *Revue neurologique*, n° %1165, pp. 901-911, 2009.
- [7] P.GADJOS, «Myasthénie séronégative,» *REVUE NEUROLOIQUE*, vol. II, n° %1160, pp. 159-162, 2004.
- [8] G. David PERKIN. , NEUROLOGIE, manuel et atlas Ouvrage original: Mosby's color atlas and text of neurology.
- [9] D.B, Drachman, «Myasthenia gravis,» *N. Engl. J. Med*, n° %1330, pp. 1797-1810, 1994.
- [10] D.B., Drachman, «Myasthenia gravis,» *N. Engl. J. Med.*, pp. 1797-1810, 1994.
- [11] Estournet-Mathiaud B, Barois A., «la Myasthénie,» *Pédiatrie puériculture*, vol. 12, pp. 129-134, 1999.

- [12] Telethon, «COMPTE RENDU DE LA REUNION FIGHT-MG,» chez *Consortium meeting – 9 et 10 Juillet 2012*.
- [13] B. r. K. a. P. a. Jartzki a, «Myasthenia Gravis : Recommendation for clinical reaserch standard,» *Am Thorac surgery*, pp. 327-34, 2000.
- [14] Phillips LH 2nd, Torner JC., «Epidemiologic evidence for a changing natural history of Myasthenia gravis,» *Neurology*, n° %147, pp. 38-1233, 1996.
- [15] Pakzad Z, Aziz T, Oger J, «Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada,» *Neurology*, p. 526-1528, 2011.
- [16] D.-I. N. N. A. e. a. Matsuda M, «Increase in incidence of elderly-onset patients with myasthenia gravis in Nagano Prefecture, Japan,» *Intern Med*, n° %144, p. 572-577, 2005.
- [17] Matthew N Meriggioli, and Donald B Sanders,, «Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity,» *Lancet Neurol*, pp. 475-490, 2009.
- [18] H. Zaddouq CHU avicenne, RABAT, Maroc, Rabat, Morocco , «Myasthénie et maladie de basedow chez un diabétique de type 1 : Quel lien de causalité ?,» *Diabetes & Metabolism*, p. 88, 2013.
- [19] L. Trabelsi, N. Charfi, Ch. Triki, «Myasthénie et hyperthyroïdie : à propos de deux observations,» *Annales d'endocrinologie*, 2006.
- [20] Valizadeh N\*, Amiri nikpour, «Is there any Association Between Diabetes Mellitus and Myasthenia,» *Shiraz E Medical Journal*, vol. 13, n° %12, 2012.
- [21] Poojita Shivamurthya, Matthew W. Parkerb, «Cardiac manifestations of myasthenia gravis: A systematic review,» *IJC Metabolic & Endocrine*, vol. 5, pp. 3-6, 2014.

- [22] Liu CJ, Chang YS, Teng CJ, Chen TJ, Ou SM, Tzeng CH, Wang SJ., «Risk of extrathymic cancer in patients with myasthenia gravis in Taiwan: a nationwide population-based study,» *Eur J Neurol.*, pp. 51-746, 2012.
- [23] SOLIVEN, B.C., LANGE, D.J., PENN, A.S., YOUNGER, D., JARETZKI, «Seronegative myasthenia gravis,» *Neurology*, p. 174, 1988.
- [24] Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. L. . 2008; 37:141-49, «Lifetime course of myasthenia gravis,» *Muscle Nerve*, vol. 37, pp. 49-141, 2008.
- [25] SMITH, K.H.,, «Myasthenia gravis. Focal Points: Clinical modules for Ophthalmologists,» *American Academy of Ophthalmology*, p. 18, 2003.
- [26] GAJDOS, P., «Myasthenia gravis.,» *Rev Prat*, vol. 52, pp. 71-7, 2002.
- [27] P, Gadjos, «Myasthénie. In CNERM,» *Eds. Réanimation médicale.*, pp. 1286-90, 2010.
- [28] A. EL MIDAOUI, O MESSOUAK, MF BELAHSEN, «La myasthénie,» *ANNALES DE MEDECINE ET DE THERAPEUTIQUE*, vol. 2, n° 11, pp. 54 - 65, 2010.
- [29] Bille-Turc F, Padovani R, Pouget J, Serratrice G, Bille J, «La myasthénie de révélation tardive : 34 cas de patients de plus de 65 ans,» *Rev Neurol (Paris)*, pp. 129-134, 1997.
- [30] Berrih-Aknin S, Morel E, Raimond F, Safar D, Gaud C, Binet J P, et al., «The role of the thymus in Myasthenia Gravis. Immunohistological and immunological studies in 115 cases,» *Ann NY Acad Sci*, pp. 50-70, 1987.
- [31] Vernino S, Lennon VA., «Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma.,» *Clin Cancer Res*, vol. 10, pp. 75-7250, 2004.
- [32] Goulan-Goeau C, Gajdos P., «Myasthénie et syndromes myasthéniques,» *EMC-Neurologie*, pp. 17-172, 2002.

