UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016 *THESE N°: 154*

MYASTHENIE GRAVE
QUEL ACHARNEMENT THERAPEUTIQUE ?

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : ……..

PAR

Mr. Hicham BENHADDA
Né le 25 Avril 1989 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Myasthénie grave – Crise myasthénique – Acharnement thérapeutique – Ventilation mécanique.

JURY

Mr. A. BOURAZZA Professeur de Neurologie	PRESIDENT
Mr. A. BAITE Professeur d'Anesthésie-Réanimation	RAPPORTEUR
Mr. S. SIAH Professeur d'Anesthésie-Réanimation	JUGES
Mr. K. ABOU ELAALA Professeur d'Anesthésie-Réanimation	
Mr. A. AWAB Professeur d'Anesthésie-Réanimation	

بسم الله الرحمن الرحيم

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية 31

صدق الله العظيم

UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :
1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :
Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne –***Doyen de la FMPR***
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation –***Doyen de la FMPO***
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – ***Dir. du Centre National PV***
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne

Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale- ***Directeur CHIS***
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie ***Inspecteur du SS***
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation – ***Dir. HMIM***
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie - ***Directeur ERSM***
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie – ***Doyen Abulcassis***
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*	Microbiologie
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed	Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou*	ORL
Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie
Pr. AZENDOUR Hicham*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAIZI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal*	Psychiatrie
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSEFFAJ Nadia	Immunologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSI Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015



Dédicaces

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

A mes chers parents

Pr. El AOUFIR Rajae

et Pr. BENHADDA Mohamed

A ma très chère mère Rajae,

Merci pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience…

A mon très cher père Mohamed,

Merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir…

Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers votre amour que je me suis réalisé.
J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.
Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A la mémoire de mes grands parents

J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.

Que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos âmes.

A mon très cher frère khalil

Mon cher petit frère le gosse le plus gâté de notre petite famille.

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité et que tu réalises tes rêves les plus surprenantes

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A ma chère sœur Pr. Hajar Benhadda

J'ai de la chance de t'avoir comme sœur unique et de passer les meilleurs moments de joie depuis ta naissance, tu es ma joie de vivre et ma confidente, tu étais là toujours à mes côtés pendant mes études, je ne trouve pas les mots pour t'exprimer mon amour et ma fierté pour toi.

Je te souhaite une vie pleine de bonheur de santé et d'épanouissement dans ta vie professionnelle ainsi que familiale avec ton mari Otman et ton petit prince Amr le plus affectueux et le plus adorable.

A ma chère cousine Imane CHOUKRY

Ma chère Imane, tu n'es plus qu'un membre de la famille, je te considère une amie chère, une référence de sagesse et de bonne foi que j'estime infiniment. Tu étais toujours présente avec tes bons conseils les plus optimales. Tes encouragements pertinents et ton soutien m'ont été d'un grand secours pour arriver à ce jour tant attendu. Veuillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour tous tes efforts.

Je te souhaite de tout cœur une vie saine et sereine.

Que Dieu te bénisse, qu'il te protège pour ta fille unique

et qu'il t'apporte la santé le bonheur et l'amour

A mon cher confrère Dr. TALIB Yassine

Nous voilà arrivés à la fin d'un long et difficile parcours. Tu n'es plus qu'un ami, tu es un frère. Tu es quelqu'un d'adorable et bien instruit,

Tu étais toujours présent pour me soutenir et m'écouter,

tu m'as beaucoup aidé, je t'en serai toujours reconnaissant.

Je te porte un amour de fraternité éternel et je te dédie ce modeste travail.

Je souhaite une vie joyeuse et épanouie à toi et à votre petite famille.

A tous mes chers amis et mes collègues

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A Mon cher confrère Dr Noureddine Kartit et à tout le personnel médical et paramédical du service de réanimation médical de l'HMI Med V de Rabat

Je vous remercie pour votre aide et votre accueil généreux et chaleureux, je vous apporte mes salutations les plus respectueuses...

A Dr. Ahmed Idrissi, président de l'association des myasthéniques du Maroc

Ça fut un plaisir énorme de faire votre connaissance, je suis reconnaissant pour votre accueil au sein de votre association et le partage du savoir dont vous faites preuve, je vous offre mes salutations les plus honorables…

A Dr Lydia ZHANG, résidente en Cardiologie au CHU de Fleurimont Sherbrooke au CANADA

Je suis très reconnaissant pour votre partage du savoir, je vous remercie également pour votre accueil chaleureux au sein de votre université dont je garde les souvenirs les plus remarquables de ma vie estudiantine, ça me fut un grand pas dans mon parcours médical, je vous offre mes salutations les plus sincères…

A tous les professeurs, tout le personnel médical et paramédical du CHU et de l'HMIMV de Rabat et à tout le personnel de la faculté de médecine et de pharmacie de rabat

Qui assurent notre formation malgré les obligations professionnelles, à qui veillent à notre confort et au bon déroulement de notre carrière médicale, je vous apporte mes salutations les plus respectueuses…

Remerciements

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Médecin Colonel BAITE Abdelouahed

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Service de Réanimation médicale de l'HMIMV de Rabat

et directeur de l'école royale de la santé militaire de Rabat

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifier à son élaboration avec patience et disponibilité, malgré vos obligations professionnelles.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le model que nous serons toujours heureux de suivre.

Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrons louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

A Notre Maître et Président de Thèse

Médecin Colonel BOURAZZA Ahmed

Professeur de Neurologie

Chef du service de Neurologie de l'HMIMV de Rabat

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner.

Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude.

Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration.

Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Médecin Colonel SIAH Samir

Professeur de Réanimation-Anesthésie

Chef du service de CPR et des brûlés de l'HMIMV de Rabat

Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.

Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances.

Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

A Notre Maître et juge de thèse

Médecin Colonel ABOU ELAALA Khalil

Professeur de Réanimation-Anesthésie

Nous avons toujours apprécié votre gentillesse, votre patience et votre savoir-faire.

Nous vous remercions d'avoir contribué à notre travail, et nous vous exprimons notre profonde gratitude, et notre grande estime.

Veuillez accepter dans ce travail, le témoignage de notre sincère respect et de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Dr. AWAB Almahdi

Professeur agrégé de Réanimation-Anesthésie

CHU Ibn Sina de Rabat

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de votre grande compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.

Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect

ABREVIATIONS

Ach : Acétylcholine

Ac-RAch : Anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine

Ac-MuSK : Anticorps anti-kinase spécifique du muscle

BiPAP : Bimodal Positive Airway Pressure

CAMP : Compound Action Motor Potential

CV : Capacité vitale

CVF : Capacité vitale forcée

DAF : Decay Accelerating factor

EAMG : Modèle expérimental de myasthénie

EMG : Electromyographie

ENMG : Electroneuromyographie

EP : Echange plasmatique

GWAS : Genome Wide Association Study

IgG : Immunoglobulines G

IgIV : Immunoglobulines intraveineuses

IM : intramusculaire

IV : Intraveineuse

JNM : Jonction neuromusculaire

LEMS : Syndrome mysathénique de Lambert Eaton

LRP4 : Lipoprotein-related protein 4

MG : Myasthénie grave

MGFA : Myasthenia Gravis Foundation of America

MuSK : Kinase spécifique du muscle

RAch : Récepteur de l'acétylcholine

RNS : Repetitive Nerve Stimulation

PA : Potentiel d'action

Pi max : Pression inspiratoire maximale

PIN : Pression inspiratoire négative

Pe max : Pression expiratoire maximale

PEP : pression expiratoire positive

SC : sous cutané

SFEMG : Single-fiber Electromyographie

SLA : sclérose latérale amyotrophique

SLE : Syndrome de Lambert Eaton

VNIPP : Ventilation mécanique invasive à pression positive

Sommaire

Introduction 1
Partie I : Observation 4
Partie II : Discussion 8
I. Définitions 9
II. Historique 9
III. Epidémiologie 12
A. Myasthénie grave : 12
B. Crise myasthénie : 15
C. Notre pays 16
IV. Rappel sur la plaque motrice et sur la transmission neuromusculaire 17
A. Structure générale de la plaque motrice : 17
B. Mecanismes généraux de la transmission synaptique 18
V. Physiopathologie 21
A. Anticorps anti-RAch 22
B. Anticorps anti-MuSK 23
C. anticorps anti-LRP4 24
D. rôle du thymus 24
1. Hyperplasie folliculaire 25
2. Thymome 27
3. Mécanismes inflammatoires 28
4. Une infection virale peut-elle expliquer l'hyperplasie thymique? 31
E. Prédisposition génétique 32
VI. Diagnostic positif 37
A. Diagnostic de la myasthenie : 37
B. Diagnostic de myasthénie grave : 39
1. Diagnostic clinique : 40
2. Diagnostic paraclinique 45
2.1. Tests de « chevet » : 45
2.2. Examens sérologiques : 47
2.3. Confirmation électrophysiologique : 55
2.4. Imagerie du médiastin : 59
2.5. Affections associees à la myasthenie grave : 61

VII. Diagnostic de la crise myasthenique....65
A. Facteurs declenchants des poussees et des crises myastheniques....65
B. Signes et diagnostic de la crise myasthénie :....66
1. Circonstances d'admission en réanimation....66
2. Distinguer une crise cholinergique d'une crise myasthénique....70
VIII. Diagnostic differentiel....75
IX. Evolution....77
X. Traitement....79
A. Traitement de la myasthenie grave :....79
1. Objectifs....79
2. Professionnels impliqués....79
3. Education du patient, de sa famille et du Médecin Généraliste....80
4. Traitement symptomatique :....81
5. Traitement immunosuppresseur....88
6. Traitement chirurgical : THYMECTOMIE....95
7. Stratégie thérapeutique....97
B. Traitement de la crise myasthenique....100
1. Mesures générales :....100
2. Place de la ventilation mécanique....106
3. Echanges plasmatiques....115
4. Immunoglobulines intraveineuses :....117
5. Corticothérapie et immunosuppresseurs :....121
6. Problèmes et contraintes thérapeutiques chez les malades myasthéniques....125
7. Pronostic....128
C. Traitement au long cours de la myasthenie....131
1. Ajustement des traitements à l'évolution de la maladie :....131
2. Le traitement de soutien :....132
XI. Surveillance....135
Conclusion....142
Résumés....146
Bibliographie....150

Introduction

La myasthénie est une maladie auto-immune due à des auto-anticorps spécifiques induisant un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire de la plaque motrice des muscles squelettiques, entraînant ainsi une fatigabilité musculaire localisée ou généralisée.

Il s'agit du trouble le plus courant de la transmission neuromusculaire. Il est maintenant l'un des mieux caractérisés et compris des troubles auto-immuns. Comme les autres troubles auto-immuns, la myasthénie fait intervenir des facteurs génétiques, des composants hormonaux, des facteurs environnementaux, des déséquilibres immunitaires et l'implication de la pathologie thymique. Ceux-ci conduisent à la production d'auto-anticorps contre les éléments de la jonction neuromusculaire.

Sa prévalence mondiale est estimée à 40-180 millions d'habitants et une incidence annuelle de 4-12 millions d'habitants. On estime au Maroc la présence de 3000 personnes atteintes de myasthénie. Elle débute à tout âge, de 6 mois à plus de 80 ans, la myasthénie affecte dans 60% des cas surtout des adultes jeunes, de moins de 40 ans, en majorité des femmes.

Son évolution est capricieuse, allant d'une myasthénie à une myasthénie grave et marquée chez 10 à 20 % des patients d'une myasthénie grave sévère appelée « crise myasthénie », cette dernière survient quand la faiblesse s'accentue suite à des facteurs aggravants, nécessitant ainsi une prise en charge en réanimation pour une éventuelle assistance respiratoire.

Le traitement de la myasthénie est lourd et à vie, individualisé pour chaque patient, il comprend un traitement symptomatique, immunosuppresseur de courte et/ou de longue durée, et chirurgical en cas de thymome associé. L'enjeu majeur est de maintenir un résultat fonctionnel significatif chez le patient

myasthénie, malgré les contraintes de l'efficacité du traitement qui est coûteux et régulier, de sevrage en cas de défaillance respiratoire et des complications liées au traitement.

L'objectif de notre travail présente la difficulté de la prise en charge de la myasthénie grave en réanimation, de l'acharnement thérapeutique en ayant recours à tous les schémas protocolisés par les sociétés savantes conscients, en parallèle de la difficulté du sevrage et le risque de neuromyopathie de réanimation.

Partie I : Observation

Il s'agit d'un patient âgé de 50 ans, hospitalisé au service de réanimation médicale de l'Hôpital Mohammed V pour **crise myasthénique grave**.

Antécédents :

- **Hypertension artérielle** depuis 10 ans, sous IEC,
- **diabète insulino-dépendant** depuis 10 ans, bien suivi,
- **Rectocolite hémorragique** depuis 15 ans sous traitement médical,
- opéré pour **goitre nodulaire**, actuellement sous hormones thyroïdiennes.

Histoire de la maladie :

Remonte au mois de février 2014 par l'apparition d'une **diplopie** et d'une **fatigue musculaire** accentuée en fin de journée, faisant évoquer une **MYASTHENIE**.

L'exploration à savoir **EMG** et **Scanner** confirme une myasthénie associée à un **thymome** (voir scanner), posant l'indication d'une **thymectomie** sous anesthésie générale, alors le patient a été mis sous **anticholinestérasiques.**

Les suites étaient marquées par la réapparition d'une crise myasthénique avec **détresse respiratoire** nécessitant le recours aux **Immunoglobulines Intraveineuses** pendant 15 jours et une Trachéotomie, puis le malade est déclaré sortant après décanulation et le traitement prescrit à base d'anticholinestérasiques.

Deux semaines plus tard, une récidive d'une crise myasthénique et un tableau **d'insuffisance respiratoire aigüe**, pour lesquels le malade est hospitalisé au service de réanimation de l'Hôpital Mohammed V, où il a été intubé puis trachéotomisé et il a bénéficié d'une deuxième cure des

Immunoglobulines Intraveineuses vouée à l'échec du moment où **la crise cholinergique** persiste et qu'on n'arrive pas à sevrer le malade.

Et devant cette situation, un traitement immunosuppresseur à base d'**AZATHIOPRINE** a été initié associé à une corticothérapie, encore vouée à l'échec.

Au cours de son hospitalisation, le malade a présenté plusieurs épisodes de **pneumopathie** nosocomiale à germes résistants ayant nécessité une antibiothérapie à large spectre documentée (voir radio du poumon).

Encore devant la persistance de la crise myasthénique, de la difficulté du sevrage et après la stérilisation du parenchyme pulmonaire, deux cures **des échanges plasmatiques** à raison de trois séances par cure ont été réalisées chez ce patient, le relais a été pris par les anticholinestérasiques (**MYTELASE ®**) à raison d'un comprimé toutes les huit heures, associés à une **corticothérapie par voie orale**.

L'évolution était favorable, le malade était sevré progressivement, puis le malade a été décanulé puis transféré au service de Neurologie après **trois mois d'hospitalisation**.



Scanner thoracique: Thymome médiatisnal antérieur



Radio pulmonaire : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

Partie II : Discussion

I. Définitions

La myasthénie ou « Myasthénie Gravis » ou faiblesse musculaire grave est le trouble primaire le plus commun de la transmission neuromusculaire. C'est une maladie auto-immune acquise due à des auto-anticorps spécifiques, mais certains cas résultent d'anomalies génétiques liées à des protéines, des récepteurs, et des hormones, responsables d'un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire induisant une fatigabilité excessive de la musculature striée à l'effort.

La crise myasthénie est une condition engageant le pronostic vital, qui est définie comme la faiblesse due à la myasthénie grave acquise qui est potentiellement sévère nécessitant une intubation et une ventilation mécanique [1]. L'insuffisance respiratoire est due à la faiblesse des muscles respiratoires. La faiblesse musculaire bulbaire sévère (or pharyngée) accompagne souvent la faiblesse des muscles respiratoires, ou peut-être la caractéristique prédominante chez certains patients. Lorsque cela s'accompagne d'une obstruction des voies aériennes supérieures ou de dysphagie sévère avec aspiration, l'intubation et la ventilation mécanique sont nécessaires.

II. Historique

Les Symptômes bulbaires myasthéniques ont été signalés pour la première fois en **1672** lorsque le médecin *Willis* a décrit une femme qui *" pour certains temps elle peut parler librement et assez facilement, mais après elle commence à parler lentement, elle est incapable de prononcer correctement les mots*".

A la fin du 19 ème siècle, *Erb et Goldflam* ont établi la première description des symptômes cliniques suivants attribués à la MG : ptosis fréquent

avec diplopie, une dysphagie, une faiblesse du cou, et des périodes de rémissions et de rechutes.

Le nom « myasthénie », composé de myasthénie qui signifie en grec la faiblesse musculaire, et *gravis* qui est en latin sévère, a été donné en raison d'un doute de la présence d'un inhibiteur neuromusculaire dans la circulation sanguine des patients [2].

La substance chimique, libérée au niveau des terminaisons nerveuses, qui pourrait déclencher la contraction dans les fibres musculaires a été identifiée comme acétylcholine (Ach) dans les années **1930** [3].

Un grand pas en avant dans le traitement a eu lieu en **1934**, lorsque Mary Walker a réalisé que les symptômes de la MG sont similaires à ceux de l'empoisonnement en curare, qui était traité par la physostigmine (un inhibiteur des cholinestérases). Elle a montré que la physostigmine améliore les symptômes myasthéniques [4], ce qui rend les médicaments anticholinestérasiques une thérapie de base de MG.

La présence de tumeurs ou d'élargissement thymique a été décrite par Norris en **1936** chez la plupart des patients avec MG [5]. Cette année, Blalock a retiré une tumeur du thymus chez une femme de 19 ans avec myasthénie sévère généralisée. Une amélioration significative a suggéré une thymectomie qui pourrait être un traitement potentiel [6].

En **1944**, *Blalock* a rapporté des opérations réussies sur 20 patients dont deux avaient les tumeurs du thymus [7]. Cette étape a été suivie par une grande série de thymectomies à Londres et à la Clinique *Mayo* avec succès des résultats thérapeutiques.

L'origine immunitaire de MG a été suggérée dans les années **1960** par *Simpson* et était basée sur la présence de symptômes transitoires de MG chez certains nouveau-nés de mères myasthéniques (MG néonatale) [8].

En **1959**, la présence d'un facteur circulant en mesure de bloquer la transmission neuromusculaire a été suggérée par *Nastuk et al*, par l'application d'échantillons de plasma de patients atteints de MG sur le nerf sciatique de la grenouille *Sartorius* au sein d'une préparation musculaire [9].

La première preuve que le récepteur de l'acétylcholine (RAch) est impliqué dans la maladie était démontrée par une faiblesse musculaire après l'immunisation des lapins avec RAch purifiés à partir des poissons de *torpille* [10].

En **1973**, *Fambrough* a confirmé cette constatation par l'observation d'une réduction du nombre des RAch sur les plaques motrices des patients MG [11].

Le rôle clé dans le développement d'auto-anticorps de MG était confirmé par l'apparition de symptômes similaires de MG touchant des animaux, chez lesquels des immunoglobulines G (IgG) purifiées à partir des patients MG ont été transférées et par la dégradation des RAch sur des cultures des cellules musculaires après incubation avec des IgG des patients MG [12]. Le titrage des anticorps dans les sérums des patients myasthéniques a montré que presque 85 % des patients étaient positifs pour les anticorps anti-RAch [13,14].

Depuis les années 1970, de nombreuses études ont exploré les phénomènes au niveau de la jonction neuromusculaire où les auto-anticorps anti-RAch sont présents [15,16]. La découverte récente de deux nouvelles cibles (MuSK et

LRP4) a réduit le pourcentage des patients sans anticorps connus [17–19], bien qu'il y ait encore certains patients avec MG séronégative.

III. Epidémiologie

A. Myasthénie grave :

La myasthénie grave auto-immune a une **prévalence mondiale déclarée de 40-180 par million d'habitants et une incidence annuelle de 4-12 par million d'habitants** [20-23]. Les chiffres récemment recueillies de prévalence et d'incidence ont tendance à être plus élevés que les anciens chiffres, en particulier pour la myasthénie grave à début tardif, ceci est expliqué en partie par une augmentation de la constatation des cas et par les tests d'anticorps de plus en plus répandus.

Sa prévalence, inconnue en France, est estimée dans la littérature de 100 à 200 par million et semble croître dans les dernières décades, en particulier dans les formes tardives [24] et ce pour des raisons encore inconnues (prolongation de la vie, meilleur diagnostic, facteurs environnementaux).

Les données démographiques avec un nombre accru de personnes âgées et une mortalité réduite par myasthénie grave affectent l'incidence et la prévalence.

La myasthénie grave RAch-associé à un aspect d'âge d'incidence bimodal, avec un pic chez les jeunes adultes âgés de 30 ans environ, puis une augmentation constante de l'incidence à partir un âge de 50 ans (voir tableau I). [20,21] **Le pic d'incidence chez les jeunes adultes est principalement en raison de la fréquence élevée chez les femmes**, typiquement pour de nombreuses maladies auto-immunes, bien que l**a myasthénie grave d'apparition tardive soit légèrement plus fréquente chez les hommes**.

Aucune preuve ne suggère que la présence de cette maladie augmente à la suite d'un changement dans des facteurs externes causals tels que les infections ou diète. [25]

Dans l'ensemble, l'incidence et la prévalence de la myasthénie grave montrent peu de variation géographique. Cependant, cette distribution n'est pas le cas pour tous les sous-groupes de la maladie.

La myasthénie grave juvénile, un sous-type de la maladie à début précoce, a une fréquence élevée dans l'est de l'Asie, dans laquelle jusqu'à 50% de tous les cas ont un début avant l'âge de 15 ans, beaucoup d'entre eux avec des symptômes oculaires seulement. [22,26] L'incidence de la myasthénie chez les enfants (âgés de <15 ans) dans une population mixte du Canada était 1-2 par million par année, et la plus élevée chez les personnes de l'ethnie asiatique, en particulier pour le sous-groupe oculaire.

Les anticorps anti-LRP4 ont été enregistrés chez 19% des patients sans anticorps anti-RAch [27] et anticorps anti-MuSk chez un tiers des patients sans RAch (Voir figure 1). [28-30] Des données épidémiologiques suggèrent que la myasthénie LRP4-associé est à moitié aussi fréquente que la forme MuSk de la maladie. L'incidence de la myasthénie grave MuSk-associé est estimée à 0,3 patients par million par an, avec une prévalence de 2,9 par million d'habitants, et est plus fréquente dans le sud que le nord d'Europe. [31]

La prédisposition génétique et des facteurs externes liés à des infections ou l'alimentation sont des explications possibles pour une certaine variation géographique dans cette maladie et de ses sous-types.

Dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont purement oculaires avec ptosis et diplopie, mais après un an d'évolution chez 80 à 90 % des patients, d'autres territoires sont affectés, muscles pharyngo-laryngés ou muscles des membres ou muscles respiratoires : la myasthénie est alors généralisée.

Chez 10 à 15 % des patients, l'atteinte reste localisée aux muscles oculaires après deux ans et l'on est alors en droit de parler de **myasthénie oculaire** qui se voit plus volontiers chez l'homme après 40 ans.

Quinze à vingt pour cent des patients présentent un thymome, défini histologiquement par une prolifération cellulaire constituée de cellules épithéliales et lymphocytaires, survenant habituellement **après 40 ans**. Le thymome est bénin lorsqu'il ne franchit pas la capsule thymique (dans 2 cas sur 3) mais, s'il n'est pas retiré, il devient invasif.

Chez 50% des patients moins de 45 ans, en majorité de sexe féminin et porteurs d'anticorps anti-RAch, le thymus est le siège d'une hyperplasie caractérisée par la présence de centres germinatifs de type ganglionnaire, composés de lymphocytes B et d'une couronne de lymphocytes T, témoignant d'une activation intra-thymique.

Au-delà de 40 ans, le thymus est involutif chez la plupart des patients, d'autres maladies auto-immunes peuvent s'associer à la myasthénie. Si les dysthyroïdies sont les plus représentées, de nombreuses autres pathologies ont été rapportées : elles seront présentées plus loin.

B. Crise myasthénique :

Bien que les données soient limitées, **la proportion de patients atteints de myasthénie grave qui subissent au moins une crise myasthénique peut être aussi élevée que 10 à 20 pour cent [32] et le risque annuel de la crise myasthénique chez les patients atteints de myasthénie grave est d'environ 2 à 3 pour cent.** [33]

Chez 13 à 20 pour cent des patients qui présentent une crise myasthénique, elle est la première manifestation de la myasthénie. [33-35] La plupart des crises myasthéniques se produisent au cours des premières années après le diagnostic de la myasthénie grave, lorsque la maladie est souvent dans sa phase la plus active.

L'évolution de la myasthénie est capricieuse, se caractérisant habituellement par la survenue de poussées faisant parfois suite à des rémissions et une tendance à l'aggravation dans les premières années : **pour 85 % des patients, le stade de gravité maximum de la maladie est atteint dans un délai inférieur à trois ans** [36].

La sévérité de la myasthénie est très variable d'un patient à l'autre et, chez un même patient, d'un moment à l'autre. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients) dont **la prise en charge en réanimation a permis de réduire considérablement la mortalité.**

À l'opposé, la myasthénie reste légère chez 25 % des patients. Entre ces deux extrêmes, la maladie est de gravité intermédiaire, invalidante du fait d'une

fatigabilité marquée, de troubles de déglutition, d'une voix nasonnée, et d'une diplopie.

C. Notre pays

Aucune base de données ne fournit les données épidémiologiques exactes de la prévalence et de l'incidence de la myasthénie grave au Maroc. En outre, l'Association des amis des myasthéniques du Maroc (AAMM) estime que cette maladie touche près de 3000 Marocains (*Dr Ahmed Idrissi*, *3000 Marocains sont atteints de myasthénie*/ journal de Libération, 17 février 2016, page 21).

Au niveau du service de réanimation médicale de l'hôpital Mohammed V depuis son ouverture en 1999, on estime au moins 4 à 5 cas de myasthénie grave dont la majorité des cas sont des récidives.

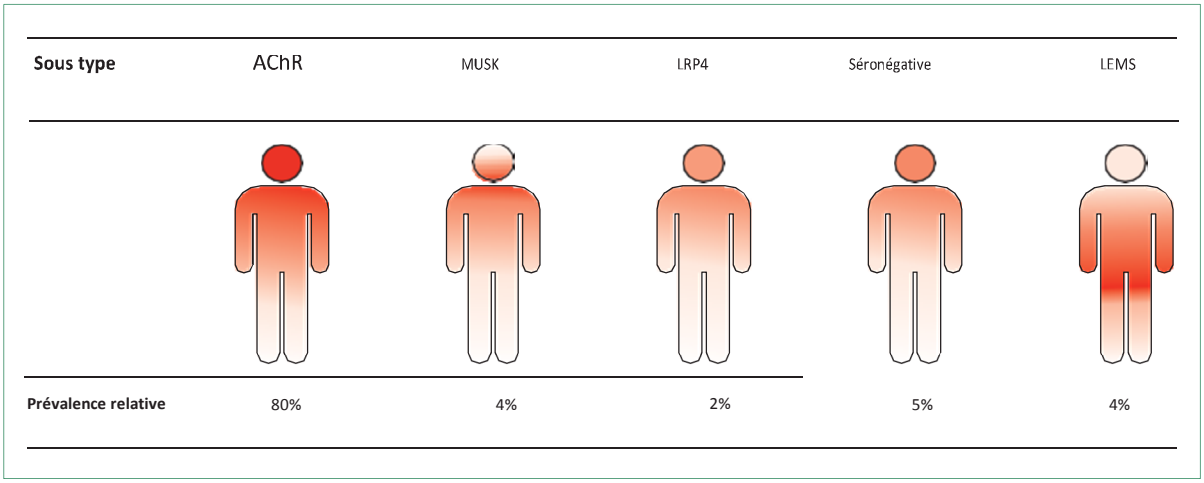
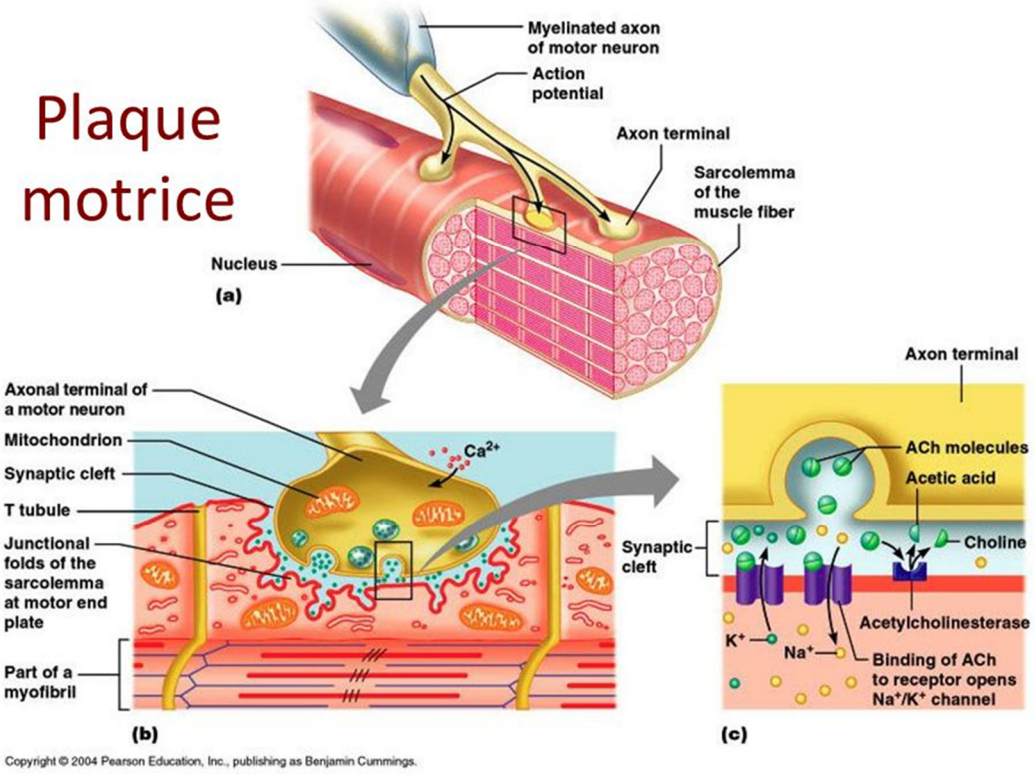


Figure 1 : Distribution de la faiblesse et la prévalence relative des sous-groupes de myasthénie grave AChR=récepteur de l'acétylcholine. MUSK=kinase spécifique au muscle. LRP4=lipoprotein-related protein 4. LEMS=syndrome myasthéniques de Lambert Eaton.

Source : Nils Erik Gilhus, Jan J Verschuuren, Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies, Lancet Neurol 2015; 14: 1023–36

IV. Rappel sur la plaque motrice et sur la transmission neuromusculaire

A. Structure générale de la plaque motrice :



La jonction neuromusculaire (JNM) est une synapse formée entre une terminaison axonale motrice et une fibre musculaire. Chaque branche de l'arborisation terminale du neurone s'applique sur la face latérale d'une fibre musculaire au niveau d'un épaississement appelé <<**plaque motrice**>>. Au voisinage de cette plaque, le rameau nerveux perd sa gaine de myéline et se subdivise en plusieurs petits boutons pédiculés, appelés «**boutons synaptiques** » qui s'implantent dans le **sarcoplasme de la fibre musculaire**.

Elles présentent toutes les caractéristiques anatomiques des synapses chimiques, ce qui nous permet de définir les principaux éléments constitutifs d'une synapse, bien que l'élément cellulaire **post synaptique** soit une fibre musculaire striée, et non une cellule nerveuse.

- **L'élément pré synaptique :** L'extrémité axonale forme **la terminaison pré synaptique**. Vue au microscope, elle se présente souvent comme un élargissement de la partie distale de l'axone ; on nomme cet élargissement le bouton synaptique. La terminaison pré synaptique contient un grand nombre de structures sphériques qui ont été dénommées **vésicules synaptiques**. Elles ont environ 50 nm (500 À) de diamètre.

- **La fente synaptique :** C'est l'espace séparant l'élément pré synaptique du post synaptique ; environ 100 à 500 Angströms.

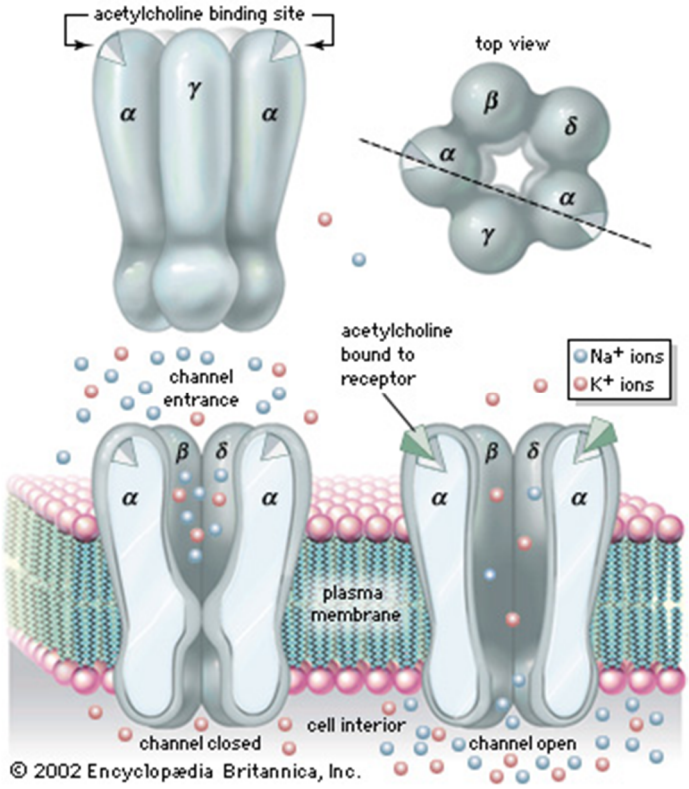
- **L'élément post synaptique :** C'est une zone spécialisée de la fibre musculaire avec de nombreux replis ; la plaque motrice appelée aussi « **Appareil sous neural de couteaux** », c'est une zone de densité post synaptique. Une plaque motrice est innervée par un seul axone.

