



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N° 035

# La chirurgie thymique dans la prise en charge de la myasthénie

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/03/2019

PAR

Mlle. **Yasmina ZAKARIA**

Née le 09 Septembre 1993 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

## MOTS-CLÉS

Myasthénie- Thymectomie-VATS

## JURY

M. **R. BOUCHENTOUF**

PRESIDENT

Professeur agrégé de Pneumo-phtisiologie

M. **Y. MSOUGAR**

RAPPORTEUR

Professeur agrégé de Chirurgie Thoracique

M. **M.A. ZIDANE**

Professeur agrégé de Chirurgie Thoracique

Mme. **S. AIT BATAHAR**

Professeur agrégée de Pneumo-phtisiologie

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ  
وأن أعمل صالحاً ترضاه  
وأصلح لي في ذريّتي  
إنّي تبنت إليك و إنّي من المسلمين"  
صدق الله العظيم





# *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.*

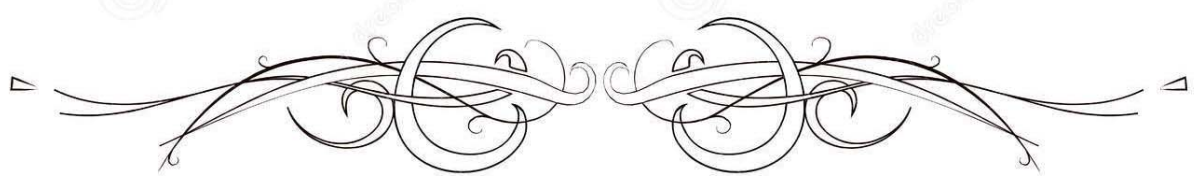
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

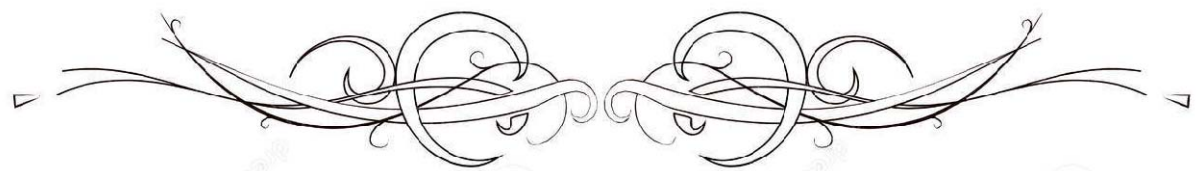
*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**



# ***LISTE DES PROFESSEURS***



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

| Nom et Prénom          | Spécialité                | Nom et Prénom          | Spécialité              |
|------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------|
| ABKARI Imad            | Traumato-orthopédie B     | FINECH Benasser        | Chirurgie – générale    |
| ABOU EL HASSAN Taoufik | Anesthésie-réanimation    | FOURAJI Karima         | Chirurgie pédiatrique B |
| ABOULFALAH Abderrahim  | Gynécologie-obstétrique   | GHANNANE Houssine      | Neurochirurgie          |
| ABOUSSAIR Nisrine      | Génétique                 | HAJJI Ibtissam         | Ophtalmologie           |
| ADERDOUR Lahcen        | Oto- rhino- laryngologie  | HOCAR Ouafa            | Dermatologie            |
| ADMOU Brahim           | Immunologie               | JALAL Hicham           | Radiologie              |
| AGHOUTANE El Mouhtadi  | Chirurgie pédiatrique A   | KHALLOUKI Mohammed     | Anesthésie-réanimation  |
| AIT BENALI Said        | Neurochirurgie            | KHATOURI Ali           | Cardiologie             |
| AIT BENKADDOUR Yassir  | Gynécologie-obstétrique A | KHOUCHANI Mouna        | Radiothérapie           |
| AIT-SAB Imane          | Pédiatrie                 | KISSANI Najib          | Neurologie              |
| AKHDARI Nadia          | Dermatologie              | KOULALI IDRISSI Khalid | Traumato-orthopédie     |
| AMAL Said              | Dermatologie              | KRATI Khadija          | Gastro- entérologie     |
| AMINE Mohamed          | Epidémiologie-clinique    | LAGHMARI Mehdi         | Neurochirurgie          |
| AMMAR Haddou           | Oto-rhino- laryngologie   | LAKMACHI Mohamed Amine | Urologie                |
| AMRO Lamyae            | Pneumo- phtisiologie      | LAOUAD Inass           | Néphrologie             |

|                                    |                                               |                                   |                                          |
|------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|
| ARSALANE Lamiae                    | Microbiologie –<br>Virologie                  | LOUZI Abdelouahed                 | Chirurgie – générale                     |
| ASMOUKI Hamid                      | Gynécologie–<br>obstétrique B                 | MADHAR Si<br>Mohamed              | Traumato–<br>orthopédie A                |
| ASRI Fatima                        | Psychiatrie                                   | MAHMAL Lahoucine                  | Hématologie –<br>clinique                |
| BENCHAMKHA Yassine                 | Chirurgie réparatrice<br>et plastique         | MANOUDI Fatiha                    | Psychiatrie                              |
| BENELKHAIAT BENOMAR<br>Ridouan     | Chirurgie – générale                          | MANSOURI Nadia                    | Stomatologie et chiru<br>maxillo faciale |
| BENJILALI Laila                    | Médecine interne                              | MOUDOUNI Said<br>Mohammed         | Urologie                                 |
| BOUAITY Brahim                     | Oto–rhino–<br>laryngologie                    | MOUTAJ Redouane                   | Parasitologie                            |
| BOUGHALEM Mohamed                  | Anesthésie –<br>réanimation                   | MOUTAOUAKIL<br>Abdeljalil         | Ophtalmologie                            |
| BOUKHIRA Abderrahman               | Biochimie – chimie                            | NAJEB Youssef                     | Traumato–<br>orthopédie                  |
| BOUMZEBRA Drissi                   | Chirurgie Cardio–<br>Vasculaire               | NARJISS Youssef                   | Anesthésie–<br>réanimation               |
| BOURROUS Monir                     | Pédiatrie A                                   | NEJMI Hicham                      | Rhumatologie                             |
| BOUSKRAOUI Mohammed                | Pédiatrie A                                   | NIAMANE Radouane                  | Oto rhino<br>laryngologie                |
| CHAFIK Rachid                      | Traumato–<br>orthopédie A                     | NOURI Hassan                      | Radiologie                               |
| CHAKOUR Mohamed                    | Hématologie                                   | OUALI IDRISSE<br>Mariem           | Chirurgie pédiatrique                    |
| CHELLAK Saliha                     | Biochimie– chimie                             | OULAD SAIAD<br>Mohamed            | Chirurgie générale                       |
| CHERIF IDRISSE EL<br>GANOUNI Najat | Radiologie                                    | RABBANI Khalid                    | Oto–rhino–<br>laryngologie               |
| CHOULLI Mohamed<br>Khaled          | Neuro pharmacologie                           | RAJI Abdelaziz                    | Traumato–<br>orthopédie                  |
| DAHAMI Zakaria                     | Urologie                                      | SAIDI Halim                       | Anesthésie–<br>réanimation               |
| EL ADIB Ahmed Rhassane             | Anesthésie–<br>réanimation                    | SAMKAOUI<br>Mohamed<br>Abdenasser | Gastro– entérologie                      |
| EL ANSARI Nawal                    | Endocrinologie et<br>maladies<br>métaboliques | SAMLANI Zouhour                   | Urologie                                 |
| EL BOUCHTI Imane                   | Rhumatologie                                  | SARF Ismail                       | Pédiatrie B                              |

|                      |                                      |                     |                             |
|----------------------|--------------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| EL BOUIHI Mohamed    | Stomatologie et chir maxillo faciale | SBIHI Mohamed       | Microbiologie – virologie   |
| EL FEZZAZI Redouane  | Chirurgie pédiatrique                | SORAA Nabila        | Gynécologie–obstétrique A/B |
| EL HAOURY Hanane     | Traumatologie–orthopédie A           | SOUMMANI Abderraouf | Maladies infectieuses       |
| EL HATTAOUI Mustapha | Cardiologie                          | TASSI Noura         | Anesthésie–réanimation      |
| EL HOUDZI Jamila     | Pédiatrie B                          | YOUNOUS Said        | Médecine interne            |
| EL KARIMI Saloua     | Cardiologie                          | ZAHLANE Mouna       | Microbiologie               |
| ELFIKRI Abdelghani   | Radiologie                           | ZOUHAIR Said        | Chirurgie générale          |
| ESSAADOUNI Lamiaa    | Médecine interne                     |                     |                             |

### Professeurs Agrégés

| Nom et Prénom        | Spécialité                                                              | Nom et Prénom            | Spécialité                                |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| ABOUCHADI Abdeljalil | Stomatologie et chir maxillo faciale                                    | FADILI Wafaa             | Néphrologie                               |
| ADALI Imane          | Psychiatrie                                                             | FAKHIR Bouchra           | Gynécologie–obstétrique A                 |
| ADARMOUCH Latifa     | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) | FAKHRI Anass             | Histologie–embryologie cytogénétique      |
| AISSAOUI Younes      | Anesthésie – réanimation                                                | GHOUNDALE Omar           | Urologie                                  |
| AIT AMEUR Mustapha   | Hématologie Biologique                                                  | HACHIMI Abdelhamid       | Réanimation médicale                      |
| AIT BATAHAR Salma    | Pneumo–phtisiologie                                                     | HAROU Karam              | Gynécologie–obstétrique B                 |
| ALAOUI Mustapha      | Chirurgie–vasculaire périphérique                                       | HAZMIRI Fatima Ezzahra   | Histologie – Embryologie – Cytogénétique  |
| ALJ Soumaya          | Radiologie                                                              | IHBIBANE fatima          | Maladies Infectieuses                     |
| ANIBA Khalid         | Neurochirurgie                                                          | KAMILI El Ouafi El Aouni | Chirurgie pédiatrique B                   |
| ATMANE El Mehdi      | Radiologie                                                              | KRIET Mohamed            | Ophtalmologie                             |
| BAIZRI Hicham        | Endocrinologie et maladies métaboliques                                 | LAKOUICHMI Mohammed      | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale |
| BASRAOUI Dounia      | Radiologie                                                              | LOUHAB Nisrine           | Neurologie                                |

|                             |                                               |                                  |                              |
|-----------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| BASSIR Ahlam                | Gynécologie–<br>obstétrique A                 | MAOULAININE Fadl<br>mrabih rabou | Pédiatrie<br>(Neonatalogie)  |
| BELBARAKA Rhizlane          | Oncologie<br>médicale                         | MATRANE Aboubakr                 | Médecine nucléaire           |
| BELKHOUE Ahlam              | Rhumatologie                                  | MEJDANE Abdelhadi                | Chirurgie Générale           |
| BEN DRISS Laila             | Cardiologie                                   | MOUAFFAK Youssef                 | Anesthésie –<br>réanimation  |
| BENHIMA Mohamed Amine       | Traumatologie –<br>orthopédie B               | MOUFID Kamal                     | Urologie                     |
| BENJELLOUN HARZIMI<br>Amine | Pneumo–<br>phtisiologie                       | MSOUGGAR Yassine                 | Chirurgie thoracique         |
| BENLAI Abdeslam             | Psychiatrie                                   | OUBAHA Sofia                     | Physiologie                  |
| BENZAROUEL Dounia           | Cardiologie                                   | QACIF Hassan                     | Médecine interne             |
| BOUCHENTOUF Rachid          | Pneumo–<br>phtisiologie                       | QAMOUISS Youssef                 | Anesthésie–<br>réanimation   |
| BOUKHANNI Lahcen            | Gynécologie–<br>obstétrique B                 | RADA Noureddine                  | Pédiatrie A                  |
| BOURRAHOUAT Aicha           | Pédiatrie B                                   | RAFIK Redda                      | Neurologie                   |
| BSISS Mohamed Aziz          | Biophysique                                   | RAIS Hanane                      | Anatomie<br>pathologique     |
| CHRAA Mohamed               | Physiologie                                   | RBAIBI Aziz                      | Cardiologie                  |
| DAROUASSI Youssef           | Oto–Rhino –<br>Laryngologie                   | ROCHDI Youssef                   | Oto–rhino–<br>laryngologie   |
| DRAISS Ghizlane             | Pédiatrie                                     | SAJIAI Hafsa                     | Pneumo– phtisiologie         |
| EL AMRANI Moulay Driss      | Anatomie                                      | SEDDIKI Rachid                   | Anesthésie –<br>Réanimation  |
| EL BARNI Rachid             | Chirurgie–<br>générale                        | TAZI Mohamed Illias              | Hématologie– clinique        |
| EL HAOUATI Rachid           | Chiru Cardio<br>vasculaire                    | ZAHLANE Kawtar                   | Microbiologie –<br>virologie |
| EL IDRISSI SLITINE Nadia    | Pédiatrie                                     | ZAOUI Sanaa                      | Pharmacologie                |
| EL KHADER Ahmed             | Chirurgie générale                            | ZEMRAOUI Nadir                   | Néphrologie                  |
| EL KHAYARI Mina             | Réanimation<br>médicale                       | ZIADI Amra                       | Anesthésie –<br>réanimation  |
| EL MGHARI TABIB Ghizlane    | Endocrinologie et<br>maladies<br>métaboliques | ZYANI Mohammed                   | Médecine interne             |
| EL OMRANI Abdelhamid        | Radiothérapie                                 |                                  |                              |

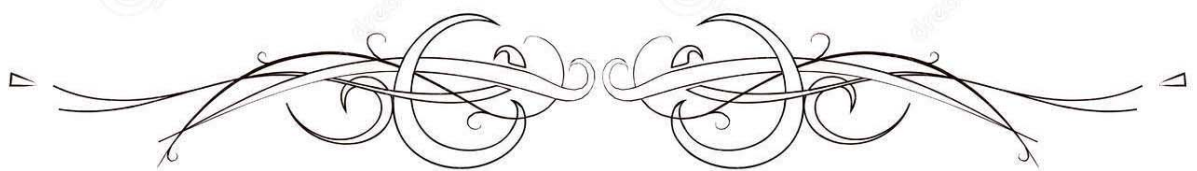


### Professeurs Assistants

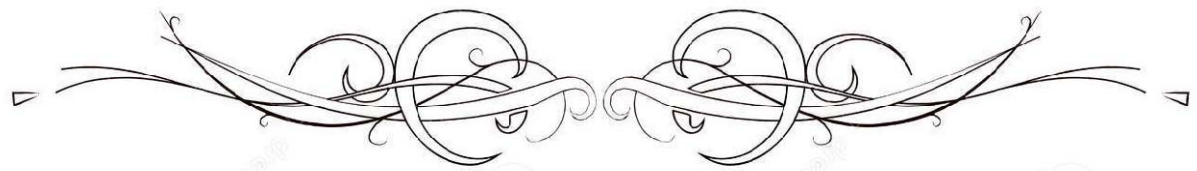
| Nom et Prénom                | Spécialité                                            | Nom et Prénom             | Spécialité                                          |
|------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|
| ABDELFETTAH Youness          | Rééducation et<br>Réhabilitation<br>Fonctionnelle     | JALLAL Hamid              | Cardiologie                                         |
| ABDOU Abdessamad             | Chiru Cardio<br>vasculaire                            | JANAH Hicham              | Pneumo- phtisiologie                                |
| ABIR Badreddine              | Stomatologie et<br>Chirurgie maxillo<br>faciale       | KADDOURI Said             | Médecine interne                                    |
| AKKA Rachid                  | Gastro –<br>entérologie                               | LAFFINTI Mahmoud<br>Amine | Psychiatrie                                         |
| ALAOUI Hassan                | Anesthésie –<br>Réanimation                           | LAHKIM Mohammed           | Chirurgie générale                                  |
| AMINE Abdellah               | Cardiologie                                           | LALYA Issam               | Radiothérapie                                       |
| ARABI Hafid                  | Médecine physique<br>et réadaptation<br>fonctionnelle | LOQMAN Souad              | Microbiologie et<br>toxicologie<br>environnementale |
| ARSALANE Adil                | Chirurgie<br>Thoracique                               | MAHFOUD Tarik             | Oncologie médicale                                  |
| ASSERRAJI Mohammed           | Néphrologie                                           | MARGAD Omar               | Traumatologie –<br>orthopédie                       |
| BAALLAL Hassan               | Neurochirurgie                                        | MILOUDI Mohcine           | Microbiologie –<br>Virologie                        |
| BABA Hicham                  | Chirurgie générale                                    | MLIHA TOUATI<br>Mohammed  | Oto-Rhino –<br>Laryngologie                         |
| BELARBI Marouane             | Néphrologie                                           | MOUHSINE Abdelilah        | Radiologie                                          |
| BELBACHIR Anass              | Anatomie–<br>pathologique                             | MOUNACH Aziza             | Rhumatologie                                        |
| BELFQUIH Hatim               | Neurochirurgie                                        | MOUZARI Yassine           | Ophtalmologie                                       |
| BELGHMAIDI Sarah             | OPhtalmologie                                         | NADER Youssef             | Traumatologie –<br>orthopédie                       |
| BELHADJ Ayoub                | Anesthésie –<br>Réanimation                           | NADOUR Karim              | Oto-Rhino –<br>Laryngologie                         |
| BENNAOUI Fatiha              | Pédiatrie<br>(Neonatalogie)                           | NAOUI Hafida              | Parasitologie<br>Mycologie                          |
| BOUCHENTOUF Sidi<br>Mohammed | Chirurgie générale                                    | NASSIM SABAH Taoufik      | Chirurgie Réparatrice<br>et Plastique               |
| BOUKHRIS Jalal               | Traumatologie –<br>orthopédie                         | NYA Fouad                 | Chirurgie Cardio –<br>Vasculaire                    |

|                         |                                             |                              |                                                                                     |
|-------------------------|---------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| BOUZERDA Abdelmajid     | Cardiologie                                 | OUEIAGLI NABIH<br>Fadoua     | Psychiatrie                                                                         |
| CHETOUI Abdelkhalek     | Cardiologie                                 | REBAHI Houssam               | Anesthésie –<br>Réanimation                                                         |
| EL HARRECH Youness      | Urologie                                    | RHARRASSI Isam               | Anatomie–<br>patologique                                                            |
| EL KAMOUNI Youssef      | Microbiologie<br>Virologie                  | SALAMA Tarik                 | Chirurgie pédiatrique                                                               |
| EL MEZOUARI El Moustafa | Parasitologie<br>Mycologie                  | SAOUAB Rachida               | Radiologie                                                                          |
| ELBAZ Meriem            | Pédiatrie                                   | SEBBANI Majda                | Médecine<br>Communautaire<br>(médecine préventive,<br>santé publique et<br>hygiène) |
| ELQATNI Mohamed         | Médecine interne                            | SERGHINI Issam               | Anesthésie –<br>Réanimation                                                         |
| ESSADI Ismail           | Oncologie Médicale                          | TAMZAOURTE Mouna             | Gastro – entérologie                                                                |
| FDIL Naima              | Chimie de<br>Coordination Bio–<br>organique | TOURABI Khalid               | Chirurgie réparatrice<br>et plastique                                               |
| FENNANE Hicham          | Chirurgie<br>Thoracique                     | YASSIR Zakaria               | Pneumo– phtisiologie                                                                |
| GHAZI Mirieme           | Rhumatologie                                | ZARROUKI Youssef             | Anesthésie –<br>Réanimation                                                         |
| GHOZLANI Imad           | Rhumatologie                                | ZIDANE Moulay<br>Abdelfettah | Chirurgie Thoracique                                                                |
| HAMMI Salah Eddine      | Médecine interne                            | ZOUIZRA Zahira               | Chirurgie Cardio–<br>Vasculaire                                                     |
| Hammoune Nabil          | Radiologie                                  |                              |                                                                                     |