- [33] Thanvi BR, Lo TCN., «Update on myasthenia,» *Postgrad Med J*, vol. 80, pp. 690-700, 2004.
- [34] Masson C, Lecorre F, Boukriche Y., «Le recepteur périphérique de l'acetylcholine : physiologie et physiopathologie,» *Réanimation*, vol. 10, pp. 7-360, 2001.
- [35] Hoch W, Mc Conville J, Helms S, et al., «Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis with out acetylcholine receptor antibodies.,» *Nature Med*, vol. 7, p. 3658, 2001.
- [36] Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al., «IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis.,» *Brain*, pp. 1940-1952, 2008.
- [37] Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al, «Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis,» *J Neurol*, p. 427-435, 2012.
- [38] Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al 2012; 69:, «Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis,» *Arch Neurol.*, vol. 69, p. 445-451, 2012.
- [39] Sieb, J P, «Myasthenia gravis: an update for the clinician,» *Clin Exp Immunol*, p. 408-418, 2014.
- [40] Farrugia ME, Robson MD, Clover L, et al., «MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis.,» *Brain*, vol. 129, p. 1481-1492, 2006.
- [41] Baggi F, Andreetta F, Maggi L, et al., «Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis,» *Neurology*, vol. 80, p. 188-195, 2013.

- [42] Behin A, Mayer M, Kassis-Makhoul B, et al., «Severe neonatal myasthenia due to maternal anti-MuSK antibodies.,» *Neuromuscul Disord*, vol. 18, p. 443–446, 2008.
- [43] Guptill JT, Sanders DB, Evoli A., «Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts,» *Muscle Nerve*, vol. 44, p. 36–40, 2011.
- [44] Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al, «Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience.,» *Muscle Nerve*, vol. 41, p. 370–374, 2010.
- [45] Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, et al, «Thymus changes in anti-MuSK-positive and-negative myasthenia gravis,» *Neurology*, vol. 38, p. 536–538, 2005.
- [46] Leite MI, Strobel P, Jones M, et al., «Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG,» *Ann Neurol*, p. 444–448, 2005.
- [47] Diaz-Manera J, Martinez-Hernandez E, Querol L, et al, «Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia.,» *Neurology*, p. 189–193, 2012.
- [48] Takahashi H, Kawaguchi N, Nemoto Y, Hattori T., «High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of MuSK antibody-positive seronegative myasthenia gravis.,» *J Neurol Sci*, vol. 247, p. 239–241, 2006.
- [49] Aubert S, Salort-Campana E, Franques J, Uzenot D, Pouget J., «Myasthénie séronégative et myasthénie avec anticorps anti-MuSK: une série rétrospective de 20 cas.,» *Rev Neurol*, pp. 901–909, 2009.
- [50] Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P., «Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis.,» *Arch Neurol*, vol. 80, p. 243–48., 2003.