B. Mécanismes généraux de la transmission synaptique

Au niveau de ces boutons synaptiques, il y a synthèse de l'acétylcholine (Ach), médiateur de la transmission nerveuse synthétisé à partir d'acétylcoenzyme A et de choline sous l'action de l'acétylcholine-transférase. Cette acétylcholine est ensuite stockée dans des vésicules synaptiques produites par le recyclage de la membrane plasmatique. Chaque vésicule peut stocker de 2000 à 10000 molécules.

Lorsque une impulsion nerveuse arrive au niveau du motoneurone, un potentiel d'action (PA) est généré et se propage secondairement le long de

l'axone jusqu'à la terminaison nerveuse. Au niveau de cette dernière, un influx d'ions calciques se produit, déclenchant ainsi la libération du neurotransmetteur acétylcholine par exocytose des vésicules synaptiques au voisinage des zones actives de la membrane pré synaptique [37]. Une fois déversée dans la fente synaptique, l'acétylcholine se lie rapidement à son récepteur situé au niveau de la membrane post synaptique. Cette dernière présente des replis aux sommets desquels se trouvent des amas de récepteurs à l'acétylcholine.



Le récepteur à l'acétylcholine est une glycoprotéine intrinsèque transmembranaire composée de 5 sous unités [38] : deux sous unités α, une sous unité β, une sous unité γ et une sous unité δ. Chaque sous unité possède une portion extracellulaire, une portion transmembranaire, qui contribue à la

formation du canal ionique et une terminaison cytoplasmique, la portion extracellulaire de chacune des deux sous unités α contient un **site de liaison à l'Ach** : α 187-199. [39]

Près de ce site de liaison se situe la **région immunologique principale** <<***Main Immunogenic Region***>> **(MIR)** correspondant aux sites α67-α76 [40] et sur lesquels se fixent **les anticorps anti-récepteurs d'Ach** (Ac-RAch).

Ces sous unités traversent la membrane post synaptique et s'assemblent comme des douves de tonneau autour d'un canal central, à travers lequel se font les échanges ioniques.

La liaison entre l'acétylcholine et son récepteur déclenche l'ouverture transitoire et sélective des canaux cationiques, ce qui entraine **la dépolarisation de la membrane post synaptique**, se traduisant par **la contraction de la fibre musculaire**.

Après quelques millisecondes, l'Ach est neutralisée par **l'acétylcholinestérase**, une enzyme hydrolysante localisée sur toute la partie externe de la membrane post synaptique, en particulier au fond des plis.

Suite à cette action, les canaux sodiques se referment. Ainsi, les récepteurs d'Ach ne sont activés qu'une seule fois et les fibres musculaires redeviennent aussitôt disponibles pour réagir à l'arrivée d'un autre PA.

L'ensemble de processus qui se déroule depuis l'arrivée du PA au niveau pré synaptique jusqu'au déclenchement de PPM (Potentiel post-membranaire) comprend 3 étapes : la sécrétion de l'Ach sa diffusion à travers la fente synaptique et l'interaction avec le récepteur.

V. Physiopathologie

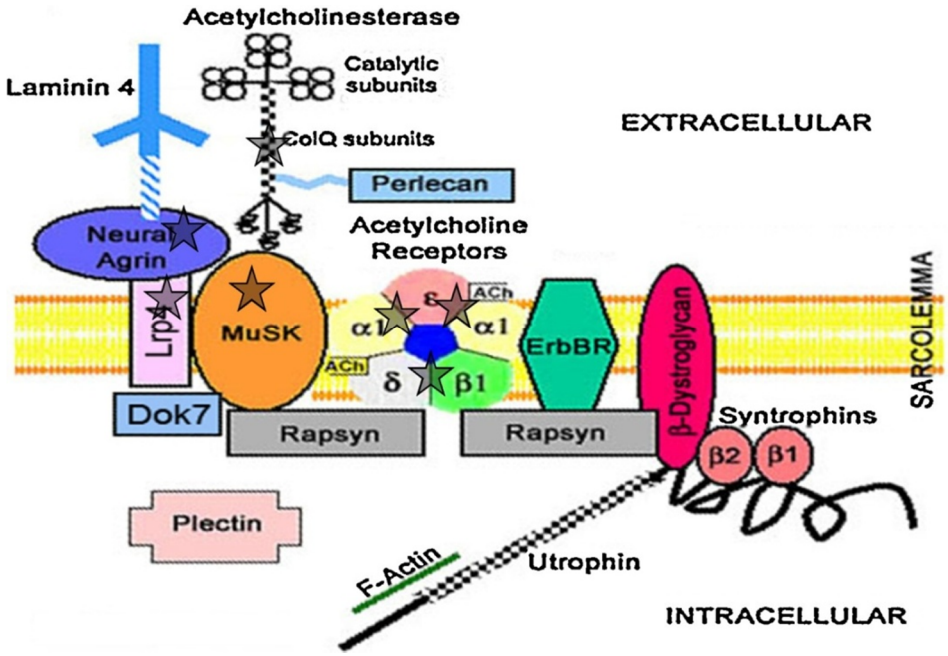


Figure 2 : Représentation schématique des molécules de la jonction neuromusculaire. Les cibles de l'attaque auto-immune sont marquées par une étoile grise.

Source du schéma : http://neuromuscular.wustl.edu/.

La transmission synaptique passe par l'acétylcholine qui est libérée dans la fente synaptique. Sa liaison à son récepteur (RAch) post synaptique, conduit à une augmentation de la perméabilité membranaire et engendre un potentiel miniature de plaque motrice. Le potentiel d'action est l'addition spatiale et temporelle de ces potentiels miniatures. Pour être efficace, l'acétylcholine doit se lier aux RAch agrégés sous la terminaison nerveuse. Parmi les molécules participant à cette agrégation du RAch, on trouve les protéines **MuSk et LRP4 qui sont également des cibles de la réponse auto-immune dans la myasthénie** (Figure 2).

A. Anticorps anti-RAch

Au cours de la myasthénie avec anticorps anti-RAch, la densité en RAch est réduite ce qui entraîne une réduction des potentiels de plaque. Des corrélations ont été montrées entre la sévérité de la maladie et la perte en RAch mesurée au niveau des biopsies musculaires [41], mais pas avec le taux d'anticorps [42]. L'étude de la plaque motrice en microscopie électronique montre un bouleversement de l'architecture de la région post synaptique caractérisée essentiellement par une simplification majeure des replis synaptiques [43].

Au moins 3 mécanismes différents semblent être mis en jeu pour expliquer la diminution du nombre des RAch au niveau de la jonction neuromusculaire des patients atteints de myasthénie :

- il s'agit de blocage du RAch par les anticorps [44] ;
- de modulation antigénique qui correspond à une accélération de l'internalisation du RAch avec endocytose et dégradation protéolytique intracellulaire par les enzymes lysosomiaux [45] ;
- de destruction de la membrane post synaptique par le complexe d'attaque du complément.

Ce dernier mécanisme peut expliquer la simplification de la membrane post synaptique et est très probablement le mécanisme majeur de pathogénicité. On sait que la perte d'expression en RAch au niveau musculaire est compensée par une resynthèse active de ses différentes sous-unités [46,47].

Le système du complément est profondément impliqué dans la pathogénie de la myasthénie avec anticorps anti-RAch. Plusieurs publications ont observé

un niveau anormalement bas de certains facteurs du complément dans le sérum de patients suggérant l'utilisation du système du complément dans des processus pathogéniques [48]. Une des caractéristiques de la pathologie musculaire chez les malades est l'abondance des dépôts d'immunoglobulines et molécules du complexe d'attaque du complément à la jonction neuromusculaire (fractions C3 et C9) [48]. De façon intéressante, des données similaires sont retrouvées dans l'EAMG induit par immunisation avec le RAch purifié d'organe électrique de torpille. De plus, les souris déficientes en facteur du complément (C3, C4, C5) sont résistantes à la myasthénie expérimentale [49], alors que les souris déficientes en facteur DAF, un facteur inhibant la formation du complexe d'attaque membranaire ont une myasthénie plus sévère [50]. Finalement, dans le modèle expérimental, une amélioration des symptômes cliniques est observée après traitement par des inhibiteurs de la fraction C5 du complément [51].

B. Anticorps anti-MuSK

Contrairement aux patients avec des anticorps anti-RAch, il existe une bonne corrélation entre le taux des anticorps anti-MuSk et la sévérité clinique pour cette catégorie de patients [52]. Ces anticorps peuvent être transférés de l'homme à la souris via le sérum ou les immunoglobulines. Les animaux développent alors une faiblesse musculaire et un décrément du potentiel d'action après une stimulation répétitive. L'analyse détaillée des plaques motrices révèle que les animaux ont une densité des RAch réduite et que l'alignement entre la terminaison nerveuse et la membrane post synaptique est modifié [53]. Les anticorps anti-MuSk sont de type IgG4, une entité qui ne lie pas le complément. Cependant, la pathogénicité des IgG4 a été confirmée in vivo : les IgG4 (mais pas les IgG1-3) induisent une faiblesse musculaire chez la souris [54]. De plus, il semble que les anticorps anti-MuSk interférent dans la liaison entre MuSk et

le collagène Q [55]. Les anticorps anti-MuSk inhibent également la prolifération des myoblastes in vitro [56] et des cellules satellites in vivo [57]. L'ensemble de ces données montre que les anticorps anti-MuSk ont un effet pathogène évident à la fois in vitro et in vivo et que leur mode d'action est clairement différent des anticorps anti-RAch.

C. Anticorps anti-LRP4

Compte tenu de leur découverte récente, le mécanisme d'action des anticorps anti-LRP4 n'est pas encore complètement connu. Cependant on sait que **ces anticorps sont essentiellement des IgG1 capables de lier le complément**. **Ils interférent dans la liaison de l'agrine à son récepteur et modifient l'agrégation des RAch sur des cellules musculaires** [58].

D. Rôle du thymus

Le thymus est un organe permettant la différenciation des lymphocytes T et l'établissement de la tolérance centrale. Les interactions entre les cellules stromales thymiques exprimant des antigènes du soi et les lymphocytes en développement permettent l'élimination des cellules T auto-réactives alors que les lymphocytes T tolérants au soi poursuivent leur différenciation avant de migrer en périphérie. Les cellules stromales peuvent être épithéliales [59], myoïdes [60] ou mésenchymateuses [61]. Dans des conditions physiologiques, les types cellulaires majoritaires dans le thymus sont les thymocytes et les cellules stromales. Le nombre de lymphocytes B est très minoritaire. **Chez la majorité des patients myasthéniques, le thymus présente des modifications structurales et fonctionnelles caractérisées par la présence de centres germinatifs contenant un grand nombre de cellules B, qui est définie comme une hyperplasie folliculaire ou par la présence d'une tumeur (thymome) [62].**

1. Hyperplasie folliculaire

Le thymus avec hyperplasie folliculaire des patients myasthéniques est caractérisé par une **néo-angiogenèse importante** [63]. Ces vaisseaux contribuent au recrutement de cellules périphériques, par le biais de chimiokines, qui vont contribuer au développement anormal de centres germinatifs thymiques [64,65].**Le thymus des patients contient tous les composants nécessaires à la réponse anti-RAch notamment des lymphocytes B produisant des anticorps anti-RAch, des cellules T auto-réactives, des cellules présentatrices d'antigène et l'auto-antigène lui-même [66,67]. Ces patients présentent fréquemment des taux élevés d'anticorps anti-RAch.**

La greffe de fragments ou de cellules thymiques chez des animaux immuno-déficients induit une production d'anticorps anti-RAch dans le sérum de ces souris [68,69]. Le thymus folliculaire des malades myasthéniques est donc le site d'une prolifération, différenciation et d'une sélection des lymphocytes B. **La thymectomie permet fréquemment de modifier l'évolution de la maladie, entraînant une rémission ou réduisant la sévérité chez un grand nombre de patients** [70]. **Les meilleurs résultats sont obtenus chez les patients avec une forte hyperplasie thymique et quand la thymectomie a lieu dès les premiers symptômes** [71,72]. **Cette intervention permet l'élimination du site principal de production des auto-anticorps anti-RAch, ce qui entraîne souvent une baisse du taux des anticorps anti-RAch circulants, en corrélation avec le nombre de cellules B trouvées dans le thymus du malade** [73]. **Ceci peut expliquer pourquoi la thymectomie a un meilleur pronostic quand l'hyperplasie thymique est importante.**

Cependant, la diminution du taux des anticorps n'est pas systématique, ce qui peut être sous tendu par la présence des plasmocytes à longue durée de vie potentiellement générés dans le thymus mais ayant migré en périphérie. L'avantage de la thymectomie par rapport à d'autres thérapies a été discuté ces dernières années et un essai clinique international randomisé a été établi pour répondre à cette question [74]. L'inclusion des patients s'est achevée en fin de 2012 et les résultats ne seront pas connus avant 2016, puisqu'un suivi de 3 ans est prévu.

Si l'amélioration due à la thymectomie est liée à l'élimination des cellules B thymiques, il faut savoir que d'autres thérapies peuvent aussi diminuer le nombre de cellules B intra-thymiques. **Par exemple, la corticothérapie réduit sensiblement la taille et le nombre de centres germinatifs dans le thymus** (figure 4). [64]

Concernant les autres thérapies actuellement utilisées, aucune information n'est disponible quant à leur effet sur les centres germinatifs thymiques. Ce qui n'est pas clair non plus, ce sont les effets potentiellement rebonds (maladie de nouveau active) que peuvent avoir l'arrêt de ces thérapies sur les lymphocytes B thymiques.

Globalement les modifications fonctionnelles et morphologiques du thymus folliculaire, l'amélioration fréquente des patients après thymectomie, la corrélation entre le degré d'hyperplasie et le taux des anticorps anti-RAch suggèrent une relation causale entre la pathologie thymique et la myasthénie.

2. Thymome

Le thymome est dû au développement anormal des cellules épithéliales. Il existe une classification des thymomes basée sur la nature des cellules épithéliales médullaires ou corticales participant à la tumeur : thymome médullaire (type A), thymome majoritairement ou totalement cortical (B1 ou B2), thymome mixte (AB, implication corticale et médullaire) ou thymome qui peut contenir des cellules de carcinome différenciées (B3) [75].

Environ 10 à 20 % des patients avec une myasthénie généralisée ont un thymome, le plus souvent de type B1 ou B2. Ces patients sont généralement âgés de plus de 40 ans. Il existe un lien très fort entre le développement d'un thymome et les mécanismes auto-immuns. Une étude récente sur 302 cas montre que la myasthénie est observée dans 55 % des cas, et d'autres syndromes auto-immuns dans 39 % des cas [76]. Dans la grande majorité des cas de thymome associé à la myasthénie, la région médullaire dans le thymome est très faible, voire nulle. Cependant, le thymome est une source de thymopoïèse importante, et un grand nombre de cellules naïves sont exportées dans le sang. Compte tenu que la médullaire thymique est le site de sélection négative, on peut évoquer que les cellules migrant en périphérie contiennent de nombreuses cellules auto-réactives n'ayant pas été éliminées efficacement. D'ailleurs plusieurs composants moléculaires importants pour les mécanismes de tolérance sont déficients dans les thymomes, notamment le facteur régulateur de l'auto-immunité

AIRE (Auto-Immune Regulator), le facteur FoxP3 essentiel pour la fonction des cellules régulatrices ainsi que l'expression des antigènes du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) classe II [66]. Cette auto-réactivité accrue peut expliquer la présence des anticorps contre la titine, la ryanodine et contre des cytokines fréquemment retrouvés dans le sérum des patients avec thymome [66].

3. Mécanismes inflammatoires

Des analyses de transcriptome dans le thymus hyperplasique et dans le muscle des patients atteints de myasthénie ont révélé des signes d'inflammation dans le thymus mais pas dans le muscle. Dans le thymus, la grande majorité des gènes régulés par les interférons de type I et de type II (interféron-gamma) sont augmentés dans les thymus de patients atteints de myasthénie, ce qui démontre une signature inflammatoire et antivirale [77,78].

Une activation générale du système immunitaire a pu être montrée chez les patients. Plusieurs marqueurs d'activation liés à la fonction des cellules T ont été associés à la myasthénie. En effet, une population de cellules T exprimant très fortement l'antigène Fas est enrichi dans le thymus et participe à la réponse anti-RAch [79]. Ces cellules s'accumulent uniquement dans les thymus des patients avec anticorps anti-RAch [80]. De plus, les lymphocytes thymiques ou périphériques de patients ont une sensibilité accrue à l'IL-2 [81].

Les patients ont un nombre augmenté de cellules exprimant l'interféron de type II ou l'IL-4 indiquant que les cellules de type Th1 ou Th2 sont impliquées dans les mécanismes pathogéniques [82]. L'implication des cellules Th1 pro-inflammatoires a été confirmée par un nombre accru de cellules exprimant le récepteur aux chimiokines CXCR3 dans le thymus et dans le sang périphérique. Ce marqueur est aussi augmenté dans le modèle expérimental de myasthénie, suggérant que son implication est liée au processus inflammatoire associée à la réponse auto-immune [83].

La population cellulaire thymique folliculaire exprimant le récepteur aux chimiokines CXCR5 est également anormalement exprimée chez les patients. Cette population qui joue un rôle central dans les interactions avec les lymphocytes B est augmentée dans le sang périphérique [84].

Les cellules régulatrices dont le rôle est majeur pour réduire l'inflammation et la réponse auto-immune sont déficientes dans la myasthénie. Alors que le nombre de cellules exprimant l'antigène CD25 ou le facteur de transcription FoxP3 paraît normal, la fonction des cellules régulatrices est altérée [85]. Une analyse récente de transcriptome comparant les cellules régulatrices et les cellules conventionnelles à la fois chez les malades et sujets sains a révélé de nombreuses dérégulations d'expression de gènes et notamment l'implication de la voie inflammatoire IL-17 [86]. Des analogies entre les modifications observées dans les cellules

régulatrices et conventionnelles, suggèrent qu'un événement commun a altéré le phénotype des cellules thymiques.

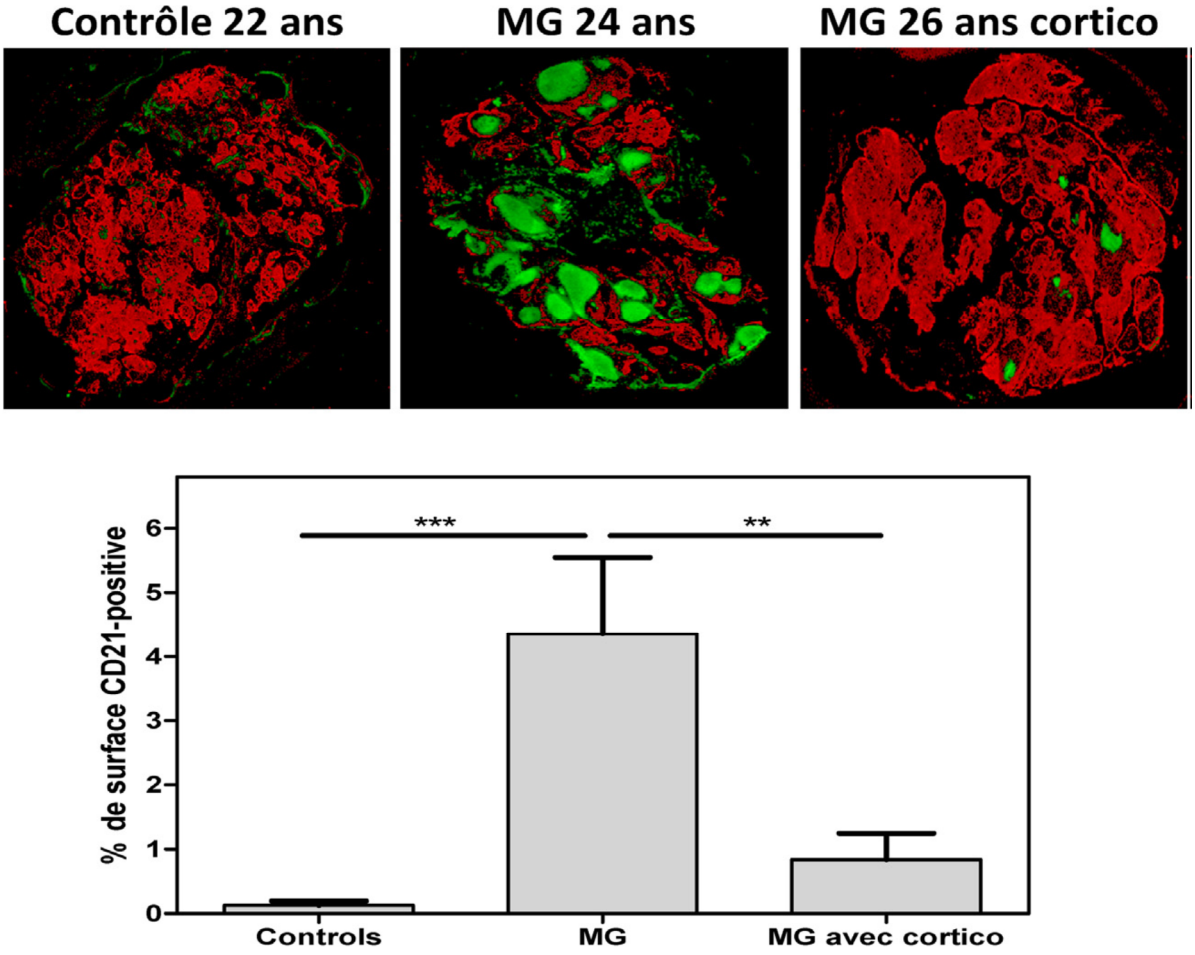


Figure 3 : La corticothérapie réduit sensiblement le nombre et la taille des follicules lymphoïdes dans le thymus. Le marquage en rouge (anticorps anti-kératine) reflète le réseau épithélial et le marquage en vert les follicules lymphoïdes (anticorps anti-CD21 qui reconnaît les lymphocytes B et les cellules dendritiques folliculaires).

Source : S. Berrih-Aknin, R. Le Panse / La Revue de médecine interne 35 (2014) 413–420

L'ensemble de ces données montre que le système immunitaire est activé chez les patients avec de nombreux signes inflammatoires, alors que le système régulateur ne fonctionne pas correctement, ce qui peut expliquer l'activation et l'inflammation chronique retrouvé chez les malades.

4. Une infection virale peut-elle expliquer l'hyperplasie thymique?

L'hypothèse d'un agent infectieux dans la pathogénicité de la myasthénie a été longtemps discutée d'autant plus que le thymus est un organe sensible aux infections [87]. Une association entre infection virale et pathologie thymique a été suggérée. La présence de cellules B avec des signes d'activation pour l'infection EBV (Epstein Barr Virus) a été retrouvée dans le thymus hyperplasique mais pas dans les thymus contrôles [88]. Le rôle de ces cellules dans le développement de la myasthénie n'est pas encore clairement défini.

Récemment, il a été mis en évidence que le thymus des patients avec une myasthénie présentait une induction des voies de signalisation activées par l'ARN double brin et l'interféron de type I. Rappelons que l'ARN double brin peut être produit au cours d'une infection virale. L'ARN double brin est capable de stimuler l'expression du RAch dans les cellules épithéliales thymiques et d'augmenter la production de chimiokines capables d'attirer des lymphocytes B dans le thymus. Quand l'ARN double brin est injecté chez l'animal, il entraîne l'accumulation d'un nombre accru de lymphocytes B dans le thymus et l'apparition d'anticorps anti-

RAch en périphérie. En parallèle une diminution d'expression du RAch au niveau musculaire est observée ainsi que des symptômes cliniques de faiblesse musculaire. Ces données apportent la preuve du concept que des molécules mimant des composés viraux sont capables d'induire une réponse anti-RAch [89].

E. Prédisposition génétique

Les myasthénies familiales sont très rares et peu d'études ont porté sur cette forme ainsi que sur les jumeaux. Cependant, une étude récente a examiné l'ensemble de la littérature sur la myasthénie et a déterminé le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes et hétérozygotes afin d'estimer la part de la prédisposition génétique à la myasthénie et celle de la composante environnementale [90]. Dans cette série compilant 31 paires de jumeaux monozygotes, 11 paires étaient concordantes pour la myasthénie (soit 35,5 %), alors que la fréquence parmi les jumeaux hétérozygotes a été estimée à 4 à 5 %, ce qui souligne **le rôle important de la génétique dans la prédisposition à la myasthénie.**

L'association entre les allèles HLA-B8 (CMH classe I) et DR3 (CMH classe II) et la forme précoce de la myasthénie, associée à l'hyperplasie thymique a été montrée et confirmée dans de nombreuses études [91]. La forme tardive est associée avec les allèles HLA-B7 DR2. De façon intéressante, les gènes du CMH classe II, HLA-DR3 et HLA-DR7 semblent avoir des effets opposés sur le type de myasthénie : l'allèle HLA-DR3 est fréquemment associé à une

myasthénie précoce et semble être protecteur dans la myasthénie tardive alors que le HLA-DR7 a des effets opposés. Des liens génétiques entre l'haplotype DQB1*0604 et les patients ayant un thymome ont été rapportés. Récemment une association entre les molécules HLA-DR14-DQ5 a été montrée chez des patients ayant des anticorps anti-MuSk [92].

D'autres gènes de susceptibilité ont également été décrits. Certains d'autres eux sont associés à d'autres pathologies auto-immunes et représentent donc des gènes de susceptibilité à l'auto-immunité en général. Parmi ces gènes on peut citer le PTPN22, le CTLA-4 ou les cytokines IL-1 , IL-10, TNF α et IFN [93]. La plupart de ces molécules jouent un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire. Le gène PTPN22 code pour un membre de la sous-famille des tyrosine-phosphatases et interfère dans la voie de signalisation des cellules T, entraînant l'inhibition de leur activation. La molécule CTLA-4 est très polymorphe et joue un rôle régulateur en limitant l'activation excessive des cellules T. Un allèle particulier du TNFα est retrouvé fréquemment chez les femmes ayant une forme précoce de la myasthénie. De plus, cet allèle est associé à une forte production de TNF α [94].

Enfin, signalons qu'une étude récente a utilisé l'approche GWAS et a découvert que le gène TNIP1 est associé à la forme précoce de la myasthénie [95]. Ce gène localisé dans la région chromosomique HLA a des activités inhibitrices et sa surexpression réduit l'activation de NF-KB induite par le TNFα ou

l'IL-1. Le gène ENOX1 a aussi été récemment associé à la myasthénie grâce à une étude génétique de plusieurs membres d'une famille présentant une consanguinité parentale. ENOX1 est impliqué dans le transport membranaire mais son rôle dans les mécanismes pathogéniques n'est pas défini [96].

Il est intéressant de remarquer que la plupart des gènes associés à la myasthénie sont des molécules contribuant à la régulation du système immunitaire. On pourrait donc proposer que des sujets portant des allèles particuliers associés à une moindre capacité régulatrice puissent être plus susceptibles aux pathologies auto-immunes et notamment à la myasthénie.

Tableau I : Cible des autoanticorps dans la myasthénie auto-immune

	RAch Solubilisé	*MuSk*	*LRP4*	*RAch Cellulaire*
Fréquence des patients %	85	4	5	5
Cible des anticorps	Forme précoce F>H Forme Tardive F=H Forme oculaire	Jeunes femmes	?	Forme oculaire Forme précoce ?
Pathogénicité	In vitro et in vivo	In vitro et in vivo	In vitro	In vitro
Isotypes	IgG1, IgG3	IgG4	IgG1	IgG1
Rôle du complément	Oui	Non	Oui	Probable
Association HLA	Forme précoce : DR3-DB-A1 Forme Tardive : Divers	DR14, DR16, DQ5	?	?
Pathologie Thymique	Forme précoce : Hyperplasie Forme tardive : Thymome	Non	?	Hyperplasie légère
Corrélation avec la sévérité	Non	Oui	?	?

Source : S. Berrih-Aknin, R. Le Panse / La Revue de médecine interne 35 (2014) 413–420/415, www.thelancet.com/neurology Vol 14 October (2015) /p 2027

En Résumé

La myasthénie, comme les autres pathologies auto-immunes, est une pathologie complexe faisant intervenir des facteurs génétiques de prédisposition, des composants hormonaux, des facteurs de l'environnement, des déséquilibres immunitaires, et notamment l'implication du thymus. L'ensemble de ces mécanismes conduisent à la production d'auto-anticorps dirigés contre des molécules de la plaque motrice qui subit les effets pathogènes des anticorps, dont les mécanismes sont différents entre les anti-RAch et anti-MuSk, mais qui au final vont perturber de façon importante la transmission neuromusculaire.

VI. Diagnostic positif

A. Diagnostic de la myasthénie :

Le médecin généraliste est souvent le premier professionnel contacté par le patient au début de sa myasthénie. Il doit évoquer le diagnostic devant les symptômes et signes cliniques suivants à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen :

Diplopie disparaissant en vision monoculaire, ptosis, voix nasonnée, trouble de déglutition, troubles de mastication, chute de la nuque, faiblesse/fatigue des membres, isolés ou associés, sans aucun trouble sensitif.

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

_ L'aggravation à l'effort et lors des poussées.

L'errance diagnostique est fréquente, car la myasthénie, particulièrement pour le médecin traitant ou le pédiatre, est mal connue du fait de sa relative rareté, du caractère fréquemment intermittent des manifestations et donc de l'absence de signes objectifs au moment de la consultation ; le risque est grand de négliger des symptômes tels que la fatigue, trop vite mise sur le compte d'un stress ou d'une dépression débutante.

L'écoute du patient est primordiale : la répétition des symptômes, leur cohérence et leur originalité (voix nasonnée, fausse route, diplopie) doivent

interpeller le praticien qui ne doit pas les banaliser. Une nouvelle consultation sera organisée, sans attendre, dès qu'un symptôme réapparait, notamment en fin de journée. Une fois l'hypothèse évoquée, le médecin généraliste doit adresser au plus vite le patient à un spécialiste à même de confirmer le diagnostic (neurologue, neuropédiatre). Tarder c'est exposer le patient à une poussée sévère qui peut survenir en quelques jours.

La confirmation diagnostique s'appuie sur les éléments suivants :

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

La négativité de ce bilan ne rejette pas le diagnostic : il faut revoir le patient si les symptômes persistent, s'aggravent, ou si apparait un nouveau symptôme, répéter le dosage d'anticorps, quelques mois après le 1er dosage, car

il est possible qu'ils se positivent secondairement. Si la diplopie ou la chute de paupière est isolée, et surtout non fluctuante, il est recommandé de faire une IRM cérébrale pour éliminer une lésion cérébrale, tumorale ou vasculaire.

Ultérieurement une affection auto-immune associée doit être systématiquement recherchée: dysthyroïdies (Basedow, thyroïdite) affectant 5 à 10% des patients (T4, TSH, anticorps antithyroïdiens), lupus, polyarthrite rhumatoïde, Biermer et d'autres affections plus rares (voir tableau II).

B. Diagnostic de myasthénie grave :

La sévérité de la myasthénie doit être estimée à chaque consultation, à la fois sur l'examen et les données de l'interrogatoire. Elle est très variable d'un patient à l'autre et chez un même patient d'un moment à l'autre. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients).

Le rôle du médecin généraliste est capital pour dépister les symptômes inquiétants : encombrement, essoufflement au moindre effort et orthopnée, toux non efficace, fausses routes) et/ou une faiblesse musculaire devenant très marquée. La maladie est de gravité intermédiaire, invalidante du fait d'une fatigabilité marquée, de troubles de déglutition, d'une voix nasonnée, d'une diplopie ou d'un ptosis gênants.

L'aggravation rapide, sur quelques jours voire quelques heures, des symptômes fait craindre une crise myasthénique et impose au praticien la décision d'une hospitalisation en urgence, éventuellement en service de réanimation.

1. Diagnostic clinique :

La caractéristique cardinale de la myasthénie grave est la faiblesse fluctuante grave des muscles squelettiques, souvent avec une véritable fatigue musculaire. **La fatigue se manifeste par l'aggravation de la force contractile du muscle, pas une sensation de fatigue**. Les patients se plaignent de faiblesse musculaire spécifique et non pas seulement de fatigue musculaire généralisée. Cependant, les patients ont généralement une fluctuation de la faiblesse et de la fatigue des groupes musculaires spécifiques touchés [97]. La faiblesse peut fluctuer tout au long de la journée, mais elle est le plus souvent accentuée en fin de journée ou le soir, ou après l'exercice. Au début de la maladie, les symptômes peuvent être absents au réveil. Souvent, lorsque la maladie progresse, les périodes sans symptômes sont masquées, les symptômes sont continuellement présents mais fluctuent de légers à sévères. **Cette fluctuation des symptômes est une caractéristique importante qui permet de distinguer la myasthénie grave d'autres troubles qui peuvent présenter une faiblesse**, comme la myopathie ou une maladie des motoneurones.

Bien que la myasthénie grave peut produire une faiblesse au niveau d'un groupe de muscles squelettiques :

● Plus de 50 pour cent des patients présentent des symptômes oculaires de **ptosis et / ou diplopie (figure 5)**. [98-100] Parmi ceux qui présentent des manifestations oculaires, environ la moitié développera la forme généralisée dans deux ans. [99-103] La plupart des patients qui se présentent sans manifestations oculaires développe un ptosis ou une diplopie à un moment donné.

● Environ 15 % des patients présentent des symptômes bulbaires. Ceux-ci comprennent la **dysarthrie, la dysphagie, et la fatigue à la mastication**.

● Moins de 5 % se présente avec une faiblesse proximale des membres seulement.

Les présentations moins fréquentes sont une faiblesse du cou isolée, faiblesse des muscles respiratoires isolée et une faiblesse distale des membres.

Muscles oculaires : La faiblesse des muscles de la paupière peut conduire à un ptosis, dont le degré peut être très variable tout au long de la journée. Il peut passer d'un œil à l'autre au fil du temps. Le ptosis bilatéral peut commencer et s'améliorer dans un œil, entraînant un ptosis unilatéral. En outre, le ptosis peut commencer unilatéralement et alors devenir bilatéral. Parfois, il peut être assez grave obturant la vision.

Les muscles extra-oculaires sont également souvent impliqués. Ceci produit une diplopie binoculaire qui disparaît lorsque le patient ferme ou obture un œil. Elle peut être horizontale ou verticale. Au début, ce qui est parfois ressenti comme des périodes intermittentes de vision floue avant que la diplopie s'installe.