**LISTE ARRÊTÉE LE 12/07/2018**



# *DÉDICACES*





### *Aux patients*

*Je dédie ce travail à tous les patients que j'ai rencontrés durant mes stages hospitaliers. Une pensée particulière à ceux qui portent en silence le fardeau d'une pathologie chronique. Je souhaite que vous retrouveriez un jour la vie que vous avez connue avant.*

### *A mes très chers parents*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je ressens envers vous, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.*

*C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi et réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves les plus précieux.*

*Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon amour infini.*

*Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeurez le flambeau qui illumine mon chemin.*

### *A mon adorable petit frère Mohamed Omar*

*Par ton affection, ton attention et ton soutien tu as été pour moi le <<grand>> petit frère qui atteint toute la perfection que l'on peut souhaiter. Tes yeux pétillants pleins de tendresse me remplissent de sérénité et comblent mon être. Tu es le plus précieux cadeau que mes parents m'ont offert. Aucun mot ne saura exprimer l'immense amour que je te porte.*

*A mes grands-parents*

*Pour votre amour et votre attention. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et mon attachement en vous souhaitant beaucoup de bonheur, de santé.*

*A la mémoire de mon grand-père Mohamed BenOmar*

*A toutes mes tantes, mes oncles, cousins et cousines*

*En témoignage de mon attachement et de ma grande considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.*

*Que ce travail vous apporte l'estime, le respect que je porte à votre égard et soit la preuve du désir que j'ai depuis toujours pour vous honorer.*

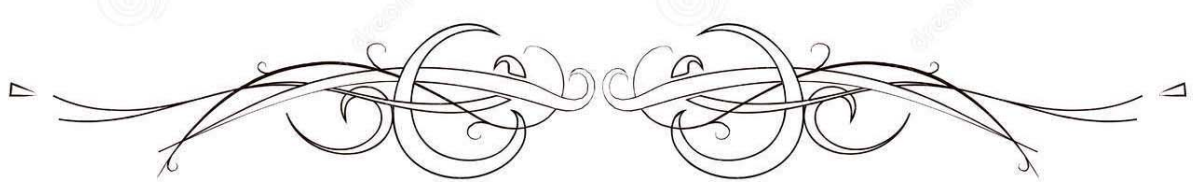
*Tous mes vœux de bonheur et de santé.*

*A tous mes amis*

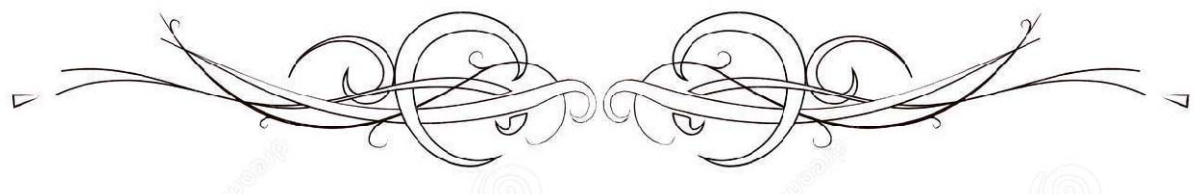
*J'ai toujours senti que vous êtes ma deuxième famille que j'aime et je respecte. Je vous remercie pour tous ce que vous m'avez apportés. Avec tout mon respect et toute mon affection.*

*A tous mes collègues et les membres du groupe << AFFIFA >>*

*A toutes les personnes et les êtres qui ont contribué de près ou de loin pour que je devienne ce que je suis*



# *REMERCIEMENTS*



**A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE**

**PROFESSEUR R. BOUCHENTOUF**

*Professeur agrégé et chef de service de pneumo-phtisiologie à l'hôpital  
militaire Avicenne de Marrakech*

*Pour le grand honneur que vous me faites en acceptant de juger et de  
présider ce travail de thèse.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir m'ont  
énormément marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération et ma  
profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner ma profonde  
gratitude.*

**A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE PROFESSEUR**

**Y. MSOUGAR**

*Professeur agrégé et chef de service de chirurgie thoracique au CHU  
Mohammed VI de Marrakech*

*Merci de m'avoir confié la responsabilité de ce travail.*

*Toute ma gratitude s'adresse à vous, cher professeur, pour tout ce que je  
vous dois en tant qu'enseignant et médecin.*

*Vous avez su me communiquer le désir d'offrir le meilleur de moi-même.*

*Je vous suis très reconnaissante pour tout le temps et les sacrifices que  
vous avez dû faire aux dépens de votre travail et de vos obligations, ainsi  
que pour vos encouragements inlassables, vos conseils judicieux, et vos  
remarques hors-paires.*



**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR**

**M.A.ZIDANE**

*Professeur agrégé de chirurgie thoracique  
à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

*Je suis infiniment sensible à l'insigne honneur que vous m'avez fait en  
acceptant de juger ma thèse.*

*Votre modestie et votre courtoisie demeurent des qualités exemplaires.  
Veuillez accepter, cher Maître, l'expression de ma reconnaissance et ma  
profonde estime.*

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR**

**S.AITBATAHAR**

*Professeur agrégée de pneumo-phthisiologie au CHU Mohammed VI de  
Marrakech*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de faire part de cet honorable jury  
et je vous remercie de la confiance que vous avez bien voulu m'accorder.*

*J'ai eu la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de  
l'étendue de votre savoir. Je vous prie d'accepter le témoignage de ma  
reconnaissance et l'assurance de mes sentiments respectueux.*

**A NOTRE MAÎTRE PPOFESSEUR**

**N. LOUHAB**

*Professeur agrégée de neurologie  
au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Je tiens à exprimer  
ma profonde gratitude pour votre simplicité avec laquelle vous m'avez  
accueillie. Votre présence constitue pour moi un grand honneur. De votre*

*enseignement brillant et précieux, je garderai les meilleurs souvenirs. Par votre modestie, vos qualités humaines et professionnelles vous m'avez montré la signification morale de notre profession. Je vous remercie de votre gentillesse. Qu'il me soit ainsi permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance envers vous en tant que mon enseignante et mon médecin.*

***Au PROFESSEUR M. CHRAA***

*Pour votre soutien, vos encouragements et l'espoir que vous m'avez redonné en moi même.*

*Merci d'être l'enseignant, le médecin et l'ami inestimable.*

***Au PROFESSEUR H. FENANE***

*Je suis reconnaissante de l'aide apportée tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus distingués.*

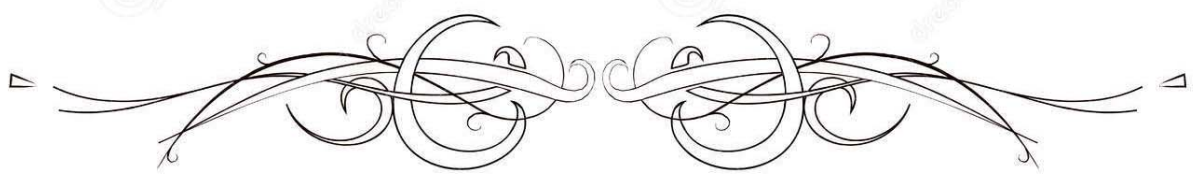
***Au DOCTEUR K. WAANOUL***

*Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité et vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail.*

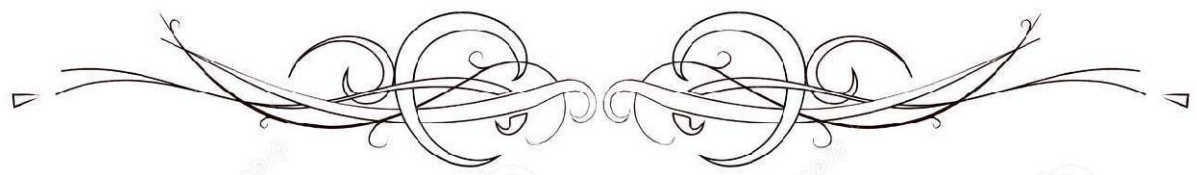
***A tout le personnel du service de chirurgie thoracique du CHU***

***Mohammed VI de Marrakech***

***A toutes les personnes qui ont pris part dans la réalisation de ce travail***

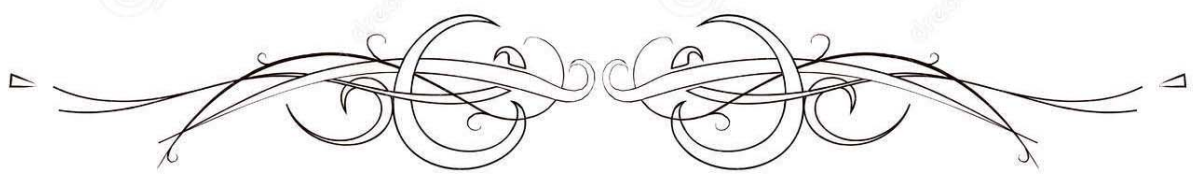


# *ABBREVIATIONS*

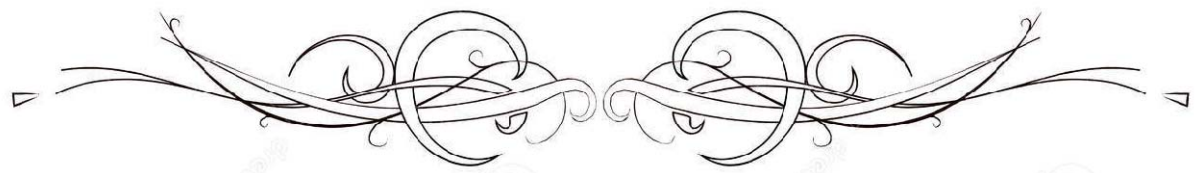


## Liste des abréviations:

|             |                                             |
|-------------|---------------------------------------------|
| <b>ATCD</b> | : Antécédents                               |
| <b>ENMG</b> | : Électroneuromyogramme                     |
| <b>IVIG</b> | : Immunoglobulines intra-veineuses          |
| <b>MG</b>   | : Myasthenia gravis                         |
| <b>MGFA</b> | : American Foundation of Myasthenia Gravis  |
| <b>BPCO</b> | : Bronchopneumopathie obstructive           |
| <b>SJPU</b> | : Syndrome de jonction pyélo-urétérale      |
| <b>HTA</b>  | : Hypertension artérielle                   |
| <b>Rx</b>   | : Radiographie                              |
| <b>TDM</b>  | : Tomodensitométrie                         |
| <b>Ac</b>   | : Anticorps                                 |
| <b>Rach</b> | : Récepteur de l'acétylcholine              |
| <b>PA</b>   | : Paquet-Année                              |
| <b>RCS</b>  | : Rémission complète stable                 |
| <b>RP</b>   | : Rémission pharmacologique                 |
| <b>MM</b>   | : Manifestations minimales                  |
| <b>VATS</b> | : Chirurgie thoracique vidéo-assistée       |
| <b>TS</b>   | : Trans-sternale                            |
| <b>EAMG</b> | : Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis |



# *PLAN*



|                                                      |          |
|------------------------------------------------------|----------|
| <b>INTRODUCTION</b>                                  | <b>1</b> |
| <b>PATIENTS &amp; MÉTHODES</b>                       | <b>3</b> |
| I. Type de l'étude                                   | 3        |
| II. Population de l'étude                            | 3        |
| III. Objectifs de l'étude                            | 3        |
| IV. Recueil des données                              | 5        |
| V. Suivi des patients après la thymectomie           | 5        |
| VI. Outils statistiques                              | 6        |
| VII. Éthique                                         | 6        |
| <b>RÉSULTATS</b>                                     | <b>7</b> |
| I. Aspects épidémiologiques                          | 8        |
| 1. Fréquence                                         | 8        |
| 2. Âge                                               | 8        |
| 3. Sexe                                              | 8        |
| 4. Origine                                           | 9        |
| 5. Antécédents pathologiques                         | 9        |
| 6. Statut socio-professionnel                        | 10       |
| II. Manifestations cliniques                         | 11       |
| 1. Âge d'apparition des premiers symptômes           | 11       |
| 2. Mode d'installation                               | 11       |
| 3. Signes fonctionnels                               | 12       |
| 4. Score myasthénique avant la thymectomie           | 12       |
| 5. Stade clinique selon la MGFA                      | 13       |
| III. Données paracliniques                           | 13       |
| 1. Étude électroneurophysiologique                   | 13       |
| 2. Recherche des anticorps anti-Rach                 | 14       |
| 3. Radiographie du thorax                            | 14       |
| 4. Scanner thoracique                                | 15       |
| IV. Prise en charge médicale avant la thymectomie    | 16       |
| 1. Durée du traitement médical                       | 16       |
| 2. Utilisation des anticholinestérasiques            | 17       |
| 3. Utilisation des corticoïdes                       | 17       |
| 4. Utilisation des immunosuppresseurs (AZATHIOPRINE) | 18       |
| 5. Recours aux échanges plasmatiques ou IVIG         | 19       |
| V. Prise en charge chirurgicale : thymectomie        | 20       |
| 1. Délai préopératoire                               | 20       |
| 2. Voie d'abord chirurgicale                         | 20       |
| 3. Stadification des thymomes selon Masoaka          | 22       |
| 4. Durée opératoire                                  | 23       |
| 5. Suites opératoires                                | 24       |
| 6. Résultats de l'étude anatomopathologique          | 26       |

|                                                                                                                               |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| VI. Évolution après la thymectomie.....                                                                                       | 26         |
| 1. Durée du suivi.....                                                                                                        | 26         |
| 2. Ressenti du patient.....                                                                                                   | 27         |
| 3. MGFA post-opératoire.....                                                                                                  | 28         |
| 4. Score myasthénique post-opératoire.....                                                                                    | 28         |
| 5. Utilisation des anticholinestérasiques.....                                                                                | 29         |
| 6. Utilisation des corticoïdes.....                                                                                           | 30         |
| 7. Utilisation des immunosuppresseurs (azathioprine).....                                                                     | 32         |
| 8. Recours aux échanges plasmatiques ou les IVIG.....                                                                         | 33         |
| 9. Dosage des anticorps anti-rach.....                                                                                        | 33         |
| VII. Facteurs pronostics.....                                                                                                 | 34         |
| 1. Tri croisé du sexe des patients avec le statut MGFA post-opératoire.....                                                   | 34         |
| 2. Tri croisé de l'âge des patients avec le statut MGFA post-opératoire.....                                                  | 35         |
| 3. Tri croisé de la durée du suivi post-opératoire avec le statut MGFA post-opératoire.....                                   | 35         |
| 4. Tri croisé de la durée du traitement médicamenteux avec le statut MGFA post-opératoire.....                                | 36         |
| 5. Tri croisé du délai préopératoire avec le statut MGFA post-opératoire.....                                                 | 37         |
| 6. Tri croisé du stade clinique MGFA avec le statut MGFA post-opératoire.....                                                 | 38         |
| 7. Tri croisé des résultats anatomopathologiques avec le statut MGFA post-opératoire.....                                     | 39         |
| 8. Statut MGFA post-opératoire selon l'âge et le délai de la prise en charge chirurgicale et l'étude anatomopathologique..... | 40         |
| <b>DISCUSSION.....</b>                                                                                                        | <b>44</b>  |
| I. Rappels.....                                                                                                               | 45         |
| 1. Thymus.....                                                                                                                | 45         |
| 2. Physiologie de la jonction neuromusculaire.....                                                                            | 51         |
| 3. Physiopathologie de la myasthénie.....                                                                                     | 60         |
| II. Discussion des résultats.....                                                                                             | 73         |
| 1. Données épidémiologiques.....                                                                                              | 74         |
| 2. Données cliniques.....                                                                                                     | 75         |
| 3. Examens paracliniques.....                                                                                                 | 79         |
| 4. Prise en charge médicale.....                                                                                              | 82         |
| 5. Prise en charge chirurgicale.....                                                                                          | 85         |
| 6. Évolution.....                                                                                                             | 94         |
| 7. Facteurs pronostics.....                                                                                                   | 95         |
| III. Recommandations.....                                                                                                     | 102        |
| <b>CONCLUSION.....</b>                                                                                                        | <b>104</b> |
| <b>ANNEXES.....</b>                                                                                                           | <b>106</b> |
| <b>RÉSUMÉS.....</b>                                                                                                           | <b>115</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>                                                                                                     | <b>122</b> |



***INTRODUCTION***





La myasthénie auto-immune est une affection de la jonction neuromusculaire qui se caractérise par une fatigabilité musculaire et un déficit moteur fluctuant, qui s'aggravent à l'effort et disparaissent au repos.

C'est une atteinte relativement rare, dont la prévalence est estimée entre 14 et 20 cas par 100000 habitants, qui peut survenir chez toutes les tranches d'âge et chez les deux sexes avec une nette prédominance féminine. [1,2]

L'anomalie thymique joue un rôle clé dans sa pathogenèse, une hyperplasie thymique ou un thymome concomitant à la myasthénie concernent la majorité des patients[3,4]. Quant au caractère auto-immun, il est dû à la présence d'anticorps qui se lient aux récepteurs de l'acétylcholine ou à des molécules apparentées ancrées dans la membrane postsynaptique située dans la jonction neuromusculaire, ce qui produit un blocage de la transmission de l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice. [10]

Les manifestations cliniques sont très variables et changent selon le territoire musculaire atteint. L'évolution est marquée par des poussées alternant avec des phases de rémission. La gravité du tableau clinique réside dans l'atteinte des muscles bulbaires, mais la prise en charge précoce, multidisciplinaire et les nouvelles approches thérapeutiques ont fait que le taux de mortalité soit considérablement réduit.

Le diagnostic est confirmé par l'association de symptômes cliniques évocateurs, le dosage d'anticorps spécifiques et par des tests électroneurophysiologiques et thérapeutiques.

La thymectomie est très indiquée dans la prise en charge de la myasthénie auto-immune avec ou sans thymome. La sternotomie médiane était la voie d'abord chirurgicale la plus utilisée, mais récemment différentes approches chirurgicales moins invasives ont été proposées comme alternative à la chirurgie ouverte. [82] Cependant, le rôle de la thymectomie dans le traitement de la MG reste controversé en raison de la petite taille des échantillons utilisés dans les différentes études, les définitions différentes de la rémission et la sévérité de la maladie, la courte durée de suivi et les analyses statistiques moins rigoureuses.

L'objectif principal de cette étude est de décrire l'évolution de la MG à moyen terme après la thymectomie et de déterminer les facteurs potentiels prédictifs d'une bonne réponse thérapeutique.



*PATIENTS & MÉTHODES*



## **I. Type de l'étude :**

Il s'agit d'une analyse rétrospective réalisée chez des patients atteints de MG ayant bénéficié d'une thymectomie au sein du service de chirurgie thoracique du CHU Mohamed VI de Marrakech, sur une période de trois ans allant du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2017.