- [51] Eymard b, Morel e, Dulac o et al., «Myasthénie et grossesse : une étude clinique et immunologique de 42 cas,» *Rev Neurol (Paris)*, vol. 45, pp. 696-701, 1989.
- [52] Quartier P, Nguyen J, Sibille G, Miammey E, Czasus F, Bulteau C., «Myasthénie néonatale transitoire chez le prématuré : difficulté du diagnostic et intérêt du traitement anticholinestérasique,» *Arch Prdiatr*, vol. 2, 1995.
- [53] Varadi V, Nagy A, Gyorgy I, Machay T, Papp Z, «Transient neonatal myasthenia gravis.,» *Orv Hentil*, vol. 137, pp. 401-5, 1995.
- [54] PHILLIPS, L.H., 2ND and MELNICK, P.A., «Diagnosis of myasthenia gravis in the 1990s,» *Semin Neurol*, vol. 10(1), pp. 62-9, 1990.
- [55] NICHOLSON, G.A., MCLEOD, J.G., and GRIFFITHS, L.R., «Comparison of diagnostic tests in myasthenia gravis,» *Clin Exp Neurol*, vol. 19, pp. 45-9, 1983.
- [56] SMITH, K.H., Myasthenia gravis., «Focal Points: Clinical modules for ophthalmologists,» *American Academy of Ophthalmology*, vol. XXI, 2003.
- [57] Ing EB, Ing SY, Ing T, Ramocki JA, «The complication rate of edrophonium testing for suspected myasthenia gravis,» *Can J Ophthalmol*, vol. 35, p. 141-44, 2000.
- [58] DIRR, L.Y., DONOFRIO, P.D., PATTON, J.F., and TROOST, B.T, «A false-positive edrophonium test in a patient with a brainstem glioma,» *Neurology*, 1989.
- [59] SCUDERI, F., MARINO, M., COLONNA, L., MANNELLA, F., EVOLI, A.PROVENZANO, C., et al.,, «Anti-p110 autoantibodies identify a subtype of "seronegative" myasthenia gravis with prominent oculobulbar involvement,» *Lab Invest*, vol. 82, 2002.

- [60] J. Boumendil, C. Clermont-Vignal, O. Gout, «Polymorphisme clinique de la myasthénie à point de départ oculaire ; analyse rétrospective sur cinq ans,» *Journal Français d'Ophtalmologie*, vol. 33, pp. 728-738, 2010.
- [61] Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD., «Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value.,» *Neurology.*, vol. ;26, p. 1054-59, 1976.
- [62] DRACHMAN, D.B., ADAMS, R.N., JOSIFEK, L.F., and SELF, S.G.,, «Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis,» *N Engl J Med*, vol. 307(13), pp. 769-75., 1982.
- [63] ROSES, A.D., OLANOW, C.W., MCADAMS, M.W., and LANE, R.J.,, «No direct correlation between serum antiacetylcholine receptor antibody levels and clinical state of individual patients with myasthenia gravis.,» *Neurology*, vol. 31(2), pp. 220-4, 1981.
- [64] BESINGER, U.A., TOYKA, K.V., HOMBERG, M., HEININGER, K., HOHLFELD R., and FATEH-MOGHADAM, A.,, «Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity.,» *Neurology*, vol. 83, pp. 21-1316, 1983.
- [65] SANDERS, D.B., ANDREWS, I., HOWARD, J.F., MASSEY, J.M., «Seronegative myasthenia gravis,» *Neurology*, vol. 48, pp. 40-45, 1997.
- [66] VINCENT, A., BOWEN, J., NEWSOM-DAVIS, J., and MCCONVILLE, J., «Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets,» *Lancet Neurol*, vol. 2, pp. 99-106, 2003.
- [67] HOCH, W., MCCONVILLE, J., HELMS, S., NEWSOM-DAVIS, J., MELMS, A., and VINCENT, A., «Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients

- with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies,» *Nat Med*, pp. 365-8, 2001.
- [68] Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P, «Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis,» *Arch Neurol*, vol. 60, p. 243-48, 2003.
- [69] Telethon, «Myasthénie,» 06 2015. [En ligne]. Available: <http://myasthenies.blogs.afm-telethon.fr/media/02/01/2216318857.pdf>. [Accès le 12 2015].
- [70] B. Eymard, «Syndromes myasthéniques,» *La Lettre du Neurologue*, vol. XIX, 2015.
- [71] S. G. e. al, *N Y Acad Scien*, vol. 998, pp. 343-350, 2003.
- [72] C. L, «Myasthénie : la titine, marqueur de la maladie,» *Acta neurologica Scandinavica*, 2014.
- [73] Sanders DB, Howard JF, Johns TR, «Single fiber electromyography in myasthenia gravis.,» *Neurology*, vol. 29, p. 68-76, 1979.
- [74] Meriggioli MN, Sanders D, «Advances in the diagnosis of neuromuscular disorders.,» *Phys Med Rehabil*, vol. 84, p. 627-37, 2005.
- [75] SANDERS, D.B., HOWARD, J.F., «Disorders in neuromuscular transmission,» *Neurology*, pp. 1819-1842, 1991.
- [76] BENATAR, M, «A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis.,» *Neuromuscul Disord*, pp. 459-67, 2006.
- [77] KUPERSMITH, M.J. and YING, G., «Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: effects of treatment.,» *Br J Ophthalmol*, vol. 89, pp. 1330-4, 2005.