A l'examen, les mouvements oculaires sont souvent faibles ne correspondant pas à l'anatomie d'un nerf ou d'un muscle. Ils peuvent aussi être faibles avec un aspect qui simule un autre trouble, comme une neuropathie oculomotrice isolée, une ophtalmoplégie internucléaire (OIN), ou un regard de parésie verticale. **Les pupilles sont toujours épargnées dans la myasthénie grave, aidant à la différenciation avec d'autres troubles.** Le ptosis peut

augmenter avec le regard maintenu vers le haut (figure 5) en maintenant la paupière controlatérale avec le doigt de l'examinateur (**signe de rideau**).

Muscles bulbaires : Les muscles de la fermeture de la mâchoire sont souvent impliqués et donnent une faiblesse avec la mastication prolongée [104]. Le patient constate souvent que cela se produit au milieu du repas, en particulier lors de la mastication de quelque chose de difficile. Lorsque la faiblesse de la mâchoire est présente au repos, les patients utilisent souvent leurs doigts sous la mâchoire pour garder la bouche fermée.

La faiblesse musculaire oropharyngée se manifeste par **la dysarthrie et la dysphagie**. Le langage a un aspect nasonné quand il y a une faiblesse des muscles palatins, ou elle peut être de faible intensité (**hypophonie**). Ces symptômes s'aggravent souvent avec la parole prolongée. La dysphagie peut être importante, le patient peut être incapable d'avaler des médicaments ou de consommer des aliments ou des liquides adéquats. Un risque imminent d'aspiration peut produire une «crise myasthénique». La régurgitation nasale, en particulier des liquides, peut se produire en raison de la faiblesse palatine.

Les muscles de la face : Les muscles de la face sont souvent impliqués et le patient semble inexpressif. Les membres de la famille peuvent remarquer que le patient a «perdu son sourire» en raison de la faiblesse du muscle orbiculaire. Ce sourire transversal peut être évident à l'examen. Lors d'une tentative de sourire, le patient peut produire le «ricanement myasthénique», où le milieu des lèvres remonte, mais les commissures externes de la bouche ne parviennent pas à se déplacer. La faiblesse orbiculaire est souvent facilement identifiable à l'examen lorsque les yeux restent ouverts lors de la fermeture forcée des yeux.

Les muscles du cou et des membres : les muscles extenseurs et fléchisseurs du cou sont souvent touchés. Le poids de la tête peut affaiblir les muscles extenseurs, en particulier en fin de journée, entraînant le "**syndrome de la tête tombante**". Les muscles postérieurs du cou peuvent être douloureux, en raison de l'effort supplémentaire en gardant la tête avec les muscles affaiblis.

L'implication des membres dans la myasthénie produit principalement **la faiblesse proximale** similaire à d'autres maladies musculaires. Cependant, les bras ont tendance à être plus souvent touchés que les jambes. En plus des muscles proximaux, le poignet, les extenseurs des doigts et les fléchisseurs dorsaux du pied sont souvent impliqués. Les formes de faiblesse distale atypique peuvent se produire de façon prédominante, comme indiqué chez 6 des 84 patients dans une étude prospective [105].

Muscles respiratoires : L'implication des muscles de la respiration produit **les symptômes les plus graves dans la myasthénie**. La faiblesse musculaire respiratoire qui conduit à une insuffisance respiratoire est une situation potentiellement mortelle. Elle peut se produire spontanément au cours d'une phase active de la maladie, ou peut être provoquée par des facteurs divers, y compris la chirurgie, les infections, certains médicaments, ou l'atténuation de l'immunosuppression. Un certain nombre de médicaments peut augmenter la faiblesse de la myasthénie et doivent être évités ou utilisés avec une grande prudence. (Voir crise myasthénique)

Notre patient était âgé de 50 ans, présentant une diplopie et une fatigue musculaire généralisée accentuée en fin de journée, faisant évoquer une myasthénie.

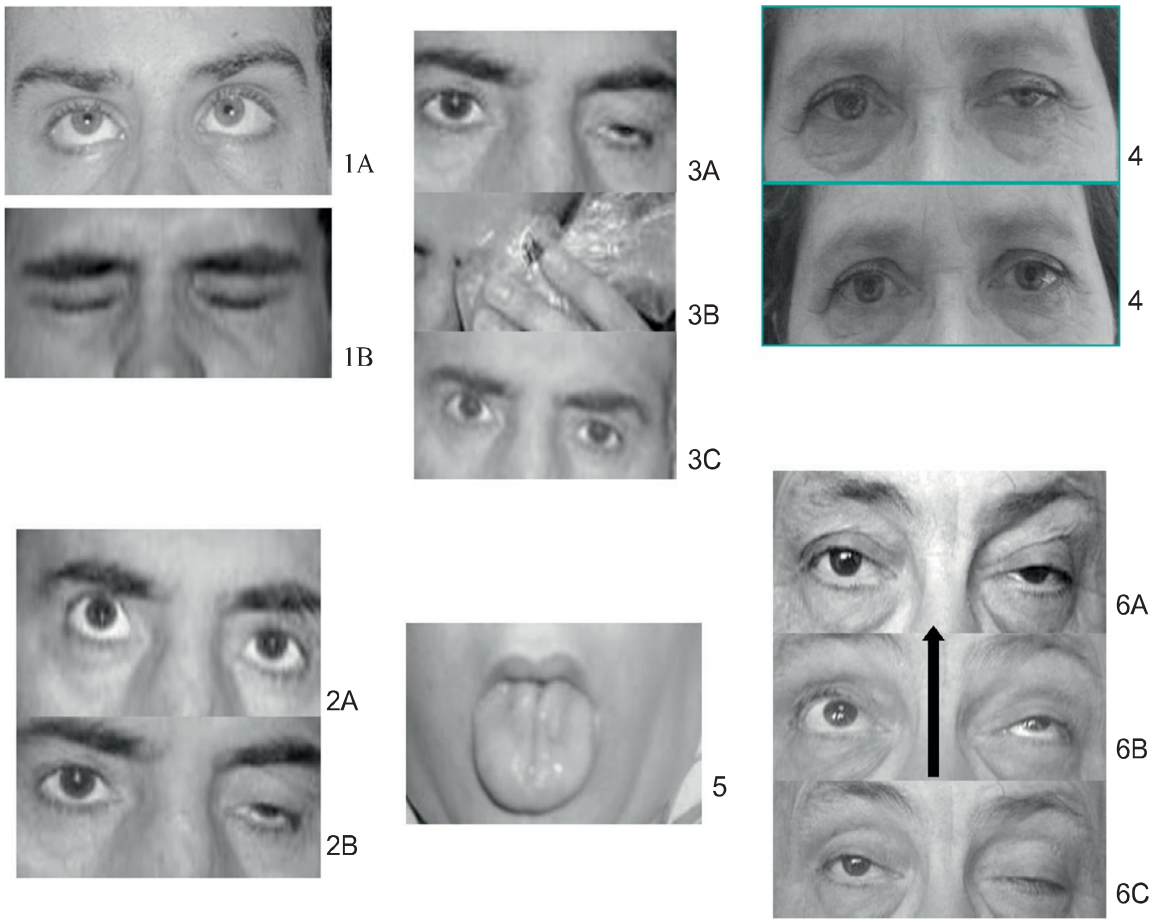


Figure 4 : Arguments cliniques en faveur du diagnostic de myasthénie

1 A, B : association évocatrice ophtalmoplégie, faiblesse des orbiculaires. 2 A, B : variation du ptosis en quelques minutes. 3 A, B, C : l'application pendant une minute de glaçons sur l'œil siège du ptosis permet une correction brève. 4 A, B : l'injection intraveineuse d'édrophonium (ou hydrophonium) corrige le ptosis entre la deuxième et cinquième minute. 5 : atrophie linguale dans la myasthénie associée aux anticorps anti-MuSK. 6 A, B, C : effet aggravant de l'effort ; le ptosis s'accentue lors du regard soutenu vers le haut.

Source : B. Eymard / La Revue de médecine interne 35 (2014)/ 421–429 :423

2. Diagnostic paraclinique

2.1. Tests de « chevet » :

Le test de la glace (signe du glaçon) et le test d'édrophonium devraient être considérés en grande partie comme un complément de l'examen neurologique plutôt que des examens complémentaires.

Test de la glace :

Le test de la glace peut être utilisé chez les patients présentant un ptosis, en particulier ceux dont le test d'édrophonium est considéré comme trop risqué. Il n'est pas utile chez les personnes ayant une faiblesse musculaire extraoculaire. Etant donné qu'il est basé sur le principe physiologique de l'amélioration de la transmission neuromusculaire à des températures musculaires basses, les muscles de la paupière sont les plus facilement refroidis par l'application de la glace. Dans le test de glace, un sac (ou gant chirurgical) est rempli de glace et placé sur l'œil fermé pendant deux minutes. La glace est alors enlevée et le degré de ptose est immédiatement évalué. S'il y a un ptosis significatif, le test de la glace corrige la chute de la paupière pendant quelques secondes. L'utilisation de photographies est utile pour confirmer un ptosis alternatif (figure 4).

La sensibilité semble être d'environ 80 pour cent [105,106] dans celles avec ptosis proéminent. La valeur prédictive du test n'a pas encore été établie.

Test d'Edrophonium :

Le chlorure d'Edrophonium est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase d'action rapide (30 à 45 secondes) et de courte durée d'action (5 à 10 minutes). Cet agent prolonge la présence d'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire

et se traduit par une augmentation immédiate de la force musculaire dans la plupart des muscles touchés.

L'édrophonium doit être utilisé que chez les patients présentant une ptose évidente ou une ophthalmoparésie, chez qui l'amélioration après la perfusion de ce médicament peut facilement être observée (figure 5) [107]. La difficulté à quantifier la force indépendamment de la volonté dans d'autres groupes musculaires rend l'interprétation de la réponse à l'édrophonium peu fiable.

Pour effectuer le test, 1 ml d'édrophonium (10 mg / ml) doit être rempli dans une seringue à tuberculine de 1 cc, avec une première dose d'essai de 2 mg administrée par voie intraveineuse. Ceci peut être suivi d'une autre dose de 2 mg toutes les 60 secondes jusqu'à une dose totale de 10 mg. Cette administration croissante a un certain nombre d'avantages. La plupart des patients réagissent à la dose de 4 ou 6 mg délivrée. Étant donné que le patient peut ne pas avoir besoin de la dose de 10 mg pour avoir une réponse positive, les effets secondaires muscariniques peuvent souvent être évités par cette approche. En outre, chez certains patients les muscles oculaires peuvent s'améliorer sous doses basses mais montrent une réponse paradoxale et s'affaiblissent à des doses plus élevées d'édrophonium [107]. L'administration progressive d'édrophonium ne manquera pas cette marge d'efficacité.

L'injection d'édrophonium potentialise également les effets muscariniques de l'acétylcholine et n'est pas sans risque, en particulier chez les personnes âgées ou les personnes atteintes de maladies cardiaques ou d'asthme bronchique. **Ces conditions sont des contre-indications relatives pour le test d'édrophonium**. Les patients développent fréquemment une salivation accrue et des crampes gastro-intestinales. De plus sérieux, une bradycardie

symptomatique ou un bronchospasme peuvent survenir. **L'Atropine (0,4 à 0,6 mg)** doit être préparée dans une seringue distincte avant que l'édrophonium soit administré. L'atropine peut être alors facilement administrée par voie intraveineuse si ces effets indésirables se produisent. Bien que les complications graves de la bradycardie et de syncopes sont rares [108], le monitorage cardiaque ou l'évitement de ce test chez les adultes plus âgés ou ceux ayant des antécédents d'arythmie ou d'une maladie cardiaque sont à discuter.

Chez l'enfant, et ce d'autant qu'il est plus jeune, le risque de mauvaise tolérance de la molécule avec des effets cholinergiques sévères est accru (bradycardie sévère et/ou encombrement) et ce test doit être réalisé en milieu hospitalier avec des doses progressives initialement très faibles, monitorage de la TA et de la fréquence cardiaque et l'atropine à disposition. Beaucoup de pédiatres préfèrent le test oral par pyridostigmine.

La sensibilité du test de l'édrophonium est de 80 à 90 %, mais il est associé à un grand nombre de faux négatifs et de faux positifs [107,109]. Certains patients atteints de myasthénie grave bien établie peuvent avoir une réponse douteuse ou pas de réponse à l'édrophonium. **D'autre part, un test positif n'est pas spécifique à la myasthénie, car il peut également se produire dans d'autres affections** telles que les maladies du motoneurone, les tumeurs du tronc cérébral et les neuropathies par compression crânienne, ce qui peut se présenter de manière similaire [107].

2.2. Examens sérologiques :

La myasthénie est une condition qui remplit tous les critères importants pour un trouble à auto-anticorps contre le récepteur de l'acétylcholine (Ac-

RAch) ou contre une protéine associée au récepteur, telle que la tyrosine kinase spécifique des muscles (Ac-MuSk).

Les patients avec des sérologies Ac-RAch ou Ac-MuSk positives ont une **myasthénie grave séropositive** (MGSP). La mise en évidence de ces anticorps est possible chez environ 90 pour cent des patients atteints de MG généralisée et fournit une confirmation sérologique de la myasthénie [109,110]. Chez les personnes atteintes de myasthénie purement oculaire, la sensibilité des tests Ac-RAch est beaucoup plus faible, détectable chez environ la moitié des patients. **Il existe de rares cas de myasthénie oculaire qui sont Ac-MuSk positifs**.

Anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine :

Un dosage immunologique pour détecter la présence d'anticorps anti-récepteur d'acétylcholine circulant (Ac-RAch) est la première étape dans la confirmation en laboratoire de myasthénie. Il y a trois tests sérologiques Ac-RAch : de liaison, du blocage et de modulation. La plupart des auteurs utilisent le terme Ac-RAch comme synonyme d'anticorps « *binding* » (de liaison) et ce sont ce qu'on appelle dans la plupart des études qui évaluent la sensibilité diagnostique de ces tests dans la myasthénie pour les raisons exposées ci-après. Ces anticorps sont polyclonaux et sont présents chez environ **85 pour cent des patients atteints d'une myasthénie généralisée**.

Essentiellement, tous les patients (98 à 100 pour cent) avec myasthénie et thymome sont séropositifs pour ces anticorps [111,112]. La valeur prédictive négative de thymome en l'absence des anticorps de l'acétylcholine (*binding*) est élevée à 99,7 pour cent [112].

Le dosage des anticorps de liaison est le test le plus sensible. Une étude a révélé ces anticorps chez 93 des personnes avec myasthénie grave généralisée modérée à sévère, 88 avec myasthénie bénigne généralisée, et 71 pour cent avec myasthénie oculaire [113]. D'autres ont trouvé les Ac-RAch de liaison chez 80 à 90 pour cent de ceux qui ont la myasthénie généralisée [108, 114,115], et 40 à 55 pour cent des personnes avec myasthénie oculaire.

Les anticorps anti-RAch de liaison sont mesurés par dosage radio-immunologique standard et sont très spécifiques à la myasthénie grave. Il n'y a pas pratiquement de résultats faussement positifs chez des populations saines ou pathologiques appariés [116-118]. Il y a des faux positifs rares avec de faibles titres dans le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (5 pour cent), la maladie des motoneurones (3 à 5 pour cent) et la polymyosite (<1 pour cent) [113, 118,119]. Ils sont également rarement vus dans certains troubles qui ne sont pas habituellement confondus avec la myasthénie : cholangite biliaire primitive, le lupus érythémateux disséminé, thymome sans myasthénie et dans le premier degré des patients atteints de myasthénie [120,121].

- Ac-RAch de blocage est présent chez environ la moitié des patients atteints de myasthénie grave généralisée. Il est présent chez moins d'un pour cent des patients avec des anticorps de liaison négatifs, mais ils n'ont pas de faux positifs significatifs.
- Le dosage des Ac-RAch de modulation augmente la sensibilité de ≤5 pour cent lorsqu'il est ajouté aux tests de liaison [115].

Les tests de liaison d'anticorps sont suffisants dans la plupart des circonstances. Les dosages d'anticorps de blocage et de modulation ajoutent relativement peu à la sensibilité diagnostique [118]. Cependant, l'épreuve

d'anticorps de blocage peut être utile si une possibilité de résultats faussement positifs d'anticorps de liaison est suspectée.

Les doses Ac-RAch sont peu corrélées avec la gravité de la maladie entre les patients. Un faible titre ou même un patient séronégatif peut avoir une symptomatologie bien plus sévère qu'un patient ayant des doses élevées. Toutefois chez un patient, les titres ont tendance à diminuer avec l'immunothérapie bien établie en parallèle avec l'amélioration clinique.

De préférence, les dosages sérologiques pour les Ac-RAch doivent être effectués avant le début du traitement immunomodulateur dans la myasthénie grave, bien qu'une telle thérapie puisse parfois conduire à une séronégativité apparente [115]. Dans une étude de cohorte de 143 patients séropositifs, 9 pour cent est devenu séronégatif après le traitement lorsque réévalué en rémission clinique. En outre, **la répétition des tests sérologiques 6 à 12 mois après le test initial a rapporté la détection d'une séroconversion positive chez environ 15 pour cent des patients atteints de myasthénie, qui étaient initialement séronégatifs [115,122].**

<u>Anticorps anti-MuSk :</u>

Les anticorps dirigés contre le récepteur de la tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSk) sont présents chez 38 à 50 pour cent de ceux atteints de myasthénie grave généralisée qui sont Ac-RAch négatifs [115,123-129].

MuSk est une tyrosine kinase réceptrice qui participe au regroupement des RAch agrine-dépendants et à la formation de la jonction neuromusculaire au cours du développement (figure 3).

La myasthénie grave à anticorps anti-MuSK positif peut avoir une cause et mécanisme pathologique autres que celle avec Ac-RAch positif [123,130].

Les anticorps anti-MuSk ne sont généralement pas présents chez ceux qui ont la myasthénie oculaire bien établie, mais ils ont été détectés dans quelques cas [131,132]. Les patients avec myasthénie Ac-RAch positif n'ont pas les Ac-MuSk dans la plupart des études à ce jour [123-128]. Cependant, un groupe a constaté que 11 pour cent des patients atteints de myasthénie Ac-RAch positif a eu ainsi des anticorps-MuSk [133]. Les anticorps anti-MuSk semblent être beaucoup moins fréquents chez certaines populations avec myasthénie Ac-RAch négatif, étant trouvés chez seulement 1 des 27 patients taïwanais [134] et 0 sur 17 patients scandinaves [135].

Une conclusion cohérente est que les patients avec myasthénie grave Ac-MuSk positif et Ac-RAch négatif ont une fréquence beaucoup moins de la pathologie thymique que les patients avec myasthénie Ac-RAch positif [136-139]. **L'hyperplasie thymique est fréquente dans la myasthénie grave Ac-RAch positif, mais cette pathologie est beaucoup moins fréquente dans le groupe Ac-MuSk positif.**

Dans un cadre clinique approprié (par exemple un patient avec les caractéristiques cliniques typiques de myasthénie grave) qui est Ac-RAch négatif, le dosage des Ac-MuSk peut orienter le diagnostic et peut diriger le traitement [124]. Cependant, la prise en charge initiale symptomatique de la myasthénie doit être la même pour les patients avec ou sans anticorps-RAch, cela changerait que si les études ultérieures trouveraient des différences thérapeutiques supplémentaires liées au statut d'anticorps anti-MuSk.

Caractéristiques cliniques : la plupart des patients atteints de myasthénie grave Ac-RAch négatif qui sont Ac-MuSk positif présentent des manifestations cliniques de la myasthénie généralisée. En outre, les observations suivantes ont été faites en ce qui concerne les caractéristiques cliniques de myasthénie Ac-RAch négatif et Ac-MuSk positif [124, 129,140-143] :

- Début à tout âge ;
- Prépondérance féminine ;
- Une forme oculobulbaire avec diplopie, ptosis, dysarthrie et absence de myasthénie grave purement oculaire ;
- Une forme myopathique restreinte avec une fatigabilité respiratoire au premier plan et / ou une faiblesse musculaire proximale, en particulier l'extension du cou ;
- **Aucune pathologie thymique (thymome) et l'effet incertain de thymectomie ;**
- **Réponse minime aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ;**
- **Bonne réponse à l'échange plasmatique et à l'immunosuppression, à l'exception de l'azathioprine** ;

Myasthénie séronégative :

Le terme myasthénie grave séronégative, également appelée myasthénie à anticorps négatifs, se réfère à 6 à 12 pour cent des patients atteints de myasthénie grave qui ont des dosages standards négatifs pour les deux Ac-RAch et Ac-MuSk. Le terme a été précédemment utilisé seulement pour ceux qui étaient anticorps anti-RAch négatif, quel que soit le statut d'anticorps anti-MuSk.

Les patients atteints de myasthénie séronégative sont plus susceptibles d'avoir une myasthénie purement oculaire que ceux qui sont séropositives. Il y a aussi une tendance pour ceux atteints de myasthénie grave généralisée séronégative d'avoir un meilleur résultat après traitement [129].

La myasthénie grave séronégative est une maladie auto-immune avec la plupart des caractéristiques de la myasthénie grave séropositive [122,129]. Les résultats électrophysiologiques sont identiques. **Les patients atteints de myasthénie grave séronégative répondent de la même façon à la pyridostigmine, à l'échange plasmatique, aux glucocorticoïdes et aux thérapies immunosuppressives, ainsi qu'à la thymectomie.**

Les nouveaux tests d'anticorps peuvent réduire davantage le pourcentage de patients qui sont considérés comme séronégatifs. Comme par exemple, environ 50 pour cent des patients atteints de myasthénie grave séronégative ont une faible affinité d'anticorps anti-récepteur d'acétylcholine (également appelés anticorps-RAch en « *Cluster* ») lorsqu'ils sont dosés par une méthode d'immunofluorescence sur cellules spécialisées. D'autres études ont démontré des anticorps contre LRP4, un récepteur d'agrine nécessaire pour l'activation de MuSk, le regroupement des RAch et la formation de la jonction neuromusculaire induite par l'agrine (Figure 3). Ces anticorps ont été trouvés chez 2 à 50 pour cent des patients atteints de myasthénie grave séronégative. Ces tests ne sont pas commercialement disponibles et ne sont pas encore dans l'utilisation courante.

D'autres anticorps :

Les anticorps anti-muscle strié ciblent les protéines musculaires striées hétérogènes. Ils sont présents chez environ 36 pour cent des patients atteints de myasthénie grave, mais chez 80 pour cent de ceux avec thymome [8]. Ces

anticorps peuvent être un marqueur utile pour le thymome chez les patients âgés de 20 à 50 ans (**myasthénie d'apparition précoce**). Dans cette étude de cohorte, un thymome peut être trouvé chez 60 pour cent des patients ayant des anticorps anti-muscle strié, mais chez moins de 10 pour cent des personnes sans ces anticorps [112,144]. Le taux de faux positifs (anticorps « *striational* » présents sans thymome) est inférieur à 10 pour cent, mais il remonte à 50 pour cent dans les 40 à 50 ans ou plus. Moins l'âge de 20 ans, la probabilité de thymome est faible.

Bien qu'ils aient une utilité clinique limitée, **la mesure d'autres anticorps de la protéine du muscle squelettique peut être potentiellement plus utile que des anticorps « *striational* » pour prédire la présence d'un thymome et d'évaluer le pronostic de la maladie** [145-148]. Une étude a démontré que les anticorps dirigés contre **la titine**, une protéine intracellulaire du muscle, ont été trouvés chez 95 pour cent des patients avec myasthénie et thymome, mais aussi chez 50 pour cent des personnes sans thymome. La valeur prédictive positive de ces anticorps était seulement de 39 pour cent, mais la valeur prédictive négative était de 99 pour cent [147]. Cependant, les dosages standards d'anticorps anti-RAch de liaison (*binding*) ont une valeur prédictive négative qui est tout aussi bonne. Dans cette étude, des tests d'anticorps dirigés contre le récepteur de **la ryanodine** ont une sensibilité plus faible (70 pour cent), mais une plus grande spécificité (95 pour cent) et une valeur prédictive positive de 70 pour cent [147]. La tomodensitométrie pour thymome, en comparaison, avait une sensibilité de 73, une valeur prédictive positive de 49 et une valeur prédictive négative de 65 pour cent.

Les anticorps dirigés contre la titine et / ou de la ryanodine se trouvent principalement dans la myasthénie grave d'apparition tardive. **Dans cette population de patients, les données suggèrent que la présence de ces anticorps prédit une maladie plus grave et un résultat insatisfaisant après thymectomie [147-149]**. D'autres études sur ces anticorps sont nécessaires pour établir leur valeur lorsqu'ils sont ajoutés aux tests disponibles pour les anticorps des récepteurs de l'acétylcholine, des anticorps anti-MuSk, et des anticorps anti musculaires striés.

Les sérologies chez notre patient n'ont pas été réalisées mais une amélioration était notée par instauration des traitements anticholinestérasiques.

2.3. Confirmation électrophysiologique :

Les études électrophysiologiques sont un complément important aux études immunologiques et peuvent également fournir une confirmation du diagnostic de la myasthénie. Les tests de **stimulation nerveuse répétitive (RNS) et électromyographie de mono-fibre (SFEMG)** ont une sensibilité de diagnostic dans la myasthénie généralisée d'environ 75 pour cent et 95 pour cent respectivement [110, 150,151].

<u>Stimulation nerveuse répétitive</u> : figure 5

En raison de leur grande disponibilité, **Les études RNS (*Repetitive Nerve Stimulation*) sont le test électrodiagnostique le plus fréquemment utilisé pour la myasthénie**. L'examen est réalisé en plaçant l'électrode d'enregistrement au-dessus de la région de la plaque d'extrémité d'un muscle et de stimuler le nerf moteur de ce muscle. Le nerf est stimulé électriquement 6 à 10 fois à des

fréquences basses (2 ou 3 Hertz). L'amplitude du potentiel d'action musculaire composé (PAMC) est enregistrée à partir des électrodes sur le muscle après stimulation électrique du nerf. Dans les muscles normaux, il n'y a pas de changement dans l'amplitude du PAMC avec la stimulation répétitive du nerf. **En myasthénie il peut y avoir une diminution progressive de l'amplitude du PAMC aux quatre à cinq premiers stimuli (une réponse avec décrément).**

Une étude RNS est considérée comme positive (anormale) si la diminution est supérieure à 10 pour cent. Il est important de prélever un échantillon musculaire distal et proximal afin de maximiser la réponse. Les muscles distaux sont techniquement plus faciles, mais ils ont une sensibilité diagnostique inférieure. Si possible, les muscles cliniquement faibles doivent être inclus. **Pour maximiser la sensibilité, les muscles testés doivent être chauds, et les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase doivent être arrêtés 12 heures avant l'étude.**

Une étude RNS appropriée consiste habituellement en stimulation de fréquence basse (à 2 ou 3 Hz) avec un ou deux séries de 6 à 10 stimuli et enregistrements du PAMC au repos, suivis par un protocole d'exercice. Dans le protocole d'exercice, le patient est amené à exercer les muscles au maximum pendant 30 à 60 secondes. Une série de stimuli est effectué immédiatement après l'exercice. Une correction de la réponse descendante du PAMC (un décrément plus petit par rapport à celui vu au repos) est souvent observée, reflétant **la sollicitation post exercice ou de post activation**. Une série supplémentaire de stimuli est effectuée à une, trois et cinq minutes après l'exercice. Cela peut se traduire par une diminution plus importante que celle observée au repos, appelé **épuisement post exercice ou post activation**. Ce

protocole d'exercice peut augmenter la sensibilité du RNS par un supplément de 5 à 10 pour cent.

Les études RNS sont positives chez plus de 75 pour cent des patients atteints de myasthénie généralisée si les enregistrements sont effectués à partir des muscles proximaux (habituellement trapèzes et orbiculaire), ainsi que les muscles distaux. Cependant, la sensibilité de RNS est beaucoup diminuée (de 15 à 45 pour cent) chez les patients atteints de myasthénie oculaire.

Une réponse descendante n'est pas spécifique de la myasthénie. Le décrément peut être vu dans d'autres troubles de la transmission neuromusculaire (syndrome de Lambert Eaton ou botulisme) et de la maladie des motoneurones.

Electromyographie de mono-fibre :

SFEMG (*Single-Fiber Electromyography*) est positive chez plus de 90 pour cent des personnes souffrant de myasthénie grave généralisée. Dans la myasthénie oculaire, la sensibilité diagnostique de SFEMG varie de 80 à 95 pour cent si un muscle facial est étudié.

SFEMG est techniquement plus exigeante que RNS et est moins largement disponible, mais il est **le test de diagnostic le plus sensible pour la myasthénie**. Cette technique permet d'enregistrer simultanément les potentiels d'action des deux fibres musculaires innervées par le même axone moteur. La variabilité dans le temps du deuxième potentiel d'action par rapport au premier est appelé "***Jitter***" (intervalle de temps entre les potentiels de deux fibres musculaires de la même unité motrice). Tout trouble, comme la myasthénie

grave, qui réduit la sécurité du facteur de transmission à la jonction neuromusculaire produira un Jitter accru. Pour maximiser la sensibilité, un membre et des muscles de la face peuvent être étudiés.

Un Jitter anormal n'est pas spécifique de la myasthénie. Il peut être anormal dans la maladie du motoneurone, la polymyosite, neuropathie périphérique, SLE (syndrome de Lambert Eaton) et d'autres troubles neuromusculaires. Cependant, il est spécifique d'un trouble de transmission neuromusculaire lorsqu'aucune autre anomalie n'est visible sur l'examen à l'EMG standard. L'exception peut-être la différenciation des patients suspects de myasthénie grave oculaire de ceux avec le syndrome de *Kearns-Sayre* (KSS) provoquant une ophtalmoplégie chronique progressive externe.

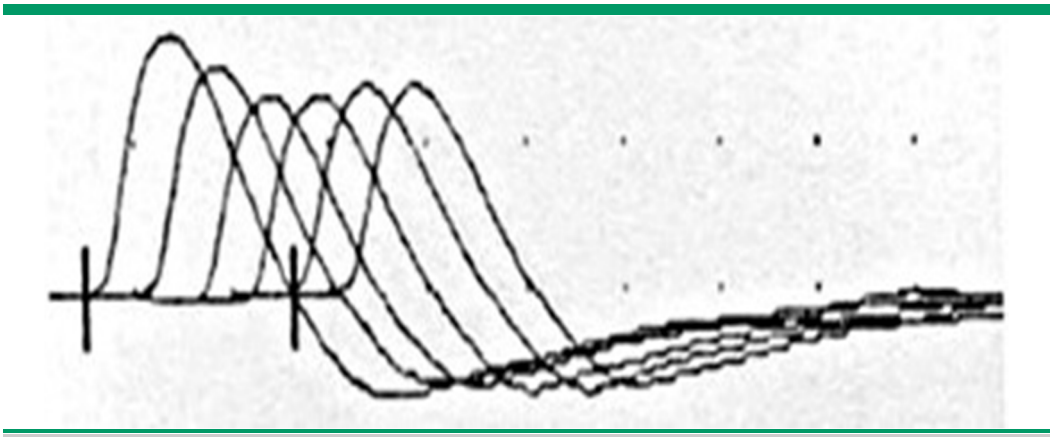
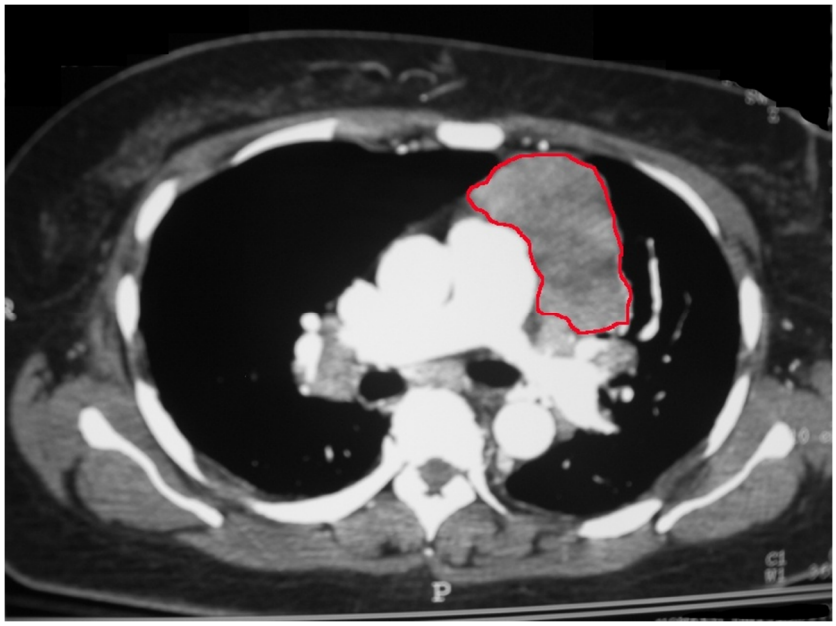


Figure 5 : Test de stimulation nerveuse répétitive en myasthénie

Source: Shawn J Bird, MD, Diagnosis of myasthenia gravis, Graphic 75502 Version 2.0. www.uptodate.com ©2016 UpToDate

Les potentiels d'action moteurs composés successifs (CMPAs) d'un muscle abducteur sont affichés après six stimuli à 3 Hertz. Une réponse avec décrément (une diminution de l'amplitude de la réponse) est observée. Elle est maximale à 38 pour cent au quatrième stimulus dans cet exemple. Sensibilité : 5 mV / div ; vitesse de balayage : 5 msec / div.

2.4. Imagerie du médiastin :



Source: Rare association of thymoma, myasthenia gravis and sarcoidosis : a case report. Journal of Medical Case Reports. 2008 ; 2:245

L'imagerie du médiastin (soit par **TDM ou IRM**) est un élément important de l'évaluation du patient atteint de myasthénie. La détection d'anticorps « *striational* » dans la myasthénie d'apparition précoce peut être utile pour prédire la présence de thymome. La valeur prédictive négative de thymome en l'absence d'anticorps de l'acétylcholine (*binding*) est > 99 pour cent [112].