## **II. Population de l'étude :**

Nous avons retenu pour cette étude les patients ayant bénéficié de la thymectomie comme option thérapeutique dans le cadre de la prise en charge de leur myasthénie, et dont les dossiers médicaux étaient exploitables sur les différents aspects clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif.

Les patients atteints de myasthénie congénitale et paranéoplasique ainsi que ceux opérés pour thymome mais ne portant pas le diagnostic de myasthénie ont été exclus de l'étude.

## **III. Objectifs de l'étude :**

L'objectif de ce travail est de :

- Décrire certaines techniques chirurgicales utilisées pour la réalisation de la thymectomie ;
- Identifier l'intérêt de la thymectomie dans la prise en charge de la myasthénie auto-immune avec ou sans thymome ;
- Déterminer le profil et les différents facteurs prédictifs d'une bonne réponse thérapeutique.

#### **IV. Recueil des données :**

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie(annexe1). Les données recueillies se rapportent aux aspects suivants :

- Données anamnestiques : âge, sexe, origine, ATCD personnels médicaux, toxico-allergiques et chirurgicaux et ATCD familiaux ;
- Données cliniques : l'âge de début des symptômes, les signes fonctionnels ainsi que la durée de leur évolution et leur mode d'installation, le score myasthénique (annexe2) au moment du diagnostic et la classification clinique de la MGFA (annexe3) ;
- Données paracliniques : résultats de l'ENMG, Rxthoracique, TDM thoracique et titre des anticorps anti-Rach ;
- Données thérapeutiques préopératoires : utilisation des anticholinestérasiques, des corticoïdes et d'immunosuppresseurs, le recours aux échanges plasmatiques ou à l'IVIG et le séjour en réanimation ;
- Données relatives à l'intervention chirurgicale : délai entre le début de la symptomatologie et la thymectomie, la voie d'abord et le geste chirurgical, la classification de Masaoka (annexe4), les suites opératoires et l'étude anatomo-pathologique de la pièce opératoire ;
- Données relatives à l'évolution : durée du suivi, le score myasthénique en post-opératoire, le stade MGFA post-opératoire (annexe5), le ressenti du patient, le titre des anticorps anti-Rach à distance de la thymectomie, l'utilisation des anticholinestérasiques, de corticoïdes et d'immunosuppresseurs ainsi que le recours aux échanges plasmatiques ou à l'IVIG après la thymectomie.

#### **V. Suivi des patients après la thymectomie :**

Le diagnostic de la myasthénie reposait sur les signes cliniques, les résultats de l'ENMG et la détection d'anticorps anti Rach. L'évaluation préopératoire comprenait une radiographie et une TDM thoracique ainsi qu'un bilan biologique standard.

Les stades MGFA pour la classification clinique, le score myasthénique ainsi que les traitements utilisés en pré et en post-opératoire ont été adoptés pour l'évaluation de l'état clinique des patients.

Selon les recommandations du MGFA, le statut post-intervention était décrit comme suit : rémission complète stable ; rémission pharmacologique ; manifestations minimales ; des changements de statut (amélioration, inchangé, aggravation, exacerbation et décès dû à la MG).

Le ressenti du patient après l'intervention chirurgicale a été pris en compte (amélioré, inchangé ou aggravé).

Chaque patient faisant partie de l'étude a bénéficié d'un suivi régulier et approprié par une consultation un mois après l'intervention chirurgicale puis à trois mois et par la suite tous les 6 mois. Ceux qui ne se sont pas présentés à la consultation ont été contactés par téléphone.

## **VI. Outils statistiques :**

L'échantillonnage des patients s'est fait en adoptant une démarche statistique aléatoire simple.

Les données ont été saisies sur les logiciels IBM SPSS statistics et microsoft Excel 2017.

Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques, et évolutives des patients.

Nous avons calculé les moyennes, le minimum, le maximum pour les variables quantitatives et les pourcentages pour les variables qualitatives.

## **VII. Éthique :**

Des considérations éthiques ont été respectées tout au long de l'étude telle que le respect de l'anonymat et le non divulgation du secret médical.



*RÉSULTATS*



## I. Aspects épidémiologiques :

### 1. Fréquence :

Sur 3 ans, de 2015 à l'an 2017, le nombre total des patients atteints de myasthénie auto-immune hospitalisés au service de chirurgie thoracique du CHU Mohamed VI de Marrakech pour thymectomie était de 20 patients, dont 3 étaient opérés en 2015, 9 en 2016 et 8 en 2017.

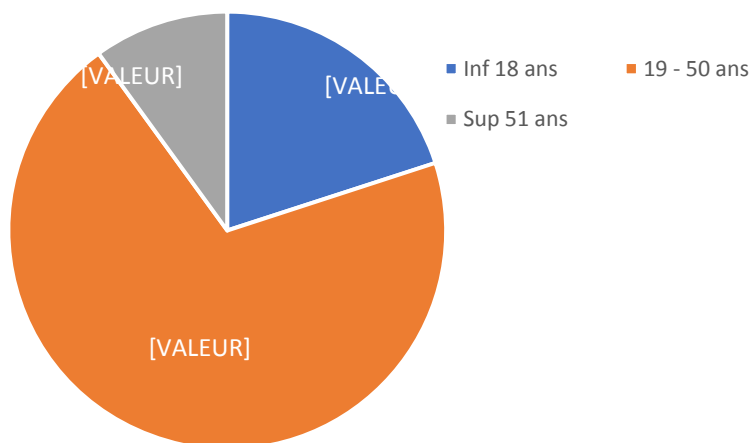
Ceci représente 1,25% de l'activité du service.

### 2. Âge :

Dans notre série, l'âge des patients variait entre 16 et 56 ans, avec une moyenne d'âge de 27,7 ans.

Les patients ont été répartis en 3 tranches d'âge (figure1) :

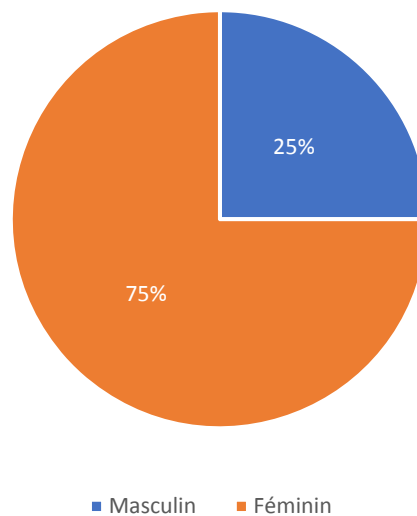
- 20% des patients avaient moins de 18 ans ;
- 70% des patients avaient un âge compris entre 19 et 50 ans ;
- 10% des patients avaient plus de 51 ans



**Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge**

### 3. Sexe :

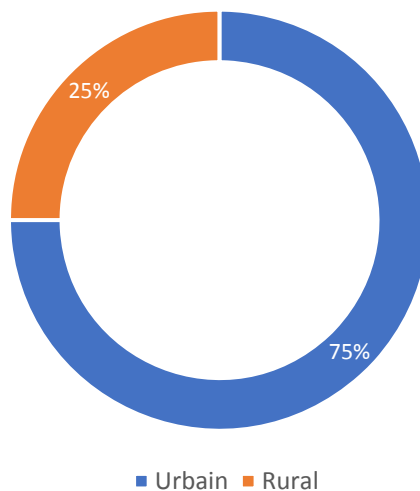
Dans notre série, 75% des patients étaient de sexe féminin et 25% de sexe masculin, avec un sexe ratio de trois femmes pour un homme. (figure2)



**Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe**

#### 4. Origine :

Dans notre série, 75% des patients étaient d'origine urbaine et 25% d'origine rurale. (figure3)



**Figure 3 : Répartition des patients selon l'origine**

#### 5. Antécédents pathologiques :

Les facteurs de comorbidité étaient répartis comme suit (tableau I):



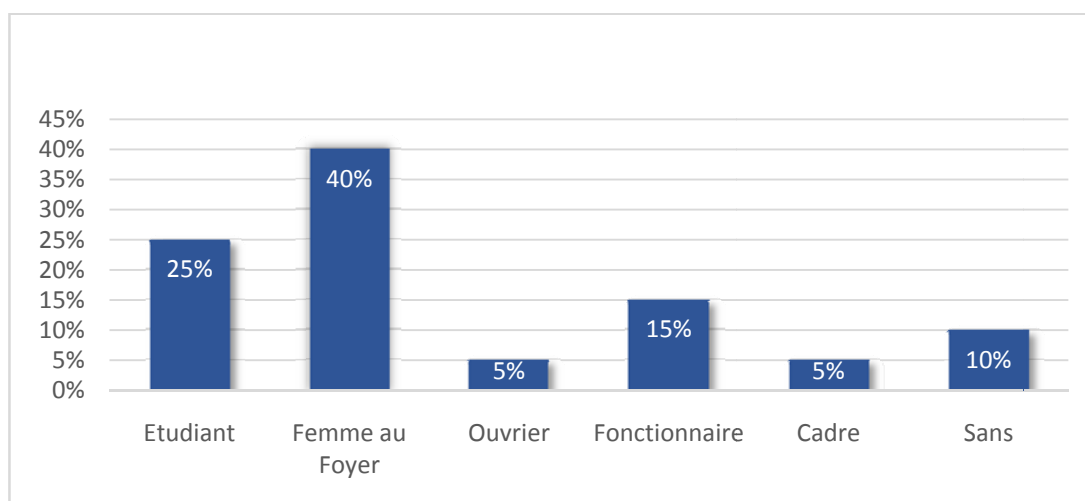
**Tableau I : Répartition des patients selon les facteurs de comorbidités**

| ATCD                             | Nombre de patients | Pourcentage |
|----------------------------------|--------------------|-------------|
| HTA                              | 1                  | 5%          |
| Diabète type 2                   | 2                  | 10%         |
| BPCO                             | 1                  | 5%          |
| Syndrome de Gougerot Sjögren     | 1                  | 5%          |
| Tabagisme                        | 3                  | 15%         |
| Éthylisme                        | 1                  | 5%          |
| Dépendance aux produits toxiques | 1                  | 5%          |
| Thyroïdectomie                   | 1                  | 5%          |
| SJPU                             | 1                  | 5%          |
| Appendicectomie                  | 1                  | 5%          |

## 6. Statut socio-professionnel :

Dans notre série, les patients étaient répartis sur 6 statuts socio-professionnels (figure 4) :

- 25% des patients étaient des étudiants ;
- 40% des patients étaient des femmes au foyer ;
- 5% des patients étaient des ouvriers ;
- 15% des patients étaient des fonctionnaires ;
- 5% des patients étaient des cadres ;
- 10% des patients étaient sans profession.

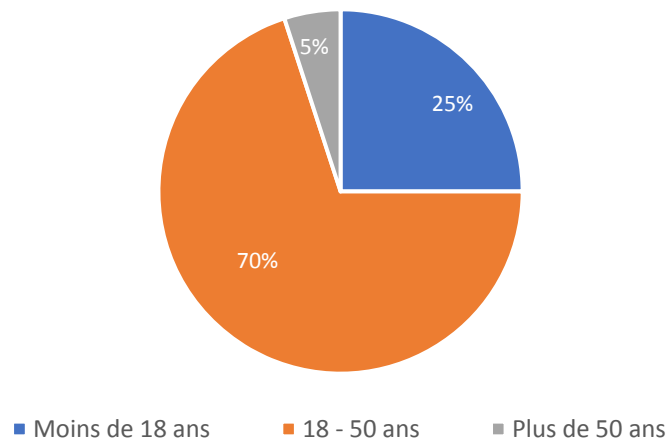


**Figure 4 : Répartition des patients selon le statut socio-professionnel**

## II. Manifestations cliniques :

### 1. Âge d'apparition des premiers symptômes :

Chez 70% des patients de notre série, les premiers signes cliniques étaient apparus entre l'âge de 18 et 50 ans, chez 25% avant l'âge de 18 ans et chez 5% après l'âge de 50 ans. L'âge moyen était de 23,2 ans avec des extrêmes d'âge allant de 16 à 56 ans (figure5).

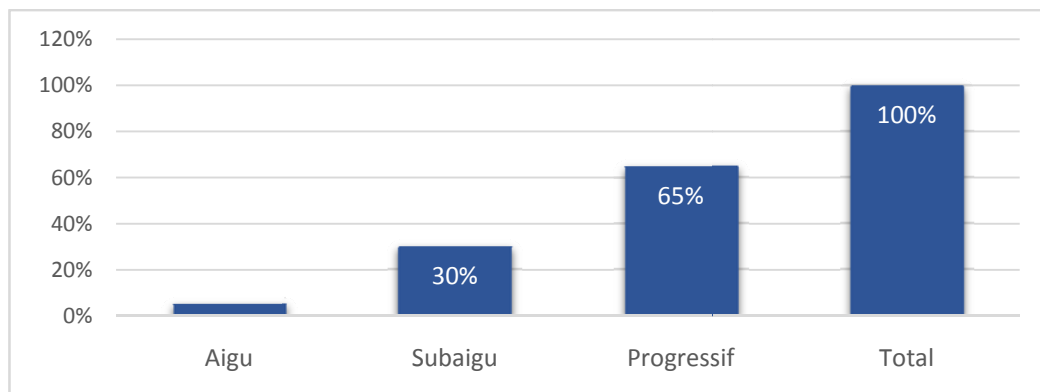


**Figure 5 :** Répartition des patients selon l'âge d'apparition des premiers symptômes

### 2. Mode d'installation :

Dans notre série, l'installation de la MG se faisait sur trois modes (figure6) :

- Un mode aigu chez 5% des patients ;
- Un mode subaigu chez 30% des patients ;
- Un mode progressif chez 65% des patients.



**Figure 6 :** Répartition des patients selon le mode d'installation

### 3. Signes fonctionnels :

Le tableau ci-dessous résume les résultats retrouvés chez nos patients (tableau II) :

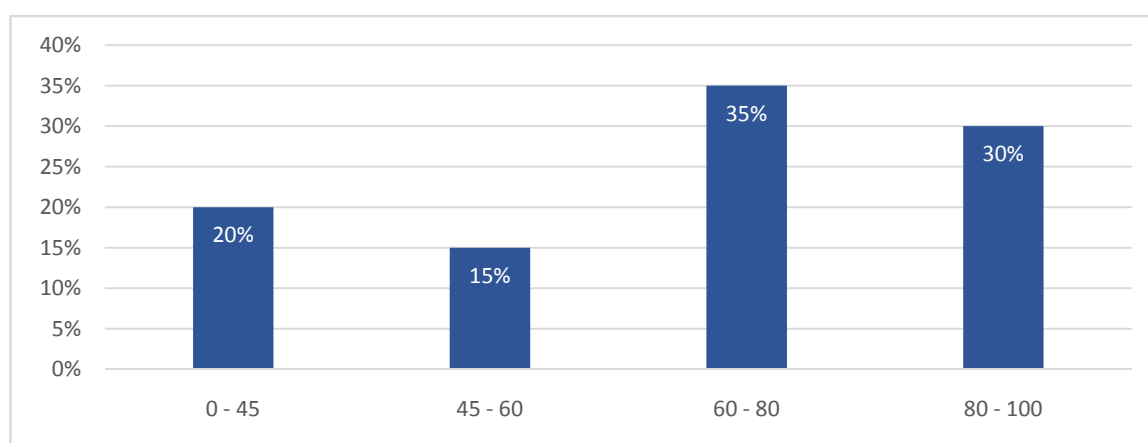
**Tableau II : Répartition des patients selon les signes fonctionnels**

| Signes fonctionnels          | Nombre de patients | Pourcentage |
|------------------------------|--------------------|-------------|
| Diplopie                     | 12                 | 60%         |
| Ptosis                       | 15                 | 75%         |
| Faiblesse des membres        | 17                 | 85%         |
| Faiblesse des muscles axiaux | 11                 | 55%         |
| Trouble de la mastication    | 16                 | 80%         |
| Trouble de la déglutition    | 15                 | 75%         |
| Dysphonie                    | 11                 | 55%         |
| Atteinte respiratoire        | 3                  | 15%         |

### 4. Score myasthénique avant la thymectomie :

Chez les patients de notre série, le score myasthénique avant la thymectomie était compris entre 45/100 et 88/100 avec un score moyen de 67/100. Ainsi nous avons trouvé (figure 7):

- Un score inférieur à 45 chez 20% des patients ;
- Un score entre 45 et 60 chez 15% des patients ;
- Un score entre 60 et 80 chez 35% des patients ;
- Un score supérieur à 80 chez 30% des patients.

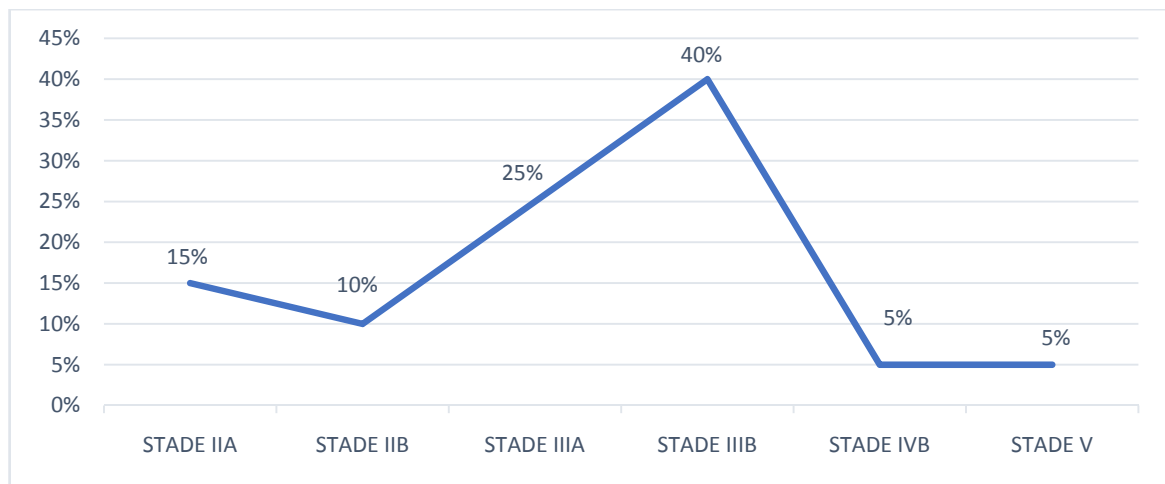


**Figure 7 : Répartition des patients selon le score myasthénique**

## 5. Stade clinique selon la MGFA :

La classification de la MGFA a été utilisée pour attribuer un stade clinique à chaque patient de notre série, ainsi (figure 8):

- 15% des patients étaient stade IIA ;
- 10% des patients étaient stade IIB ;
- 25% des patients étaient stade IIIA ;
- 40% des patients étaient stade IIIB ;
- 5% des patients étaient stade IVB ;
- 5% des patients étaient stade V.