- [78] M., GADJOS P. COULON, «Myasthénie et syndromes myasthéniques,» *Encycl Med Chir*, p. 13, 1992.
- [79] MN, Meriggioli, «Myasthenic disorders and ALS,» *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, vol. 15, p. 35–62, 2009.
- [80] Wagner S, Janzen RW, Mohs C, Pohlmann S, Klingel R, Grützmacher PW., «Long-term treatment of refractory myasthenia gravis with immunoadsorption,» *Dtsch Med Wochenschr*, vol. 133, p. 2377–2382, 2008.
- [81] Guptill JT, Oakley D, Kuchibhatla M, et al., «A Retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia,» *Muscle Nerve.*, vol. 47, p. 170–176., 2013.
- [82] Jani-Acsadi A, Lisak RP, «Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment.,» *J Neurol Sci*, vol. 261, p. 127–133., 2007.
- [83] Barth D, Nabavi NM, Ng E, Nwe P, Brill V, «Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis,» *Neurology*, vol. 76, p. 2017–2023, 2011.
- [84] Ph, Gajdos, «Traitement de la myasthénie : place des corticoïdes et des immuno-suppresseurs,» *Presse Med*, vol. 28, pp. 587–9, 1999.
- [85] Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, Lo Monaco M, Tonali P., «Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis,» *Eur Neurol.*, vol. 32, p. 37–43, 1992.
- [86] Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M., «Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis,» *Neurology*, vol. 71, p. 1335–41, 2008.
- [87] Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B, «Myasthenia Gravis Study Group. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis.,» *Neurology.*, vol. 50, p. 1778–1783, 1998.

- [88] Sivakumar Sathasivam, «Current and emerging treatments for the management of myasthenia gravis,» *Ther Clin Risk Manag.*, vol. 7, p. 313–323, 2011.
- [89] Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA., «Treatment of refractory myasthenia: 'rebooting' with high-dose cyclophosphamide,» *Ann Neurol.*, vol. 53, p. 29–34., 2003.
- [90] Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M., «A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis,» *BMC Neurol*, p. 11, 2011.
- [91] Hehir MK, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB. , «Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients.,» *Muscle Nerve*, vol. 41, p. 593–598, 2010.
- [92] Muscle Study Group, «A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis.,» *Neurology*, vol. 71, p. 394–399, 2008.
- [93] Schalke B, Kappos L, Rohrbach E, et al., «Cyclosporin A versus azathioprine in the treatment of myasthenia gravis: final results of a randomized, controlled double-blind clinical trial,» *Neurology*, 1988.
- [94] Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K., «A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis,» *Ann NY Acad Sci.*, vol. 681, p. 539–551, 1993.
- [95] Onrust SV, Lamb HM, Balfour JA, «Rituximab,» *Drugs.*, vol. 58, p. 79–88, 1999.
- [96] Cheson BD, «Rituximab: clinical development and future directions,» *Expert Opin Biol Ther*, pp. 97–110, 2002.

- [97] Collongues N, Casez O, Lacour A, et al.;, «Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study,» *Muscle Nerve*, vol. 46, p. 687–691, 2012.
- [98] M. H. M. P. Kerkeni S, «Improvement with rituximab in a patient with both rheumatoid arthritis and myasthenia gravis.,» *Muscle Nerve*, vol. 38, p. 343–1345, 2008.
- [99] Stein B, Bird SJ. J, «Rituximab in the treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis.,» *Clin Neuromuscul Dis*, vol. 12, p. 163–164, 2011.
- [100] Chenevier F., Gervais-Bernard H., Bouhour F, Vial C. , «Myasthénie et syndromes myasthéniques,» *EMC neurologie*, Vols. %1 sur %2b-10, pp. 17-172, 2011.
- [101] David G. Maloney, M.D., Ph.D., «Anti-CD20 Antibody Therapy for B-Cell Lymphomas,» *N Engl J Med* , p. 366, 2012.
- [102] Kenneth R. Carson, Andrew M. Evens, Elizabeth A. Richey, «Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project,» *Blood journal*, p. 113, 2009.
- [103]. Palazzo E, Yahia SA, « Progressive multifocal leukoencephalopathy in autoimmune diseases.,» *Joint Bone Spine.* , vol. 79, pp. 351-355, 2012.
- [104] C. L. Molloy ES, « Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies,» *Arthritis Rheum*, p. 3043–3051, 2012.
- [105] G. E. R. H. G. B. P. BLOSSOM, «Thymectomy for myasthenia gravis,» *Arch Surg*, vol. 128, p. 855, 1993.