Le scanner thoracique sans injection explore la loge thymique à la recherche d'un thymome, bénin ou malin. **Si le patient présente une forme généralisée de MG avec anticorps anti-RAch positif, il est justifiable de contrôler le thymus tous les 5 ans si le patient n'a pas été thymectomisé**. En cas de doute sur un thymome, notamment chez l'adulte jeune, lorsque le thymus est dense, une injection d'iode sera indiquée, mais elle peut aggraver une myasthénie instable.

En myasthénie grave Ac-RAch positif, plus de 75 pour cent des patients présentent des anomalies thymiques. Chez les personnes atteintes de pathologie thymique, **L'hyperplasie thymique est la plus fréquente** (85 pour cent), mais diverses tumeurs thymiques (principalement le thymome) sont présentes jusqu'à 15 pour cent [152]. Les tumeurs thymiques sont généralement des **thymomes corticaux non invasifs**, mais Le carcinome thymique invasif peut se produire.

La Myasthénie peut être considérée comme un effet paranéoplasique de thymome, mais pas de tumeurs extrathymiques. Toutefois, la myasthénie a été associée à des tumeurs extrathymiques, telles que le cancer du poumon à petites cellules et le lymphome hodgkinien [153-155].

Au Total : Notre patient

Clinique	Paraclinique
-Diplopie **-Fatigue musculaire généralisée accentuée à l'effort**	**-Electromyographie : en faveur d'une myasthénie** **-Scanner thoracique : présence de thymome**

2.5. Affections associées à la myasthénie grave :

Les patients avec l'apparition précoce et les sous-groupes oculaires de myasthénie ont une fréquence accrue de certaines maladies organiques spécifiques et des troubles auto-immuns généraux, en particulier la **thyroïdite**. [156] Les patients atteints de myasthénie associée au thymome ont à un risque accru de développer des maladies auto-immunes hématologiques. La thymectomie n'a pas démontré une augmentation du risque d'infections, d'une maladie auto-immune ou d'un cancer. La faiblesse musculaire peut augmenter le risque de **maladies respiratoires**, des **infections** et de **l'ostéoporose**, de l'excès de poids et de développer d'autres complications. Une généralisation de la myopathie auto-immune inflammatoire peut se produire dans la myasthénie grave. [157] Les anticorps anti-RAch et les caractéristiques de la myasthénie grave ont été décrits occasionnellement chez les patients avec sclérose latérale amyotrophique. [158]

Plusieurs études [159-161] ont étudié le risque de cancer chez les patients atteints de myasthénie grave et ses sous-groupes. Les défis méthodologiques dus à la sélection des patients myasthéniques, la sensibilité dans la détection du cancer, la période de suivi, et les types de groupes de contrôle ont abouti à des conclusions différentes. Les thymomes en général semblent conférer un risque modérément accru pour d'autres types de cancer [159], tandis que la myasthénie grave et son traitement immunoactif, selon une étude basée sur la population danoise [160] avec un long-terme de suivi et des contrôles pertinents, n'a pas été associée à un risque augmenté de façon significative, peut-être à l'exception du cancer non mélanomateux de la peau. [161]

Les anticorps anti-RAch, anti-MuSK et anti-LRP4 n'interagissent pas avec le muscle cardiaque. Dans des études de population, aucune augmentation de la mortalité ou de la morbidité liée à des facteurs cardiaques n'a été établie. Cependant, la fonction physiologique cardiaque peut être légèrement affectée par ces anticorps. [162] De nombreux rapports de cardiomyosite et d'anomalies de conduction cardiaques ont été notés dans la myasthénie grave associée au thymome et la myasthénie d'apparition tardive, très probablement induits par l'auto-immunité vis à vis du muscle cardiaque. [163,164] **La surveillance de la fonction cardiaque est recommandée lors de l'exacerbation de la myasthénie grave, en particulier chez les patients atteints de divers anticorps anti musculaires.** [165]

Tableau II : Affections associées à la myasthénie

Thymome : 10 à 15 %, surtout après 40 ans (<3% chez l'enfant)

Affections auto-immunes

Endocrinopathies

Dysthyroïdie (5 à 10 %) : Basedow, Hashimoto, insuffisance surrénalienne

Polyarthrite, maladies systémiques inflammatoires

– polyarthrite rhumatoïde

– lupus, sclérodermie, Gougerot-Sjögren, sarcoïdose….

Affections hématologiques

Biermer, anémie hémolytique, cytopénie

Affections neuromusculaires

– myopathies inflammatoires +/- cardiomyopathie

– syndrome d'hyperactivité continue (Isaac)

– syndrome de Lambert Eaton

Affections dermatologiques

Vitiligo, pemphigus

Autres

Cirrhose biliaire primitive, mastite auto-immune.

Source : Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Myasthénie auto-immune

Centre de références de pathologie neuromusculaires Paris Est / Juillet 2015/ p 48

Approche diagnostique de la myasthénie grave

La première étape : corréler les symptômes et les signes compatibles à la myasthénie grave et pas à un autre trouble.

Le test de la glace utilisé pour évoquer le diagnostic de myasthénie grave devant un ptosis, mais il n'est pas utile en cas de faiblesse musculaire extraoculaire.

Le test d'édrophonium utilisé que chez les patients présentant une ptose évidente ou ophthalmoparésie, dans lequel l'amélioration après la perfusion du médicament peut être facilement observée, mais il est associé à un grand nombre de faux négatifs et des résultats faussement positifs.

Si le diagnostic clinique de myasthénie est établi, le diagnostic doit être confirmé par les tests immunologiques et / ou électrophysiologiques.

Le test à la recherche des auto-anticorps anti récepteur de l'acétylcholine en raison de sa spécificité doit être effectué chez tous les patients pour la confirmation sérologique de la myasthénie.

Si les Ac-RAch sont négatifs, un test sérologique des anticorps anti tyrosine-kinase spécifique du muscle (MuSK) doit être effectué.

La pathologie thymique est habituellement minime chez les patients avec myasthénie Ac-RAch négatif et Ac-MuSk positif.

Les anticorps anti-striational chez les patients atteints de myasthénie grave d'apparition précoce (avant l'âge de 50 ans), en combinaison avec la présence ou l'absence d'anticorps anti-RAch, peut aider à peser le risque de thymome.

La myasthénie grave séronégative correspond aux patients atteints de myasthénie généralisée qui ont un test standard négatif pour les Ac-RAch et Ac-MuSK.

Si le diagnostic est encore incertain, le Test de stimulation nerveuse répétitive doit être effectué en premier, suivie de l'électromyographie de mono-fibre.

Les tests électrophysiologiques permettent la confirmation du diagnostic chez les patients qui ont une myasthénie grave séronégative. Ils peuvent être utiles pour ceux qui ont des tests sérologiques d'anticorps positifs, en particulier s'il y en a des caractéristiques cliniques inhabituelles ou une absence de réponse à l'immunothérapie.

Une fois le diagnostic de myasthénie est établi, une TDM thoracique ou IRM doivent être effectuées pour chercher un thymome associé.

Si symptômes oculaires ou bulbaires, une IRM du cerveau est indiquée pour diagnostic différentiel

Une TDM ou une échographie des orbites est utile pour le diagnostic différentiel de la myasthénie oculaire et ophtalmopathie thyroïdienne.

VII. Diagnostic de la crise myasthénique

A. Facteurs déclenchant des poussées et des crises myasthéniques

Certains évènements susceptibles d'avoir favorisé la survenue de la décompensation myasthénique méritent d'être mentionnés :

• **une intervention chirurgicale**, en particulier si des curares ont été utilisés. Des crises myasthéniques sont observées après exérèse d'un thymome qui apparaissait isolé en préopératoire (15 à 20 % des myasthénies s'accompagnent de tumeur thymique) ;

• **une infection**, les pneumonies fréquemment à l'origine de décompensation myasthénique peuvent également en être une conséquence par inhalation ;

• **une prise médicamenteuse** susceptible d'altérer la transmission neuromusculaire. De nombreux médicaments (voir tableaux 4 et 5) ont été incriminés avec des preuves d'imputabilité variables : cardiotropes (bêtabloquants, inhibiteurs calciques, anti arythmiques de classe 1), antibiotiques (aminosides, polymyxines, cyclines injectables, télithromycine, fluoroquinolones), antipaludéens (quinine et apparentés), antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine), neuroleptiques, toxine botulinique, produits de contraste iodés. . .

• **une grossesse en cours**, les périodes les plus critiques sont le premier trimestre et surtout le post-partum.

B. Signes et diagnostic de la crise myasthénique :

1. Circonstances d'admission en réanimation

Le dépistage des signes de gravité est impératif, la survenue en quelques jours de troubles respiratoires avec encombrement, essoufflement, toux inefficace, fausses routes, détérioration motrice rapide doit faire poser le diagnostic de **crise myasthénique** mettant en jeu le pronostic vital. C'est une **urgence absolue** qui implique une hospitalisation immédiate en réanimation pour mettre en route, si nécessaire, une assistance ventilatoire et sécuriser l'alimentation (sonde gastrique).

La présence en réanimation d'un patient dont la myasthénie est jusque-là restée méconnue peut relever de plusieurs motifs :

• **Une insuffisance respiratoire aiguë**, la myasthénie est une des hypothèses à évoquer au même titre que d'autres pathologies neuromusculaires face à une défaillance respiratoire sans explication claire, ou à des difficultés de sevrage après chirurgie ou tout autre épisode aigu qui a nécessité la ventilation mécanique ;

• **Des troubles de la déglutition** majeurs provoquant des fausses routes, un encombrement pharyngé et/ou bronchique, ainsi qu'une **pneumopathie d'inhalation** ;

• **Des déficits moteurs rapidement extensifs** intéressant les membres et éventuellement la musculature axiale, faisant craindre l'apparition imminente d'une atteinte respiratoire.

Évaluation de la fonction respiratoire

Les patients souffrant de plus en plus d'une faiblesse grave ou rapidement généralisée, secondaire à une exacerbation de la myasthénie grave, doivent être admis dans une unité de soins intensifs. Ceci est particulièrement important pour la surveillance attentive qui est nécessaire pour détecter les personnes à risque d'une insuffisance respiratoire nécessitant potentiellement une assistance ventilatoire.

Clinique :

Les symptômes et les signes qui doivent alerter le clinicien à une insuffisance respiratoire comprennent :

- **Dyspnée** (également rapportée par les patients comme «suffocation» ou «noyade») qui survient ou se détériore lorsque le patient se trouve endormi.
- **Dysphagie** sévère avec **faiblesse de la toux** et la difficulté à extérioriser les sécrétions.
- Des signes de **faiblesse des muscles respiratoires**, tels que l'**hypophonie**, l'arrêt pendant le discours pour prendre un souffle, pauvre effort respiratoire, augmentation de la fréquence respiratoire avec des respirations peu profondes, l'utilisation des muscles accessoires de la respiration et **respiration abdominale paradoxale**. **Toutefois, ces signes de détresse respiratoire peuvent devenir moins apparents tant que la faiblesse musculaire progresse, poussant le clinicien à croire que le patient est confortable et n'a pas besoin d'intubation**. Par conséquent, il est très important d'évaluer les mesures de la fonction des muscles respiratoires comme discuté ci-dessous.

▪Faible niveau de la capacité vitale (CV) qui est <30 ml / kg de poids corporel idéal, même si le patient respire sans détresse.

Mesures de la fonction des muscles respiratoires :

Quand la faiblesse musculaire devient de plus en plus grave, les tests de la force musculaire respiratoire peut aider à évaluer une insuffisance respiratoire imminente et permet de décider une intubation en urgence. **La CV (capacité vitale)** et **la pression inspiratoire maximale (PIM)** sont les principaux paramètres respiratoires qui sont utilisés pour surveiller la force des muscles respiratoires. Ils sont particulièrement utiles comme des indicateurs objectifs de l'incapacité à respirer chez les patients qui sont sans détresse respiratoire évidente [168,169-171]. **La pression expiratoire maximale (PEM)** est un paramètre utile pour évaluer la force musculaire expiratoire, ce qui est important pour la toux et de la clairance des sécrétions.

La CV et la PIM sont les mesures les plus utiles évaluant l'implication des muscles respiratoires dans la crise myasthénique :

▪**La CV reflète la fonction mécanique**, à la fois de la force musculaire inspiratoire et expiratoire. Elle peut être réalisée facilement au chevet. Le patient est amené à prendre une inspiration profonde, puis d'expirer au maximum dans un spiromètre. Certains experts recommandent d'évaluer à la fois la CV en position couchée et assise, vu que la faiblesse diaphragmatique est plus apparente en position allongée. Cependant, les valeurs prédictives de la CV sont basées sur des mesures en position assise.

▪**La PIM (aussi connue comme force inspiratoire négative [FIN]) fournit des informations sur la force musculaire inspiratoire**. Le patient est amené à respirer au maximum contre une valve fermée et le rapport force /

pression qui est généré à l'entrée est enregistré. L'inspiration est une force négative et donc les valeurs générées sont enregistrées sous forme de nombres négatifs, la PIM inférieure d'un tiers de la normale (par exemple de 0 à -30 cmH2O) prédit une faiblesse sévère des muscles respiratoires et une insuffisance respiratoire hypercapnique probable si la PIM est de -60 cmH2O qui est généralement associée à une toux faible seulement.

La CV et la PIM doivent toujours être interprétées dans le contexte des signes et des symptômes cliniques de l'insuffisance respiratoire. Même si une mesure a été révélée supérieure, les deux mesures sont généralement analysées en combinaison. Les deux paramètres doivent être mesurés fréquemment toutes les deux heures dans certains cas, mais généralement toutes les quatre heures. Dans la plupart des cas, les valeurs absolues sont moins importantes que l'évolution des valeurs au fil du temps. A titre d'exemple, les patients atteints de myasthénie grave peuvent manifester la fatigue avec le développement rapide de l'insuffisance respiratoire avant qu'une tendance à la baisse de la CV soit notée. En revanche, certains patients atteints de la faiblesse des muscles de la face due à la myasthénie grave, qui ne peuvent pas faire une bonne étanchéité avec le masque ont un une CV faussement basse.

L'Oxygénation doit être surveillée en permanence, bien que des anomalies des gaz du sang artériel (par exemple l'hypoxémie et hypercapnie) soient des mesures insensibles de la faiblesse des muscles respiratoires, car ils se développent souvent seulement après le début de l'insuffisance respiratoire menaçant le pronostic vital [168,169-171]. **Cependant, le développement d'une acidose hypercapnique respiratoire progressive malgré le traitement peut faire l'indication d'une intubation en urgence.**

Notre patient reste hypoxique malgré l'oxygénothérapie avec masque à haute concentration et des séances de ventilation non invasive, ce qui a posé l'indication d'une ventilation mécanique.

2. Distinguer une crise cholinergique d'une crise myasthénique

Il n'est pas toujours simple de distinguer une crise myasthénique d'une crise cholinergique secondaire à un surdosage d'anticholinestérasiques. La crise cholinergique partage avec la crise myasthénique la détérioration motrice et respiratoire rapide.

Elle se singularise par les signes de surdosage cholinergique **: fasciculations abondantes, signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), hypersalivation, hypersécrétion bronchique, sudation, larmoiement, pâleur, myosis, bradycardie**.

Elle est beaucoup plus rare que la crise myasthénique mais les deux complications peuvent s'intriquer. En pratique, chez un patient dont les symptômes sont inquiétants (encombrement, toux faible), le passage en réanimation s'impose, permettant si nécessaire l'arrêt des anticholinestérasiques.

Il faut distinguer la crise myasthénique d'une panne motrice. Si dans les deux situations survient une aggravation rapide des symptômes myasthéniques (faiblesse, symptômes oculobulbaires), la panne motrice s'individualise par les caractères suivants : brièveté, résolution après quelques minutes à quelques heures, lien chronologique clair avec la prise d'anticholinestérasique, caractère répétitif et stéréotypé.

Lorsqu'elle survient « dans un ciel serein », chez un patient dont les signes myasthéniques se sont beaucoup améliorés, et s'accompagne de signes de

surdosage cholinergique (raideur, crampes, fasciculations), la réduction des doses permet généralement de faire disparaître durablement les accès. Si à l'opposé, les pannes motrices surviennent en période de poussée, chez un patient non ou insuffisamment traité par les anticholinestérasiques et en l'absence de signes de surdosage cholinergique, une augmentation des doses pourra corriger la panne, mais si celle se renouvelle sur une courte période, il faudra alors craindre une **vraie crise myasthénique**.

Tableau III : Médicaments pouvant aggraver la myasthénie

Anesthésiques *: Agents bloquants la transmission neuromusculaire

Antibiotiques :

- Aminoglycosides * : Gentamycine, Tobramycine, Néomycine…
- Clindamycine (CI)
- Fluoroquinolones : Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Norfloxacine
- Ketolides : Thelitromycine
- Vancomycine

Agents cardiovasculaires :

- Bêta-bloquants : atenolol, labetalol, metoprolol, propranolol
- Procainamide
- Quinidine

Autres :

- Toxine Botulinique
- Chloroquine
- Hydroxychloroquine
- Magnésium
- Pénicillamine
- Quinine

* Sauf si nécessaire chez les patients myasthéniques hospitalisés avec risque de faiblesse musculaire respiratoire.

CI : contre indiqué à la myasthénie grave

Source: Shawn J Bird, MD Joshua M Levine, MD Myasthenic Crisis, Graphic 100362 Version 1.0, www.uptodate.com ©2016 UpToDate ®

Tableau IV : Médicaments habituellement tolérés en myasthénie grave mais associés occasionnellement à une exacerbation

Agents anesthésiques
- Anesthésiques inhalés : isoflurane, halothane
- Anesthésiques locaux ¶ : bupivacaine, lidocaïne, procaïne

Antibiotiques et antiviraux
- Antirétroviraux : Ritonavir
- Tétracyclines: doxycycline, tétracycline
- Macrolides: azithromycine, clarithromycine, érythromycine
- Métronidazole
- Nitrofurantoïn

Anticonvulsivants : Carbamazépine**,** Ethosuximide**,** Gabapentine**,** Phénobarbital**,** Phénytoïne

Antipsychotiques et autres médicaments psychiatriques :
- Butyrophénones : halopéridol
- Lithium
- Phénothiazines Δ : chlorpromazine, prochlorpromazine

Agents cardiovasculaires :
- Inhibiteurs calciques : vérapamil
- Statines

Glucocorticoides ◊ : Dexaméthasone, Méthylprédnisolone, Prédnisone

Médicaments Ophtalmiques : Bétaxolol, Echothiophate, Proparacaïne, Timolol, Tropicamide

Autres médicaments : Cisplatinum, Emétine, Fludarabine, acétate de glatiramère, Interféron alpha, Interleukine-2, agents de contraste iodés, Riluzole

Source: Shawn J Bird, MD Joshua M Levine Myasthenic Crisis, Graphic 100366 Version 1.0, www.uptodate.com ©2016 UpToDate ®

Quand il est administré par voie intraveineuse.

Δ également utilisé comme antiémétique.

◊ Bien que les glucocorticoïdes sont un traitement commun pour la MG, ils peuvent provoquer à des doses élevées une exacerbation importante des symptômes de MG au cours des premières étapes du traitement. Pour cette raison, les glucocorticoïdes doivent être commencés à fortes doses seulement chez les patients hospitalisés qui reçoivent de la plasmaphérèse ou IgIV pour crise myasthénique.

En résumé

La crise myasthénique est une condition potentiellement mortelle caractérisée par une insuffisance respiratoire neuromusculaire. Elle peut être déclenchée par une variété de facteurs, y compris l'infection, la chirurgie ou atténuation de l'immunosuppression. La crise survient souvent comme un événement spontané. Un certain nombre de médicaments peuvent augmenter la faiblesse de myasthénie et devraient également être considérés comme des facteurs déclenchant possibles.

Dans une minorité de cas, la crise myasthénique est la première manifestation de la myasthénie et la cause de l'insuffisance respiratoire neuromusculaire méconnue à la présentation.

Les patients atteints des exacerbations modérées à sévères de la myasthénie qui s'aggravent doivent être admis dans une unité de soins intensifs afin qu'ils puissent être surveillés de près.

La capacité vitale (CV) et / ou la pression inspiratoire maximale (PIM) doivent être mesurées fréquemment, aussi souvent que toutes les deux heures dans certains cas.

La nécessité de l'intubation est basée sur l'état clinique général, lorsque le malade manifeste des épuisements, une bradypnée, troubles de la conscience et présente une hypoxie réfractaire à tous les moyens de l'oxygénation non invasifs, ce qui est le cas de notre malade

VIII. Diagnostic différentiel

Le diagnostic est souvent difficile au début de la maladie. Si l'atteinte oculaire est isolée et unilatérale, l'imagerie cérébrale est recommandée (TDM ou IRM) afin d'éliminer une **tumeur cérébrale** (méningiome du sinus caverneux) ou anévrisme artériel. S'il y a une faiblesse subaiguë d'un membre ou du visage, éventuellement associée à un trouble de déglutition ou musculaire de l'œil, le diagnostic de **Guillain Barré** peut être discuté, le diagnostic sera établi si d'autres symptômes apparaissent, y compris ce qui suit : la présence de troubles sensoriels, trouble neurogène avec de faibles vitesses de conduction à l'EMG et une teneur élevée en protéines (parfois initialement absente).

Si les troubles bulbaires sont centraux, les diagnostics suivants sont fréquemment mentionnés : **un accident vasculaire cérébral** si le début est brutal chez un patient âgé, ou **une sclérose latérale amyotrophique** (SLA) si la maladie est progressive. En faveur de ce dernier diagnostic, on retiendra une atrophie musculaire, des fasciculations, une atteinte pyramidale, une dysarthrie monocorde, une hyper-émotivité (ces deux symptômes traduisent un syndrome pseudobulbaire), une dénervation à l'ENMG au niveau des membres et du plancher buccal. Un décrément lors des stimulations répétitives à 3 Hz est possible dans la SLA (sclérose latérale amyotrophique). En cas de doute, la surveillance clinique et électromyographique permettra d'établir le diagnostic.

Dans le cas d'une diplopie initiale chez un adulte jeune, la **sclérose en plaques** (SEP) est souvent mentionnée : la notion de perte de vision conduisant à **la névrite optique** ; la présence de signes sensorielles (vestibulaires, du cervelet, et le syndrome pyramidal) et la présence d'hypersignaux sur l'IRM du cerveau sont des arguments forts en faveur de la sclérose en plaques.

Dans le cas du syndrome myasthénique séronégatif, MG auto-immune ne peut pas être éliminée, mais d'autres maladies affectant la neurotransmission doivent être suspectées (voir tableau 2)

Si une évolution chronique progressive sans fluctuation est observée, les **myopathies oculaires** doivent faire l'hypothèse. **La myopathie oculopharyngée** est suspectée si le début survient après l'âge de 50 ans. Elle montre une transmission autosomique et il n'y a pas de participation systémique. Les **myopathies mitochondriales** sont suspectées si d'autres caractéristiques multi systémiques sont impliquées (surdité, la rétinopathie pigmentaire, bloc auriculo-ventriculaire), et la biopsie musculaire est obligatoire pour le diagnostic.

Tableau III : Autres syndromes myasthéniques

- **syndrome de Lambert Eaton**
  - auto-immun, pré synaptique, anticorps anti canaux calciques
  - signes cliniques : faiblesse musculaire au premier plan, symptômes de dysautonomie (sécheresse buccale et oculaire), Le carcinome du poumon à petites cellules (50% des patients, la plupart du temps de sexe masculin, tabagisme), le syndrome paranéoplasique associé (ataxie cérébelleuse)
  - Electrophysiologie : diminution de l'amplitude de CMAP
  - anticorps anti-canaux calciques type voltage-dépendants
- **syndromes myasthéniques toxiques / iatrogènes**
  - Botulisme de la toxine clostridium botulinum. Contexte d'ingestion de nourriture en boîte de conserve
  - Les symptômes abdominaux, mydriase mal réactive, sécheresse de la bouche.
  - D-pénicillamine, la chloroquine, l'hydroxychloroquine.
- **syndromes myasthéniques congénitaux**
  - L'apparition précoce (la naissance, la petite enfance)
  - caractéristiques myopathiques
  - Antécédents familiaux (inconstants)
  - Caractéristiques électrophysiologiques: double réponse motrice après stimulation à lente fréquence
  - Test moléculaire: implication de 15 gènes

Source : S. Berrih-Aknin et al. / Journal of Autoimmunity 48-49 (2014) 143-148, 146

IX. Evolution

Au début de la maladie, les symptômes sont souvent transitoires chez de nombreux patients, avec des heures, des jours, voire des semaines sans symptômes. Les symptômes peuvent même s'améliorer spontanément pendant des semaines ou plus. Cependant, les manifestations s'aggravent généralement et deviennent plus persistantes. De nouveaux symptômes surviennent souvent des semaines ou des mois plus tard.

La progression de la myasthénie habituellement fait des pics dans quelques années après l'apparition de la maladie. Dans une série aux États-Unis, chez 1976 patients atteints de myasthénie grave, la faiblesse maximale a été atteinte dans les deux ans chez 82 pour cent des patients [98]. Dans une autre étude rétrospective chez 1152 patients en Italie, l'étendue maximale de la maladie a été observée dans trois ans après l'apparition de la maladie chez 77 pour cent [166].

Parmi ceux qui présentent des manifestations oculaires, une question importante est de savoir s'ils vont développer une maladie généralisée. Environ 50 pour cent des patients (45 à 60 pour cent dans la plupart des études) la maladie se généralise dans deux ans [99-103]. Il n'y a pas de facteurs qui pourraient prédire quels patients présentant une maladie oculaire développeront la myasthénie généralisée. La présence d'anticorps anti-RAch, un décrément aux études de stimulation nerveuse répétitive, ou des études électromyographiques de mono-fibre anormales d'un muscle du membre ne prédit pas la généralisation de la myasthénie. Dans une étude sur des patients atteints d'une maladie oculaire, une EMG anormale de mono-fibre d'un muscle du membre n'a pas été prédictive du développement ultérieur de la myasthénie grave généralisée, même si une EMG normale de mono-fibre a été associée à une tendance à rester

purement oculaire (la probabilité chez 82 pour cent) [103]. A l'exception d'une minorité, la quasi-totalité développera la myasthénie grave généralisée au bout de deux à trois ans.

La plupart des cliniciens estiment qu'il y a trois étapes de la maladie, bien que celles-ci aient été considérablement modifiées par l'immunothérapie moderne :

● Dans les cinq à sept ans après l'apparition, il y a une phase active avec des fluctuations et de survenue de la majorité des symptômes graves. La plupart des crises myasthéniques survient pendant cette première période.

● Cette phase est généralement suivie d'une seconde phase plus stable. Dans cette phase, les symptômes sont stables, mais persistent. Ils peuvent s'aggraver dans le contexte d'une infection, d'une mal observance thérapeutique, ou d'autres perturbations.

● Chez de nombreux patients, cette phase est suivie par une troisième phase, dans laquelle la rémission sans symptômes peut survenir chez le patient sous immunothérapie, ou même entièrement hors médicaments.

La myasthénie grave peut être associée à une mortalité accrue. Dans une étude basée sur la population du Danemark, **la mortalité globale a été significativement augmentée chez les sujets atteints de myasthénie grave à anticorps-RAch séropositive**. [167]

X. Traitement

A. Traitement de la myasthénie grave :

1. Objectifs

Le traitement a plusieurs objectifs :

- réduire au maximum les symptômes et leur impact sur la vie personnelle et professionnelle, prendre en charge les complications graves menaçant les fonctions vitales,
- limiter l'évolutivité de la maladie,
- il doit prendre en compte, outre la sévérité du déficit moteur, la tolérance des traitements, les risques thérapeutiques, l'impact social et professionnel de la maladie et les attentes du patient.
- L'objectif thérapeutique est d'obtenir une rémission complète ou au moins un « état de manifestations minimales » dans la classification MGFA (voir Tableau 13). En pratique cependant, quelles que soient les mesures thérapeutiques, un nombre non négligeable de patients reste aux stades II voire III MGFA.

2. Professionnels impliqués

Les acteurs de la prise en charge des patients atteints de myasthénie varient en fonction de l'âge et de l'état clinique du patient. Le médecin généraliste, le pédiatre, le neurologue, le neuropédiatre, l'urgentiste, le réanimateur (en cas de crise myasthénique), le chirurgien thoracique (en cas de thymectomie), un interniste ou d'autres spécialistes (en cas d'affections associées) peuvent être impliqués, **il s'agit en fait d'une prise en charge multidisciplinaire.**

Il est recommandé de prendre l'avis des centres de référence ou de compétence neuromusculaire pour les patients difficiles tant pour le diagnostic que pour la prise en charge.

3. Education du patient, de sa famille et du Médecin Généraliste

L'éducation du patient et de son entourage est un moment important de la prise en charge thérapeutique, et permet d'anticiper un certain nombre de complications.

Des informations seront données sur les caractéristiques de la maladie : son mécanisme ; son caractère fluctuant ; le risque de poussée ; les médicaments contre-indiqués (tableau IV) ; ses conséquences socioprofessionnelles et psychologiques ; son traitement (mécanisme d'action, suivi et effets secondaires éventuels) ; les facteurs qui peuvent provoquer des poussées de la maladie (non-respect des médicaments contre-indiqués, infections, les informations seront données au patient concernant le risque augmenté d'infections en cas d'immunothérapie, intervention chirurgicale, grossesse, décroissance trop rapide des doses de traitement, mise en route d'une corticothérapie, facteurs environnementaux comme le stress ou le surmenage).

Pour chaque nouveau médicament, il faudra prendre en compte les risques liés à leur prescription et les risques liés à l'abstention thérapeutique.

Le patient et son médecin généraliste doivent connaitre les signes d'alerte faisant suspecter une nouvelle poussée sévère nécessitant une consultation en urgence : accentuation de la fatigabilité lors de faibles efforts ; modification de la voix ou difficultés d'élocution ; troubles de déglutition. L'urgence est absolue et impose une hospitalisation urgente en soins intensifs, en cas d'évolutivité

rapide des symptômes, de survenue d'un essoufflement, de difficultés à tousser, de fausses routes compromettant l'alimentation, tous signes annonciateurs de la crise myasthénique.

Une carte d'information et de suivi doit être donnée au patient avec instruction de l'avoir en permanence sur lui.

4. Traitement symptomatique :

Le traitement initial pour la plupart des patients atteints de myasthénie grave (MG) est **un anticholinestérasique oral (inhibiteur de l'acétylcholinestérase), habituellement le bromure pyridostigmine est le plus utilisé**. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase retardent la dégradation de l'acétylcholine (Ach) qui se produit par hydrolyse enzymatique dans la jonction neuromusculaire [172]. Par conséquent, l'effet de l'acétylcholine est prolongé, ce qui conduit à une amélioration de la force musculaire.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase fournissent une amélioration nette chez certains patients et peu ou pas d'effets chez d'autres. Le plus souvent, l'amélioration des symptômes peut être variable, à titre d'exemple, il peut y avoir la résolution de la faiblesse du cou et du ptosis avec la persistance de la diplopie. En général, les muscles des membres et les symptômes bulbaires (dysphagie, fatigabilité à la mastication et dysarthrie) répondent mieux aux médicaments anticholinestérasiques que les manifestations oculaires (ptosis et diplopie). **La diplopie est particulièrement résistante à ces médicaments chez de nombreux patients** [173].

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont le traitement de première intention en raison de leur sécurité et de leur facilité d'utilisation, la **Pyridostigmine (MESTINON ®)** est le choix habituel. La Néostigmine est disponible mais rarement utilisé. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont seulement un traitement symptomatique et ne sont généralement pas suffisants pour la MG généralisée. Néanmoins, chez certains patients elle est la seule thérapie suffisante pour un bon contrôle.

Posologie de la Pyridostigmine :

La Pyridostigmine a un début d'action rapide (15 à 30 minutes) avec un pic d'action à environ deux heures et ses effets durent trois à quatre heures parfois plus. Malgré sa courte durée d'action, certains patients peuvent l'utiliser très efficacement avec des prises toutes les six heures ou trois fois par jour. D'autres ont besoin d'une dose toutes les trois heures pour maintenir un bénéfice symptomatique.

● Pour les adultes et les adolescents plus âgés, la dose de départ est de 30 mg trois fois par jour, la dose est ensuite évaluée par son effet, la dose maximale et la fréquence sont généralement de 120 mg toutes les quatre heures pendant la journée. Un patient occasionnellement pourrait prendre une dose toutes les trois heures, mais jamais à des intervalles plus courts. Presque tous les patients adultes ont besoin d'une dose quotidienne totale de ≤960 mg, divisé en quatre à huit doses.

● Pour les enfants et les jeunes adolescents, la dose initiale est de 0,5 à 1 mg / kg toutes les quatre à six heures [174,175], jusqu'à une dose quotidienne totale de 7 mg / kg.

La Pyridostigmine est disponible en comprimés de 60 mg marqués et aussi sous forme d'une suspension liquide. La Pyridostigmine est également disponible sous forme de préparation intraveineuse et peut être administrée chez les patients qui ne peuvent pas prendre les médicaments par voie orale, ce qui est généralement dans le cadre de la crise myasthénique.

Il faut savoir qu'aucune posologie journalière standard de pyridostigmine ne correspond à tous les patients. La plupart des patients adultes qui répondent mieux au traitement sont sous la dose de 60 à 90 mg toutes les quatre à six heures pendant la journée. Certains adultes ont besoin jusqu'à 120 mg tous les trois à quatre heures. Les doses supérieures à ces valeurs sont rarement bénéfiques et sont généralement limitées par les effets secondaires cholinergiques. **L'immunothérapie est justifiée, quand un patient est en faiblesse persistante significative malgré l'utilisation de pyridostigmine en doses suffisantes, ou les effets secondaires empêchent le dosage efficace.**

La posologie utilisée doit être soigneusement individualisée pour obtenir des avantages symptomatiques et de limiter les effets secondaires cholinergiques. A titre d'exemple, de nombreux patients ont seulement des symptômes nocturnes. Un patient adulte peut rester sans pyridostigmine jusqu'à une dose de midi de 60 mg suivie d'une dose de 90 mg à quatre heures après et huit heures plus tard. Ceux qui ont une difficulté à mâcher ou une dysphagie légère pourraient prendre une dose 30 minutes avant un repas. Il existe de nombreux schémas qui fonctionnent le mieux pour un patient donné, en fonction

de la gravité des symptômes, de la réponse à la pyridostigmine et de la tolérance des effets secondaires. Les médicaments qui soulagent certains effets secondaires cholinergiques de pyridostigmine peuvent également être utiles.