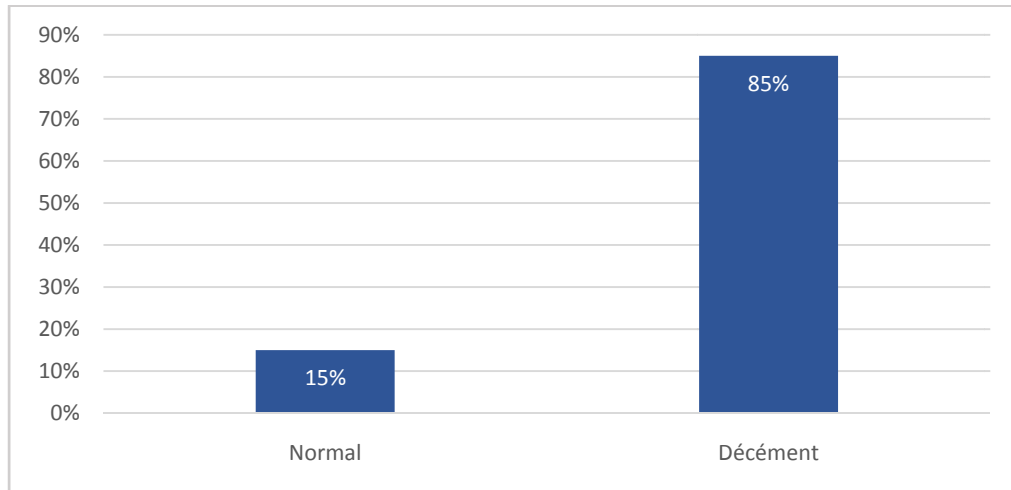


**Figure 8 : Répartition des patients selon le stade clinique**

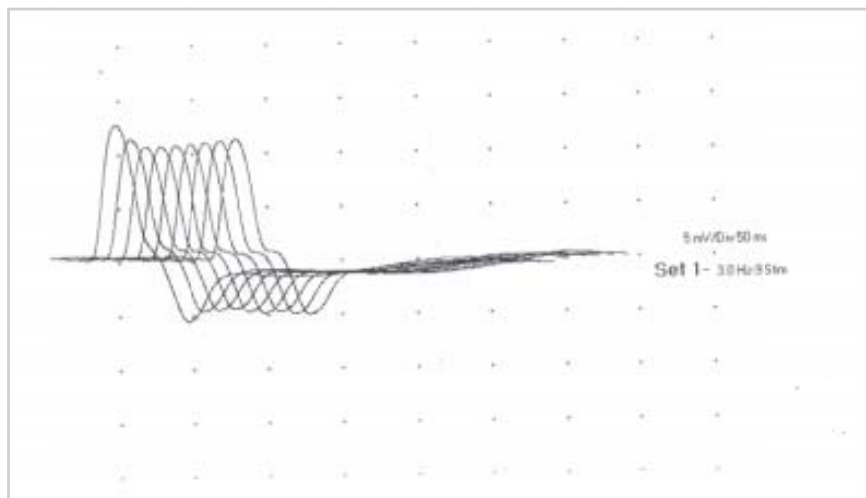
## III. Données paracliniques :

### 1. Étude électroneurophysiologique :

Dans notre série, l'étude électroneurophysiologique a mis en évidence un décrétement dans 85% des cas et elle était normale chez les 15% des patients restants. (figures9 et 10)



**Figure 9 : Résultats de l'étude électroneurophysiologique**



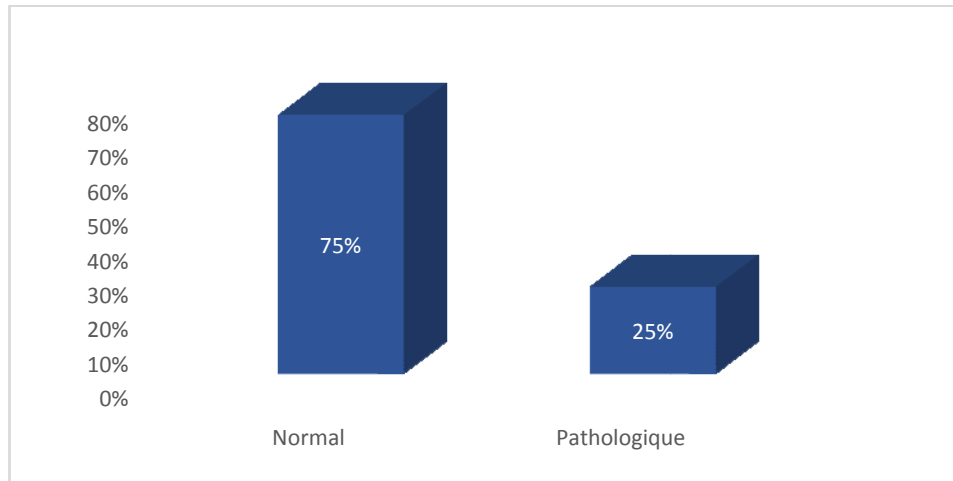
**Figure 10 :Tracé d'un électromyogramme montrant un décrément de 15% réalisé chez un patient suivi au service de neurologie du CHU Mohamed VI de Marrakech**

## **2. Recherche des anticorps anti-Rach :**

Le dosage des anticorps anti-Rach était positif chez tous nos patients à des titres différents.

## **3. Radiographie du thorax :**

La radiographie thoracique était normale chez 75% des patients et avait révélé une anomalie thymique chez 25%. (figure 11)

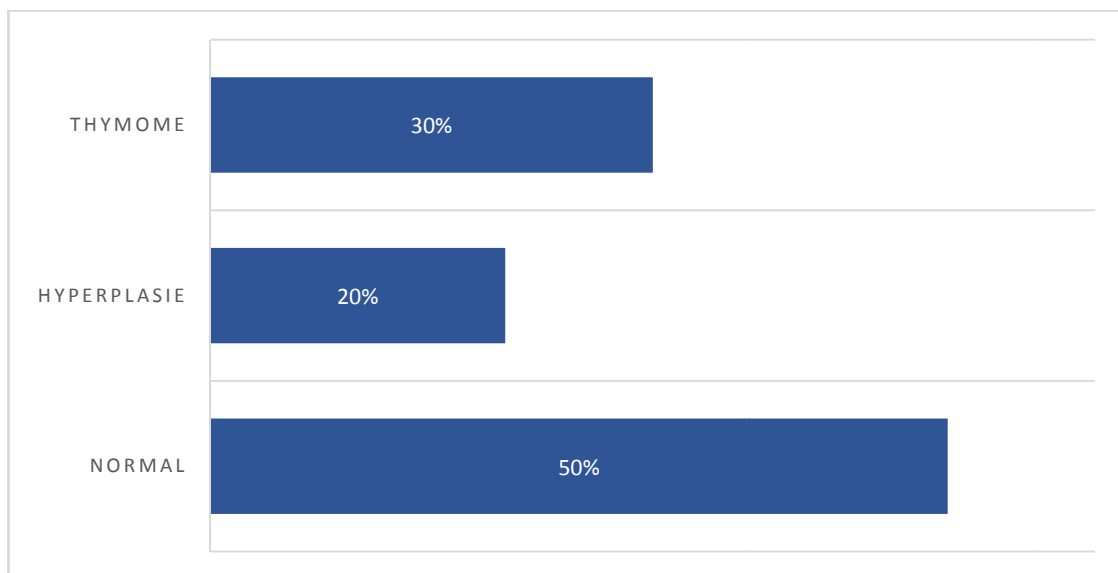


**Figure 11 : Résultats de la radiographie thoracique**

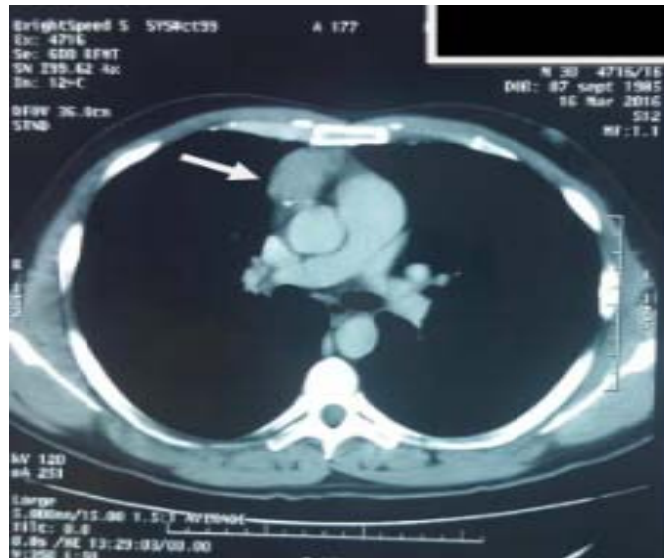
#### **4. Scanner thoracique :**

Un scanner thoracique a été réalisé chez tous nos patients. Les résultats étaient les suivants (figures 12 et 13) :

- Normal chez 50% des patients ;
- Un thymome chez 30% des patients ;
- Une hyperplasie thymique chez 20% des patients.



**Figure 12 : Résultats du scanner thoracique**



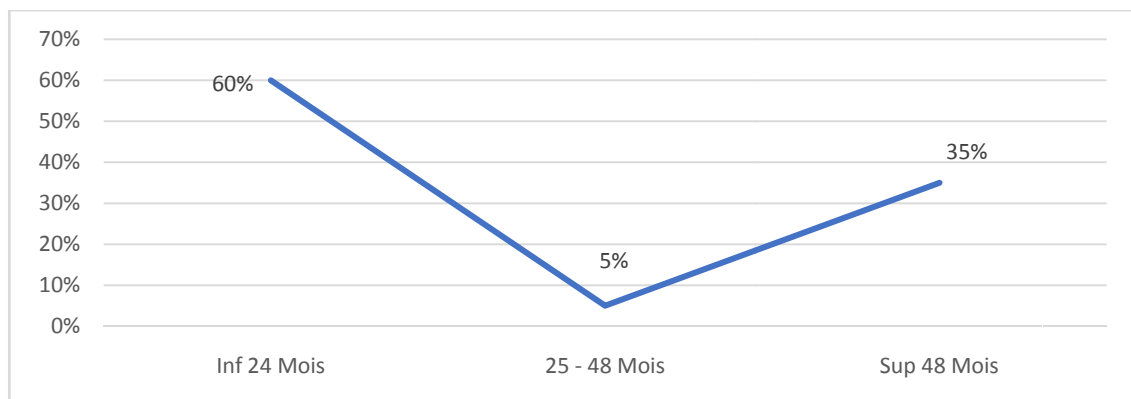
**Figure 13 :** TDM thoracique en coupe axiale montrant une masse bien limitée de densité tissulaire concernant l'étage antérieur et moyen du médiastin chez un patient suivi au service de chirurgie thoracique du CHU Mohamed VI de Marrakech

#### IV. Prise en charge médicale avant la thymectomie :

##### 1. Durée du traitement médical :

Tous les patients de notre série ont été mis sous traitement médical avant la thymectomie, avec des durées de traitement différentes. Ainsi (figure 14) :

- Une durée inférieure à 24 mois chez 60% des patients ;
- Une durée supérieure à 48 mois chez 35% des patients ;
- Une durée de 25 à 48 mois chez 5% des patients.

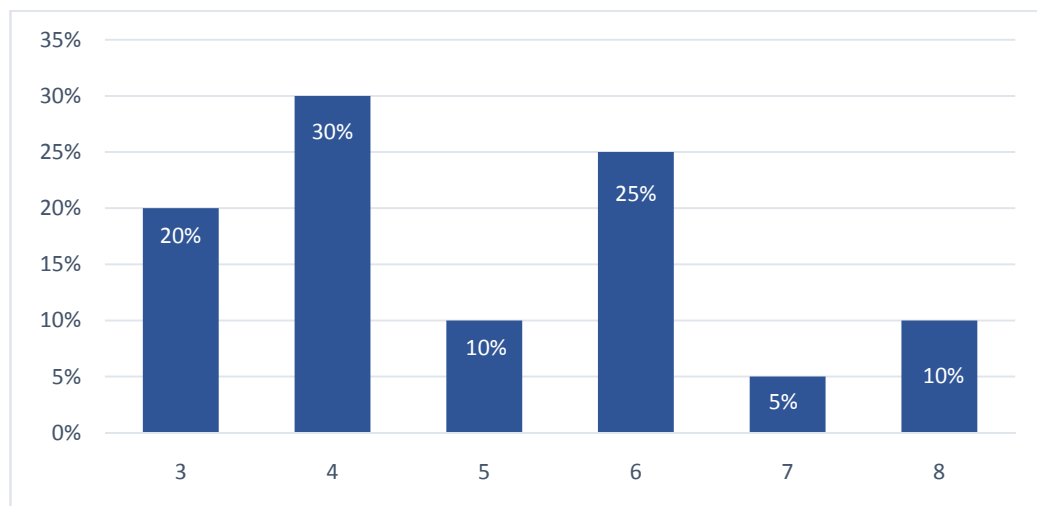


**Figure 14 :** Répartition des patients selon la durée du traitement médical

## **2. Utilisation des anticholinestérasiques :**

Tous les patients inclus dans notre série ont pris un anticholinestérasique comme traitement symptomatique avec une dose moyenne de 5,5 comprimés par jour. Les posologies étaient comprises entre 3 et 8 comprimés par jour. Ainsi (figure 15) :

- 20% des patients ont pris 3cp/j ;
- 30% des patients ont pris 4cp/j ;
- 10% des patients ont pris 5cp/j ;
- 25% des patients ont pris 6cp/j ;
- 5% des patients ont pris 7cp/j ;
- 10% des patients ont pris 8cp/j.



**Figure 15 : Répartition des patients selon la prise des anticholinestérasiques**

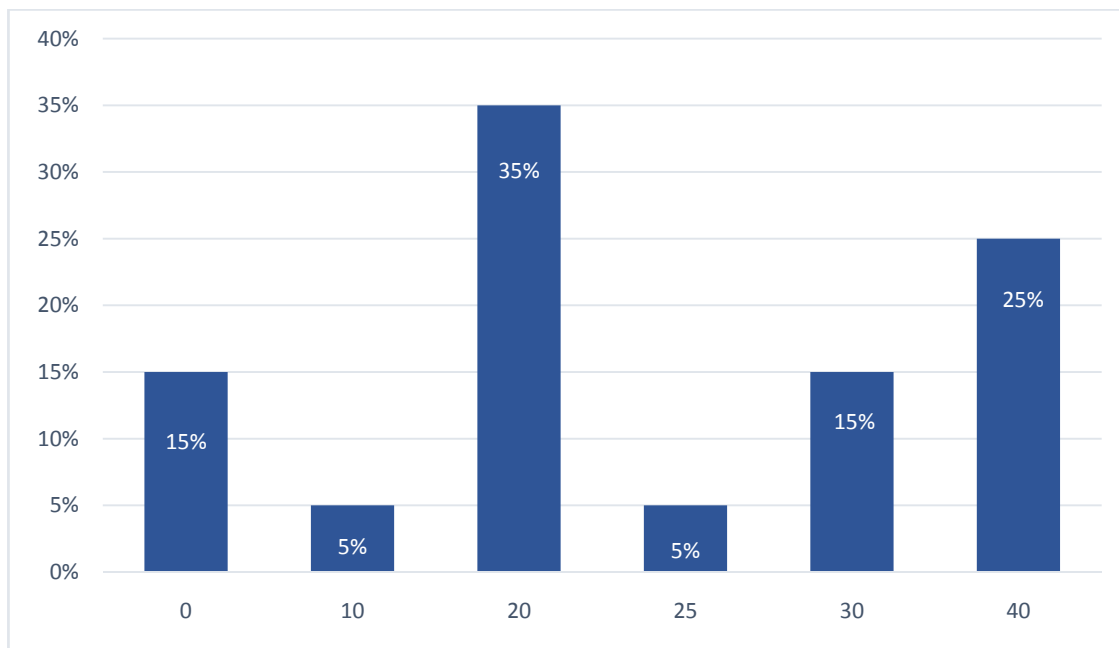
## **3. Utilisation des corticoïdes :**

Dans notre série 85% des patients ont pris un traitement à base de corticoïdes avant la thymectomie. La dose moyenne était de 25mg par jour, avec des doses comprises entre 10 et 40mg/j. Ainsi (figure 16) :

- 5% ont pris une dose de 10mg/j ;
- 35% ont pris une dose de 20mg/j ;
- 5% ont pris une dose de 25mg/j ;



- 15% ont pris une dose de 30mg/j ;
- 25% ont pris une dose de 40mg/j.

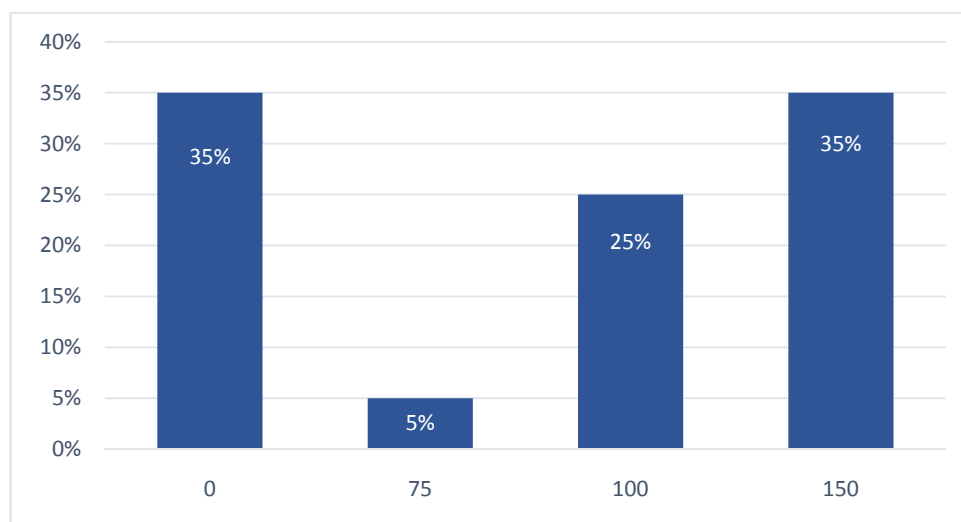


**Figure 16: Répartition des patients selon la prise des corticoïdes**

#### **4. Utilisation des immunosuppresseurs (Azathioprine) :**

Dans notre série 65% des patients ont reçu un traitement à base d'immunosuppresseurs (azathioprine) en association avec la corticothérapie, avant la thymectomie. La dose moyenne était de 106mg/j avec des doses comprises entre 75 et 150mg/j. Ainsi (figure 17) :

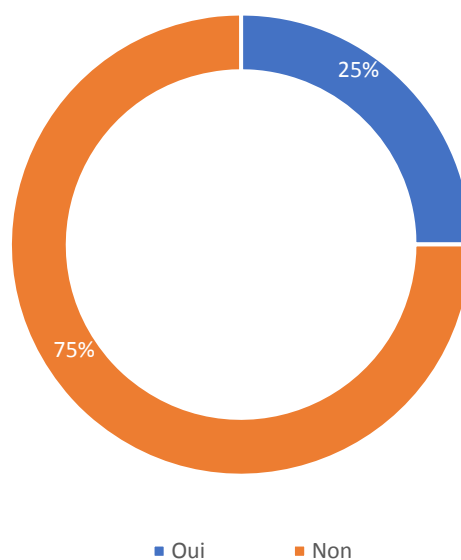
- 35% des patients n'ont pas reçu de traitement à base d'immunosuppresseurs ;
- 5% des patients ont reçu 75mg/j ;
- 25% des patients ont reçu 100mg/j ;
- 35% des patients ont reçu 150mg/j.