- [106] J. G. H. N. M. S. H. C. FISCHER, «Aggressive surgical approach for drug-free remission from myasthenia gravis,» *Ann Surg*, vol. 205(5), pp. 496-503, 1987.
- [107] A. G. G. K. P. E. J. PAPATESTAS, «Effects of thymectomy in myasthenia gravis.,» *Ann Surg*, vol. 206, pp. 79-88, 1987.
- [108] J. H. F. J. B. P. P. W. BUCKINGHAM, «The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study,» *Ann Surg*, n° %1184, 1976.
- [109] GROB, D., ARSURA, E.L., BRUNNER, N.G., and NAMBA, T, «The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome.,» *Ann N Y Acad Sci*, pp. 472-99, 1987.
- [110] SCHUMM, F., WIETHOLTER, H., FATEH-MOGHADAM, A., and DICHGANS,, «Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms,» *J Neurol Neurosurg*, pp. 7-332, 1985.
- [111] GAJDOS, P., CHILLET, P., CLAIR, B., GOULON-GOEAU, C., and RAPHAEL, «Treatment of myasthenia.,» *Rev Neurol (Paris)*, vol. 2, n° %1153, p. 1997, 91-105.
- [112] P. C. T. Dr Marie-Céline Fleury-Lesaunier, «Myasthénie,» *LA REVUE DU PRATICIEN* , vol. 63, p. 112, 2013.
- [113] Goldenberg, W.D. and Shah, A.K, «Myasthenia Gravis,» 2012.
- [114] CNRS, «Communication du CNRS,» 2012. [En ligne]. Available: <http://www2.cnrs.fr/presse/communiqu/2921.htm>. [Accès le 10 Novembre 2015].
- [115] Sanders DB1, Rosenfeld J, Dimachkie MM, Meng L, Malik FI, «A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy, Safety, and Tolerability of Single Doses of Tirasemtiv in Patients with Acetylcholine

- Receptor-Binding Antibody-Positive Myasthenia Gravis.,» *Neurotherapeutics*, pp. 60-455, 2015.
- [116] Gomez AM, Willcox N, Molenaar PC, et al, «Targeting plasma cells with proteasome inhibitors: possible roles in treating myasthenia gravis?,» *Ann NY Acad Sci*, p. 48-59, 2012.
- [117] Lisak RP, Ragheb S., «The role of B cell-activating factor in autoimmune myasthenia gravis,» *Ann NY Acad Sci*, p. 60-67, 2012.
- [118] Howard JF, Jr, Barohn RJ, Cutter GR, et al, «A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis.,» *Muscle Nerve.*, n° %148, p. 76-84., 2013.
- [119] Fee DB, Kasarskis EJ; fee, DB; kasaraskis EJ, «Myasthenia gravis associated with etanercept therapy,» *Muscle Nerve*, vol. 39, pp. 866-870, 2009.
- [120] «Université de Yale,» [En ligne]. Available: <https://medicine.yale.edu/neurology/patients/neuromuscular/mg.aspx>.
- [121] N. WEISS – EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), «Myasthénie auto-immune,» *TRAITE DE MEDECINE AKOS*, pp. 5-1031, 2010.
- [122] K. T. S. T. T. M. Yoshikawa H, « Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis,» *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, vol. 82, p. 2011, 970-977.
- [123] Vincent A., Palace J., Hilton-Jones D, «Myasthenia gravis,» *The Lancet*, n° %1357, pp. 2122-28, 2001.
- [124] Poulas K, Koutsouraki E, Kordas G, Kokla A, Tzartos SJ., «Anti-MuSK-and anti-AChR-positive myasthenia gravis induced by d-penicillamine.,» *J Neuroimmunol*, vol. 250, p. 94-98, 2012.