Une forme de pyridostigmine à action prolongée (MESTINON TS, 180 mg) est également disponible. Elle est utilisée comme une dose de coucher chez les patients atteints d'une faiblesse persistante au réveil. Cependant la plupart des patients sont généralement bien après le sommeil, et ceux avec une légère faiblesse au réveil peuvent prendre une dose de pyridostigmine standard à ce moment-là. La pyridostigmine à longue durée d'action n'est pas un bon choix pour une utilisation pendant la journée, vu sa délivrance variable et son absorption retardée, il est difficile de garder un effet constant et de réguler la dose globale de pyridostigmine.

Effets secondaires :

Les effets indésirables de pyridostigmine sont principalement dus aux propriétés cholinergiques du médicament. Ces effets cholinergiques sont dose dépendants chez de nombreux patients. Les **effets muscariniques comprennent des crampes abdominales, de la diarrhée, de la salivation accrue des sécrétions bronchiques, des nausées, des sueurs et de la bradycardie**. **Les effets nicotiniques secondaires sont également fréquents et comprennent les fasciculations et les crampes musculaires**, ces derniers sont généralement moins gênants que les effets gastro-intestinaux.

Réduire les effets secondaires :

La prise de la pyridostigmine pendant le repas peut aider à réduire les effets secondaires gênants gastro-intestinaux. Les effets secondaires muscariniques

peuvent être contrôlés chez de nombreux patients avec l'utilisation de médicaments anticholinergiques qui ont peu ou pas d'effet sur les récepteurs nicotiniques (ne produisent pas de faiblesse). Ceux-ci comprennent les agents suivants :

- Glycopyrrolate 1mg
- Propanthéline 15 mg
- Sulfate d'hyoscyamine 0,125 mg

Ces médicaments anticholinergiques peuvent être pris à titre prophylactique trois fois par jour ou alternativement avec chaque dose de pyridostigmine.

La diarrhée profuse peut être réduite par l'administration de lopéramide (IMODIUM®) ou du sulfate diphénoxylate chlorhydrate atropine (LOMOTIL®) avec ou sans d'autres médicaments anticholinergiques.

Surveillance du traitement :

A chaque consultation, il convient d'en évaluer l'efficacité et la tolérance, très variables d'un patient à l'autre et pour un même patient, d'un moment à l'autre, selon l'évolution de la myasthénie.

On recherche de **signes secondaires muscariniques** (douleurs abdominales, diarrhées, sialorrhée, hypersudation, hypersécrétion bronchique, sueurs, bradycardie ou nicotoniques (Crampes, contractures, fasciculations, déficit moteur) afin d'en ajuster la posologie. Un surdosage peut apparaître à des doses supérieures à 480 mg/jour (8 comprimés) de Pyridostigmine ou supérieures à 60 mg/jour d'Ambémonium. Pour certains patients, le seuil est

plus bas. Les effets secondaires muscariniques peuvent être diminués par l'administration concomitante d'agents atropiniques.

Crise cholinergique :

L'un des principaux effets secondaires potentiels des médicaments anticholinestérasique excessives est la faiblesse, qui peut être difficile à distinguer de l'aggravation de MG. Cet affaiblissement paradoxal avec des médicaments anticholinestérasiques est appelé «crise cholinergique ». Cependant, la crise cholinergique est rarement voire jamais vue avec une limitation de dose de pyridostigmine à ≤120 mg toutes les trois heures, ou une dose quotidienne totale de ≤960 mg. La crise cholinergique est tellement rare qu'elle ne devrait pas être considérée comme une cause de faiblesse grave, sauf si les doses prises dépassent les intervalles connus. Sinon, même en présence d'effets secondaires cholinergiques, il faut suspecter une aggravation de MG et un traitement approprié doit être instauré.

Tableau IV : Contre-indications médicamenteuses

Contre-indications absolues :

• Aminosides, colimycine, polymyxine, télithromycine, cyclines injectables, macrolides, fluoroquinolones
• Quinines, quinidine, hydroxychloroquine, procaïnamide
• Béta-bloquants (même en collyre)
• Diphenyl-hydantoïne, triméthadione
• Dantrolène
• D-penicillamine
• Magnésium

Contre-indications relatives :
• Curarisants : l'usage de molécules non dépolarisantes de dégradation rapide, comme l'atracurium, est possible, nécessité d'un monitorage précis
• Benzodiazépines
• Neuroleptiques (phénothiazine)
• Carbamazépine
• Lithium

Cas particuliers :
- L'allopurinol potentialise l'effet de l'azathioprine : il faut réduire la dose des 2/3 et surveiller étroitement la NFS.
- L'injection d'iode pour examen radiologique de contraste peut induire une décompensation aigüe. Elle est déconseillée en cas de poussée.
- 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.
- L'interféron alpha et bêta peuvent aggraver voire induire une myasthénie.
- L'utilisation de patch de nicotine pour le sevrage de l'intoxication tabagique peut aggraver la myasthénie.
- Toxine botulique à des fins esthétiques
-Statines, effet négatif dans la myasthénie rapporté mais discuté.

Source : Protocole nationale et Diagnostic des soins, Centre de références de pathologie neuromusculaires Paris Est / Juillet 2015/79/49-50

5. Traitement immunosuppresseur

L'immunothérapie doit être envisagée dès que les symptômes ne sont pas suffisamment ou durablement améliorés par les anticholinestérasiques. Du fait de leur effet de réduction des défenses immunitaires, il faut éliminer, avant leur mise en route, un problème infectieux préexistant (viral ou bactérien), avec une vigilance particulière pour la tuberculose. Tous ont des effets secondaires sérieux, résumés dans le tableau V. Enfin, comme cela est souligné dans une revue Cochrane, on ne dispose pas d'essais thérapeutiques de méthodologie incontestable pour la plupart des molécules utilisées. [176]

Le Traitement de première ligne :

Repose soit sur les corticoïdes, soit sur **l'Azathioprine (IMUREL®)**, soit sur l'association des deux. **Le Mycophenolate mofetyl (CELLCEPT®)** constitue une alternative à l'Azathioprine. Le choix du traitement repose sur le délai d'action, les contre-indications et parfois le souhait des patients.

- **Corticothérapie :**

En cas de myasthénie grave généralisée, le traitement initial habituel est de 1 mg/kg/jour de prédnisone ou de prédnisolone. La survenue d'une aggravation des symptômes pendant les 15 premiers jours sous corticoïdes est fréquente et préoccupante surtout lorsque la myasthénie grave est déjà sévère (**risque de crise myasthénique).** C'est pourquoi, il est recommandé de débuter le traitement sous contrôle clinique strict, préférentiellement en milieu hospitalier. En l'absence de signes inquiétants (bulbaires et/ou respiratoires), lorsque le patient est réticent pour l'hospitalisation, on propose une introduction à dose progressive sur 2 à 4 semaines pour minimiser les risques d'aggravation.

Cependant, des doses plus faibles peuvent être données si des effets secondaires sont redoutés (en cas d'obésité ou de diabète). Le délai d'action est de 2 à 4 semaines en moyenne.

L'utilisation prolongée, parfois à fortes doses (dépendance aux corticoïdes non exceptionnelle), expose le patient à des **risques importants d'effets secondaires** qui doivent être pris en compte et anticipés par une prévention **: prise de poids, hypertension, diabète, ostéoporose, glaucome, cataracte, insomnie, troubles de l'humeur, myopathie cortisonique, infections. Une surveillance régulière de la glycémie et de la kaliémie doit être proposée, un traitement préventif de l'ostéoporose proposé**.

Dès que le patient s'améliore, **l'exercice physique (au minimum marche à pied) est recommandé pour réduire les effets négatifs de la cortisone sur le muscle**. En principe, la corticothérapie ne doit être diminuée qu'après obtention d'une amélioration significative (manifestations minimales de type MGFA classe II). Néanmoins, il peut être nécessaire d'en diminuer la posologie malgré une efficacité insuffisante si des effets secondaires apparaissent.

La diminution posologique doit toujours être progressive et un arrêt complet ne doit jamais se faire avant un an de traitement. Au moindre signe de récidive, la diminution posologique doit être interrompue et si nécessaire, la posologie doit être réaugmentée.

- **Azathioprine (IMUREL ®)**

La dose initiale est de 2 à 3 mg/kg/jour. Le délai d'action est de 3 à 6 mois en moyenne. Il permet de diminuer de manière significative la dose de corticoïdes et est donc utilisé souvent en association avec les corticoïdes.

La survenue dans les premiers jours d'un syndrome fébrile avec asthénie, troubles digestifs, éruption cutanée indique une réaction allergique, qui impose un arrêt définitif du traitement. Plus fréquemment et de manière chronique, des cas de leucopénie surviennent, de thrombocytémie ou d'altération des fonctions hépatiques : l'Azathioprine doit être diminuée ou parfois arrêtée, puis une réintroduction progressive peut être proposée si les paramètres biologiques sont revenues à la normale. Des cas exceptionnels de pancréatite ont également été décrits.

L'**allopurinol** potentialise la toxicité de l'azathioprine, en inhibant son élimination. Un contrôle de l'activité Thymidine phosphorylase lymphocytaire (TPPM), permettant de détecter les sujets « métaboliseurs » lents, est utile chez des patients à risque. **La surveillance biologique (NFS, bilan hépatique et pancréatique) est indispensable, hebdomadaire le 1er mois puis mensuelle les 6 mois suivants.** Au long cours, des problèmes de peau sont fréquemment constatés, **l'exposition au soleil est à éviter** et des bilans réguliers chez un dermatologue (risque de cancer de la peau) et un gynécologue (risque de cancer du col de l'utérus) sont recommandés**. Il est recommandé de n'arrêter le traitement par Azathioprine qu'après plusieurs années de contrôles satisfaisants pour limiter les risques de rechute**. [177]

- **Mycophénolate mofétyl (CELLCEPT®)**

La posologie recommandée est de 2 g/jour en deux prises. En général, la tolérance est bonne (moins d'effets secondaires que l'azathioprine), mais le gain d'efficacité par rapport à l'azathioprine est souvent décevant. Comme pour l'azathioprine, le traitement ne doit être arrêté qu'après plusieurs années de

stabilisation. Contrairement à l'azathioprine, **le mycophénolate est contre-indiqué pendant la grossesse.** [179]

Les Traitements de seconde ligne :

Ils sont à utiliser lorsque les traitements précédents n'ont pas permis de contrôler la myasthénie ou ont été mal tolérés. Le choix dépend de la gravité du tableau clinique, du terrain, des délais d'action des différents traitements et de leurs effets secondaires qui tous doivent être pris en considération (voir tableau V). Aucun des traitements de seconde ligne n'a démontré sa supériorité et dans tous les cas, leur efficacité doit être évaluée sur 9 à 12 mois.

- **Le Rituximab (MABTHERA ®)**

Un anticorps monoclonal anti CD20, est actuellement proposé dans les formes résistantes aux corticoïdes et à l'azathioprine. **Son coût est élevé**, mais les résultats sont bons chez certains patients tant dans les formes séropositives classiques, que dans les formes avec anticorps anti-MuSk. La posologie proposée est de 375 mg/m2 par semaine en perfusion intraveineuse, quatre semaines de suite ou 1 g deux fois (à 15 jours d'intervalle).

A ce jour, la supériorité de l'un ou l'autre de ces schémas n'a pas été démontrée. La prévention d'une réaction allergique grave impose avant l'injection de Rituximab un protocole préventif par solumedrol et antihistaminique. La répétition des cures de Rituximab est à discuter en fonction de l'évolution. Les complications sont rares, mais les traitements immunosuppresseurs concomitants ou antérieurs augmentent le risque d'infection opportuniste. Bien que pour l'instant aucun cas de LEMP (Leucoencéphalopathie multifocale progressive) n'ait été rapporté chez des

patients myasthéniques traités par Rituximab, ce risque doit être exposé aux patients avant la mise en route du traitement. [180]

- **Ciclosporine (NEORAL ®) et Tacrolimus (PROGRAF®)**

Ces molécules ont permis d'améliorer des myasthénies réfractaires aux autres traitements mais elles nécessitent une surveillance étroite et une adaptation des posologies du fait de leurs effets secondaires sérieux (tableau V). [181]

- **Le Cyclophosphamide (ENDOXAN®)**

En bolus mensuels est réservé pour des indications particulières (échec des autres thérapeutiques, association à un lupus grave).

Tableau V : Effets indésirables des immunosuppresseurs

NOM	Effets indésirables graves	Contre-indications absolues	Grossesse	Allaitement
Azathioprine	Troubles gastro-intestinaux, leucopénie (>10*%),* infections, allergie, anémie, thrombocytopénie et pancytopénie (de 1 à 10%). Pancréatite (0.1%-1%). Risque rare de tumeurs solides, leucémies myéloïdes aiguës et myélodysplasies (fréquence non déterminée) 1 cas de LEMP1	Hypersensibilité connue, Administration conjointe à l'allopurinol ou vaccin fièvre jaune	Pas de risque malformatif, Risque de petit poids de naissance et de prématurité Peut être poursuivi pendant la grossesse si nécessaire	envisageable. Cependant, il faudra garder en mémoire le profil de cette molécule lors du suivi de l'enfant (immunosuppression)
Mycophénolate	Nausées, vomissements, risque plus élevé d'infections, rares cas de LEMP chez des patients prenant plusieurs immunosuppresseurs 3(fréquence non estimée)	Hypersensibilité connue	contre-indiquée : risque d'avortement spontané ou de malformations chez l'enfant à naître (affectant le développement es oreilles par exemple).	contre-indiqué : de faibles quantités peuvent passer dans le lait maternel
Mofétil	Choc anaphylactique, Infections opportunistes graves, risque de LEMP 3(aucun cas rapporté en association avec la myasthénie)	Insuffisance cardiaque sévère ou de maladie cardio-vasculaire sévère non contrôlée, antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales), Antécédent de cancer solide	Contre indiqué sauf dans les cas où le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel. Déplétion transitoire en lymphocytes B et lymphocytopénie rapportées chez des enfants nés de mères ayant reçu du Rituximab durant leur grossesse	Pas d'allaitement pendant le traitement et pendant 12 mois suivant son arrêt du fait du passage des IgG dans le lait maternel.
Rituximab	Néphrotoxicité, HTA, risque de tumeur solide, tremblement, un hirsutisme, une hypertension artérielle, une diarrhée, une anorexie.	Hypersensibilité connue, Administration conjointe à d'autres médicaments tels que Bosentan, Dabigatran Etexilate	Utilisation possible si nécessaire à l'équilibre maternel. Risque accru d'infection maternelle (en particulier CMV)**.**	non contre-indiqué, passage très faible.

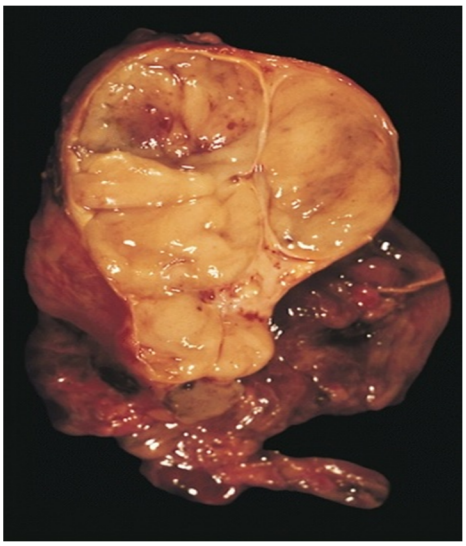
Ciclosporine	tremblements, anomalies de la fonction rénale, hyperglycémie, diabète, hyperkaliémie, infections, hypertension, risque de tumeurs solides très rares cas de LEMP chez des patients prenant plusieurs immunosuppresseurs (fréquence non estimée) 3	Hypersensibilité connue, allergie à d'autres macrolides	Possible si pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus	contre indiqué
Tacrolimus	neutropénie, rarement thrombopénie, leucopénies sévères, décompensation cardiaque, rares cas de pneumopathies interstitielles, voire de fibroses pulmonaires, aménorrhée, azoospermie Risque de cancers de la vessie, autres tumeurs solides, leucémie	vaccin contre la fièvre jaune, insuffisance médullaire sévère ; infection urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante ; allergie connue	contre-indiqué	contre-indiqué

1 : Gedizlioglu M, Coban P, Ce P, et al. An unusual complication of immunosuppression in myasthenia gravis: progressive multifocal leukoencephalopathy. Neuromuscul Disord 2009; 19:155e7.

2. Zaheer F, Berger JR. Treatment-related progressive multifocal leukoencephalopathy: current understanding and future steps. Ther Adv Drug Saf. 2012 Oct; 3(5):227-39.

3. Schmedt N, Andersohn F, Garbe E. Signals of progressive multifocal leukoencephalopathy for immunosuppressants: a disproportionality analysis of spontaneous reports within the US Adverse Event Reporting System (AERS). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 Nov ; 21(11) :1216-20

6. Traitement chirurgical : THYMECTOMIE



De nombreuses études ont rapporté un effet concret de thymectomie dans la myasthénie grave. Ces études ont inclus des groupes de contrôle, mais des études prospectives et randomisées n'ont pas été faites. [182-187] Pour **la myasthénie grave à début précoce, une thymectomie est recommandée précocement après l'apparition des symptômes.** Tous les tissus du thymus doivent être enlevés. Des méthodes de thoracoscopie et robotiques vidéo-assistées sont bien établies, utilisées par un nombre croissant de centres, et sont généralement préférées par les patients. [188] La thymectomie peut être sans risque pour la myasthénie grave chez les sujets mineurs, jusqu'à l'âge de 5 ans. [190] L'amélioration de la réponse à la thymectomie survient progressivement au bout de quelques mois, et selon des études de suivi, se poursuit pendant jusqu'à 2 ans après l'opération. [186] Aucunes d'autres maladies auto-immunes n'ont montré une amélioration après la thymectomie. La thymectomie doit être adoptée comme une intervention oncologique quand un thymome est détecté ou est fortement suspecté afin d'éviter une compression locale ou une extension dans la cavité thoracique.

La thymectomie dans la myasthénie grave d'apparition tardive est déconseillée. Pour les patients atteints de la maladie d'apparition tardive avec un thymus atrophique ou l'apparition à l'âge de 60-65 ans ou plus, la thymectomie

est déconseillée car aucune base de donnée convaincante recommande la chirurgie pour ce groupe.

Cependant, quelques guides recommandent de traiter les jeunes patients (jusqu'à l'âge de 60-65 ans) avec une myasthénie grave d'apparition tardive qui ont une hypertrophie du thymus sur l'imagerie et aucun anticorps anti-titine musculaire ou anti récepteur de la ryanodine n'est présent, comme dans les cas des patients atteints de myasthénie grave à début précoce.

Pour les patients plus jeunes avec apparition tardive de myasthénie grave, le thymus est probablement impliqué dans la pathogénie et la réponse à la thymectomie pourrait être semblable à celle de l'apparition précoce de la maladie**.**

La Thymectomie n'est pas recommandée pour les patients atteints des formes MuSk, LRP4, ou de la forme oculaire de la myasthénie grave vu qu'aucun effet thérapeutique n'a été démontré. **Pour les patients atteints de myasthénie grave généralisée avec une faible affinité des anticorps anti-RAch, l'hyperplasie thymique est généralement impossible à déceler par imagerie.** Ces patients seraient censés répondre à la thymectomie, mais ils ne peuvent pas être distingués des autres patients atteints de myasthénie grave avec anticorps négatifs.

La Thymectomie doit être faite au début, mais jamais une situation d'urgence, les patients doivent être dans un état stable. L'instauration des immunoglobulines intraveineuses ou de l'échange plasmatique immédiatement avant la chirurgie permet d'améliorer les symptômes de la myasthénie grave, réduire le risque de complications, et contribuer à une récupération plus rapide.

7. Stratégie thérapeutique

Les paramètres : thymome, sévérité, âge

Toujours : anticholinestérasiques, respect des contre-indications médicamenteuses**,** éducation thérapeutique

Si thymome : thymectomie + si caractère invasif : radiothérapie, éventuellement chimiothérapie.

En l'absence de thymome :

-Forme généralisée du sujet jeune (jusqu'à 40 - 45 ans), même si légère : thymectomie à discuter sauf si anticorps anti-MuSk (la thymectomie ne semble pas efficace dans ces formes anti-MuSk).

-Forme invalidante (faiblesse et /ou troubles bulbaires non corrigés par les anticholinestérasiques, retentissement important sur la qualité de vie) : thymectomie à programmer si sujet jeune (éventuellement préparée par des IgIV ou des EP)

- corticoïdes (plutôt sujet jeune) 1mg/kg/j, 4 à 6 semaines, à atteindre progressivement sur 2 à 4 semaines, car risque d'aggravation ; réduction progressive ou immunosuppresseurs de 1ere ligne (azathioprine ou mycophénolate mofétyl (plutôt sujet âgé), réduction progressive.
- association corticoïdes + azathioprine ou mycophénolate mofétyl : si inefficacité d'un seul médicament. Mycophénolate mofétyl contre-indiqué si grossesse.
- association d'emblée corticoïdes – immunosuppresseurs recommandée par les auteurs anglo-saxons pour assurer une épargne de corticoïdes et réduire la corticodépendance.
- Surveillance des effets secondaires des corticoïdes et immunosuppresseurs

En cas de poussée sévère (fausses routes, troubles respiratoires) :

- mesures de réanimation : sonde gastrique, ventilation, plasmaphérèses (contre-indiquées si infection) ou immunoglobulines intraveineuses.
- Relais systématique par corticothérapie et /ou immunosuppresseurs

Forme oculaire pure :

- anticholinestérasiques souvent décevants
- prismes, si diplopie, souvent non adaptés du fait de la variabilité ; intérêt d'un suivi avec ophtalmologiste.
- si invalidante (conduite automobile, travail sur ordinateur), corticothérapie à dose modérée 1er mois, avec réduction progressive.
- Pas d'indication habituelle chez l'adulte de la thymectomie

Si résistance à un traitement bien conduit :

- Avis d'un centre de référence
- vérifier qu'il ne s'agit pas d'une erreur diagnostique (par exemple, myopathie mitochondriale : biopsie musculaire), que la prise de traitement est correcte, addition d'un facteur psychologique ?
- rechercher une affection associée à la myasthénie, l'aggravant : dysthyroïdie, lupus, anémie de Biermer …
- essayer un autre immunosuppresseur de seconde ligne : choisi en fonction du terrain et de la gravité du tableau Rituximab, ciclosporine, Tacrolimus.
- tant que l'équilibre n'est pas atteint et si les troubles sont sévères : plasmaphérèses ou immunoglobulines IV répétées.

Référence : Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Myasthénie auto-immune, Centre de références de pathologie neuromusculaires Paris Est / Juillet 2015, Texte PNDS, p 58-59

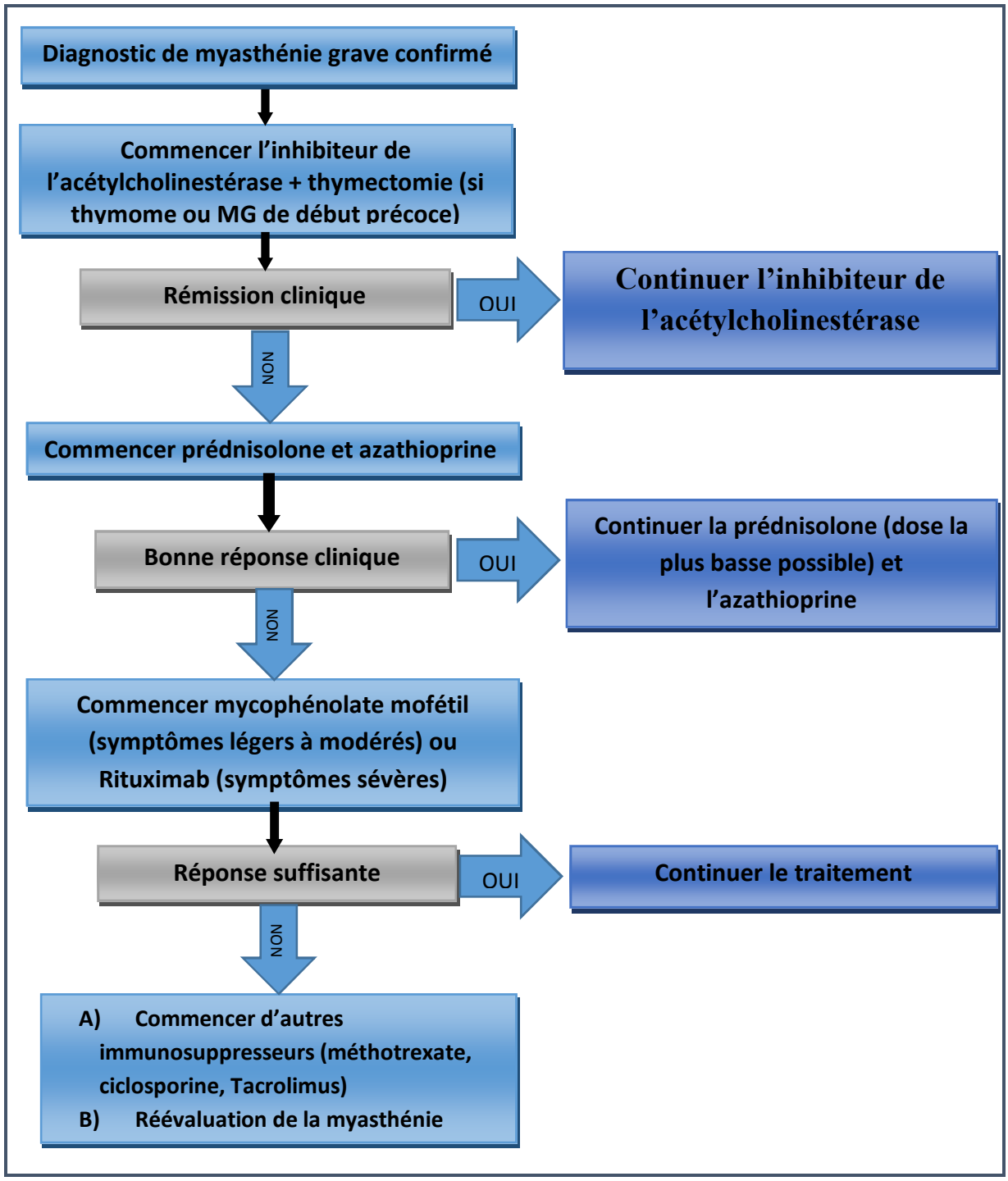


Figure 6 : Traitement de la myasthénie grave généralisée

Source : Nils Erik Gilhus, Jan J Verschuuren, Myasthenia gravis : subgroup classification and therapeutic strategies, Lancet Neurol 2015 ; 14: 1032

B. Traitement de la crise myasthénique

1. Mesures générales :

- **Problématique en urgence**

Deux situations doivent être envisagées :

- **Décompensation aiguë** de la myasthénie.
- **Prise en charge d'une affection intercurrente** chez un patient atteint de myasthénie

Les mêmes précautions doivent être prises dans les 2 cas, car toute affection intercurrente, et la prise de certains médicaments sont susceptibles de décompenser la myasthénie.

- **Recommandations en urgence**

Mesures diagnostic en urgence :

- **Evaluer la gravité**

•Critères de gravité

- atteinte respiratoire
- troubles de la déglutition
- troubles de la mastication
- troubles de la phonation
- atteinte des muscles palpébraux
- déficit des membres

•complications

- arrêt respiratoire

- **infection pulmonaire** secondaire à des troubles respiratoires ou de la déglutition
- signes de **surdosage en anticholinestérasiques** (hypersalivation, myosis, diarrhée, hypersécrétion bronchique)

✦ **Explorer en urgence**

•**Examen clinique**

- **évaluer l'état respiratoire** : ampliation thoracique, efficacité de la toux, fréquence respiratoire (polypnée), mise en jeu des muscles respiratoires accessoires, comptage en apnée. Les signes d'hypercapnie (sueurs, céphalées) et la cyanose sont des signes très tardifs et très graves.
- **score de la force musculaire** (/100) (voir tableau VIII).

•**Examen paraclinique si troubles respiratoires ou de déglutition :**

- capacité vitale (approximation clinique par le comptage en apnée)
- gaz du sang (l'hypercapnie est un signe d'épuisement)
- saturation (elle est normale très longtemps et peut être faussement rassurante)

Mesures thérapeutiques immédiates :

✦ **en l'absence de signes de surdosage en anticholinestérasiques**, et **si la dose journalière est inférieure à 8 comprimés d'anticholinestérasiques** (**pyridostigmine** (MESTINON®) ou ambémonium (MYTELASE®) :

✦ **Associer antalgiques-antipyrétiques (type paracétamol) avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens :**

- 1 **ampoule SC de néostigmin**e (PROSTIGMINE®) pour améliorer les troubles respiratoires ou de la déglutition rapidement : cette injection nécessite une **surveillance clinique stricte**

✦ **augmenter la posologie quotidienne** (sans dépasser 8 comprimés par jour)

✦ **si troubles de la déglutition**, mise en place d'une **sonde nasogastrique**

✦ **en cas de troubles respiratoires** : **oxygénothérapie**, discuter rapidement un transfert en soins intensifs ou en réanimation pour surveillance et mise en route d'une assistance ventilatoire

✦ **si signes de surdosage en anticholinestérasiques :**

- diminution de la dose **1 ampoule SC de néostigmine** (PROSTIGMINE®)

peut être utile en cas de doute sur un surdosage en anticholinestérasiques. Cette injection nécessite une surveillance clinique stricte.

➢ **Orientation**

Où ?

- transfert dans un **service de neurologie** si possible, dans un établissement possédant une **unité des soins intensifs ou continus et un service de réanimation.**
- **en cas de troubles de la déglutition ou de la respiration : unité de soins continus ou intensifs et préférer un service de réanimation au moindre doute**

Quand ? Dès que le malade est transportable

Comment ?

- SAMU si troubles de la déglutition ou de la respiration ou au moindre doute
- (l'aggravation respiratoire peut être extrêmement rapide, en quelques minutes)

➢ **Précautions anesthésiques**

- **L'utilisation de curarisants est déconseillée** : la curarisation sera très longue et sa durée imprévisible. Si ceux-ci devaient être utilisés pour l'intubation, préférer les curares non-dépolarisants.
- Les **anesthésiques volatiles**, les **barbituriques IM ou IV** et la **kétamine** doivent être utilisés **avec précaution**
- L'administration IV de néostigmine telle qu'elle est notamment utilisée dans la décurarisation pharmacologique, provoque une bradycardie parfois très sévère qui peut être prévenue par l'injection préalable d'atropine. Une seringue d'atropine prête à l'emploi doit être disponible dans tous les cas
- En cas d'anesthésie, une **surveillance prolongée en salle de réveil** doit être réalisée

➢ **Mesures préventives à prendre**

- Sonde gastrique, alimentation adaptée si troubles de la déglutition (se méfier également des troubles de la mastication)
- Kinésithérapie respiratoire si surinfection

➢ **Mesures thérapeutiques complémentaires et hospitalisation**

- En cas de prise en charge d'une affection intercurrente, **veiller à la continuité des traitements** habituels de la myasthénie (anticholinestérasiques, corticostéroïdes, immunosuppresseurs...)

- Si l'urgence est liée à la myasthénie grave, ne pas oublier d'administrer les traitements liés aux éventuelles autres maladies du patient (diabète, problèmes cardiaques, hypertension, problèmes de thyroïde....)
- Lors de l'hospitalisation, **adapter l'environnement et l'installation de la personne à ses difficultés motrices éventuelles** :
  - risques de chute, difficultés de préhension, difficultés à bouger les membres (placer la sonnette de façon accessible, donner à boire, à manger...)
  - diplopie, ophtalmoplégie : placer les objets utiles dans le champ visuel...
  - troubles de déglutition : adapter la texture des aliments, faire rentrer le menton pour avaler, attention aux comprimés à avaler...
- Les personnes atteintes de myasthénie grave sont fatigables : **éviter les efforts musculaires répétés et/ou prolongés** (y compris pour la mastication des repas ou pour parler)

NB : Attention aux diagnostics récents : les personnes n'ont pas toutes eu l'expérience de crise myasthénique invalidante, il est donc utile, en cas de crise myasthénique, d'anticiper et de prévenir les paralysies motrices (**vérifier régulièrement** que la personne peut attraper la sonnette, boire ou manger seule, avaler ses médicaments, aller aux toilettes...). Une éducation est indispensable.

- En cas de poussées aigues sévères, un traitement par plasmaphérèse ou immunoglobulines intraveineuse peut être indiqué. L'appel dans un centre ayant l'habitude de la myasthénie (service de neurologie, service de réanimation spécialisé dans la myasthénie peut aider à l'orientation du malade). [190, 191,192]

Tableau VI : Score musculaire myasthénique (Gajdos et al, 1997)

Fonction		Score
Maintien des membres supérieurs horizontalement	maximum (1)	15
	minimum (1)	0
Position des membres inférieurs de type "Mingazini"	maximum (2)	15
	minimum (2)	0
Lever de la tête en position couchée	Contre résistance	10
	Sans résistance	5
	Impossible	0
S'asseoir à partir de la position couchée	Sans l'aide des mains	10
	Impossible	0
Musculature oculaire extrinsèque	Normale	10
	Ptosis	5
	Diplopie	0
Occlusion des yeux	Complète	10
	Incomplète avec recouvrement de la cornée	5
	Incomplète sans recouvrement de la cornée	0
Mastication	Normale	10
	Diminuée	5
	Impossible	0
Déglutition	Normale	10
	Perturbée sans fausses routes	5
	Fausses routes	0
Parole	Normale	10
	Nasonnée	5
	Dysarthrie	0

(1) 1 point pour 10 secondes

(2) 1 point pour 5 secondes

Source : Recommandations pour les urgences hospitalières, Myasthénie auto-immune, www.orphanet-urgences.fr/ p 7

2. Place de la ventilation mécanique

La surveillance respiratoire est d'abord clinique. Un balancement thoraco-abdominal, une impossibilité de tousser ou de parler, des fausses routes salivaires répétées, un encombrement sont des indices de gravité évidents. Une certaine estimation de l'importance du déficit respiratoire peut aussi être donnée en faisant compter le patient pendant une inspiration (normale≥25). Mais une meilleure évaluation sera fournie par la mesure de la capacité vitale (CV) et si possible celle des Pi max et Pe max, que l'on répètera. Pour décider d'une éventuelle assistance respiratoire, des seuils ont été proposés :

CV≤15—20 ml/kg, Pi max≤20—30 cmH2O et Pe max ≤40 cmH2O [201,204].