**Figure 17 : Répartition des patients selon la prise d'immunosuppresseurs**

## **5. Recours aux échanges plasmatiques ou aux IVIG :**

Pour la prise en charge des exacerbations et des crises myasthéniques, 25% des patients ont eu recours soit aux échanges plasmatiques ou aux IVIG. (figure 18)



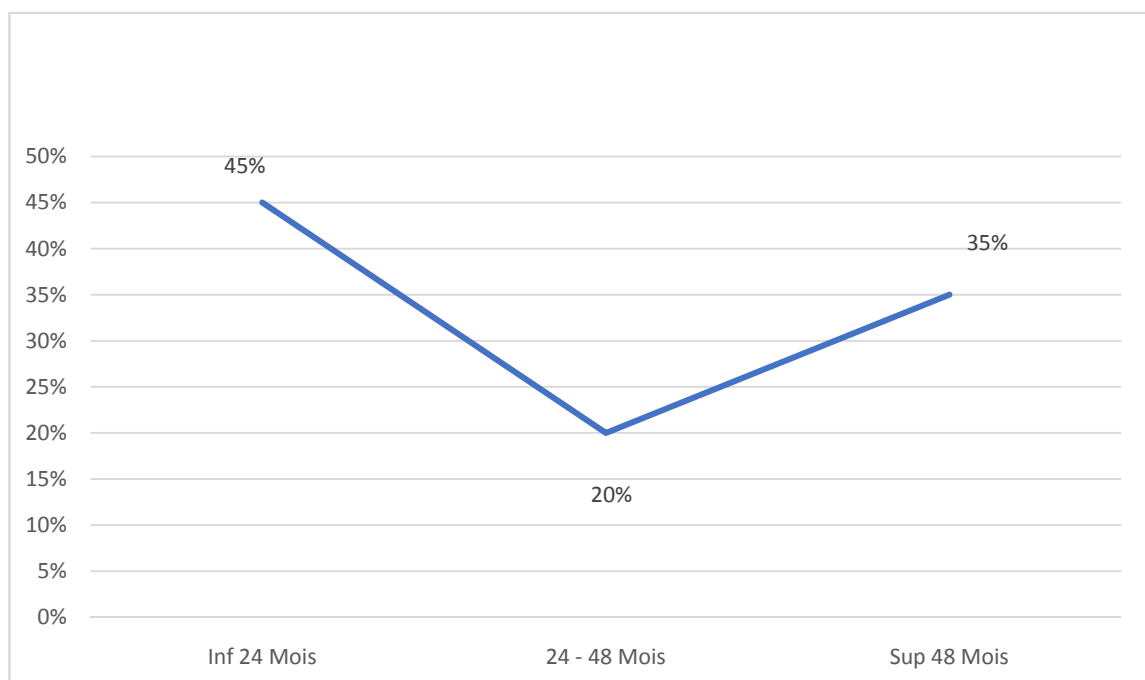
**Figure 18 : Répartition des patients selon le recours aux échanges plasmatiques ou aux IVIG**

## V. Prise en charge chirurgicale : thymectomie

### 1. Délai préopératoire :

Dans notre série, la durée d'évolution de la myasthénie avant la thymectomie allait de 2 à 168 mois, avec un délai préopératoire moyen de 54,7 mois. Ainsi (figure 19) :

- 45% des patient ont été opérés dans un délai inférieur à 24 mois ;
- 20% des patients ont été opérés dans un délai compris entre 24 et 48 mois ;
- 35% des patients ont été opérés dans un délai supérieur à 48 mois.

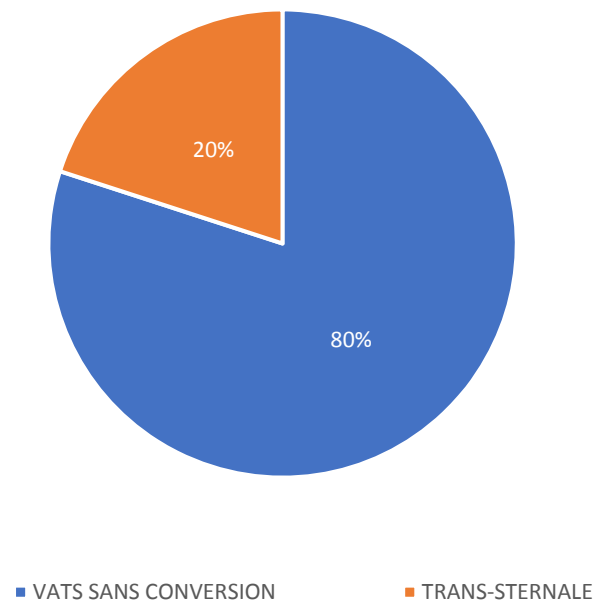


**Figure 19 : Répartition des patients selon le délai opératoire**

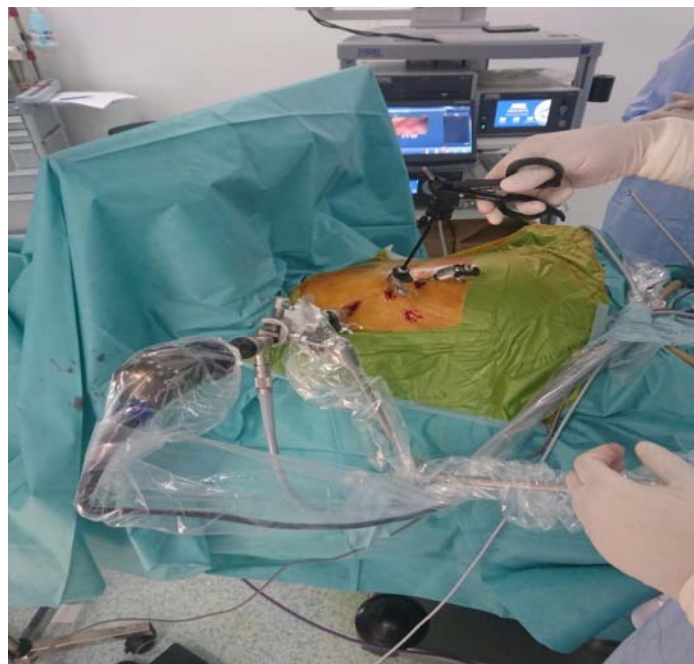
### 2. Voie d'abord chirurgicale :

Quatre vingt pour cent des patients de notre série ont bénéficié d'un abord chirurgical par VATS sans conversion et 20% ont été opérés par voie trans-sternale. (figures 20, 21 et 22)

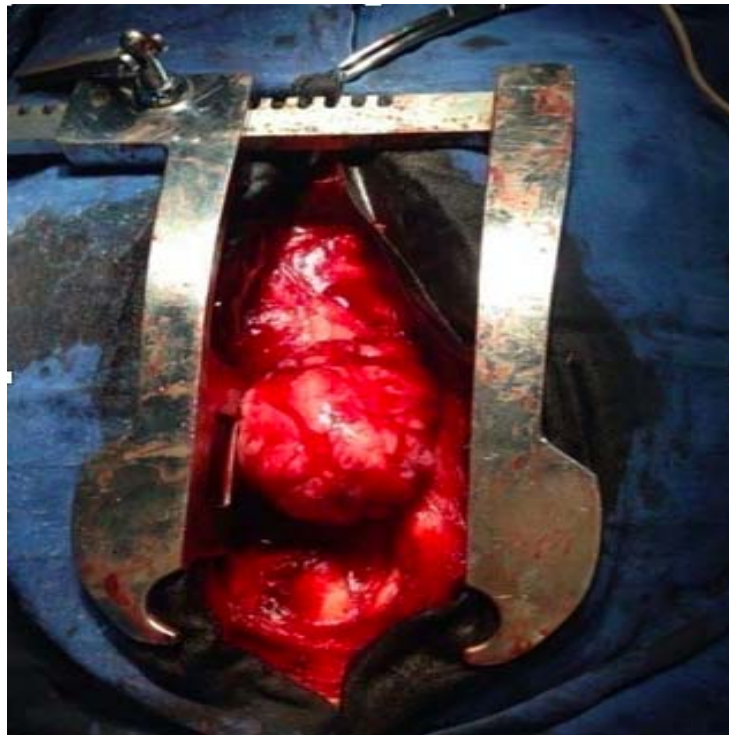
Un nettoyage de la graisse médiastinale a été réalisé chez tous les patients, quel que soit la voie d'abord chirurgicale utilisée.



**Figure 20 :** Répartition des patients selon la voie d'abord chirurgicale



**Figure 21 :** Emplacement des ports de thoracoscopie chez une patiente opérée pour thymectomie au service de chirurgie thoracique du CHU Mohamed VI

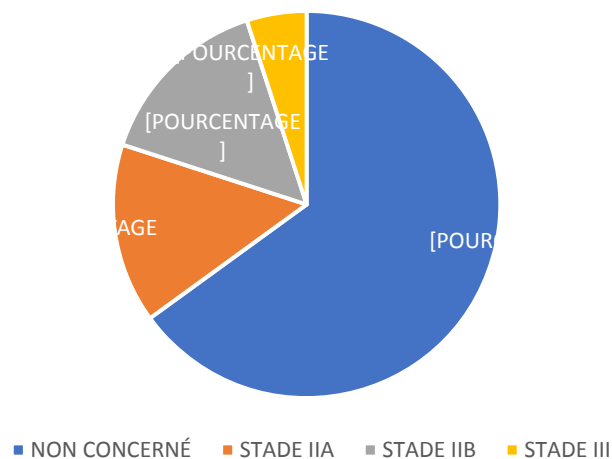


**Figure 22 :** Tumeur thymique chez un patient opéré par voie trans-sternale au service de chirurgie thoracique du CHU ARRAZI

### **3. La stadification des thymomes selon Masaoka :**

Pour les patients qui avaient un thymome, la classification de Masaoka a été utilisée pour préciser le degré d'envahissement locorégional. Ainsi (figure 23) :

- 15% ont été classés stade IIA ;
- 15% ont été classés stade IIB ;
- 5% ont été classés stade III ;
- 65% des patients avaient soit une hyperplasie ou une involution thymique, et n'étaient donc pas concernés par cette stadification.



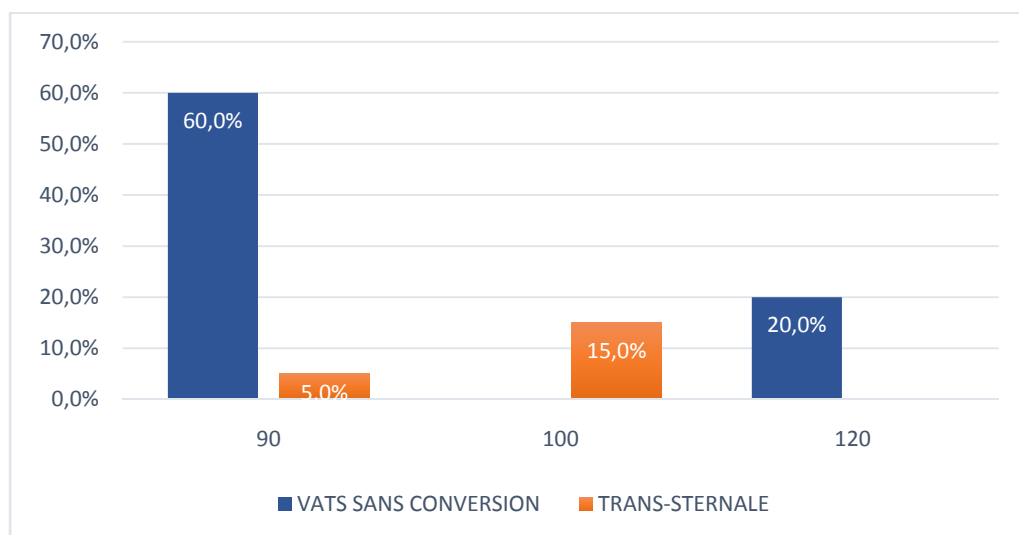
**Figure 23 : Répartition des patients selon le stade de Masaoka**

#### 4. La durée opératoire :

La durée opératoire allait de 90 à 120 minutes avec une durée moyenne de 120 minutes.

Ainsi (figure 24):

- 65% des patients ont été opérés dans 90min dont 12 patients par VATS et un seul par voie trans-sternale ;
- 15% des patients ont été opérés dans 100min par voie trans-sternale ;
- 20% des patients ont été opérés dans 120min par VATS.

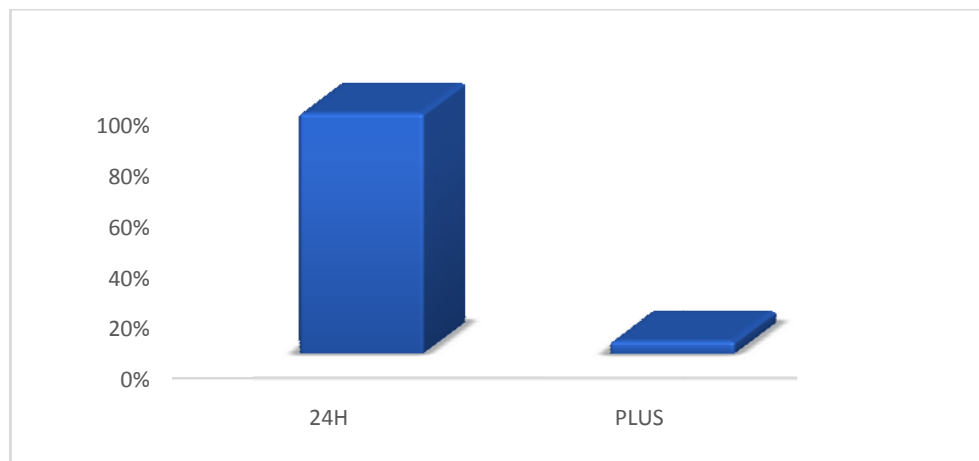


**Figure 24 : Durée opératoire en fonction de la voie d'abord chirurgicale**

## 5. Suites opératoires :

### 5.1. Extubation et séjour en réanimation :

Dans notre série tous les patients ont été extubés sur la table opératoire. En dehors d'un patient qui a présenté une crise myasthénique en post-opératoire immédiat nécessitant un séjour en réanimation de 15j, les suites opératoires étaient simples sans aucun incident, avec un passage en milieu de réanimation de 24 heures. (figure 25)



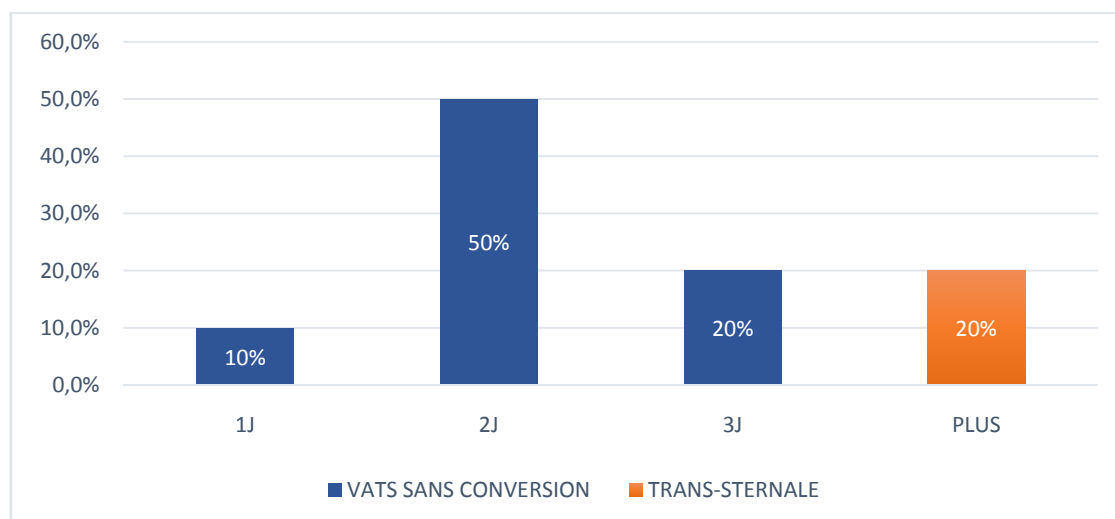
**Figure 25 :** Répartition des patients selon le nombre d'heures passées en milieu de réanimation

### 5.2. Durée du drain thoracique :

Le drain thoracique a été retiré lorsqu'il ne ramenait pas plus de 100cc/j et quand il n'y avait plus de bullage pendant au moins 24 heures. Une radiographie thoracique de contrôle a été réalisée chez tous les patients avant et après l'ablation du drain.

Chez les patients opérés par VATS le drain a été retiré dans un délai inférieur ou égal à 3j et chez ceux opérés par voie trans-steranle dans un délai qui dépassait les 3j, avec respectivement des durées moyennes de 2,3j et 5j. Ainsi (figure 26):

- Chez 10% des patients le drain a été retiré dans 1j ;
- Chez 50% des patient le drain a été retiré dans 2j ;
- Chez 20% des patients le drain a été retiré dans 3j ;
- Chez 5% des patients le drain a été retiré après 4j.



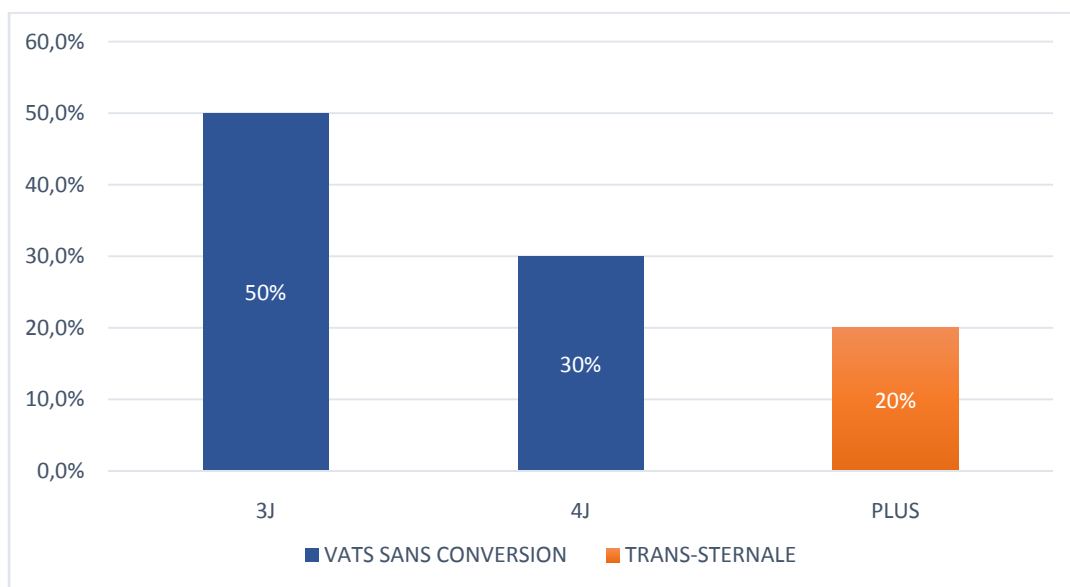
**Figure 26 : Durée du drain thoracique selon la voie d'abord chirurgicale**

### **5.3. Durée d'hospitalisation :**

La durée moyenne d'hospitalisation était de 4 jours avec des extrêmes allant de 3 à 6 jours.