- [125] Imai T, Tsuda E, Hozuki T, et al, «Early effect of tacrolimus in improving excitation–contraction coupling in myasthenia gravis.» *Clin Neurophysiol*, vol. 2012, n° 1123, p. 1886–1890.

# ANNEXES

Annexe 1

## Fiche d'exploitation de la myasthénie

Nom : Prénom : Dossier N° : Age : Sexe :

Etat civil : Origine : Ville de résidence : Tel :

Couverture sociale : Mutuelle FAR  , CNOPS  , CNSS  Autre  , Rien 

Antécédents :

Médicaux : HTA  , Tuberculose  , Vaccination  , Asthme  , Diabète  , Aptoïse   
Affection auto-immune  , infection  , Autre ....

Chirurgicaux :

Consanguinité des parents : Cas similaire :

Signes révélateurs :

- Mode d'installation : aigu  , subaigu  , Progressif
- Date de début :
- Troubles visuels : Diplopie  , Ptosis unilatéral  , Ptosis bilatéral
- Troubles de la déglutition :
- Troubles de la phonation :
- Troubles de la mastication :
- Dysphagie haute :
- Asymétrie faciale :
- Chute de la tête en avant
- Atteinte des racines des membres
- Atteinte des muscles respiratoires :

Examen à l'admission :

- Déficit moteur : ceinture scapulaire  , ceinture pelvienne
- Voix nasonnée :
- Inocclusion palpébrale
- Ampliation thoracique diminuée :
- Difficulté de décoller la tête du lit :
- Amyotrophie : de la langue  , des membres

Score musculaire moteur à l'admission :

Test à la prostigmine positif  , Non fait 

EMG: Date: BNM: Couple Nerf/muscle:



Radio pulmonaire: normal  anormal

TDM thoracique :

- Thymome  , Hyperplasie thymique  , Normale

Recherche d'anticorps : Anti RACH : positive  négative  Anti Musk : positive  négative

Ionogramme :

Hémogramme :

TSH : T 3 : T 4 :

Anticorps anti TG , anti-cellules pariétales , anti-FI , anti-DNA Autres

Vitamine B12

Classification MGFA :

Traitement :

- Liste des médicaments contre-indiqués
- Anticholinestérasiques :  date de début :
- Corticothérapie : Date de début : Dose :
- Immunosuppresseurs : Date de début Imurel  , Endoxan  , Méthotrexate
- Thymectomie : date : voie d'abord : Non faite
- Immunoglobulines  , Plasmaphérèse

Contrôle :

- Amélioration nette  , Partielle  , Aggravation
- SMM : à 2 ans : à 4 ans : à 6 ans :
- Dernier examen neuro :
- TDM thoracique de contrôle pour les patients non opérés :
- Anticorps anti RACH de contrôle : Date , Taux

Annexe 2

SCORE MUSCULAIRE MOTEUR	
Membres supérieurs étendus à l'horizontale en antéposition	1 point / 10 secondes Maximum 15 pts Minimum 0 pts
Membres supérieurs en décubitus dorsal, à 90°	1 points / 5 secondes Maximum 15 pts Minimum 0 pts
Flexion de la tête, malade en décubitus dorsal	Contre résistance 10 pts Sans résistance 5 pts Impossible 0 pts
Passage de la position couchée à la position assise	Sans l'aide des mains 10 pts Avec l'aide des mains 5 pts Impossible 0 pts
Oculomotricité extrinsèque	Normale 10 pts Ptosis 5 pts Diplopie 0 pts
Occlusion palpébrale	Complète 10 pts Incomplète 5 pts Nulle 0 pts
Mastication	Normale 10 pts Diminué 5 pts Nulle 0 pts
Déglutition	Normale 10 pts Dysphagie sans fausse route 5 pts Dysphagie avec fausse route 0 pts
Phonation	Voix normale 10 pts Voix nasonnée 5pts Aphonie 0 pts

### Annexe 3

#### Classification clinique correspondant à la «Myasthenia Gravis Foundation of America»

Classe I : Faiblesse de tout muscle de l'œil, faiblesse de la fermeture des paupières, la force musculaire est par ailleurs normale

Classe II : Des muscles extra-oculaires sont *légèrement* atteints, atteinte de tout degré de sévérité des muscles oculaires possible

IIa : Atteinte principalement des muscles axiaux ou des extrémités ou de ces deux groupes, atteinte moins importante de la musculature oro-pharyngée possible