Cependant, certaines observations ont montré que la valeur de la CV était probablement un index moins prédictif d'intubation au cours de la myasthénie grave que dans d'autres pathologies neuromusculaires, probablement en raison des grandes et rapides fluctuations évolutives [205].

Quant à la survenue d'une hypoventilation alvéolaire, si elle constitue une indication incontestable du recours à la ventilation mécanique, elle ne doit certainement pas être attendue pour agir. **En définitive, la prudence commande une précocité d'intervention dans les situations douteuses en raison du risque d'arrêt respiratoire inopiné.**

La ventilation mécanique invasive n'offre pas de difficultés particulières, sauf association à une pneumonie hypoxémiante.

Quel qu'en soit le paramétrage, il paraît logique au moins au début, que la ventilation mécanique permette un repos musculaire. Le sevrage ventilatoire

apparaît moins simple, ainsi il a été observé jusqu'à 44 % d'impossibilité ou d'échecs de l'extubation [206].

Aucune procédure de sevrage n'a été validée. Néanmoins il semble raisonnable de ne le démarrer qu'après amélioration nette des déficits si possible objectivée par l'évolution des scores musculaires et de la CV. Par la suite, la réalisation d'épreuves de respiration libre de durée croissante jusqu'à six à huit heures d'affilée doit permettre de vérifier que la fatigabilité musculaire n'est pas trop importante, **il faut apprécier la tolérance du sevrage sur des critères cliniques, mais aussi s'assurer qu'une hypercapnie n'apparaisse pas**.

La qualité de la toux doit aussi être testée. Mais rien ne peut prédire le risque de **troubles de la déglutition et de fausses routes salivaires après extubation.**

En définitive, les écueils multiples, que le sevrage rencontre, expliquent bien la durée des crises myasthéniques : 75 % de patients encore ventilés à j7, 50 % à j13, 25 % à j31 dans une série [198]. **L'heure de la trachéotomie est variable selon les équipes : beaucoup y recourent après 15 jours de ventilation** [189, 207,208], mais un sevrage sans complications est possible après des intubations plus prolongées.

En alternative à l'intubation, une équipe a récemment rapporté son expérience de la ventilation au masque en mode *Bi-level Positive Airway Pressure* (BiPAP) [209], 40 % des crises myasthéniques ont été ventilées initialement de cette façon, mais finalement l'intubation n'a été évitée que chez 23 % des patients et la présence d'une hypercapnie initiale excédant 45mmHg a été le seul facteur prédictif d'échec retrouvé. Ces résultats ne sont pas

surprenants dans une pathologie d'évolution très fluctuante et souvent longue à se stabiliser.

Intubation et ventilation mécanique

La décision du mode de support ventilatoire doit être fondée sur une argumentation clinique. Une observation attentive et de près des paramètres (capacité vitale, la mesure du débit de pointe, la fréquence du pouls et la pression artérielle) sont plus importants que la surveillance répétée de gazes du sang. [193, 194,196-203,212] Néanmoins, certains tests ventilatoires peuvent être effectués, y compris la capacité vitale forcée (CVF), la pression inspiratoire négative (PIN), la pression expiratoire positive (PEP) et les gazes du sang artériel. [193, 194,196-203,212]

La règle du 20/30/40 (CVF < 20mL / kg ; PIN <30 cmH2O ; et PEP <40 cmH2O) est probablement le guide le plus utile pour décider une intubation (voir tableau 9).

CVF <30 ml / kg est associée à une toux inefficace, une mauvaise extériorisation des sécrétions, une atélectasie et une hypoxémie. **La PIN <20 cmH2O indique une faiblesse marquée des muscles inspiratoires et du diaphragme**, tandis que l**a PEP <40 cmH2O indique l'implication de la fonction musculaire expiratoire étroitement liée à la capacité à tousser et à extérioriser les secrétions** [193, 194,196-203,212]. Ces déterminations ont besoin d'une compétence, en fonction de l'effort des patients, et nécessitent une bonne fermeture de la bouche**, toutes les conditions sont difficiles à obtenir au cours de la crise**.

En outre, ces valeurs de seuil n'ont pas été établies par des études prospectives. **En outre, la faiblesse musculaire varie souvent et les patients peuvent développer l'apnée soudainement**, ou peuvent se fatiguer abruptement avec le développement rapide de la faiblesse respiratoire avant qu'une tendance à la baisse de ces paramètres soit notée. [193, 194,196-203,210-212] De plus, aucun d'entre eux n'a été démontré comme un facteur prédictif fiable de la nécessité d'une ventilation mécanique.

L'hypoxémie (PaO2 <60mmHg) survient à la fin de l'insuffisance respiratoire neuromusculaire et s'améliore généralement avec oxygénothérapie supplémentaire [193, 194,196-203,210-212]. Dans cette situation, nous pouvons tenter l'utilisation de pression positive à deux niveaux (BiPAP), étant donné que l'application d'une pression positive aide à supporter une résistance accrue des voies respiratoires supérieures, en plus de prévenir le collapsus alvéolaire et l'atélectasie [194,196-203,210-212].

Une hypercapnie sévère (PaCO2> 50 mmHg) prédit l'échec de BiPAP et indique que la fatigue musculaire est imminente. [213]

Les indications absolues pour l'intubation incluent l'arrêt cardiaque ou respiratoire, l'altération de la conscience, l'état de choc, les arythmies mettant en jeu le pronostic vital, les altérations sévères des gaz du sang et le dysfonctionnement bulbaire [193, 194,196-203,223].

Il est difficile de décider d'intuber lorsque de tels critères stricts ne sont pas établis. **En cas de doute, il est recommandé d'intuber et ventiler immédiatement** [194,196-202,212]. L'intubation endotrachéale peut souvent être effectuée sélectivement, plutôt que comme une urgence [211,212]. Le

support ventilatoire initial doit être adressé à améliorer la fatigue musculaire et de maintenir l'expansion du poumon [193, 194,196-203,212].

Nous suggérons en initial « la ventilation en mode d'assistance-commande », avec de faibles **volumes (6-8 ml / kg**), **la fréquence respiratoire à 12-16 / min**, et la pression expiratoire positive **(PEP) de 5 cmH2O**. FiO2 (Fraction de l'oxygène inspirée) doit être ajustée pour obtenir une **SaO2> 92% ou PaO2> 70 mmHg** [196-203,212]. Une pression ventilatoire de soutien entre 5 et 15 cmH2O est une autre option [196-203,212].

Le niveau de support dépend du patient et doit être ajusté et basé sur l'analyse du sang artériel. **Chez les patients atteints d'hypercapnie chronique, la PaO2 doit être maintenue au-dessus de 45 mmHg pour éviter une alcalose et la perte du bicarbonate, ce qui rend le sevrage plus difficile** [194,196-203,212].

Les bronchodilatateurs peuvent être utiles dans le maintien de la perméabilité des voies aériennes et de surmonter le bronchospasme. Le bromure d'ipratropium inhalé peut être le choix, car il est sûr et peut diminuer les sécrétions bronchiques [214]. Terbutaline (un agoniste adrénergique β2) peut être un traitement d'appoint efficace chez ces patients, bien que la confirmation avec des essais plus importants soit nécessaire [215]. Une attention méticuleuse à la clairance pulmonaire est nécessaire en raison de la toux inefficace. Une physiothérapie de la poitrine (à percussion, les vibrations et le drainage postural) et la clairance des voies respiratoires (aspiration régulière et fibroscopie thérapeutique dans les cas graves) doivent être mises en œuvre [216].

L'humidité du gaz inspiré doit être d'environ 80% à 37 ° C. Les patients ayant un débit de pointe de la toux <180 L / min peuvent augmenter la réponse

de la toux avec la physiothérapie manuelle et avec des dispositifs d'insufflation-exsufflation. **La réponse de la toux augmente et elle est associée à une amélioration du pronostic indépendamment de la CVF ou du mode de la respiration** [217].

Une nutrition adéquate est importante pour éviter un bilan énergétique négatif et une aggravation de la force musculaire. Tous les patients doivent recevoir un apport nutritionnel adéquat (25-35 calories / kg) par voie entérale. **Chez les patients atteints d'hypercapnie et de difficulté de sevrage, de faibles charges d'hydrates de carbone sont la solution préférable** [216]. **Une déplétion du potassium, du magnésium et du phosphate peuvent exacerber la crise myasthénique et doivent être administrés**. L'anémie peut également augmenter la faiblesse, et plusieurs experts recommandent la transfusion lorsque les valeurs d'hématocrite sont de moins de 30% [201]. **En outre, la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde, la stabilité hémodynamique, et le contrôle de la glycémie est fortement recommandé** [194,196-203].

Le sevrage de la ventilation doit commencer lorsque le patient retrouve sa force musculaire, hémodynamiquement stable sans perturbations des électrolytes, sans fièvre, sans infections, ou complications systémiques, et la raison de la ventilation mécanique a été résolue ou elle est en cours d'une résolution apparente [194-203,212]. L'amélioration de la force des muscles fléchisseurs du cou et d'autres muscles auxiliaires est généralement associée à une amélioration bulbaire et de la force des muscles respiratoires, pouvant être un outil utile pour évaluer l'amélioration clinique [196-203,212].

Les recommandations actuelles sur la gestion du processus de sevrage soulignent la détermination quotidienne des critères simples comme une oxygénation satisfaisante, PaO2 / FIO2≥200 mmHg, PEP ≤5 cmH2O, la stabilité hémodynamique, et un bon état de conscience avec capacité de tousser efficacement [194-203,212].

Les patients doivent être transférés vers un mode de ventilation spontané (par exemple, la ventilation de support de pression) précédente la mise en place du **tube en T**. Le support de pression peut être alors progressivement réduit à des paramètres minimaux [216,212]. **Si le patient ne tolère pas le sevrage, la ventilation assistée doit être restituée**.

On ne sait pas clairement quand tenter une extubation après la crise myasthénique. L'intubation prolongée chez les patients myasthéniques peut conduire à plusieurs complications telles que l'atélectasie, l'anémie, l'infection des voies urinaires, l'insuffisance cardiaque congestive, et la pneumonie sous ventilation [200,218]. Pour éviter l'atélectasie, une physiothérapie thoracique et des aspirations fréquentes doivent être mises en œuvre conjointement avec la pression positive continue (*Continuos Positive Airway Pressure*).

Un âge > 50 ans, une CV<25 ml / kg, les jours de post intubation allant de 1 à 6, et un bicarbonate sérique ≥30 mmol / L sont des facteurs de risque indépendants pour l'intubation prolongée (> 14 jours) [196]. **L'échec de l'extubation est le plus souvent associé à une toux faible et d'une clairance insuffisante des voies respiratoires** [212,218-220]. **La trachéotomie n'est généralement pas nécessaire dans la crise myasthénique parce que la durée de l'intubation est souvent moins de 2 semaines** [194-203, 212,219].

Une condition rare qui nécessite souvent une trachéotomie est une obstruction des voies respiratoires supérieures sévère due à une paralysie bilatérale des cordes vocales. En outre, les patients avec une intubation prolongée sont généralement hospitalisés trois fois plus longtemps et sont moins susceptibles pour être fonctionnellement indépendants lors de leur sortie [196].

La pression expiratoire maximale a été démontrée pour prédire de façon indépendante le succès de l'extubation. Cependant, il y a n'y a pas de bons critères cliniques pour déterminer quand et comment extuber en toute sécurité. Une fluctuation de la faiblesse et des complications pulmonaires confondent souvent la décision d'extuber [220]**. Les patients sont généralement extubés si CV, PI max et PE max sont ≥15 ml / kg, ≤-20 cmH2O, et> 40 cmH2O respectivement, et le volume courant ≥5 ml / kg** [194, 195, 201, 218,221]. **Si le patient se plaint de fatigue ou d'essoufflement, l'extubation ne doit pas être effectuée même si les critères de ces indices sont respectés et les gaz du sang sont normaux.**

Tableau VII : Test ventilatoire chez les patients en crise myasthénique

	Normal	Critères d'intubation	Critères de sevrage	Critères d'extubation
CVF ml/kg	>60	**<20**	>15	>25
PIN cmH2O	>-70	**<-30**	>20	>40
PEP cmH2O	>100	**<40**	>40	>50

CVF : capacité vitale forcée PIN : pression inspiratoire négative

PEP : pression expiratoire positive

Source: Daniel Agustin Godoy, Leonardo Jardim Vaz de Mello, Luca Masotti, Mario Di Napoli, Myasthenic patients in crisis /635

La ventilation non invasive à pression positive

La ventilation non invasive peut être utilisée pour prévenir l'intubation ou la réintubation dans la crise myasthénique [222-225]. Avec BiPAP, la pression positive est appliquée au cours des deux phases du cycle respiratoire, améliorant le flux d'air, allégeant le travail de la respiration pendant l'inspiration, prévenant le collapsus des voies respiratoires et l'atélectasie pendant l'expiration [222-225]. Il y a des études de ventilation non invasive en pression positive (VNIPP) pendant la crise myasthénique [222-225]. En 2002, *Rabinstein et Wijdicks* ont rapporté leur expérience [222], tous les patients ont eu une atteinte bulbaire, la VNIPP a été bien tolérée et la durée du séjour à l'hôpital a été considérablement réduite par rapport à ceux qui ont été intubés (moyenne 7 ± 5 jours versus 23 ± 16 jours ; p = 0,03). Une PaCO2> 50 mmHg laisse prétendre l'inefficacité du BiPAP [222].

Des rapports ultérieurs suggèrent que la VNIPP peut être utile dans la prévention de l'intubation ou de la réintubation chez ces patients [220-224]. **Une étude prospective récente suggère que la VNIPP, combinée avec la toux assistée après l'extubation, évite la nécessité de réintubation ou de trachéotomie chez les patients atteints de maladies neuromusculaires, outre le raccourcissement du séjour dans l'unité des soins intensifs [**223,224]. L'application précoce de VNIPP après l'extubation peut réduire le risque de l'insuffisance respiratoire et la mortalité par l'hypercapnie.

Chez les patients souffrant de troubles respiratoires chroniques [224], l'utilisation de VNIPP pour éviter la réintubation dans la crise myasthénique est bien établie, mais elle est rarement de pratique. **Certaines études ont rapporté que la VNIPP évite la réintubation dans 70% des patients** [222,223]. Ça

devrait être inclus dans l'approche de routine pour ces patients à haut risque d'insuffisance respiratoire en post extubation.

Chez notre patient, nous avons tenté la ventilation non invasive, mais vouée à l'échec ce qui a conduit à l'intubation.

3. Echanges plasmatiques

L'échange plasmatique (plasmaphérèse) élimine directement les anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine de la circulation, et son efficacité clinique correspond à peu près à la réduction des taux d'anticorps, comme illustré dans ces rapports [226-228].

▪Chez cinq patients avec MG réfractaire (modérée à grave malgré un traitement avec thymectomie, prédnisone à haute dose, et les inhibiteurs du cholinestérase), la plasmaphérèse, combinée avec la prédnisone et l'azathioprine, contribue à une amélioration clinique [226]. Une série de dosage d'anticorps-RAch dans les sérums a montré une baisse à une moyenne de 21 pour cent des niveaux de base en même temps que l'amélioration de la force. Les patients améliorés cliniquement maintiennent des taux abaissés des anticorps-RAch, alors que les rechutes cliniques ont été associées à une réaugmentation des taux des anticorps-RAch.

▪Chez sept patients avec MG acquise qui avaient des taux d'anticorps-RAch élevés, il y avait une association inverse entre l'amélioration de la force musculaire et la chute des taux des anticorps-RAch [227]. Il y avait un décalage minimal de deux jours pour la réponse clinique à la plasmaphérèse.

L'échange plasmatique est un traitement établi pour les patients gravement malades au cours de la crise myasthénique [229-231], bien qu'il n'a jamais été

étudié dans un essai contrôlé randomisé pour cette indication. **L'effet clinique bénéfique de plasmaphérèse est habituellement vu en quelques jours, mais l'avantage ne dure généralement que trois à six semaines. En outre, les taux d'anticorps-RAch rebondissent en quelques semaines en l'absence d'une immunothérapie simultanée (par exemple glucocorticoïdes).**

La plasmaphérèse n'est pas un traitement utile à long terme, étant donné que la nécessité d'échanges répétés conduit souvent à des problèmes d'accès veineux (voir Complications ci-dessous).

Schéma du traitement : un schéma plan typique de traitement consiste en cinq échanges (3 à 5 L de plasma chacun) pendant 7 à 14 jours. Le liquide de remplacement est l'albumine dans le traitement de MG. Les échanges effectués tous les jours sont probablement plus efficaces pour réduire les taux d'anticorps, en raison du temps qu'il faut pour l'immunoglobuline extravasculaire de retrouver son équilibre après chaque échange de plasma.

Complications : une plasmaphérèse répétée conduit à des **problèmes d'accès veineux périphérique** et nécessite le placement d'un grand orifice, à type de cathéter central de double lumen (sous-clavière ou jugulaire interne). Des complications importantes de cathéters chroniques peuvent provoquer la survenue **des infections et de la thrombose**. En plus des complications de cathéter, la plasmaphérèse peut également produire d'autres effets indésirables, y compris les saignements, hypotension, troubles du rythme cardiaque, des crampes musculaires, et une réaction toxique au citrate utilisé dans la procédure [232].

En dépit de ces préoccupations, la plasmaphérèse peut être utilisée en toute sécurité pour les patients atteints de MG. Dans une analyse de 42 patients avec

MG modérée à sévère qui ont été traités par la plasmaphérèse dans un essai prospectif, il n'y avait pas de complications dans 55 pour cent, sauf des complications d'intensité légère à modérée qui ne nécessitent pas l'arrêt du traitement chez 45 pour cent [233]. Les effets indésirables dans cette étude étaient principalement des réactions au citrate et des problèmes d'accès vasculaire périphérique qui ont été faciles à gérer.

Notre patient a reçu deux cures d'échanges plasmatiques à raison de 3 séances par cure devant la persistance de la crise myasthénique, de la difficulté du sevrage et après la stérilisation du parenchyme pulmonaire.

4. Immunoglobulines intraveineuses :

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont utilisées dans le même contexte que les échanges plasmatiques pour traiter rapidement une exacerbation de la myasthénie. Les IgIV sont des immunoglobulines communes de milliers de donneurs et agissent dans la myasthénie via des mécanismes inconnus.

Un essai clinique portant sur 173 patients avec une exacerbation aiguë de la myasthénie grave, n'a trouvé aucune différence significative dans l'évaluation du résultat primaire (le score musculaire myasthénique) après 2 g / kg d'IgIV (donnés comme 1 g / kg sur deux jours consécutifs) par rapport à 1 g / kg d'IgIV (donné en 1 g / kg le premier jour et le placebo le deuxième jour) [234]. Les chercheurs ont conclu que 1 g d'IgIV / kg administré en une seule dose peut être la dose optimale d'IgIV, **étant donné le coût élevé des IgIV**.

Répartir la dose d'IgIV sur plusieurs jours peut être souhaitable chez ceux qui ont une maladie rénale ou une insuffisance cardiaque et chez les sujets âgés.

Comme l'échange plasmatique, IgIV n'a jamais été comparée directement contre le placebo dans un essai contrôlé randomisé pour le traitement de la crise myasthénique.

Posologie : La dose totale des IgIV est de **2 g / kg**, généralement sur deux à cinq jours (par exemple**, 400 mg / kg par jour pendant cinq jours**). Cependant, il existe des données limitées comparant directement les différentes doses d'IgIV pour le traitement de la crise myasthéniques.

Les effets secondaires des IgIV [235,236] sont le plus souvent bénins et sont liés à la vitesse de perfusion. Ceux-ci comprennent des céphalées, des frissons, des étourdissements et de la rétention d'eau. D'autres complications rares comprennent la méningite aseptique, une insuffisance rénale aiguë, les événements thrombotiques, et l'anaphylaxie.

La néphrotoxicité aiguë, qui se produit chez certains patients, semble être liée à la teneur en saccharose élevée dans certaines préparations des IgIV, le risque augmente avec l'insuffisance rénale sous-jacente.

L'anaphylaxie a été associée à une déficience en IgA, cependant elle est rarement observée chez les patients traités pour des maladies neuromusculaires auto-immunes [236]. Les événements thrombotiques associés à l'utilisation des IgIV comprennent l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et l'embolie pulmonaire.

<u>Choix de l'immunothérapie à court terme</u> :

Il existe peu de données comparant les deux traitements rapides pour le traitement de la crise myasthénique, et les données disponibles n'ont pas montré un avantage significatif pour les deux (EP et IgIV).

Une étude clinique de la myasthénie au traitement par IgIV ou échange plasmatique chez 87 patients désignés au hasard, présentant une exacerbation clinique sévère de myasthénie [230]. Environ 50 pour cent des patients ont atteint le score de 20 points d'amélioration musculaire au jour 9 dans le groupe d'échange plasmatique versus le jour 12 dans le groupe d'IgIV. Cependant, il n'y avait pas de différences de la force dans les deux groupes de traitement au jour 15, et le taux d'effets indésirables était plus faible dans le groupe IgIV.

De même, un examen systématique comparant les essais des échanges plasmatiques par rapport aux IgIV n'a trouvé aucune différence convaincante des effets bénéfiques de ces thérapies pour le traitement de l'exacerbation ou de l'aggravation de la myasthénie [236].

- Une série rétrospective de 54 patients en crise myasthénique a avéré une supériorité des échanges plasmatiques aux immunoglobulines intraveineuses [231]. L'étude a rapporté une amélioration clinique plus importante (marquée par un régime uniforme) une semaine après le début du traitement par EP qu'avec IgIV, même si les patients du groupe d'échange plasmatique avaient seulement reçu trois ou quatre cures, tandis que le groupe IgIV avait reçu les cinq cures.

- Un rapport d'observation a identifié 1606 patients admis pour le traitement de la myasthénie grave selon une base de données administrative [237]. Parmi les 698 patients avec crise myasthénique, ceux traités par l'échange plasmatique (N = 529) avaient des taux de mortalité et de complications significativement plus élevés que ceux traités avec IgIV (n = 169). Cependant, la force de cette constatation est limitée par la nature d'observation de cette étude, qui n'exclut

pas certains critères de sélection (par exemple, les patients les plus malades étaient plus susceptibles d'être traités par l'échange de plasma).

Parmi l'ensemble du groupe des myasthéniques, les taux de mortalité et des complications ne sont pas significativement différente entre les deux les groupes de traitement.

Bien que les essais ne montrent pas une nette différence entre IgIV et EP dans le traitement de l'exacerbation ou de crise myasthénique, il existe des preuves et l'expérience clinique suggèrent que l'échange plasmatique fonctionne plus rapidement que les IgIV chez les patients gravement malades atteints de myasthénie grave.

La plupart des experts neuromusculaires préfèrent encore l'échange plasmatique en tant que thérapie de première intention pour la crise myasthénique, en partie parce que le début d'action semble être plus rapide [236, 238,239]. Cependant, d'autres préfèrent les IgIV car elles sont plus facile à administrer et ont une incidence plus faible du côté des effets secondaires, mais une efficacité similaire par rapport aux échanges plasmatiques [240,241].

Tableau VII : L'immunothérapie à court terme dans la myasthénie grave

	Plasmaphérèse	**Immunoglobuline IV**
Dose usuelle de l'adulte	5 échanges de 3 à 5 litres pendant 10 à 14 jours	400mg/kg/ jour pendant 5 jours
Début d'action	1 à 7 jours	1 à 2 semaines
Effet maximal	1 à 3 semaines	1 à 3 semaines
Effets indésirables	Infection, thrombo-embolie	Céphalées, surcharge liquidienne, insuffisance rénale (rare)

Source: Myasthenic Crisis, Graphic 68178 Version 1.0,

www.uptodate.com ©2016 UpToDate ®

5. Corticothérapie et immunosuppresseurs :

Les glucocorticoïdes sont instaurés à forte dose (par exemple, prédnisone 60 à 80 mg par jour) pour la plupart des patients avec crise myasthénique afin de fournir une période de bénéfice plus longue dépassant quelques semaines le bénéfice fournie par l'immunothérapie rapide de courte durée (EP et IgIV). L'effet bénéfique des glucocorticoïdes pour la myasthénie grave commence généralement dans les deux à trois semaines et les pics après une moyenne de 5 mois et demi.

L'initiation des glucocorticoïdes à dose élevée est associée à une aggravation transitoire de la faiblesse et des symptômes myasthéniques qui deviennent graves jusqu'à 50 pour cent des cas, et en plus avec une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique jusqu'à 10 pour cent. L'aggravation transitoire survient habituellement au bout de 5 à 10 jours après le début des glucocorticoïdes et dure environ 5 ou 6 jours. Cependant, l'aggravation initiale de la myasthénie avec des glucocorticoïdes à haute dose est améliorée lorsque le patient reçoit un traitement concomitant par échange plasmatique ou IgIV. Le début d'action rapide de ces thérapies contribue à prévenir l'aggravation transitoire qui peut se produire autrement en raison des glucocorticoïdes.

Le moment de l'initiation est controversé, mais il est généralement indiqué quand les patients ne peuvent pas être extubés 2 semaines après l'immunothérapie spécifique [242, 244, 245, 246,248]. Elle peut être initiée en même temps que les IgIV ou EP, étant donné que la prédnisone commence à fonctionner après 2 semaines. L'administration par voie entérale est préférable,

et l'initiation de la prédnisone peut être faite jusqu'à l'extubation si le patient s'améliore avec IgIV ou EP [242, 244, 245, 246,248].

Le délai moyen d'amélioration avec de la prédnisone est d'environ 13 jours (tableau X). L'aggravation des symptômes avec l'initiation de corticostéroïdes n'est pas prédictive d'une forte réponse aux corticostéroïdes [249]. Une fois que le patient commence à s'améliorer, la dose peut être diminuée progressivement et convertie en prise d'un jour sur deux.

Il est important de garder à l'esprit que les stéroïdes peuvent exacerber une faiblesse musculaire ou peut augmenter le risque de crise des maladies myopathiques [242, 744, 245, 247,249].

Chez les patients ayant un sepsis, il est préférable de retarder les stéroïdes jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. Les contre-indications relatives sont le diabète avec un mauvais contrôle métabolique ou l'ostéoporose sévère.

D'autres traitements immunomodulateurs pour myasthénie grave, tels que l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, et cyclosporine, peuvent être envisagés que si les glucocorticoïdes sont contre-indiqués ou si une réponse thérapeutique inadéquate a été observée avec les glucocorticoïdes. Cependant, ces agents ont un délai d'action retardé par rapport aux glucocorticoïdes (tableau X).

Tableau VIII : Traitement de la crise myasthénique

Admission à l'unité des soins intensifs
Mesurer CV fréquemment, toutes les deux heures quand l'état respiratoire s'aggrave
Prendre en considération une intubation en se basant sur de l'état clinique global, en particulier en présence d'une des conditions suivantes :
La baisse des mesures de CV au-dessous de 15 à 20 ml / kg de poids corporel idéal
La baisse des mesures de PIM inférieures à -25 à -30 cmH2O (0 à -30 cmH2O)
Signes cliniques de détresse respiratoire
Acidose respiratoire progressive évidente
Difficulté d'extérioriser les secrétions orales
Arrêter les médicaments anticholinestérasiques pour éviter les sécrétions des voies respiratoires en excès quand les patients sont intubés
Rechercher et traiter tous les facteurs déclencheurs, en particulier les infections
Commencer l'immunothérapie rapide par échange plasmatique ou l'IgIV
Commencer l'immunothérapie par les glucocorticoïdes à dose élevée (par exemple, prédnisone 60 à 80 mg par jour) ; considérer azathioprine, mycophénolate mofétil et cyclosporine si glucocorticoïdes sont contre-indiqués ou inefficaces précédemment
Après le démarrage de l'échange plasmatique ou des IgIV, envisager le sevrage de la ventilation mécanique lorsque la force des muscles respiratoires est améliorée (CV> 15 à 20 ml / kg et PIM plus inférieure à-25 à -30 cmH2O) chez les patients avec une toux normale et des sécrétions respiratoires manipulables.

IgIV : Immunoglobuline intraveineuse ; PIM : Pression inspiratoire maximale ; CV : capacité vitale

Référence : Myasthenic Crisis, Graphic 82137 Version 5.0, www.uptodate.com ©2016 UpToDate ®

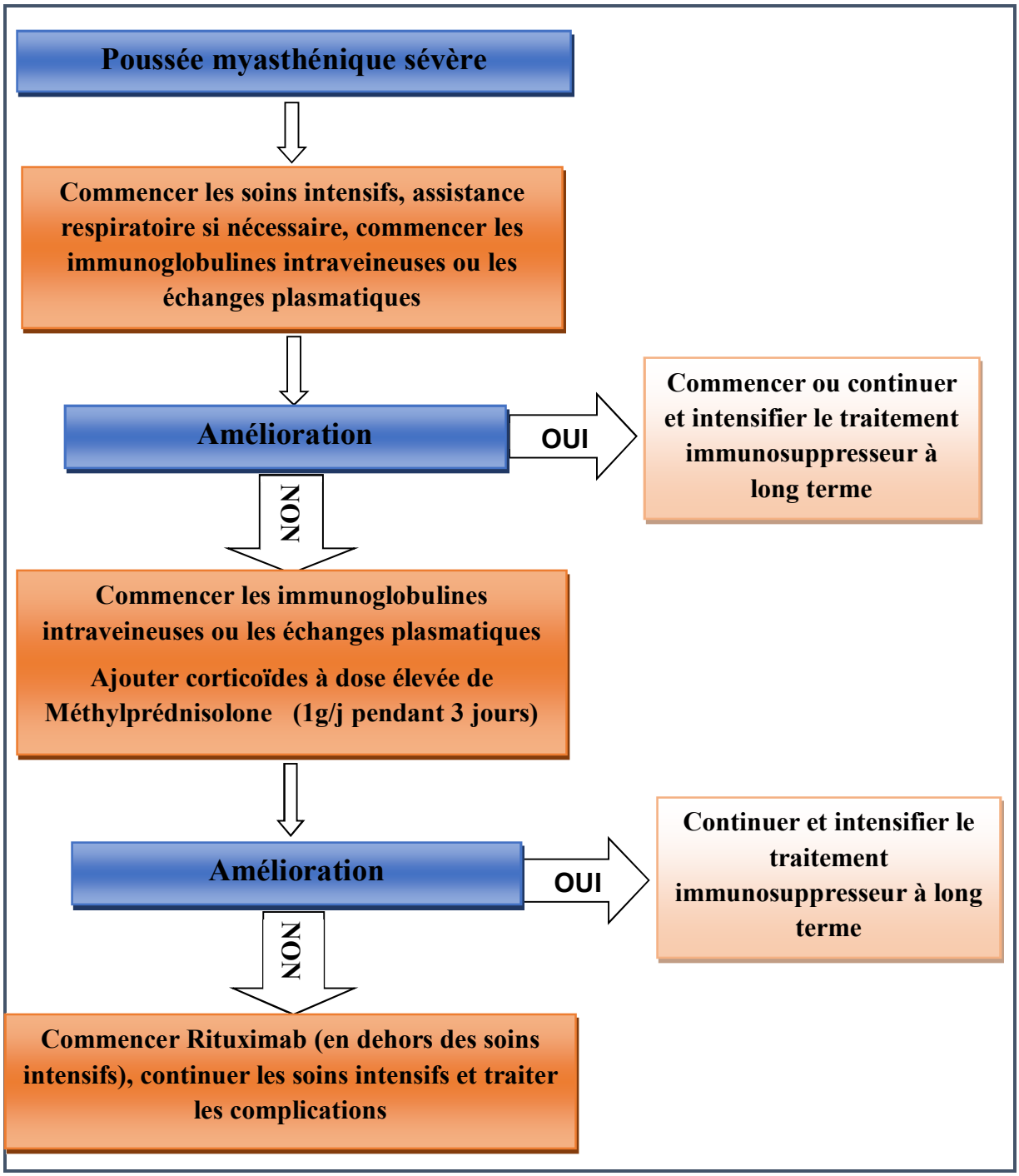


Figure VII : Traitement d'exacerbation myasthénique grave sévère

Source : Nils Erik Gilhus, Jan J Verschuuren, Myasthenia gravis : subgroup classification and therapeutic Strategies, Lancet Neurol 2015 ; 14: 1023–36, 1030

6. Problèmes et contraintes thérapeutiques chez les malades myasthéniques

Problèmes en réanimation

- **Difficulté du sevrage ventilatoire**

La décision du sevrage de la ventilation mécanique doit être individualisée pour chaque patient (voir supra). Cependant, une attention particulière devrait être accordée à la mesure des indices de la force des muscles respiratoires et de la clairance des sécrétions. Il n'y a pas d'approche meilleure pour le sevrage. Cependant, la performance des épreuves quotidiennes de respiration spontanée (SBT = *spontaneous breathing trials*) est la méthode préférée de sevrage. Un SBT est destiné à un patient respirant spontanément à travers le tube endotrachéal (TET) pour une période de temps (habituellement 30 minutes à deux heures), avec ou sans une petite quantité de support de ventilatoire.

En général, pour les patients atteints d'une crise myasthénique, l'épreuve de respiration spontanée ne doit commencer qu'après avoir commencé un traitement par échange plasmatique ou IgIV et que le patient présente des signes d'amélioration de la force des muscles respiratoires, à savoir une CV> 15 à 20 ml / kg et une PIM plus négative (par exemple, -30 à -60 cmH20).

Lorsqu'un patient arrive à garder une respiration spontanée et aucune contre-indication à l'extubation n'est présente (par exemple, le patient a une toux normale et les sécrétions excessives nécessitant de fréquentes aspirations sont absentes), le tube endotrachéal est généralement enlevé. Si un patient échoue ou une contre-indication est présente, le patient ne doit pas être libéré de la ventilation mécanique.