Tous les patients opérés par voie trans-sternale, soit 20% des patients, ont été hospitalisés pendant plus de 4 jours, avec une durée moyenne de 6j. (figure 27)

Pour ceux opérés par VATS, soit 80% des patients, 50% ont été hospitalisés pendant 3 jours et 30% pendant 4 jours, avec une durée moyenne de 3,5j. (figure 27)



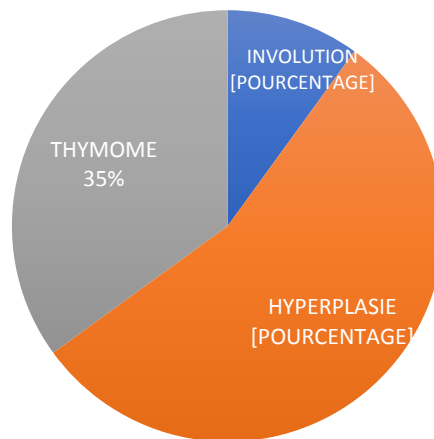
**Figure 27 : Durée d'hospitalisation selon la voie d'abord chirurgicale**



## 6. Résultats de l'étude anatomopathologique :

Toutes les pièces opératoires ont été étudiées histologiquement. Ainsi (figure 28) :

- Une hyperplasie thymique chez 55% des patients;
- Un thymome chez 35% des patients;
- Une involution thymique chez 10% des patients.



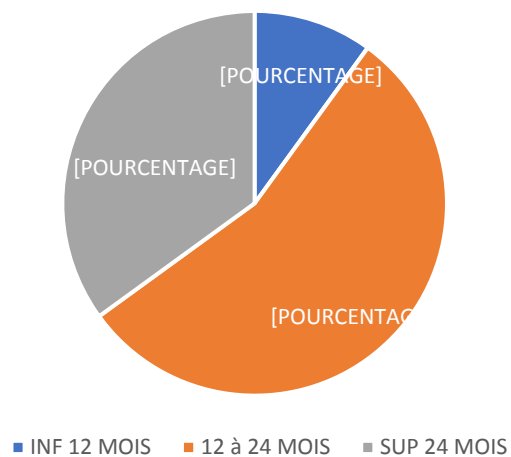
**Figure 28 :** Répartition des patients selon les résultats de l'étude anatomopathologique

## VI. Évolution après la thymectomie :

### 1. Durée du suivi :

Les patients de notre série ont été revus en consultation ultérieurement à la thymectomie après un mois puis 3 mois et puis tous les 6 mois, ou contactés par téléphone.

La durée moyenne du suivi était de 22 mois avec des extrêmes allant de 12 à 36 mois. (figure 29)

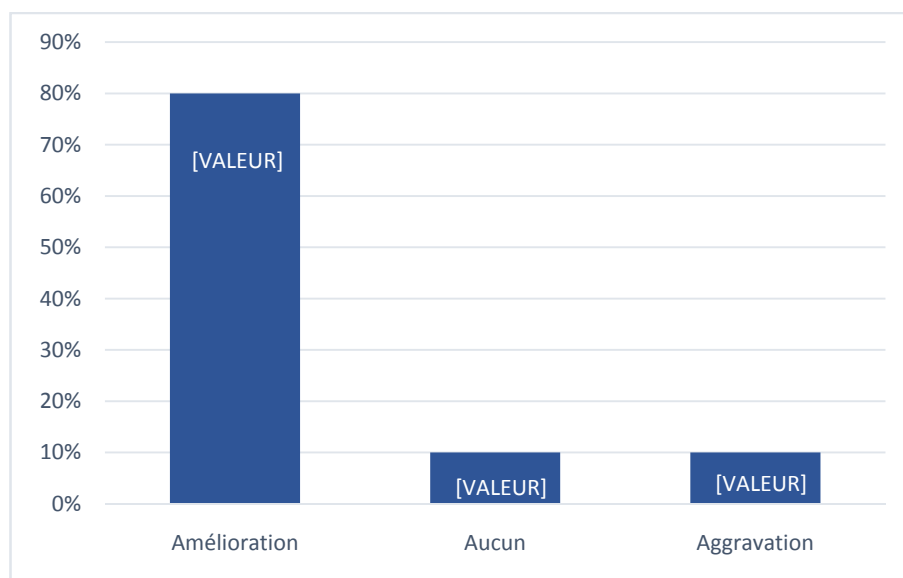


**Figure 29 : Durée du suivi des patients après la chirurgie thymique**

## 2. Ressenti du patient :

Tous les patients ont été interrogés sur leur ressenti après la thymectomie. Ainsi (figure 30):

- 80% des patients ont constaté une amélioration ;
- 10% des patients n'ont constaté aucun changement ;
- 10% des patients ont constaté une aggravation.

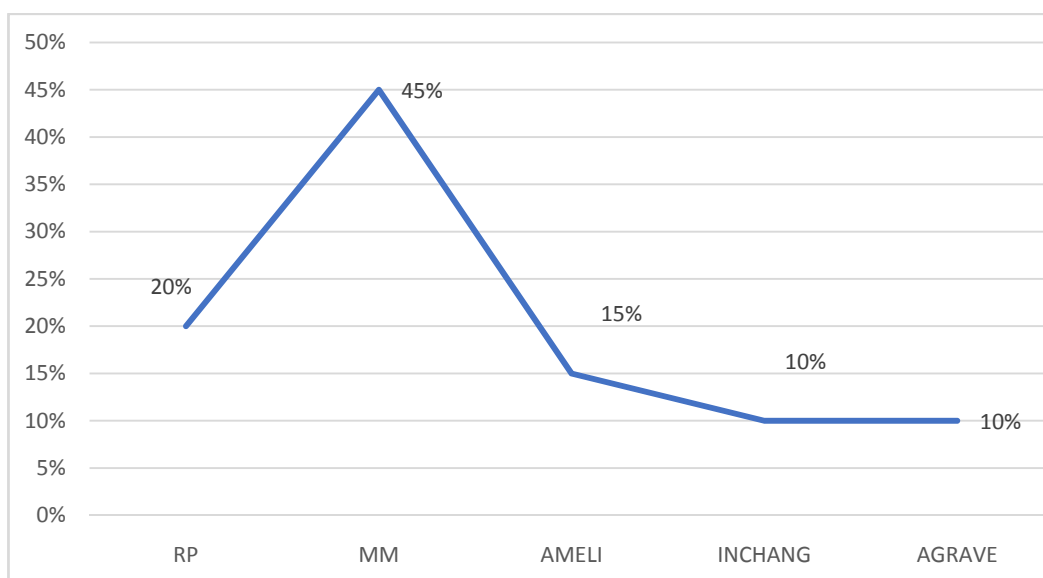


**Figure 30 : Répartition des patients selon leur ressenti après la thymectomie**

### 3. MGFA post-opératoire :

Pour déterminer le statut clinique des patients de notre série après la thymectomie, nous avons eu recours à la classification MGFA post-opératoire. Ainsi (figure 31) :

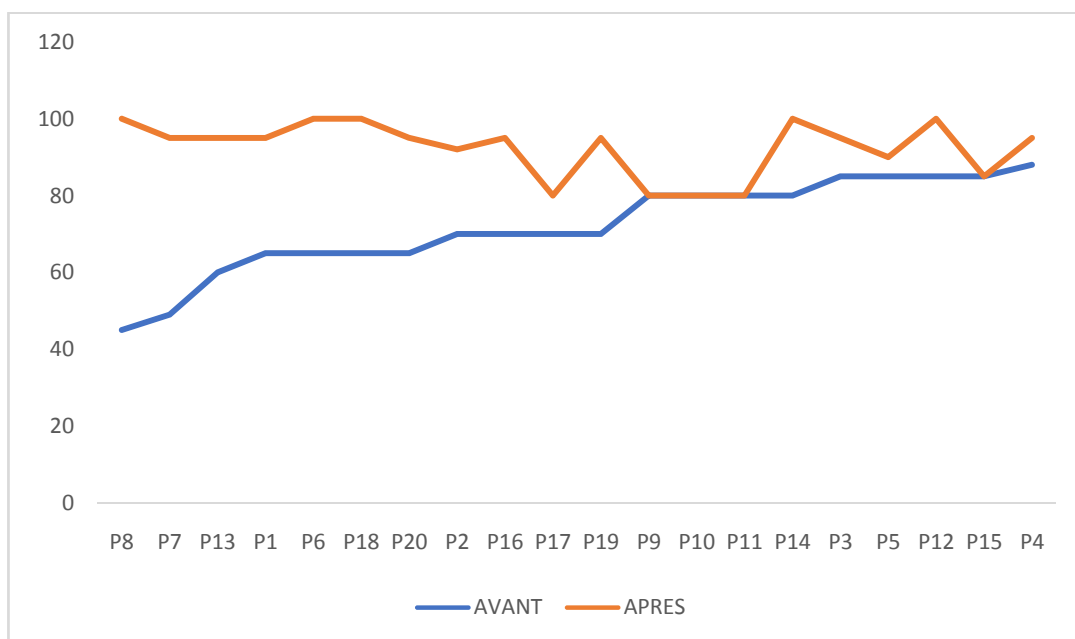
- 20% des patients ont atteint la RP ;
- 45% des patients ont atteint le stade de MM ;
- 15% des patients ont connu une amélioration ;
- 10% des patients n'ont connu aucun changement ;
- 10% des patients ont connu une aggravation des symptômes.



**Figure 31 : Répartition des patients selon le stade MGFA post-opératoire**

### 4. Score myasthénique post-opératoire :

La score myasthénique a été amélioré après la thymectomie chez 80% des patients de notre échantillon tandis que 20% ont gardé le même score . Il était compris entre 80/100 et 100/100 avec un score moyen de 90/100. (figure 32)



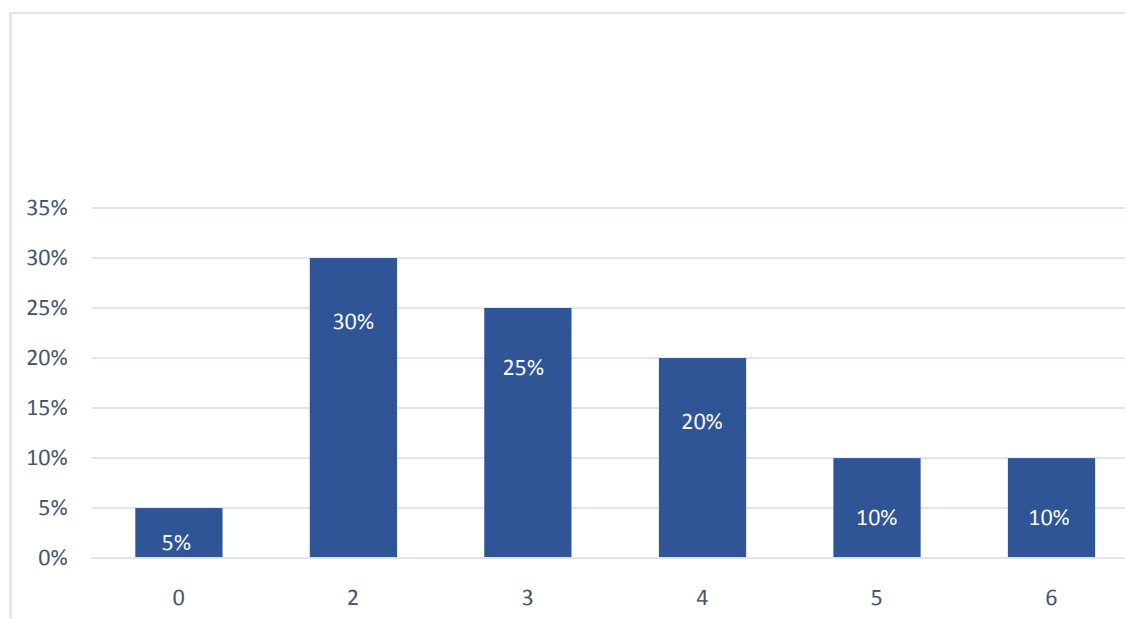
**Figure 32** : Répartition des patients selon leur score myasthénique avant et après la thymectomie

## 5. Utilisation des anticholinestérasiques :

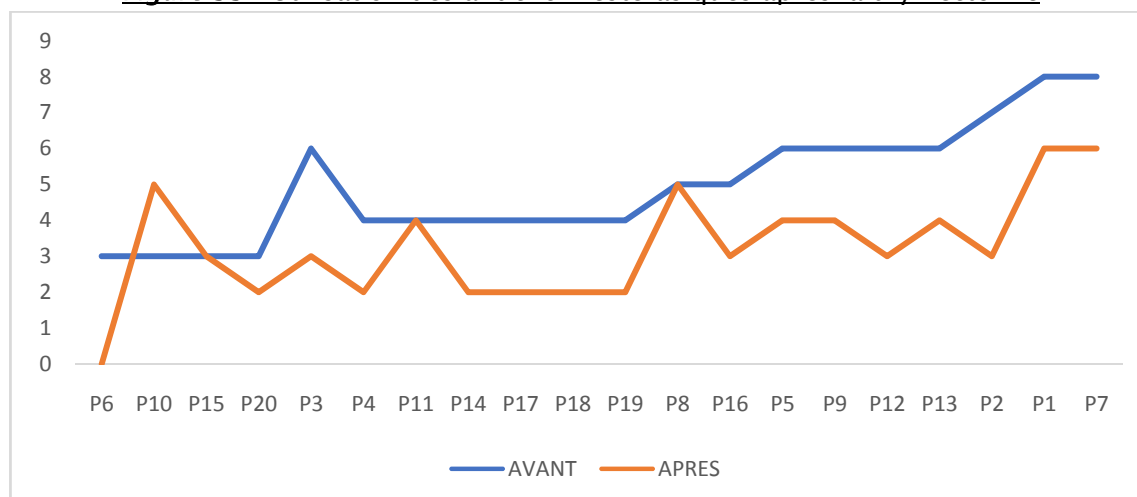
Dans notre série 95% des patients ont poursuivi la prise des anticholinestérasiques, avec une posologie moyenne de 4 comprimés par jour et des dosages allant de 2 à 6 comprimés par jour. Ainsi (figures 33 et 34):

- 5% n'ont plus eu recours à l'utilisation des anticholinestérasiques ;
- 30% prenaient 2cp/j ;
- 25% prenaient 3cp/j ;
- 20% prenaient 4cp/j ;
- 10% prenaient 5cp/j ;
- 10% prenaient 6cp/j.

Après la thymectomie, 80% des patients ont réduit la dose du traitement anticholinestérasique utilisé, 15% sont restés sur la même dose et 5% ont augmenté le nombre de comprimés pris par jour.



**Figure 33 : Utilisation des anticholinéserasiques après la thymectomie**



**Figure 34 : Répartition des patients selon la prise des anticholinestérasiques avant et après la thymectomie**

## 6. Utilisation des corticoïdes :

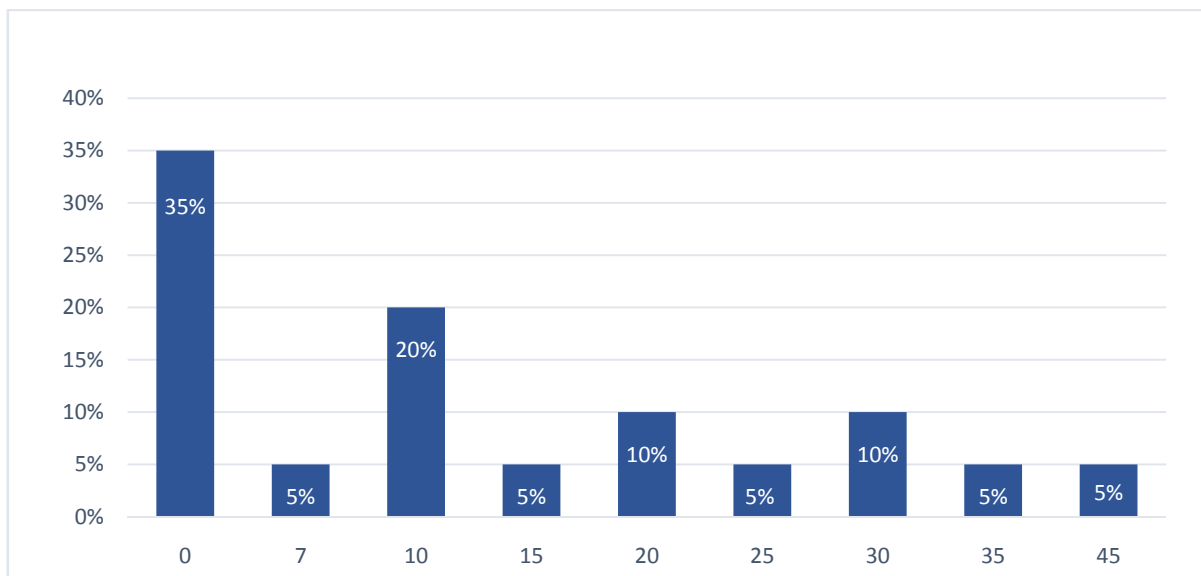
Trente cinq pour cent des patients n'ont plus eu besoin de prendre un corticoïde. Pour ceux qui en prenaient toujours, la dose moyenne était de 23mg/jour avec des posologies allant de 7 à 45 mg/jour. Ainsi (figure 35):

- 5% des patients prenaient 7 mg/j ;
- 20% des patients prenaient 10 mg/j ;

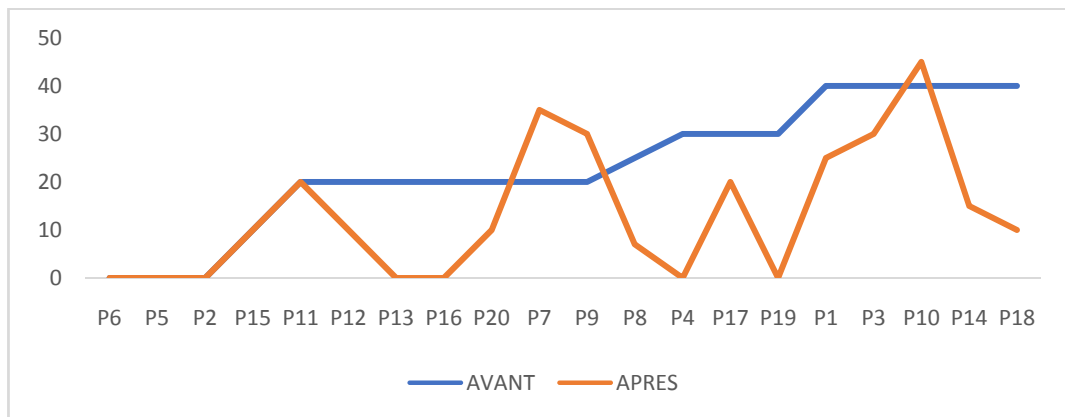
- 5% des patients prenaient 15 mg/j ;
- 10% des patients prenaient 20 mg/j ;
- 5% des patients prenaient 25 mg/j ;
- 10% des patients prenaient 30 mg/j ;
- 5% des patients prenaient 35 mg/j ;
- 5% des patients prenaient 45 mg/j ;
- 35% ont arrêté la corticothérapie.