IIb : Atteinte principalement de la musculature oro-pharyngée ou de la musculature respiratoire ou des deux, atteinte moins importante ou égale des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux possible

Classe III : Faiblesse *moyennement sévère* de muscles autres que les muscles oculaires, possible atteinte de tout degré de sévérité des muscles oculaires

IIIa : Atteinte principalement des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux, avec atteinte moins grave possible de la musculature oro-pharyngée

IIIb : Atteinte prédominante de la musculature oro-pharyngée ou des muscles respiratoires ou des deux, avec atteinte moins sévère ou égale possible de la musculature des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux

Classe IV : Faiblesse *importante* de muscles autres qu'oculaires, avec atteinte possible de tout degré de sévérité des muscles de l'œil

IVa : Atteinte prédominante des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux, avec atteinte moins sévère de la musculature oro-pharyngée possible

IVb : Atteinte prédominante de la musculature oro-pharyngée ou des muscles respiratoires ou des deux, avec atteinte possible moins sévère ou d'importance égale des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux

Classe V : Définie par l'intubation avec ou sans ventilation mécanique, à l'exception d'une telle mesure dans le cadre d'une prise en charge post-opératoire de routine.

Une sonde gastrique sans intubation rentre dans le cadre de la classe IVb.

Annexe 4

Médicaments à éviter	Médicaments autorisés
<b>Bloquants neuromusculaires</b>	
D-tubocurarine Succinylcholine	
<b>Antibiotiques</b>	
Aminoglycosides Néomycine Streptomycine Kanamycine Gentamycine Tobramycine Tétracyclines Polymyxine B Colistine Lincomycine Clindamycine Isoniazide	Pénicilline (à faible dose) Céphalosporines Erythromycine Acide nalidixique Chloramphénicol  INH Rifampicine
<b>Antimalariques</b>	
Quinine Chloroquine	
<b>Antirhumatismaux</b>	
D-Pénicillamine Chloroquine	Aspirine Indométacine
<b>Médicaments cardiovasculaires</b>	
Quinidine Procaïnamide Lidocaïne Triméthapan Bêtabloquants Propranolol Oxpréanolol Practolol Timolol	Digitale Méthyl-dopa
<b>Hormones</b>	
ACTH Corticostéroïdes Contraceptifs oraux	Prednisone à doses modérées
<b>Antiépileptiques</b>	
Phénytoïne Barbituriques	Carbamazépine Valproate
<b>Psychotropes</b>	
Lithium Phénothiazine Chlorpromazine Fluphénazine Tricycliques à haute dose	Prométhazine Chlorpromazine
<b>Autres médicaments</b>	
Benzodiazépines Morphine Pyritinol Magnésium	Benzodiazépines à faibles doses

Source Annexe 4 : (Gajdos, P., Myasthenia gravis. Rev Prat, 2002).

## Annexe 5

### TESTS DIAGNOSTIQUES ANECDOTIQUES

Ces tests décrits dans la littérature ne sont signalés qu'à titre anecdotique puisqu'ils n'ont plus aucune place dans la démarche diagnostique.

#### Test au glaçon

Il est positif lorsque le ptosis disparaît transitoirement après application d'un glaçon sur la paupière ptosée à travers une compresse durant 2 à 4 minutes.

#### Test ou manœuvre de Marie Walker

Ce test consiste à poser un garrot à la racine du bras (tensiomètre gonflé à 20mm de mercure au-dessus de la pression systolique), puis à faire effectuer des contractions répétées de la main ischémisée pendant 1 minute environ ou jusqu'à un degré de fatigue intense. Lors de la levée du garrot, l'aggravation du déficit myasthénique provoquée par l'effort dans le territoire ischémisé diffuse à distance, avec par exemple aggravation ou apparition d'un ptosis palpébral ou d'une diplopie. L'aggravation du bloc neuromusculaire serait liée à la libération dans le territoire ischémisé, lors des efforts répétés, d'un facteur humoral qui, d'après certains, serait l'acide lactique. Cette molécule serait sans effet sur une jonction neuromusculaire normale mais aggraverait le bloc myasthénique.

*Source Annexe 5 : GAJDOS, P., Myasthenic syndrome. Diagnostic trends. Rev Prat, 2000. 50(4): p. 419-23*