Tous les patients doivent être étroitement surveillés après l'extubation pour échec précoce, en utilisant des mesures de CV et de PIM pour détecter ceux qui nécessitent une réintubation. Chez de nombreux patients, la gestion rigoureuse précoce avec l'oxygénation et la clairance des voies respiratoires peut empêcher la réintubation.

Quelle que soit l'approche utilisée, le sevrage doit procéder d'une manière qui empêche la fatigue des muscles respiratoires et permet un repos suffisant entre les essais de sevrage. Dans une série de patients avec crise myasthénique, les deux situations (échec de l'extubation chez 44 pour cent et réintubation chez 26 pour cent) ne sont pas rares [28].

Si la CV est diminuée au moment de l'extubation avec une atélectasie, une ventilation à double pression positive des voies respiratoires (BIPAP) après l'extubation prédit la nécessité à la réintubation. Certains patients peuvent nécessiter une trachéotomie pour un sevrage prolongé.

- **Complications :**

Les complications les plus courantes associées à la crise myasthénique sont diverses telles que la fièvre et l'infection, y compris la pneumonie, la bronchite, l'infection des voies urinaires, la colite causée par Clostridium difficile, la bactériémie, et la septicémie [250,252]. Les patients atteints de crise myasthénique courent un risque accru de complications vasculaires, y compris la thrombose veineuse profonde, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus aigu du myocarde, les arythmies cardiaques, et un arrêt cardiaque [250]. Il y a aussi plusieurs rapports de cardiomyopathie induite par le stress associée à la crise myasthénique [253].

Chez notre patient, on était obligé selon l'évolution qui entrave la difficulté de sevrage de faire appel à tous les moyens thérapeutiques utilisés (Corticoïdes, immunosuppresseurs, Immunoglobulines intraveineuses, échanges plasmatiques...). Toutefois, on était même obligé d'utiliser en parallèle une antibiothérapie qui est à éviter chez ce malade (Colimycine) suite à un choc septique à Acinobacter pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Problèmes de la disponibilité des traitements au Maroc :

Une maladie neuromusculaire telle que la myasthénie grave est lourde et sombre dans son évolution. La myasthénie grave est toujours fortement handicapante. Cette affection acquise réduit l'espérance de vie et nécessite pour sa relative ***prise en charge, des soins réguliers et coûteux****. Si le patient est bien encadré et s'il a les moyens de subvenir aux frais et dépenses des soins.*

Actuellement, notre pays réserve peu de moyens et de rares techniques à ces malades. Une chirurgie lourde consiste à faire l'ablation du thymus, ce dernier est alors extirpé par thoracotomie large, s'il n'y a pas de contre-indications chirurgicales. Il reste ***les corticoïdes qui sont prescrits, avec leurs risques à vie****. Associés le plus souvent aux immunosuppresseurs, avec les risques patents que ceux-ci ont de l'usage de ces antimitotiques.*

Dans tous les cas, le patient prendra, à vie, des comprimés dont paradoxalement, une forme seule était introduite au Maroc avant que l'AAMM (l'Association des Amis myasthéniques Marocains) ne fasse introduire au Maroc le MYTELASE®. Le MESTINON fait souvent défaut dans les étalages

des pharmaciens. En effet, ces ruptures poussent certains malades (qui ont les moyens) à s'approvisionner à l'étranger, mais pour tous ceux qui ne peuvent pas, ils vivent ces ruptures de MESTINON comme une détresse physique, mais aussi une fragilité morale, car ils y voient surtout un manque de considération.

Ces ruptures sporadiques depuis des années, sont une grande contrainte, puisque cette spécialité est le seul anticholinestérasique, classique du Marché. Mais, force est de constater que ce médicament est souvent en rupture de stock. Ces ruptures peuvent engendrer selon les spécialistes de ***graves complications****. Insuffisances respiratoires brutales, dysphagies sévères avec troubles de la déglutition… Résultat, « les malades ne peuvent ni avaler ni respirer. En termes clairs, c'est la suffocation et l'asphyxie mortelle »,*

Aujourd'hui, les ***gammaglobulines, la TEGELINE*** *en l'occurrence, rare et onéreuse, restent soumises aux taxes malfaisantes de Douane et de TVA (24%). Le* ***CELLCEPT, mycophénolate mofette****, un immunosuppresseur, n'est ni introduit au Maroc, ni reconnu par les Caisses mutuelles pour son remboursement !*

Référence : 3000 Marocains sont atteints de myasthénie

Journal de Libération, 17 février 2016, page 21

7. Pronostic

Avec les progrès de la thérapie et de la gestion des soins intensifs, le pronostic de la crise myasthénique est considérablement amélioré d'un taux d'environ 75 pour cent dans les années 1950 et 1960 à un taux de mortalité d'environ 5 pour cent dans les années 1990 [237, 254,255]. Cependant, la crise myasthénique est toujours associée à une morbidité importante. A titre

d'exemple, une étude de 1997 patients a révélé que les patients avec crise myasthénique nécessitent la ventilation mécanique pour une durée moyenne de deux semaines, similaire à la durée de la ventilation mécanique rapportée dans une étude préalable de la crise myasthénique de la même institution dans les années 1960 [252].

L'âge avancé et l'insuffisance respiratoire étaient les facteurs prédictifs de la mortalité. La survenue significativement élevée de complications cardiaques, de la septicémie et de la thrombose veineuse profonde a été observée chez les patients atteints de la crise. Cependant, aucune de ces complications étaient des facteurs prédictifs indépendants de la mortalité (*Alshekhlee et al.* 2009).

L'âge moyen de mortalité a également augmenté. Le taux de mortalité a continué à diminuer après 1990, Sur la base des données aux États-Unis de 2000 à 2005, le taux global de mortalité à l'hôpital chez les patients atteints de MG a été de 2,2%, étant plus élevée chez les patients avec crise myasthénique (4,47%).

Il est certain que l'avènement de la réanimation a radicalement changé le pronostic de la myasthénie mais le développement concomitant des autres thérapeutiques a pu jouer également un rôle essentiel. Probablement en raison de l'amélioration des soins respiratoires et la disponibilité des options de traitement, y compris les immunoglobulines intraveineuses et les échanges plasmatiques. **Il y a aussi une tendance pour ceux atteints de myasthénie grave généralisée séronégative d'avoir un meilleur résultat après traitement bien conduit.**

Durée de la ventilation mécanique et le pronostic

Les rapports antérieurs indiquent une durée moyenne d'intubation de 13 jours ou séjour aux unités de soins intensifs de 14 jours. Une étude récente a noté une durée moyenne de séjour plus courte de 6 jours à l'hôpital. Toutefois, cette durée était de 17 jours pour les patients myasthéniques qui ont subi une intubation endotrachéale (*Alshekhlee et al.* 2009).

La durée de l'intubation est un facteur prédictif important de résultat fonctionnel après la crise. Environ 25% des patients sont extubés le jour 7 à l'hôpital, 50% le jour 13 à et 75% le jour 31 d'hospitalisation. Dix-huit pour cent des patients nécessite la prise en charge dans un centre de réadaptation (*Alshekhlee et al.* 2009).

Dans une étude rétrospective de 73 épisodes de crise, les facteurs de risque pour l'intubation prolongée comprennent l'âge du patient de plus de 50 ans, les taux de bicarbonate sérique en pré intubation sont de moins de 30 mg / dl, et la CV la plus élevée est inférieure à 25 ml / kg au cours de la première semaine de l'intubation (*Thomas et al*. 1997).

Le risque de l'intubation prolongée (> 2 semaines) était de 0% chez les patients avec aucun de ces facteurs de risque, 20% chez ceux ayant un facteur de risque, 50% chez ceux avec deux facteurs de risque, et 90% chez ceux ayant trois facteurs de risque (*Thomas et al*. 1997).

Dans une autre étude, 77% des patients intubés pendant plus de 2 semaines avait une dépendance fonctionnelle à la sortie, comparativement à 36% des patients intubés depuis moins de 2 semaines.

C. Traitement au long cours de la myasthénie

1. Ajustement des traitements à l'évolution de la maladie :

La nécessité d'un traitement anticholinestérasique peut varier d'une période à l'autre. La posologie peut être diminuée spontanément ou après mise en route d'un traitement immunomodulateur ou au contraire, augmentée en cas de poussée de myasthénie. Les posologies doivent être adaptées pour prévenir les sous et les surdosages, parfois les facteurs de pannes motrices.

En principe, la corticothérapie ne doit être diminuée qu'après obtention d'une amélioration significative (manifestations minimales de type MGFA classe II).

De la même façon, il est recommandé de n'arrêter le traitement par azathioprine ou mycophénolate mofétil qu'après plusieurs années de contrôle satisfaisant pour limiter les risques de rechute.

En fait, de nombreux patients nécessitent un traitement prolongé par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs (pendant 5 à 10 ans et chez certains de manière permanente).

Les myasthénies réfractaires aux traitements immunomodulateurs de première ligne doivent être adressées à un Centre de Référence. Il faudra vérifier qu'il s'agit bien d'une myasthénie, que la gravité est avérée, que les modalités de prise du traitement antérieur étaient correctes tant pour les molécules utilisées que pour la durée d'administration, les horaires de prise et la discipline / compliance du patient par rapport au suivi du traitement. Un facteur aggravant doit être recherché : prise de médicament contre-indiqué, maladie auto-immune associée. Une immunothérapie de seconde ligne sera discutée (voir supra).

Chez certains patients, des EP ou des IgIV régulières (mensuelles) peuvent être nécessaires en traitement de fond (en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements).

2. Le traitement de soutien :

L'activité physique est très souhaitable, luttant contre la sédentarité et les effets d'une corticothérapie au long cours, d'autant que la myasthénie est stabilisée.

Les séances de kinésithérapie et de physiothérapie (massages, relaxation, exercices doux, piscine) sont souvent bénéfiques en cas de douleurs rachidiennes favorisées par la faiblesse axiale et pour amorcer le réentraînement progressif à l'effort.

Les antalgiques de première ligne (paracétamol) et les massages sont utiles en cas de douleurs secondaires à la faiblesse des muscles rachidiens, en particulier cervicalgies induites par la faiblesse des extenseurs de nuque.

En cas de difficultés respiratoires, des séances de kinésithérapie respiratoire, peuvent également être mises en place.

Lorsque les muscles de la déglutition et de la phonation sont atteints, des séances d'orthophonie peuvent aider les malades à maintenir au mieux ces fonctions et à gérer l'angoisse liée aux difficultés pour s'alimenter ou s'exprimer.

Si l'alimentation est problématique, des aliments mixés et des liquides épaissis (eau avec gélatine) peuvent éviter les fausses routes. Quant à la vision double, elle persiste souvent malgré le traitement. Des lunettes avec un verre opacifié ou un prisme permettent parfois de rendre la vision plus confortable.

Le contrôle du poids du corps est important, comme pour d'autres maladies avec faiblesse musculaire. Un tel contrôle est particulièrement pertinent chez les patients présentant une atteinte des muscles respiratoires.

Les infections chez les patients atteints de myasthénie grave doivent être traitées tôt et vigoureusement, car elles peuvent conduire à une exacerbation de myasthénie et s'ajouter à la détérioration des voies respiratoires [256-258].

Les médicaments qui interfèrent négativement avec la transmission neuromusculaire doivent être évités. D-pénicillamine et télithromycine ne doivent pas être administrés aux patients myasthéniques. Les fluoroquinolones, aminoglycosides, macrolides et curares entraînent souvent une aggravation de la maladie. Le blocage neuromusculaire doit être utilisé avec précaution pendant l'anesthésie.

Les sédatifs qui pourraient inhiber la respiration doivent être évités dans le traitement des patients atteints de myasthénie grave sévère. Si le patient se détériore quand on lui administre un nouveau médicament, ce dernier doit être retiré. Cependant, la plupart des patients avec une myasthénie légère à modérée, ou en rémission stable, tolèrent les médicaments ayant des contre-indications absolues et la plupart des médicaments peuvent être utilisés avec prudence.

La myasthénie est donc à l'origine d'anxiété et de difficultés psychiques et relationnelles, et il peut être important, pour y faire face, de faire appel au soutien d'un psychologue. Cette aide est d'autant plus nécessaire que le stress risque d'accentuer considérablement les symptômes.

Tableau X : Traitements utilisés en myasthénie grave

	Délai d'apparition de l'effet*	Temps pour un effet maximal*
Traitement symptomatique		
Pyridostigmine	10 à 15 minutes	2 heures
Immunothérapie chronique		
Prédnisone	2 à 3 semaines	5 à 6 mois
Azathioprine	~12 months	1 à 2 ans
Mycophénolate mofétil	6 à 12 mois	1 à 2 ans
Cyclosporine and Tacrolimus	~6 mois	~12 mois
Immunothérapie rapide		
Plasmaphérèse	1 à 7 jours	1 à 3 semaines
Immunoglobuline Intraveineuse	1 à 2 semaines	1 à 3 semaines
Chirurgie		
Thymectomie	1 à 10 ans	1 à 10 ans

* Les délais estimés sont des indications approximatives basées sur l'expérience clinique dans la myasthénie

Référence : Myasthenic Crisis, Graphic 70721 Version 4.0, www.uptodate.com ©2016 UpToDate ®

XI. Surveillance

Chaque patient myasthénique doit être suivi par un spécialiste sauf s'il est en rémission complète sans traitement.

Un patient dont les symptômes ne sont pas stabilisés ou pas contrôlés avec le traitement doit être suivi au moins deux fois/an. Un patient asymptomatique ou avec des symptômes faibles, s'il est stabilisé sous traitement, doit être suivi de manière annuelle.

Il est essentiel d'évaluer avec précision, à chaque visite ou hospitalisation, l'étendue du déficit moteur et son retentissement fonctionnel afin d'adapter au mieux le traitement. Cependant, le caractère fluctuant du déficit et de sa sévérité rend cette évaluation difficile, les paramètres qui sont les plus adaptés sont : le score de Garches basé sur la force et la fatigabilité dans les muscles les plus pertinents (tableau XIII), un score d'activités quotidiennes qui permet d'apprécier les symptômes myasthéniques sur les huit derniers jours (tableau XIV), le score MGFA et MGFA statut post interventionnel (tableaux XI et XII).

En addition à ces scores, une mesure de la capacité vitale doit être réalisée en cas de troubles respiratoires ou de myasthénie généralisée sévère, si les résultats sont ambigus et/ou qu'il existe un retentissement sur le saturométrie nocturne voire polysomnographie.

Il est important de refaire un scanner thoracique aux patients séropositifs pour les anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine, qui n'ont pas eu de thymectomie et dont l'état n'est pas stabilisé, car un thymome peut se développer secondairement.

Des antécédents de thymome nécessitent une surveillance régulière du scanner thoracique à la recherche d'une éventuelle récidive. En cas de thymome macro-invasif, l'imagerie doit être répétée tous les six mois pendant deux ans, puis tous les ans.

La possibilité d'une autre maladie auto-immune associée doit être prise en considération.

La répétition du dosage des anticorps et des examens électrophysiologiques n'est pas indiquée lorsque le diagnostic a été établi avec certitude. Un contrôle du taux d'anticorps est légitime dans deux cas : dans une forme initialement séronégative et en cas de doute sur une aggravation.

Tableau XI : MGFA sévérité de la Myasthénie

La classification clinique de **Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)** est destinée à identifier des sous-groupes de MG avec des signes cliniques ou de gravité différents :

- **classe I** : déficit des muscles oculaires. Peut avoir une faiblesse de l'occlusion des yeux. La force de tous les autres muscles est normale ;
- **classe II** : déficit discret des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité :
- **IIa** : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux;
- **IIb** : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires ;
- **classe III** : déficit modéré des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité :
- **IIIa** : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux ;
- **IIIb** : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires ;
- **classe IV** : déficit sévère des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité :
- **IVa** : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux ;
- **IVb** : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires ;
- **classe V** : nécessité d'une intubation.

La nécessité d'une sonde gastrique seule place le malade en **classe VI**.

Le score analytique quantitatif permet de mesurer le déficit moteur à un moment donné.

Source : Protocole nationale et Diagnostic des soins, Centre de références de pathologie neuromusculaires Paris Est / Juillet 2015/51

Tableau XII : MGFA statut post interventionnel

1. **Rémission complète stable :** pas de signes ou de symptômes de myasthénie depuis au moins un an, aucun traitement. Examen : aucune faiblesse, faiblesse isolée paupières acceptée.
2. **Rémission pharmacologique :** idem 1 sauf poursuite de traitement.
3. **Manifestation minimale :** Le patient n'a pas de symptôme d'une limitation fonctionnelle due à la myasthénie, mais il a quelques faiblesses à l'examen de quelques muscles.
4. **Amélioré** : Une diminution substantielle des manifestations notées avant traitement, ou une réduction substantielle et durable dans les traitements de la myasthénie.
5. **Inchangé :** Pas de changement substantiel dans les manifestations cliniques présentes avant le traitement ou de réduction dans les traitements de la myasthénie.
6. **Aggravation :** Augmentation substantielle des manifestations cliniques notées avant traitement ou augmentation des traitements de la myasthénie.
7. **Poussée :** Le patient a rempli les critères pour une rémission complète stable, une rémission pharmacologique ou des manifestations minimales, mais il développe secondairement des signes cliniques plus importants que ceux permis par ces critères.

Source : Protocole nationale et Diagnostic des soins, Centre de références de pathologie neuromusculaires Paris Est / Juillet 2015/53

Tableau XIII : Score de Garches

Barré : max 2.30 min : 15
Mingazzini : max 75 s : 15
Flexion de la tête : sans appui 5 / contre appui 10
Relever de la position couchée sans appui : 10 / avec aide 5 / impossible 0
Oculomotricité normale 10 / ptosis isolé / diplopie : 0
Occlusion palpébrale : complète : 10 / incomplète : 5 / nulle : 0
Mastication : normale 10 / faible : 5 / nulle : 0
Déglutition : normale 10 / dysphagie 5/ fausses routes 0
Phonation : voix normale 10 / voix nasonnée 5 / Aphonie 0
Max 100

Source : Protocole nationale et Diagnostic des soins, Centre de références de pathologie neuromusculaires Paris Est / Juillet 2015/54

Tableau XIV : Score d'activité quotidienne

(Sur les 8 derniers jours)

Elocution : normale 0 / nasonnée intermittente 1 / permanente 2dysarthrie majeure empêchant d'être compris 3

Mastication : normale 0 / fatigue avec aliments solides 1/

Fatigue avec aliments semi-liquides 2 / sonde nasogastrique 3

Déglutition : normale 0 / troubles épisodiques 1 /

Troubles fréquents imposant de changer de régime 2 / sonde nasogastrique 3

Respiration : normale 0 / dyspnée d'effort 1/ dyspnée de repos 2ventilation 3

Difficultés à se brosser les dents ou à se peigner : aucune 0 / effort mais sans requérir de repos 1 / repos nécessaire 2 / ne peut accomplir aucun de ces gestes 3

Difficultés à se lever d'une chaise : aucune 0 / nécessite parfois l'aide des bras 1 /

Nécessite toujours l'aide des bras 2 / nécessite assistance 3

Diplopie : aucune 0 / épisodique mais pas quotidienne 1 / épisodique mais quotidienne 2 / permanent 3

Ptosis : aucun 0 / épisodique mais pas quotidienne 1 / épisodique mais quotidienne 2 / permanent 3

Max 24

Source : Protocole nationale et Diagnostic des soins, Centre de références de pathologie neuromusculaires Paris Est / Juillet 2015/55

MGQOL-15-F

Pour chacun des items suivants, cochez la case décrivant le mieux votre situation (au cours des dernières semaines)	pas du tout	un peu	moyennement	beaucoup	énormément
	0	1	2	3	4
1. Ma myasthénie est un poids pour moi					
2. J'ai des difficultés à voir à cause de ma myasthénie					
3. J'ai des difficultés à manger à cause de ma myasthénie					
4. J'ai limité ma vie sociale à cause de ma myasthénie					
5. Ma myasthénie m'empêche de profiter pleinement de mes loisirs					
6. J'ai des difficultés à remplir mes obligations familiales à cause de ma myasthénie					
7. Ma myasthénie m'oblige à planifier mes activités					
8. Ma myasthénie a affecté ma situation et mes aptitudes professionnelles					
9. J'ai des difficultés à parler à cause de ma myasthénie					
10. J'ai des difficultés à conduire à cause de ma myasthénie					
11. Je suis déprimé(e) à cause de ma myasthénie					
12. J'ai des difficultés à marcher à cause de ma myasthénie					
13. J'ai des difficultés à me déplacer dans les lieux publics à cause de ma myasthénie					
14. Je me sens dépassé(e) par ma myasthénie					
15. J'ai des difficultés à effectuer certaines activités quotidiennes (me laver, m'habiller, me coiffer..etc)					

Nom :

Date :

Score total : /60

Source : Protocole nationale et Diagnostic des soins, Centre de références de pathologie neuromusculaires Paris Est / Juillet 2015/57

Conclusion

La myasthénie est une problématique à la fois de diagnostic, étiopathogénique et thérapeutique, dont l'acharnement est hautement individualisé et dépend de l'âge du patient, le degré de gravité et le rythme de la progression.

Les traitements cardinaux de base comprennent les traitements symptomatiques (anticholinestérasique est recommandé comme un traitement de première ligne), l'immunothérapie au long cours (glucocorticoïdes et d'autres médicaments immunosuppresseurs pour les patients qui restent significativement symptomatiques sous pyridostigmine), L'immunothérapie rapide (échanges plasmatiques et les immunoglobulines intraveineuses ont une courte durée d'action) et la thymectomie (suggérée pour les patients sans thymome avant l'âge de 60 ou MG généralisée avec Ac-RAch positif).

La crise myasthénique peut être inaugurale ou faisant suite à l'évolution de la myasthénie déjà connu. Il s'agit d'une affection neurologique grave et potentiellement mortelle, caractérisée par une faiblesse musculaire généralisée avec une insuffisance respiratoire ou bulbaire, qui nécessite une assistance ventilatoire. Elle peut être la forme de début de myasthénie, de sorte que le diagnostic doit être confirmé à la suite d'un protocole standardisé. L'évaluation des fonctions bulbaires et respiratoires est impérative.

Les pierres angulaires du traitement sont la gestion correcte ventilatoire, la recherche et la correction des facteurs déclencheurs, l'immunothérapie spécifique (échanges plasmatiques et immunoglobulines intraveineuses), éviter les complications systémiques et planification du traitement à long terme (immunosuppresseurs). La majorité des patients atteints de crise myasthénique

nécessite une intubation trachéale et la ventilation mécanique. La Thymectomie devrait être évaluée.

Avec des soins intensifs modernes, les résultats sont excellents avec une mortalité proche de 5% attribuée principalement aux comorbidités, les complications cardiaques, ou une embolie pulmonaire.

Le suivi à long terme du patient régulièrement en évaluant les paramètres de la force musculaire, l'efficacité du traitement et le retentissement fonctionnel sur la vie quotidienne est indispensable pour assurer une vie équilibrée au myasthénique.

Toutefois, l'acharnement thérapeutique de la myasthénie grave reste une problématique majeure vis-à-vis des contraintes thérapeutiques, à savoir les contre-indications des traitements utilisés et leurs effets secondaires, aussi le coût très élevé des traitements notamment ceux utilisés en immunothérapie de courte durée d'action en cas de poussée myasthénique sévère. En outre, les complications liées au séjour en réanimation sont marquées par les infections nosocomiales et la neuromyopathie de réanimation, ceux-ci retardent le sevrage et prolongent la durée d'hospitalisation du patient myasthénique.

Des agents biologiques nouveaux sous la forme d'anticorps, des protéines de fusion monoclonales qui modifient les anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine pathogènes, offrent de nouveaux espoirs pour les thérapies spécifiques à la cible chez les patients avec myasthénie grave, qui sont difficiles à traiter. Les thérapies ciblées les plus prometteuses sont celles qui sont dirigées contre les anticorps fixant le complément, les cellules B et les facteurs de croissance des cellules B qui participent à la production d'anticorps, et cytokines affectant l'activation des lymphocytes T et des cellules T régulatrices.

Bien que le coût excessif, les problèmes de sécurité des traitements utilisés et la disponibilité semblent être les principaux obstacles, il est prévu que les progrès de la biotechnologie permettra de surmonter ces difficultés dans les années à venir.

Résumés

Résumé

Titre : Myasthénie grave, quel acharnement thérapeutique ?

Mots clés : Myasthénie grave - Crise myasthénique –Acharnement thérapeutique - Ventilation mécanique

Auteur : BENHADDA Hicham

Directeur de thèse : Pr BAITE Abdelouahed

La myasthénie grave est une maladie auto-immune acquise (40-180/ million de population dans le monde), due à la présence d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (80% des cas) ou anti-kinase spécifique du muscle ou anti-LRP4 ou autres composants de la plaque motrice des muscles squelettiques, ces anticorps sont produits par thymome ou hyperplasie thymique, ainsi présence de facteurs environnementaux, génétiques et immunitaires dans la pathogénicité.

Le diagnostic est évoqué devant une faiblesse musculaire fluctuante, généralisée ou localisée, touchant des groupes musculaires de l'œil, de la face, du cou, des membres et des muscles respiratoires. Le diagnostic est confirmé par le test de la glace, le test d'épreuve à l'anticholinestérasique, la sérologie recherchant les anticorps, les études électromyographiques et l'imagerie thoracique pour révéler un thymome.

Le Traitement est chronique à base d'anticholinestérasiques notamment la pyridostigmine, associés ou non aux corticoïdes et/ou immunosuppresseurs selon la réponse et les contre-indications des traitements. La thymectomie est réalisée en cas de myasthénie généralisée à début précoce avec sérologie anti-récepteur de l'acétylcholine positive et/ou présence de thymome.

L'évolution est capricieuse, marquée chez 20% des patients d'une crise myasthénique par défaillance respiratoire à la suite d'une infection, chirurgie, ou prise médicamenteuse aggravant la myasthénie, nécessitant une intubation en milieu de réanimation, le recours aux Immunoglobulines intraveineuses et/ou échanges plasmatiques a montré son efficacité et aussi l'administration des corticoïdes à dose élevée et/ou immunosuppresseurs, avec une surveillance rigoureuse.

La myasthénie grave est une problématique de diagnostic, de pronostic et de sevrage en cas d'exacerbation, de complications, de choix du coût et d'efficacité thérapeutiques.

Abstract

Title: Myasthenia gravis, which aggressive treatment?

Keywords : Myasthenia gravis - Myasthenic crisis – Aggressive treatment.

Mechanical ventilation.

Author: BENHADDA Hicham

Supervisor: Pr. BAITE Abdelouahed

Myasthenia gravis is an acquired autoimmune disease (worldwide prevalence of 40–180 per million people), due to the presence of anti-acetylcholine receptor antibody (80% of cases) or anti-muscle specific kinase or anti-LRP4 or other components of the skeletal muscle motor end plate, these antibodies are produced by thymic hyperplasia or Thymoma. In addition, the pathogenicity includes environmental, genetic and immunological factors.

The diagnosis is suggested by generalized or localized fluctuating muscle weakness, affecting muscle groups of the eye, face, neck, limbs and respiratory muscles. The diagnosis is confirmed by ice test, anticholinesterase test, and serology tests seeking antibodies, then electromyographic studies, and chest radiology studies to detect a thymoma.

Treatment is chronic and requires cholinesterase inhibitors such as pyridostigmine with or without corticosteroids and / or immunosuppressive drugs according to the response and contraindications of drugs. Thymectomy is performed when early onset generalized myasthenia gravis with positive anti-acetylcholine receptor serology with/ or thymoma are present.

Evolution is capricious, providing in 20% of patients a myasthenic crisis due to respiratory failure because of an infection, surgery, or medication worsening myasthenia gravis. This case requires intubation in intensive care unit, the use of intravenous immunoglobulins and / or plasma exchange has shown its effectiveness and the administration of high-dose corticosteroids and / or immunosuppressive, with careful monitoring.

Myasthenia gravis is a problematic of diagnostic, weaning and prognosis in exacerbations, complications, choice and cost and effectiveness of treatments.

الملخص

العنوان: الوهن العضلي الوبيل، أي علاج فعال؟

الكلمات الرئيسية: الوهن العضلي الوبيل- - أزمة الوهن العضلي - التنفس الصناعي -

الكاتب: بنحادة هشام

المشرف: ذ. بيت عبد الواحد

الوهن العضلي الوبيل مرض ممنع للذات مكتسب (يصيب40 - 180/مليون نسمة في العالم)، يتميز بوجود مضادات أجسام ضد مستقبلات الأستيلكولين (80٪ من الحالات) أو كيناز نوعية للعضلة، أوLRP4، أو مركبات أخرى للصفيحة المحركة للعضلات الهيكلية، تنتج مضادات الأجسام هاته بسبب إصابة الغدة الصعترية بورم أو تضخم، كذلك تضاف عوامل وراثية، و مناعاتية، وبيئية في الإمراضية.

تطرح إمكانية المرض أمام ضعف عضلي متقلب زمنيا، معمم أو متموضع ، يصيب عضلات العين، و الوجه، والعنق، و الأطراف، و العضلات التنفسية، يعزز التشخيص باختبار الجليد و اختبار بمضاد الكولينيستراز، و يؤكد بتحليل المصل للكشف عن مضادات الأجسام، و دراسة التخطيطات العضلية، ثم التصوير الإشعاعي للصدر للكشف عن ورم صعتري.

يقام العلاج على المدى الطويل، يعتمد أساسا على مضادات الكولينيستراز مع/أو المعدلات المناعاتية حسب فعالية وموانع استعمال الأدوية، يجب استئصال الغدة الصعترية في حالة وجود ورم صعتري مع/أو ظهور مبكر للوهن العضلي المعمم إيجابي المصل لمضاد مستقبل الأستيلكولين.

تطور المرض ذو طابع مزاجي، حيث يصاب 20٪ من الحالات بأزمة الوهن العضلي الناتجة عن ضيق التنفس، بسبب مرض تعفني، جراحة، أو أخذ أدوية تفاقم الوهن العضلي. تتطلب هذه الحالة تنبيب استعجالي تحت العناية المركزة، وأظهر اللجوء إلى الكويروينات المناعاتية عبر الوريدية مع/أو التبادلات البلازمية فعاليته، مع تحقين جرعة عالية من الكورتيكويدات مع/أو المعدلات المناعاتية، وذلك تحت مراقبة صارمة.

الوهن العضلي الوبيل يمثل إشكاليات التشخيص، والتكهن والفطام في حالة التفاقم، والمضاعفات، واختيار وتكلفة وفعالية العلاج .

Bibliographie

[1]. Bedlack RS, Sanders DB. On the concept of myasthenic crisis. J Clin Neuromuscul Dis 2002; 4:40.

[2]. Jolly F. Ueber myasthenia gravis pseudoparalytica. Berl Klin Wochenschr 1895; 32:1-7.

[3]. Dale H. Pharmacology and nerve-endings (Walter Ernest Dixon Memorial Lecture): (Section of Therapeutics and Pharmacology). Proc R Soc Med 1935; 28:319-32.

[4]. Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. Lancet 1934; 1:1200-one.

[5]. Norris EH. The thymoma and thymic hyperplasia in myasthenia gravis with observations on the general pathology. Am J Cancer 1936; 27:421-33?

[6]. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which the tumor was removed. Ann Surg 1939; 110:544-61.

[7]. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis, report of 20 cases. J Thorac Surg 1944;13:316-39.

[8]. Simpson JA. Myasthenia gravis: a new hypothesis. Scott Med J 1960;5:419-36.

[9]. Nastuk WL, Strauss AJ, Osserman KE. Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. Am J Med 1959;26: 394-409.

[10]. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. Science 1973;180:871-2.

[11]. Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. Science 1973;182: 293-5.

[12]. Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. Science 1975;190:397-9.

[13]. Aharonov A, Abramsky O, Tarrab-Hazdai R, Fuchs S. Humoral antibodies to acetylcholine receptor in patients with myasthenia gravis. Lancet 1975;2: 340-2.

[14]. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. Neurology 1976;26:1054-9.

[15]. Guyon T, Levasseur P, Truffault F, Cottin C, Gaud C, Berrih-Aknin S. Regulation of acetylcholine receptor alpha subunit variants in human myasthenia gravis.Quantification of steady-state levels of messenger RNA in muscle biopsy using the polymerase chain reaction. J Clin Invest 1994;94:16-24.

[16]. Guyon T, Wakkach A, Poea S, Mouly V, Klingel-Schmitt I, Levasseur P, et al. Regulation of acetylcholine receptor gene expression in human myasthenia gravis muscles. Evidences for a compensatory mechanism triggered by receptor loss. J Clin Invest 1998;102:249-63.

[17]. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med 2001;7:365-8.

[18]. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to lowdensity lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. Ann Neurol 2011;69:418-22.

[19]. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. J Neurol 2012;259:427-35.

[20]. Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, et al. Seropositive myasthenia gravis; a nationwide epidemiologic study. *Neurology* 2009; 73: 150–51.

[21]. Andersen JB, Engeland A, Owe JF, et al. Myasthenia gravis requiring pyridostigmine treatment in a national population cohort. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1445–50.

[22]. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2010; 10: 46

[23]. Pakzad Z, Aziz T, Oger J. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. *Neurology* 2011; 76: 1526–28.

[24]. Somnier FE. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. Neurology 2005;65:928–30.

[25]. Pedersen EG, Hallas J, Hansen K, et al. Late-onset myasthenia not on the increase: a nationwide register study in Denmark, 1996–2009. *Eur J Neurol* 2012; 20: 942–48.

[26]. VanderPluym, J, Vajsar J, Jacob FD, et al. Clinical characteristics of pediatric myasthenia: a surveillance study. *Pediatrics* 2013; 132: e939–44.

[27]. Zisimopoulou P, Brenner T, Trakas N, Tzartos SJ. Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 924–30.

[28]. [28]Querol L, Illa I. Myasthenia and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol* 2013: 26: 459–65.

[29]. Verschuuren JJ, Huijbers MG, Plomp JJ, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 918–23.

[30]. Niks EH, Kuks JBM, Verschuuren JJGM. Epidemiology of myasthenia gravis witht anti-muscle specific kinaase antibodies in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 417–18.

[31]. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis; clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011; 44: 36–40.

[32]. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. Neurohospitalist 2011; 1:16.

[33]. Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P, et al. Therapy of myasthenic crisis. Crit Care Med 1997; 25:1228.