Dans notre échantillon (figure 36) :

- 20% des patients ont arrêté la corticothérapie ;
- 40% ont réduit la dose de corticoïdes ;
- 10% sont restés sur la même dose de corticoïdes ;
- 15% ont eu besoin de prendre une dose plus élevée de corticoïdes ;
- 15% n'ont jamais pris de corticoïdes.



**Figure 35 : Utilisation des corticoïdes après la thymectomie**



**Figure 36 : Répartition des patients selon la prise de corticoïdes avant et après la thymectomie**

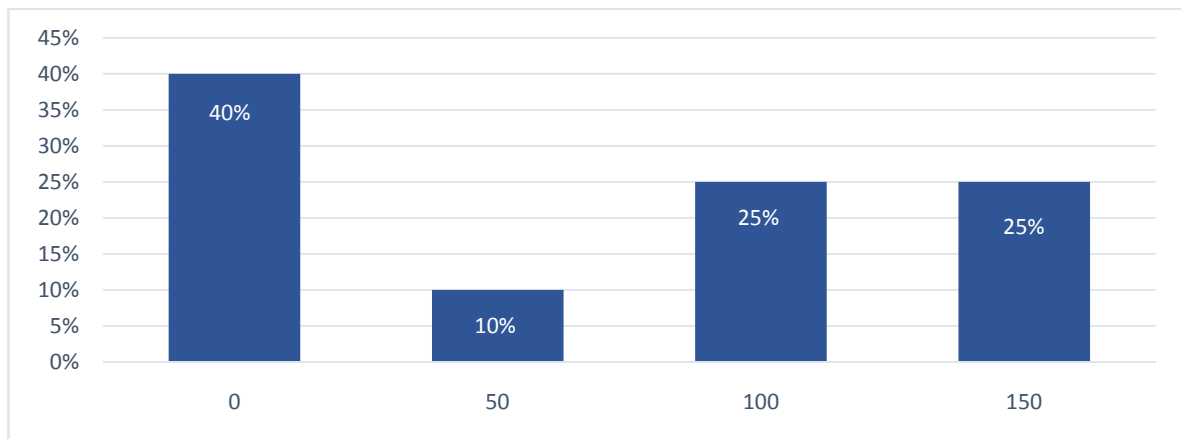
## **7. Utilisation des immunosuppresseurs (Azathioprine) :**

Quarante pour cent des patients n'ont plus eu recours à un traitement à base d'immunosuppresseurs. Pour ceux qui en avaient encore besoin la dose moyenne était de 100 mg par jour avec des posologies allant de 50 à 150 mg par jour. Ainsi (figure 37):

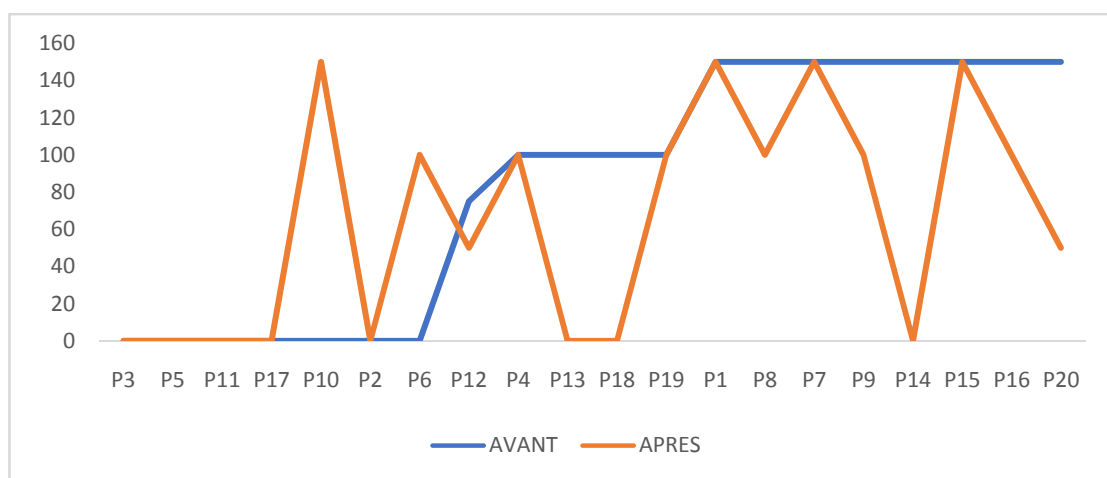
- 10% des patients prenaient 50 mg/j ;
- 25% des patients prenaient 100 mg/j ;
- 25% des patients prenaient 150 mg/j ;
- 40% des patients n'en prenaient pas.

Dans notre série (figure 38) :

- 25% des patients n'ont jamais pris d'immunosuppresseurs ;
- 15% des patients ont arrêté de prendre les immunosuppresseurs ;
- 25% des patients sont passés à une dose d'immunosuppresseurs plus faible ;
- 25% des patients ont gardé la même dose d'immunosuppresseurs ;
- 10% des patients ont augmenté la dose d'immunosuppresseurs.



**Figure 37 : Utilisation des immunosuppresseurs après la thymectomie**



**Figure 38 : Répartition des patients selon la prise d'immunosuppresseurs avant et après la thymectomie**

## 8. Recours aux échanges plasmatique ou les IVIG :

A l'exception d'un seul patient qui a présenté une crise myasthénique en post-opératoire immédiat aucun patient n'avait eu recours à l'utilisation des échanges plasmatiques ou des IVIG après la thymectomie.

## 9. Dosage des anticorps anti-Rach :

Le dosage des anticorps anti-rach après la thymectomie a été réalisé chez 25% des patients, les résultats ont montré (tableau III) :



- Une baisse des titres chez 3 patients ;
- Une négativation des anticorps chez un patient ;
- Une élévation du titre chez un patient.

**Tableau III : Répartition des patients selon le titre des anticorps anti-Rach avant et après la thymectomie**

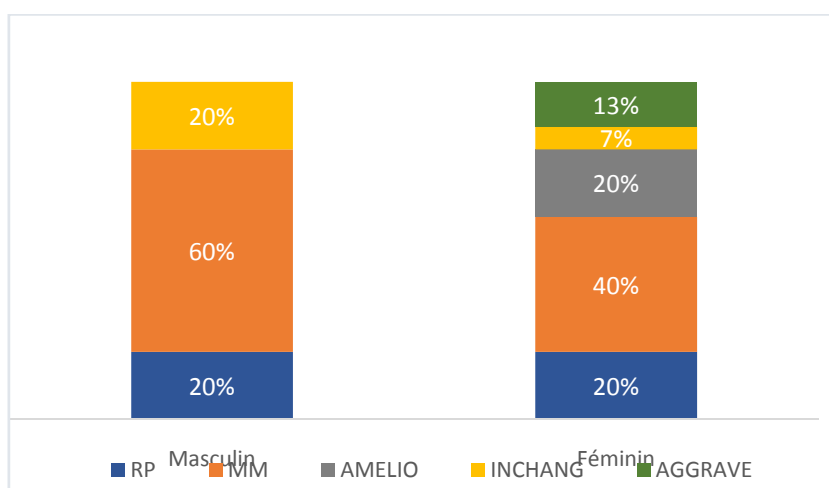
|     | Ac anti-Rach avant | Ac anti-Rach après |
|-----|--------------------|--------------------|
| P1  | 50                 | 32                 |
| P7  | 130                | 0                  |
| P8  | 13                 | 9                  |
| P9  | 28                 | 100                |
| P20 | 62                 | 6                  |

## VII. Facteurs pronostics :

### 1. Tri croisé du sexe des patients avec le statut MGFA post-opératoire :

La classification MGFA post-opératoire a été utilisée chez tous nos patients pour évaluer l'évolution des manifestations cliniques après la thymectomie (figure 39) :

- 20% des hommes ont atteint le statut RP, 60% le statut MM et 20% n'ont connu aucun changement ;
- 20% des femmes ont atteint le statut RP, 40% le statut MM, 20% ont connu une amélioration, 13% une aggravation et 7% n'ont connu aucun changement.

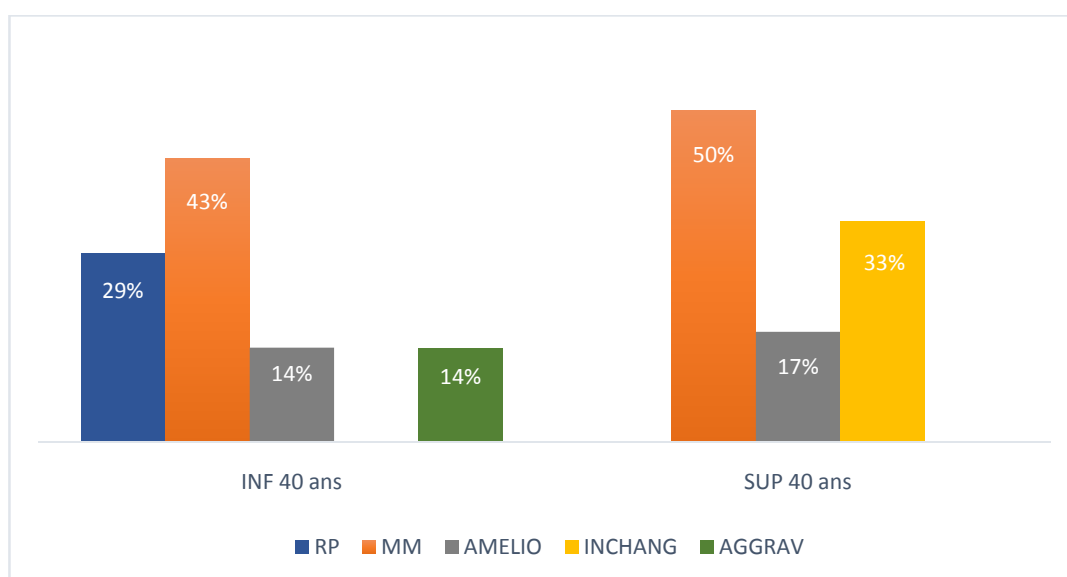


**Figure 39 : Répartition du statut MGFA post-opératoire selon le sexe des patients**

## 2. Tri croisé de l'âge des patients avec le statut MGFA post-opératoire :

Dans notre série, la répartition du stade clinique de la MGFA post-opératoire selon l'âge, se faisait comme suit (figure 40):

- 29% des patients âgés de moins de 40 ans ont atteint le statut RP, 43% le statut de MM, 14% ont connu une amélioration et 14% une aggravation ;
- 50% des patients âgés de plus de 40 ans ont atteint le statut MM, 17% ont connu une amélioration et 33% n'ont connu aucun changement.



**Figure 40 : Répartition du statut MGFA post-opératoire selon l'âge des patients**

## 3. Tri croisé de la durée du suivi post-opératoire avec le statut MGFA post-opératoire :

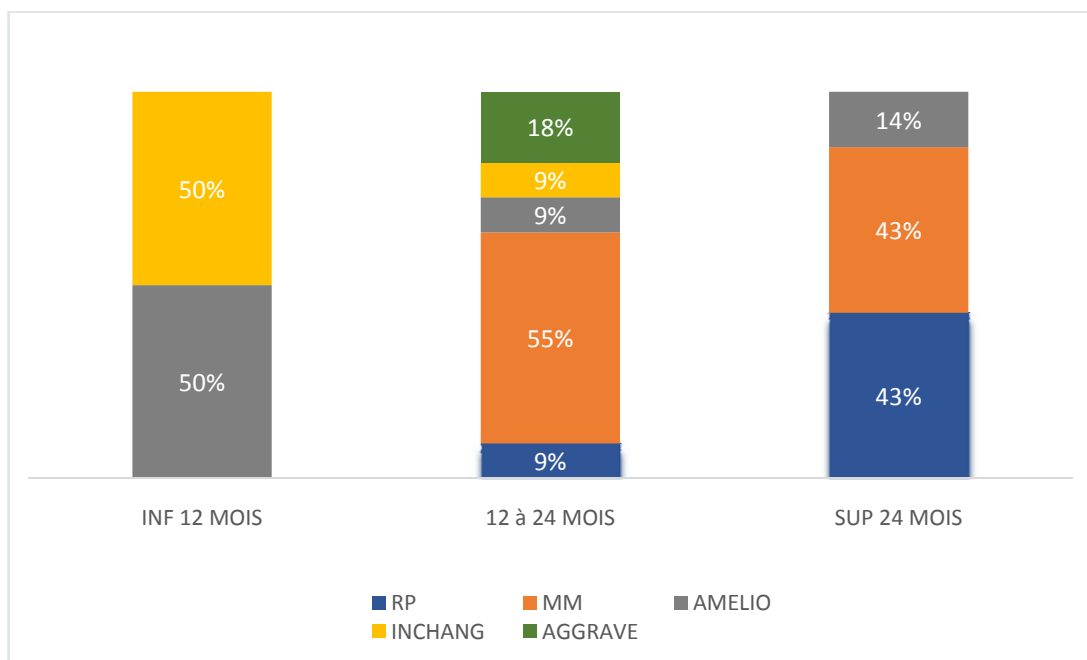
Chez les patients avec une durée de suivi post-opératoire inférieure à 12 mois, 50% ont connu une amélioration de leurs symptômes et 50% étaient dans un état inchangé. (figure 41)

Chez les patients avec une durée de suivi supérieure à 24 mois (figure 44) :

- 43% ont atteint le statut RP ;
- 43% ont atteint le statut MM ;
- 14% se sont améliorés.

Pour ceux avec une durée de suivi comprise entre 12 et 24 mois (figure 44) :

- 9% ont atteint le statut RP ;
- 55% avaient des MM ;
- 9% ont connu une amélioration ;
- 9% n'ont connu aucun changement ;
- 18% se sont aggravés.



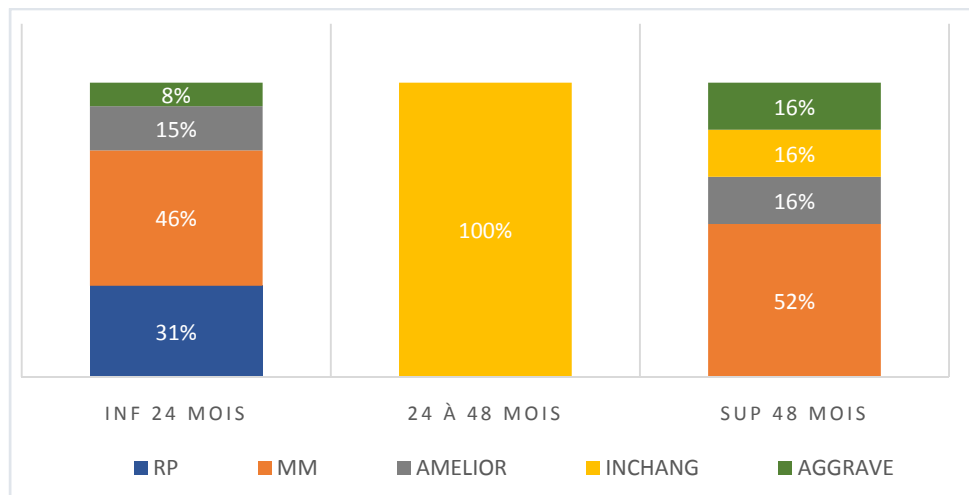
**Figure 41 : Répartition du statut MGFA post-opératoire selon la durée du suivi**

#### **4. Tri croisé de la durée du traitement médicamenteux avec le statut MGFA post-opératoire :**

L'obtention d'un statut donné de la MGFA post-opératoire en fonction de la durée du traitement médical avant la thymectomie a été étudiée. Ainsi (figure 42) :

- Pour les patients qui ont reçu un traitement médical pendant une durée inférieure à 24 mois, 31% ont atteint le statut RP, 46% le statut MM, 15% ont connu une amélioration et 8% une aggravation ;
- Pour les patients qui ont reçu un traitement médical pendant une durée comprise entre 25 et 48 mois ils n'ont connu aucun changement ;

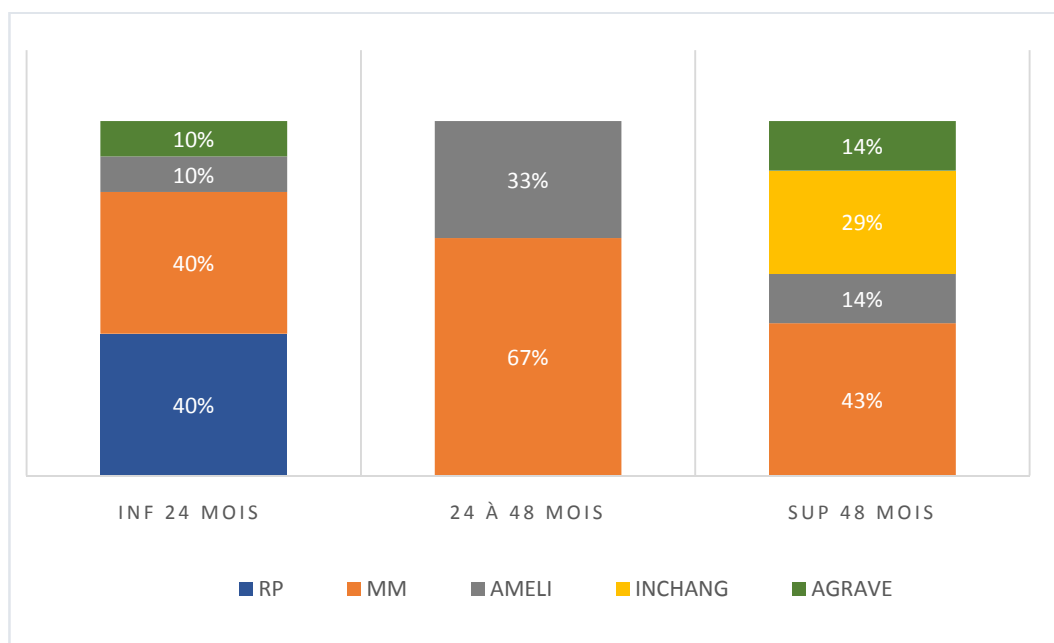
- Pour les patients qui ont reçu un traitement médical pendant une durée qui dépasse 48 mois, 52% avaient des MM, 16% ont connu une amélioration, 16% une aggravation et 16% n'ont connu aucun changement.