[34]. Rabinstein AA, Mueller-Kronast N. Risk of extubation failure in patients with myasthenic crisis. Neurocrit Care 2005; 3:213.

[35]. O'Riordan JI, Miller DH, Mottershead JP, et al. The management and outcome of patients with myasthenia gravis treated acutely in a neurological intensive care unit. Eur J Neurol 1998; 5:137.

[36]. Grob D, Brunner NG, Namba T. The natural course of myasthenia gravis andeffect of therapeutic measures. Ann N Y Acad Sci 1981;377:652–8.

[37]. P. GUIHENEUC. Neuromuscular synapse: molecular mechanisms of acetylcholine vesicular exocytosis. Ann Read. Med. Phys. 2003; 46: 276-280.

[38]. J.P. CHANGEUX, A.DEVILLERS-THIERY, P. CHEMOUILLI. Acetylcholine receptor: an allosteric protein. Science. 1984; 225: 1335-45.

[39]. D.P. RICHMAN, M.A. AGIUS. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. Neurology. 2003; 61: 1652-1661.

[40]. [40] S.J TZASTOS, J.M. LINDSTROM. Monoclonal antibodies used to probe acetylcholine receptor structure: localization of the main immunogenic region and detection of similarities between subunits.Proc.Natl.Acad.Sci.Usa. 1980; 77: 755-759.

[41]. Pestronk A, Drachman DB, Self SG. Measurement of junctional acetyl-choline receptors in myasthenia gravis: clinical correlates. Muscle Nerve1985; 8:245–51.

[42]. Pestronk A, Drachman DB, Self SG. Measurement of junctional acetyl-choline receptors in myasthenia gravis: clinical correlates. Muscle Nerve1985;8:245–51.

[43]. Limburg PC, The TH, Hummel-Tappel E, Oosterhuis HJ. Anti-acetylcholinereceptor antibodies in myasthenia gravis. Part 1. Relation to clinical parametersin 250 patients. J Neurol Sci 1983;58:357–70.

[44]. Nakano S, Engel AG. Myasthenia gravis: quantitative immunocytochemicalanalysis of inflammatory cells and detection of complement membrane attackcomplex at the end-plate in 30 patients. Neurology 1993;43:1167–72.

[45]. [45] Almon RR, Andrew CG, Appel SH. Serum globulin in myasthenia gravis:inhibition of alpha-bungarotoxin binding to acetylcholine receptors. Science1974;186:55–7.

[46]. Kao I, Drachman DB. Myasthenic immunoglobulin accelerates acetylcholinereceptor degradation. Science 1977;196:527–9.

[47]. Guyon T, Levasseur P, Truffault F, Cottin C, Gaud C, Berrih-Aknin S. Regulationof acetylcholine receptor alpha subunit variants in human myasthenia gravis.Quantification of steady-state levels of messenger RNA in muscle biopsy usingthe polymerase chain reaction. J Clin Invest 1994;94:16–24.

[48]. Guyon T, Wakkach A, Poea S, Mouly V, Klingel-Schmitt I, Levasseur P, et al.Regulation of acetylcholine receptor gene expression in human myastheniagravis muscles. Evidences for a compensatory mechanism triggered by receptorloss. J Clin Invest 1998;102:249–63.

[49]. Romi F, Kristoffersen EK, Aarli JA, Gilhus NE. The role of complement in myas-thenia gravis: serological evidence of complement consumption in vivo. JNeuroimmunol 2005;158:191–4.

[50]. Tuzun E, Christadoss P. Complement associated pathogenic mechanisms inmyasthenia gravis. Autoimmun Rev 2013;12:904–11.

[51]. Soltys J, Halperin JA, Xuebin Q. DAF/CD55 and Protectin/CD59 modulate adap-tive immunity and disease outcome in experimental autoimmune myastheniagravis. J Neuroimmunol 2012;244:63–9.

[52]. Soltys J, Kusner LL, Young A, Richmonds C, Hatala D, Gong B, et al. Novel comple-ment inhibitor limits severity of experimentally myasthenia gravis. Ann Neurol2009;65:67–75.

[53]. Niks EH, van Leeuwen Y, Leite MI, Dekker FW, Wintzen AR, Wirtz PW, et al.Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specificIgG4 instead of IgG1. J Neuroimmunol 2008;195:151–6.

[54]. Cole RN, Reddel SW, Gervasio OL, Phillips WD. Anti-MuSK patient anti-bodies disrupt the mouse neuromuscular junction. Ann Neurol 2008;63:782–9.

[55]. Klooster R, Plomp JJ, Huijbers MG, Niks EH, Straasheijm KR, Detmers FJ, et al.Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severeneuromuscular junction dysfunction in mice. Brain 2012;135:1081–101.

[56]. Kawakami Y, Ito M, Hirayama M, Sahashi K, Ohkawara B, Masuda A, et al.Anti-MuSK autoantibodies block binding of collagen Q to MuSK. Neurology2011;77:1819–26.

[57]. Boneva N, Frenkian-Cuvelier M, Bidault J, Brenner T, Berrih-Aknin S. Majorpathogenic effects of anti-MuSK antibodies in myasthenia gravis. J Neuroim-munol 2006;177:119–31.

[58]. ter Beek WP, Martinez-Martinez P, Losen M, de Baets MH, Wintzen AR,Verschuuren JJ, et al. The effect of plasma from muscle-specific tyro-sine kinase myasthenia patients on regenerating endplates. Am J Pathol2009;175:1536–44.

[59]. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. Ann Neurol2011;69:418–22.

[60]. Derbinski J, Schulte A, Kyewski B, Klein L. Promiscuous gene expression inmedullary thymic epithelial cells mirrors the peripheral self. Nat Immunol2001;2:1032–9.

[61]. Le Panse R, Berrih-Aknin S. Thymic myoid cells protect thymocytes fromapoptosis and modulate their differentiation: implication of the ERK and Aktsignaling pathways. Cell Death Differ 2005;12:463–72.

[62]. Suniara RK, Jenkinson EJ, Owen JJ. An essential role for thymic mesenchyme inearly T cell development. J Exp Med 2000;191:1051–6.

[63]. Berrih-Aknin S, Morel E, Raimond F, Safar D, Gaud C, Binet JP, et al. The roleof the thymus in myasthenia gravis: immunohistological and immunologicalstudies in 115 cases. Ann N Y Acad Sci 1987;505:50–70.

[64]. Berrih-Aknin S, Ruhlmann N, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, Zelman E, Shachar I,et al. CCL21 overexpressed on lymphatic vessels drives thymic hyperplasia inmyasthenia. Ann Neurol 2009;66:521–31.

[65]. Meraouna A, Cizeron-Clairac G, Panse RL, Bismuth J, Truffault F, Tallaksen C,et al. The chemokine CXCL13 is a key molecule in autoimmune myastheniagravis. Blood 2006;108:432–40.

[66]. Weiss JM, Cufi P, Bismuth J, Eymard B, Fadel E, Berrih-Aknin S, et al.SDF-1/CXCL12 recruits B cells and antigen-presenting cells to the thy-mus of autoimmune myasthenia gravis patients. Immunobiology 2013;218:373–81.

[67]. Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Strobel P. Thedifferent roles of the thymus in the pathogenesis of the various myastheniagravis subtypes. Autoimmun Rev 2013.

[68]. Berrih-Aknin S, Ragheb S, Panse RL, Lisak RP. Ectopic germinal centers, BAFF andanti-B cell therapy in myasthenia gravis. Autoimmun Rev 2013;12:885–93.

[69]. Schonbeck S, Padberg F, Hohlfeld R, Wekerle H. Transplantation ofthymic autoimmune microenvironment to severe combined immunodefi-ciency mice. A new model of myasthenia gravis. J Clin Invest 1992;90:245–50.

[70]. Aissaoui A, Klingel-Schmitt I, Couderc J, Chateau D, Romagne F, Jambou F, et al.Prevention of autoimmune attack by targeting specific T-cell receptors in asevere combined immunodeficiency mouse model of myasthenia gravis. AnnNeurol 1999;46:559–67.

[71]. Spillane J, Hayward M, Hirsch NP, Taylor C, Kullmann DM, Howard RS. Thymec-tomy: role in the treatment of myasthenia gravis. J Neurol 2013;260:1798–801.

[72]. Budde JM, Morris CD, Gal AA, Mansour KA, Miller Jr JI. Predictors of outcome inthymectomy for myasthenia gravis. Ann Thorac Surg 2001;72:197–202.

[73]. Nieto IP, Robledo JP, Pajuelo MC, Montes JA, Giron JG, Alonso JG, et al. Prognosticfactors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases. AnnThorac Surg 1999;67:1568–71.

[74]. Okumura M, Ohta M, Takeuchi Y, Shiono H, Inoue M, Fukuhara K, et al.The immunologic role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: implication of thymus-associated B-lymphocyte subset in reduction of the anti-acetylcholine receptor antibody titer. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126 :1922–8.

[75]. Newsom-Davis J, Cutter G, Wolfe GI, Kaminski HJ, Jaretzki 3rd A, Minisman G,et al. Status of the thymectomy trial for nonthymomatous myasthenia gravispatients receiving prednisone. Ann N Y Acad Sci 2008; 1132:344–7.

[76]. Suster S, Moran CA. Thymoma classification: current status and future trends.Am J Clin Pathol 2006;125:542–54.

Filosso PL, Galassi C, Ruffini E, Margaritora S, Bertolaccini L, Casadio C, et al.Thymoma and the increased risk of developing extrathymic malignancies: amulticentre study. Eur J Cardiothorac Surg 2013;44:219–24.

[77]. Poea-Guyon S, Christadoss P, Le Panse R, Guyon T, De Baets M, Wakkach A,et al. Effects of cytokines on acetylcholine receptor expression: implicationsfor myasthenia gravis. J Immunol 2005;174:5941–9.

[78]. Le Panse R, Cizeron-Clairac G, Bismuth J, Berrih-Aknin S. Microarrays revealdistinct gene signatures in the thymus of seropositive and seronegative myas-thenia gravis patients and the role of CC chemokine ligand 21 in thymichyperplasia. J Immunol 2006; 177:7868–79.

[79]. Le Panse R, Cizeron-Clairac G, Bismuth J, Berrih-Aknin S. Microarrays revealdistinct gene signatures in the thymus of seropositive and seronegative myas-thenia gravis patients and the role of CC chemokine ligand 21 in thymichyperplasia. J Immunol 2006;177:7868–79.

[80]. Moulian N, Berrih-Aknin S. Fas/APO-1/CD95 in health and autoim-mune disease: thymic and peripheral aspects. Semin Immunol 1998;10:449–56.

[81]. Moulian N, Bidault J, Truffault F, Yamamoto AM, Levasseur P, Berrih-Aknin S.Thymocyte Fas expression is dysregulated in myasthenia gravis patients withanti-acetylcholine receptor antibody. Blood 1997;89:3287–95.

[82]. Cohen-Kaminsky S, Gaud C, Morel E, Berrih-Aknin S. High recombinantinterleukin-2 sensitivity of peripheral blood lymphocytes from patients withmyasthenia gravis: correlations with clinical parameters. J Autoimmun1989;2:241–58.

[83]. Link J, Navikas V, Yu M, Fredrikson S, Osterman PO, Link H. Augmentedinterferon-gamma, interleukin-4 and transforming growth factor-beta mRNAexpression in blood mononuclear cells in myasthenia gravis. J Neuroimmunol1994;51:185–92.

[84]. Feferman T, Maiti PK, Berrih-Aknin S, Bismuth J, Bidault J, Fuchs S, et al. Ove-rexpression of IFN-induced protein 10 and its receptor CXCR3 in myastheniagravis. J Immunol 2005;174:5324–31.

[85]. Luo C, Li Y, Liu W, Feng H, Wang H, Huang X, et al. Expansion of circulatingcounterparts of follicular helper T cells in patients with myasthenia gravis. JNeuroimmunol 2013;256:55–61.

[86]. Balandina A, Lecart S, Dartevelle P, Saoudi A, Berrih-Aknin S. Functional defectof regulatory CD4(+)CD25+ T cells in the thymus of patients with autoimmunemyasthenia gravis. Blood 2005;105:735–41.

[87]. Gradolatto A, Nazzal D, Foti M, Bismuth J, Truffault F, Panse RL, et al. Defectsof immunoregulatory mechanisms in myasthenia gravis: role of IL-17. Ann NY Acad Sci 2012;1274:40–7.

[88]. Savino W. The thymus is a common target organ in infectious diseases. PLoSPathog 2006;2-62.

[89]. Cavalcante P, Serafini B, Rosicarelli B, Maggi L, Barberis M, Antozzi C, et al.Epstein-Barr virus persistence and reactivation in myasthenia gravis thymus.Ann Neurol 2010;67:726–38.

[90]. Cufi P, Dragin N, Weiss JM, Martinez-Martinez P, De Baets MH, Roussin R, et al.Implication of double-stranded RNA signaling in the etiology of autoimmunemyasthenia gravis. Ann Neurol 2013;73:281–93.

[91]. Ramanujam R, Pirskanen R, Ramanujam S, Hammarstrom L. Utilizing twinsconcordance rates to infer the predisposition to myasthenia gravis. Twin ResHum Genet 2011;14:129–36.

[92]. Giraud M, Vandiedonck C, Garchon HJ. Genetic factors in autoimmune myas-thenia gravis. Ann N Y Acad Sci 2008;1132:180–92.

[93]. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinicaland biological heterogeneity. Lancet Neurol 2009;8:475–90.

[94]. Huang DR, Pirskanen R, Matell G, Lefvert AK. Tumour necrosis factor-alpha polymorphism and secretion in myasthenia gravis. J Neuroimmunol1999;94:165–71.

[95]. Gregersen PK, Kosoy R, Lee AT, Lamb J, Sussman J, McKee D, et al. Risk formyasthenia gravis maps to a (151) Pro→Ala change in TNIP1 and to humanleukocyte antigen-B*08. Ann Neurol 2012; 72:927–35.

[96]. Landoure G, Knight MA, Stanescu H, Taye AA, Shi Y, Diallo O, et al. Acandidate gene for autoimmune myasthenia gravis. Neurology 2012;79:342–7.

[97]. Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2004; 29:484.

[98]. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 37:141.

[99]. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. Ann N Y Acad Sci 1987; 505:472.

[100]. Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52:1121.

[101]. Bever CT Jr, Aquino AV, Penn AS, et al. Prognosis of ocular myasthenia. Ann Neurol 1983; 14:516.

[102]. Sommer N, Melms A, Weller M, Dichgans J. Ocular myasthenia gravis. A critical review of clinical and pathophysiological aspects. Doc Ophthalmol 1993; 84:309.

[103]. Weinberg DH, Rizzo JF 3rd, Hayes MT, et al. Ocular myasthenia gravis: predictive value of single-fiber electromyography. Muscle Nerve 1999; 22:1222.

[104]. Pal S, Sanyal D. Jaw muscle weakness: a differential indicator of neuromuscular weakness--preliminary observations. Muscle Nerve 2011; 43:807.

[105]. Sethi KD, Rivner MH, Swift TR. Ice pack test for myasthenia gravis. Neurology 1987; 37:1383.

[106]. Golnik KC, Pena R, Lee AG, Eggenberger ER. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. Ophthalmology 1999; 106:1282.

[107]. Pascuzzi RM. The edrophonium test. Semin Neurol 2003; 23:83.5

[108]. Ing EB, Ing SY, Ing T, Ramocki JA. The complication rate of edrophonium testing for suspected myasthenia gravis. Can J Ophthalmol 2000; 35:141.

[109]. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol 2009; 8:475.

[110]. Mahadeva B, Phillips LH 2nd, Juel VC. Autoimmune disorders of neuromuscular transmission. Semin Neurol

[111]. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. Clin Cancer Res 2004; 10:7270.

[112]. Choi Decroos E, Hobson-Webb LD, Juel VC, et al. Do acetylcholine receptor and striated muscle antibodies predict the presence of thymoma in patients with myasthenia gravis? Muscle Nerve 2014; 49:30.

[113]. Lennon VA. Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 1997; 48:S23.

[114]. Vincent A, McConville J, Farrugia ME, et al. Antibodies in myasthenia gravis and related disorders. Ann N Y Acad Sci 2003; 998:324.

[115]. Chan KH, Lachance DH, Harper CM, Lennon VA. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. Muscle Nerve 2007; 36:651.

[116]. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. Neurology 1976; 26:1054.

[117]. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985; 48:1246.

[118]. Howard FM Jr, Lennon VA, Finley J, et al. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1987; 505:526.

[119]. Mittag TW, Caroscio J. False-positive immunoassay for acetylcholine-receptor antibody in amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med 1980; 302:868.

[120]. Sundewall AC, Lefvert AK, Olsson R. Anti-acetylcholine receptor antibodies in primary biliary cirrhosis. Acta Med Scand 1985; 217:519.

[121]. Pascuzzi RM, Phillips LH 2nd, Johns TR, Lennon VA. The prevalence of electrophysiological and immunological abnormalities in asymptomatic relatives of patients with myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1987; 505:407.

[122]. Sanders DB, Andrews PI, Howard Jr JF, Massey JM. Seronegative myasthenia gravis. Neurology 1997; 48:S40.

[123]. Mc Conville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. Ann Neurol 2004; 55:580.

[124]. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. Neurology 2003; 60:1978.

[125]. Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Newsom-Davis J. Seronegative myasthenia gravis. Semin Neurol 2004; 24:125.

[126]. Nemoto Y, Kuwabara S, Misawa S, et al. Patterns and severity of neuromuscular transmission failure in seronegative myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76:714.

[127]. Lavrnic D, Losen M, Vujic A, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76:1099.

[128]. Zhou L, McConville J, Chaudhry V, et al. Clinical comparison of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibodypositive and -negative myasthenic patients. Muscle Nerve 2004; 30:55.

[129]. Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. Neurology 2007; 68:609.

[130]. Lindstrom J. Is "seronegative" MG explained by autoantibodies to MuSK? Neurology 2004; 62:1920.

[131]. Caress JB, Hunt CH, Batish SD. Anti-MuSK myasthenia gravis presenting with purely ocular findings. Arch Neurol 2005; 62:1002.

[132]. Hanisch F, Eger K, Zierz S. MuSK-antibody positive pure ocular myasthenia gravis. J Neurol 2006; 253:659.

[133]. Ohta K, Shigemoto K, Kubo S, et al. MuSK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs AChR Ab-seronegative MG. Neurology 2004; 62:2132.

[134]. Yeh JH, Chen WH, Chiu HC, Vincent A. Low frequency of MuSK antibody in generalized seronegative myasthenia gravis among Chinese. Neurology 2004; 62:2131.

[135]. Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis. Eur J Neurol 2005; 12:413.

[136]. Willcox N, Schluep M, Ritter MA, Newsom-Davis J. The thymus in seronegative myasthenia gravis patients. J Neurol 1991; 238:256.

[137]. Verma PK, Oger JJ. Seronegative generalized myasthenia gravis: low frequency of thymic pathology. Neurology 1992; 42:586.

[138]. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. Neurology 2005; 64:536.

[139]. Leite MI, Ströbel P, Jones M, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibodynegative MG. Ann Neurol 2005; 57:444.

[140]. Scuderi F, Marino M, Colonna L, et al. Anti-p110 autoantibodies identify a subtype of "seronegative" myasthenia gravis with prominent oculobulbar involvement. Lab Invest 2002; 82:1139.

[141]. Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. Brain 2003; 126:2304.

[142]. Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J. Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. Lancet Neurol 2003; 2:99.

[143]. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. Muscle Nerve 2010; 41:370.

[144]. Sanders DB, Massey JM. The diagnostic utility of anti-striational antibodies in myasthenia gravis. Neurology 2002; 58:A229.

[145]. Voltz RD, Albrich WC, Nägele A, et al. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. Neurology 1997; 49:1454.

[146]. Gautel M, Lakey A, Barlow DP, et al. Titin antibodies in myasthenia gravis: identification of a major immunogenic region of titin. Neurology 1993; 43:1581.

[147]. Romi F, Skeie GO, Gilhus NE, Aarli JA. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance. Arch Neurol 2005; 62:442.

[148]. Chen XJ, Qiao J, Xiao BG, Lu CZ. The significance of titin antibodies in myasthenia gravis--correlation with thymoma and severity of myasthenia gravis. J Neurol 2004; 251:1006.

[149]. Skeie GO, Romi F. Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects. Eur J Neurol 2008; 15:1029.

[150]. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, et al. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. Muscle Nerve 1992; 15:720.

[151]. AAEM Quality Assurance Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve 2001; 24:1239.

[152]. Castleman B. The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1966; 135:496.

[153]. Fujita J, Yamadori I, Yamaji Y, et al. Myasthenia gravis associated with small-cell carcinoma of the lung. Chest 1994; 105:624.

[154]. Levin N, Abramsky O, Lossos A, et al. Extrathymic malignancies in patients with myasthenia gravis. J Neurol Sci 2005; 237:39.

[155]. Abrey LE. Association of myasthenia gravis with extrathymic Hodgkin's lymphoma: complete resolution of myasthenic symptoms following antineoplastic therapy. Neurology 1995; 45:1019.

[156]. Gilhus NE, Nacu A, Andersesn JB, Owe JF. Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *Eur J Neurol* 2015; 22: 17–23.

[157]. Liewluck T. Immune-mediated rippling muscle disease; another inflammatory myopathy in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2010; 67: 896–97.

[158]. Mehanna R, Patton EL, Phan CL, Harati Y. Amyotrophic lateral sclerosis with positive anti-acetylcholine receptor antibodies; case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis* 2012; 14: 82–85.

[159]. Filosso PL, Galassi C, Ruffi ni E, et al. Thymoma and the increased risk of developing extrathymic malignancies: a multicentre study. *Eur J Cardiothor Surg* 2013; 44: 219–24.

[160]. Pedersen EG, Pottegard A, Hallas J, et al. Use of azathioprine for non-thymoma myasthenia and risk of cancer: a nationwide casecontrol study in Denmark. *Eur J Neurol* 2013; 20: 942–48.

[161]. Pedersen EG, Pottegard A, Hallas J, et al. Risk of non-melanoma skin cancer in myasthenia patients treated with azathioprine. *Eur J Neurol* 2014; 20: 942–48.

[162]. Owe JF, Davidsen ES, Eide GE, et al. Left ventricular long-axis function in myasthenia gravis. *J Neurol* 2008; 255: 1777–84.

[163]. Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1334–38.

[164]. Kumagai S, Kato T, Ozaki A, et al. Serial measurements of cardiac troponin I in patients with myasthenia gravis-related cardiomyopathy. Int J Cardiol 2013; 168: e79–80.

[165]. Suzuki S, Utsugisawa K, Suzuki N. Overlooked non-motor symptoms in myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84: 989–94.

[166]. Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, et al. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. J Neurol 1990; 237:339.

[167]. Hansen JS, Danielsen DH, Somnier FE, et al. Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. Muscle Nerve 2016; 53:73.

[168]. Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. Semin Neurol 2004; 24:75.

[169]. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. QJM 2009; 102:97.

[170]. Rabinstein AA, Wijdicks EF. Warning signs of imminent respiratory failure in neurological patients. Semin Neurol2003; 23:97.

[171]. Bird SJ, Teener JW. Acute neuromuscular weakness. In: The Intensive Care Unit Manual, Lanken PN, Hanson CW, Manaker S (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2001. p.755.

[172]. Punga AR, Stålberg E. Acetylcholinesterase inhibitors in MG: to be or not to be? Muscle Nerve 2009; 39:724.

[173]. Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL. Eyelid and facial nerve disorders. In: Neuro-Ophthalmology, Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2001. p.496.

[174]. Ionita CM, Acsadi G. Management of juvenile myasthenia gravis. Pediatr Neurol 2013; 48:95.

[175]. Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. Muscle Nerve 2009; 39:423.

[176]. Traitement Immunosupresseur

Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD005224. Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. Autoimmunity. 2010; 43(5-6):428-35.

[177]. Azathioprine

Witte AS. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. Ann Neurol 1984; 15: 602–05 Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Neurology 1998; 50: 1778–83

[178]. Ciclosporine

Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1993; 681:539–551.

Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. Neurology 2000;55: 448–450.

[179]. Mycophenolate mofetil

Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phaseIII, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. Neurology 2008; 71:400–406.

Hehir MK, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB Mycophenolate mofetil in AChRantibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. Muscle Nerve. 2010; dans une série italienne récente de 192 patients 41: 593-8.

Cahoon WD Jr, Kockler DR. Mycophenolate mofetil treatment of myasthenia gravis. Ann Pharmacother. 2006; 40(2):295-8.

Schneider-Gold C, Hartung HP, Gold R.Mycophenolate mofetil andtacrolimus: new therapeutic options In neuroimmunological diseases. Muscle Nerve. 2006 ;34(3):284-91.

[180]. Rituximab

Benveniste O, Hilton-Jones D. The Role of Rituximab in the Treatment of Myasthenia Gravis. European Neurological Review 2010; 5 : 95–100

Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. Neurology. 2012 ; 78 :189-193.

Collongues N, Casez O, Lacour A, Tranchant C, Vermersch P, de Seze J, Lebrun C. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study.Muscle Nerve. 2012; 5 :687-9

Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and metaanalysis. J Neurol. 2014 Oct 12. [Epub ahead of print]

[181]. Tacrolimus

Ponseti JM, Gamez J, Lopez-Cano M, Vilalloga R, Armengol M. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. Ann N Y Acad Sci 2008; 1132 : 254–263.

[182]. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8: 475–99.

[183]. Gilhus NE. Myasthenia and neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 523–29.

[184]. Querol L, Illa I. Myasthenia and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol* 2013: 26: 459–65.

[185]. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; 17: 893–902.

[186]. Gronseth GH, Barohn RJ. Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000; 55: 7–15.

[187]. Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; cd008111.

[188]. Ye B, Tantal J-C, Li W, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus robotic-assisted thoracoscopic surgery in the surgical treatment of Masaoka stage I thymoma. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 157–62.

[189]. Liew WKM, Kang PB. Update on juvenile myasthenia gravis. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 694–700.

[190]. Jani-Acsadi A, Lisak RP: Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J of*

Neurol Sci 2007, 261: 127-33.

[191]. Smulowitz PB, Zeller J, Sanchez LD, Edlow J: Myasthenia gravis: lessons for emergency
physician. Eur *J Emerg Med* 2005, 12:324-6.

[192]. Tranchant C: Therapeutic strategy in myasthenia gravis. *Rev Neurol* 2009, 165:149-54.

[193]. Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P, et al. Therapy of myasthenic crisis. Crit Care Med 1997;25:1228-1235.

[194]. Lacomis D. Myasthenic crisis. Neurocrit Care 2005;03:189-194.

[195]. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology 1997;48:1253-1260.

[196]. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. QJM 2009;102:97-107.

[197]. Mayer SA. Intensive care of the myasthenic patient. Neurology 1997;48(Suppl):S70-S75

[198]. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for preventionand treatment. J Neurol Sci 2007; 261:127-133

[199]. Bershad EM, Feen ES, Suarez JI. Myasthenia gravis crisis. South Med J 2008;101:63-69.

[200]. Ahmed S, Kirmani JF, Janjua N, et al. An update on myasthenic crisis. Curr Treat Op Neurol 2005;7:129-141.

[201]. Kirmani JF, Yahia AM, Qureshi AI. Myasthenic crisis. Curr Treat Op Neurol 2004;6:3-15.

[202]. Mayer SA, Thomas CE. Therapy of myasthenics crisis. Crit Care Med 1998;26:1136-1137.

[203]. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. Neurohospit 2011;1:16-22.

[204]. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. Orphanet J Rare Dis 2007;2:44.

[205]. Bedlack RS, Sanders DB. How to handle myasthenic crisis: essencial steps in patient care. Postgrad Med 2000;107:211-222.

[206]. Pascuzzi RM. Medications and myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Foundation of America, Inc 2004. http://www.myasthenia.org/drugs.

[207]. EliashivS, Wirguin I, Brenner T, et al. Agravation of human and experimental myasthenia gravis by contrast media. Neurology 1990;40:1623-1625.

[208]. Marquardt J, Reuther P. [Myasthenia gravis. Information for the anesthetist and critical care physician]. Anaesthesist 1984;33: 207-211.

[209]. Bae JS, Go SM, Kim BJ. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. J Clin Neurosci 2006;13:1006-1010.

[210]. Putman MT, Wise RA. Myasthenia gravis and upper airway obstruction. Chest 1996;109:400-404.

[211]. Rabinstein AA, Wijdicks EF. Warning signs of imminent respiratory failure in neurologic patients. Semin Neurol 2003;23:97-104.

[212]. Ping-Hung K, Pi-Chuan F. Respiratory care for myasthenic crisis, a look into myasthenia gravis, Dr. Joseph A. Pruitt (Ed.), ISBN: 978-953-307-821-2, InTech, 2012. Available from: http://www.intechopen.com/books/a-look-into-myasthenia-gravis/respiratory-care-for-myasthenic-crisis.

[213]. Meriggioli MN, Sanders DB. Advances in the diagnosis of neuromuscular junction disorders. Am J Phys Med Rehabil 2005;84:627-638.

[214]. Szathmáry I, Magyar P, Szobor A. Myasthenia gravis: protective effect of ipratropium bromide (Atrovent) on airways obstruction caused by edrophonium chloride (Tensilon). Eur Neurol 1981;20:56-61.

[215]. Soliven B, Rezania K, Gundogdu B, Terbutaline in myasthenia gravis: a pilot study. J Neurol Sci 2009;277:150-154.

[216]. Varelas PN, Chua HC, Natterman J, et al. Ventilatory care in myasthenia gravis crisis: assessing the baseline adverse event rate. Crit Care Med 2002;30:2663-2668.

[217]. Chatwin M, Ross E, Hart N, et al. Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness. Eur Respir J 2003;21:502-508.

[218]. Wu JY, Kuo PH, Fan PC, et al. The role of non-invasive ventilation and factors predicting extubation outcome in myasthenic crisis. Neurocrit Care 2009;10:35-42.

[219]. Rabinstein AA, Mueller-Kronast N. Risk of extubation failure in patients with myasthenic crisis. Neurocrit Care 2005;3:213-215.

[220]. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EF, Predictors of extubation failure in myasthenic crisis. Arch Neurol 2008;65:929-933.

[221]. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol 2009;8:475-490.

[222]. Rabinstein A, Wijdicks EF. BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. Neurology 2002;10: 1647-1649.

[223]. Vianello A, Arcaro G, Braccioni F, et al. Prevention of extubation failure in high-risk patients with neuromuscular disease. J Crit Care 2011;26:517-524.

[224]. Saeed T, Patel S. Use of non invasive ventilation to avoid re-intubation in myasthenia gravis; a case report and review of literature. J Pakist Med Assoc 2011;61:293-295.

[225]. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized, double-blind clinical trial. Arch Neurol 2005;62:1689-1693.

[226]. Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, et al. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. N Engl J Med 1977; 297:1134.

[227]. Newsom-Davis J, Pinching AJ, Vincent A, Wilson SG. Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange. Neurology 1978; 28:266.

[228]. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2002; :CD002275.

[229]. Clark WF, Rock GA, Buskard N, et al. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. Ann Intern Med 1999; 131:453.

[230]. Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol 1997; 41:789.

[231]. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. Neurology 1999; 52:629.

[232]. Rodnitzky RL, Goeken JA. Complications of plasma exchange in neurological patients. Arch Neurol 1982; 39:350.

[233]. Ebadi H, Barth D, Bril V. Safety of plasma exchange therapy in patients with myasthenia gravis. Muscle Nerve 2013; 47:510.

[234]. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. Arch Neurol 2005; 62:1689.

[235]. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. J Neurol Sci 2007; 261:127.

[236]. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12:CD002277.

[237]. Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, et al. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. Ann Neurol 2010; 68:797.

[238]. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol 2010; 17:893.

[239]. Gilhus NE. Neuromuscular disease: acute treatment for myasthenia gravis. Nat Rev Neurol 2011; 7:132.

[240]. Sathasivam S. Current and emerging treatments for the management of myasthenia gravis. Ther Clin Risk Manag 2011; 7:313.

[241]. Sathasivam S. Evidence for use of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in generalised mysasthenia gravis. Adv Clin Neurosci Rehabil 2009; 9:8.

[242]. Lacomis D. Myasthenic crisis. Neurocrit Care 2005;03:189-194.

[243]. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology 1997;48:1253-1260.

[244]. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. QJM 2009;102:97-107.

[245]. Mayer SA, Thomas CE. Therapy of myasthenics crisis. Crit Care Med 1998;26:1136-1137.

[246]. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. Neurohospit 2011;1:16-22.

[247]. Bedlack RS, Sanders DB. How to handle myasthenic crisis: essencial steps in patient care. Postgrad Med 2000;107:211-222.

[248]. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol 2010;17:893-902

[249]. Bae JS, Go SM, Kim BJ. Clinical predictors of steroid-induced Exacerbation in myasthenia gravis. J Clin Neurosci 2006;13: 1006-1010.

[250]. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. Neurohospitalist 2011; 1:16.

[251]. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of extubation failure in myasthenic crisis. Arch Neurol 2008; 65:929.

[252]. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology 1997; 48:1253.

[253]. Thanaviratananich S, Katirji B, Alshekhlee A. Broken heart syndrome during myasthenic crisis. J Clin Neuromuscul Dis 2014; 15:90.

[254]. Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. Semin Neurol 2004; 24:75.

[255]. Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. Neurology 2009; 72:1548.

[256]. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8: 475–99.

[257]. Verschuuren JJ, Huijbers MG, Plomp JJ, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specifi c kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 918–23.

[258]. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; 17: 893–902.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dés la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضي هدفي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنـة : 2016 أطروحة رقم: 154

الوهن العضلي الوبـيل
أي علاج فعال؟

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :.....

من طرف

السيد : هشام بنحادة

المزداد في: 25 ابريل 1989 بالرباط

لنـيـل شـهـادة الـدكـتـوراه فـي الطب

الكلمات الأساسية : الوهن العضلي الوبيل – أزمة الوهن العضلي – العلاج الفعال – التنفس الصناعي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد: أحمد بورزة أستاذ في طب الأعصاب	رئيس
السيد: عبد الواحد بايت أستاذ في الإنعاش والتخدير	مشرف
السيد: سمير سياح أستاذ في الإنعاش والتخدير	أعضاء
السيد: خليل أبو العلاء أستاذ في الإنعاش والتخدير	
السيد: المهدي أواب أستاذ في الإنعاش والتخدير	