**Figure 42 : Répartition du statut MGFA post-opératoire selon la durée du traitement médical avant la thymectomie**

## **5. Tri croisé du délai préopératoire avec le statut MGFA post-opératoire :**

- Pour les patients qui ont été opérés dans un délai inférieur à 24 mois, 40% ont atteint une RP, 40% avaient des MM, 10% ont connu une amélioration et 10% une aggravation;
- Pour les patients qui ont été opérés dans un délai entre 24 et 48 mois, 67% avaient des MM et 33% ont connu une amélioration ;
- Pour les patients qui ont été opérés dans un délai supérieur à 48 mois 43% ont atteint le statut MM, 14% ont connu une amélioration, 29% n'ont connu aucun changement et 14% ont connu une aggravation. (figure43)

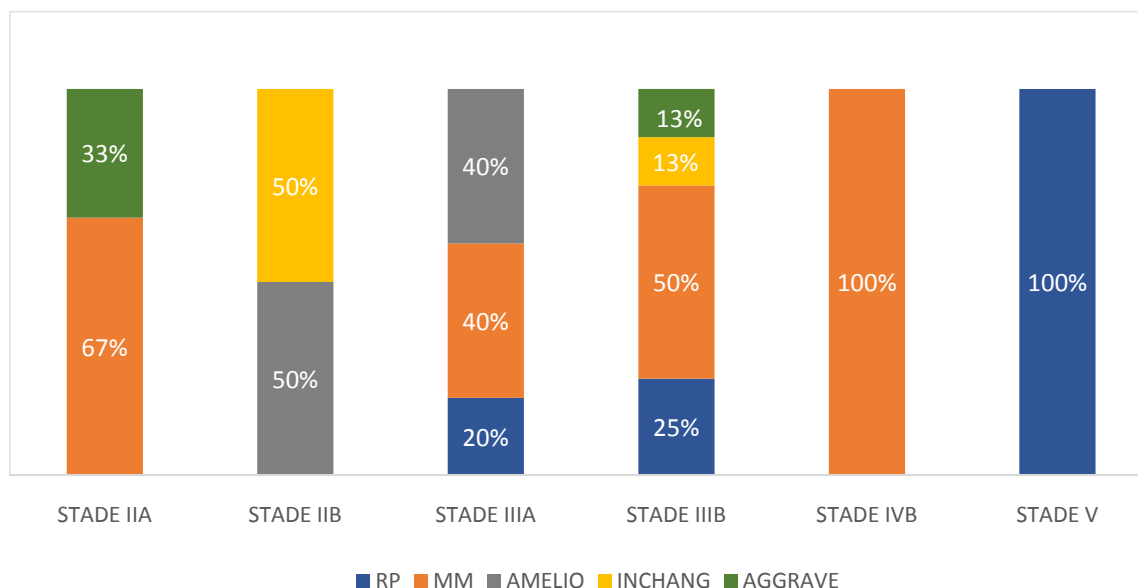


**Figure 43** : Répartition du statut MGFA post-opératoire selon le délai de la prise en charge chirurgicale

## 6. Tri croisé du stade clinique MGFA avec le statut MGFA post-opératoire :

Dans notre série, nous avons réparti les patients selon le statut MGFA post-opératoire et le stade clinique de la MGFA avant la thymectomie. Ainsi (figure 44):

- 67% des patients classés stade IIA ont atteint le statut MM et 33% ont connu une aggravation ;
- 50% des patients classés stade IIB ont connu une amélioration et 50% n'ont connu aucun changement ;
- 20% des patients classés stade IIIA ont atteint le statut RP, 40% le statut MM et 40% ont connu une amélioration ;
- 25% des patients classés stade IIIB ont atteint le statut RP, 50% le statut MM, 13% ont connu une aggravation et 13% n'ont connu aucun changement ;
- 100% des patients classés stade IVB ont atteint le statut MM ;
- 100% des patients classés stade V ont atteint le statut RP.

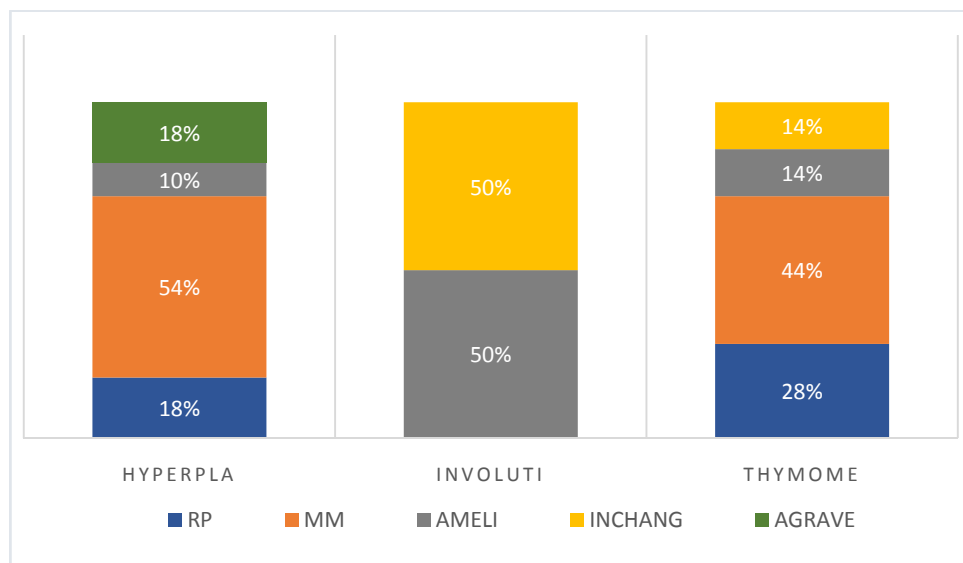


**Figure 44 :** Répartition du statut MGFA post-opératoire en fonction du stade clinique de la MGFA avant la thymectomie

## 7. Tri croisé des résultats anatomopathologiques avec le statut MGFA post-opératoire :

L'aboutissement à un stade de la classification MGFA post-opératoire selon l'anomalie histologique retrouvée était réparti comme suit (figure 45):

- 18% des patients qui avaient une hyperplasie thymique ont atteint une RP, 54% des MM, 10% ont connu une amélioration et 18% ont connu une aggravation;
- 50% des patients qui avaient une involution thymique ont connu une amélioration et 50% n'ont connu aucun changement ;
- 28% des patients qui avaient un thymome ont atteint une RP, 44% des MM, 14% ont connu une amélioration et 14% n'ont vu aucun changement.



**Figure 45** : Répartition du statut MGFA post-opératoire selon l'anomalie thymique retrouvée

#### **8. Statut MGFA post-opératoire selon l'âge et le délai de la prise en charge chirurgicale et l'étude anatomopathologique :**

Dans notre échantillon, l'étude anatomopathologique a mis en évidence une hyperplasie thymique chez 11 patients dont :(figure 46)

- 2 patients ont atteint le statut de RP ;
- 6 patients avaient des MM ;
- 1 patient a connu une amélioration de ses symptômes ;
- 3 patients se sont aggravés.

Par ailleurs :

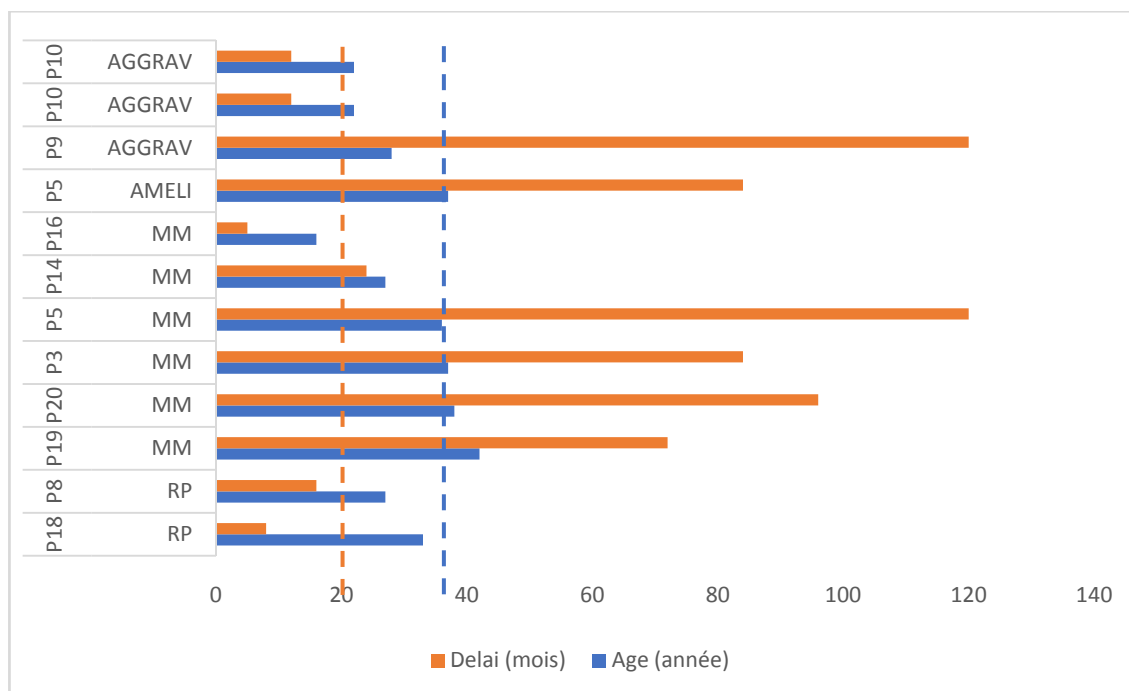
- Les 2 patients qui étaient en RP ont été opérés dans un délai inférieur à 24 mois (8 et 16 mois), et étaient âgés de moins de 40 ans (33 et 27 ans) ;
- Le patient qui a connu une amélioration a été opéré dans un délai supérieur à 24 mois (84 mois) et était âgé de moins de 40 ans (37 ans) ;
- Les 3 patients qui ont connu une aggravation de leurs symptômes étaient âgés de moins de 40 ans (22 et 28 ans), 2 d'entre eux ont été opérés dans un délai inférieur

à 24 mois (12 mois) tandis que l'autre patient a été pris en charge dans un délai qui dépassait 24 mois (120 mois).

Pour ceux avec des MM, les résultats se résument dans le tableau ci-dessous (tableau IV) :

**Tableau IV : Âge et délai préopératoire chez les patients avec MM**

|    | Âge | Délai |
|----|-----|-------|
| P1 | 42  | 72    |
| P2 | 36  | 120   |
| P3 | 37  | 84    |
| P4 | 38  | 96    |
| P5 | 27  | 24    |
| P6 | 16  | 5     |



**Figure 46 : Répartition des patients avec hyperplasie thymique selon le statut MGFA post-opératoire, l'âge et le délai préopératoire**

Chez 7 de nos patients, le thymome était l'anomalie histologique retrouvée à l'étude anatomopathologique. Ainsi :(figure 47)

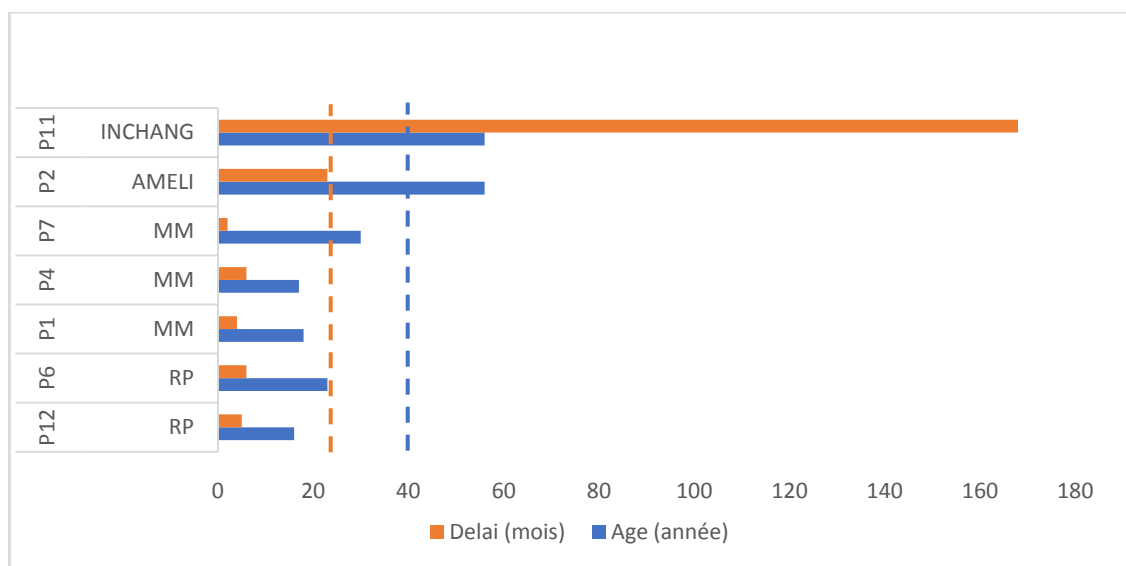
- 2 patients ont atteint le statut RP ;



- 3 patients avaient des MM ;
- 1 patient s'est amélioré ;
- 1 patient n'a connu aucun changement.

Nous avons noté que :

- Les 2 patients qui ont atteint la RP étaient âgés de moins de 40 ans (16 et 23 ans) et ont été opérés dans un délai inférieur à 24 mois (5 et 6 mois) ;
- Les 3 patients qui avaient des MM étaient âgés de moins de 40 ans (17,18, et 30 ans) et ont été opérés dans un délai inférieur 24 mois (2, 6 et 4 mois) ;
- Le patient qui avait connu une amélioration était âgé de plus de 40 ans (56 ans) et a été opéré dans un délai inférieur à 24 mois (23mois) ;
- Le patient qui n'a connu aucun changement était âgé de plus de 40 ans (56 ans) et a été pris en charge dans un délai qui dépassait 24 mois (168 mois).

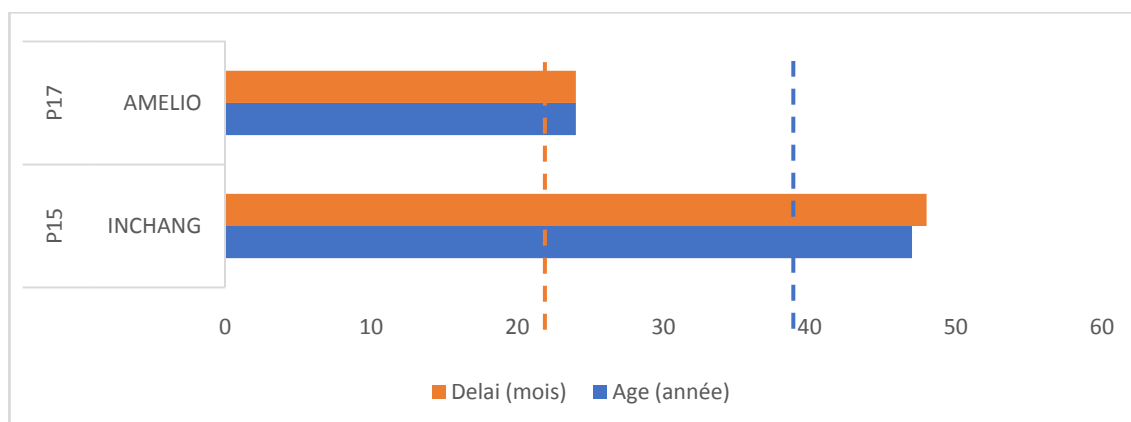


**Figure 47 : Répartition des patients avec thymome selon le statut MGFA post-opératoire, l'âge et le délai préopératoire**

Chez 2 patients, l'étude anatomopathologique a révélé une involution thymique (figure 48):

- L'un d'eux était âgé de 24 ans et opéré dans un délai de 24 mois. Il avait atteint le statut d'amélioration du MGFA post-opératoire ;

- L'autre patient avait un statut inchangé selon la MGFA post-opératoire. Il était âgé de plus de 40 ans ( 47 ans) et opéré dans un délai supérieur à 24 mois (48 mois).



**Figure 48** : Répartition des patients avec involution thymique selon le statut MGFA post-opératoire, l'âge et le délai préopératoire



***DISCUSSION***



## **I. Rappels :**

### **1. Thymus :**

#### **1.1. Généralités :**

Le thymus est un organe lymphoïde primaire bilobé et asymétrique de couleur grisâtre. La partie supérieure du thymus peut se prolonger dans le cou jusqu'à la hauteur de la glande thyroïde : sa partie inférieure s'étend typiquement dans le médiastin antérieur sur le sac péricardique [3,4].

Impliqué dans le développement précoce du système immunitaire, le thymus est un organe volumineux chez l'enfant et joue un rôle important dans les différents processus de coordination du développement du système immunologique. Il s'atrophie progressivement après la puberté et présente une taille très variable chez l'adulte. Chez la personne âgée, il est difficilement identifiable en tant qu'organe ; il correspond alors principalement à du tissu graisseux [5].

#### **1.2. Configuration et situation du thymus :**

Le thymus occupe une position médiane dans le médiastin antéro-supérieur, se projetant entre le 4<sup>ème</sup> cartilage costal et le bord inférieur de la thyroïde. C'est l'élément le plus antérieur, derrière le manubrium sternal, débordant la fourchette sternale de 1 cm jusqu'à l'âge de deux ans.

Contenu dans la loge thymique, il est composé de deux lobes pyramidaux dont la base repose sur le péricarde et le sommet se prolonge dans la partie inférieure du cou.

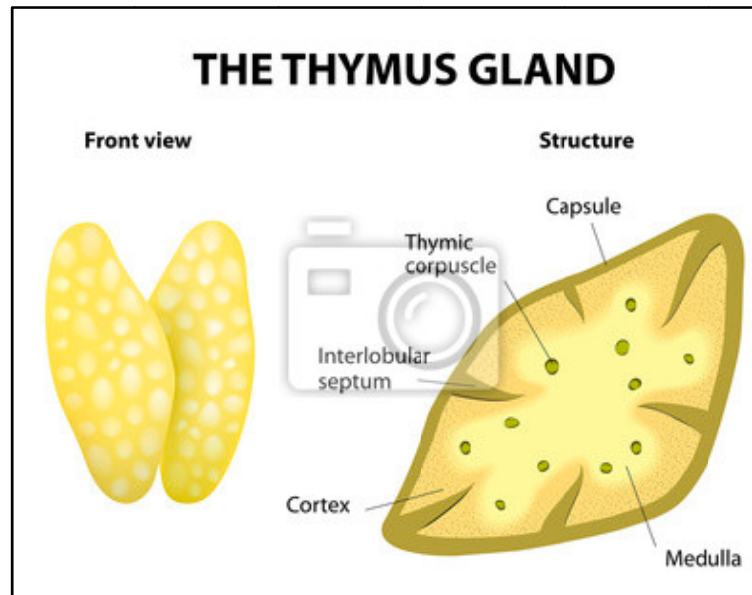
Il pèse 15 g à la naissance, 40 g à la puberté et 10 g chez le sujet âgé. Il mesure 5cm de long sur 4cm de large et 1cm d'épaisseur.

Sa consistance est molle et sa couleur est grisâtre chez l'enfant puis devient jaunâtre chez l'adulte.

Classiquement on distingue deux lobes pour le thymus, les unis lobaires sont plus rares. Les formes les plus habituelles correspondent aux thymus en "H", il existe aussi des formes en "V" et d'autres aspects échappant à toute description.

Chaque lobe est enveloppé dans une capsule fibreuse. De la face interne de cette capsule partent des septas conjonctifs qui s'enfoncent plus ou moins profondément dans le parenchyme

et le divisent en nombreux lobules. Chaque lobule comprend une zone périphérique sombre, le cortex, une région centrale claire et la médullaire dans laquelle on distingue de petites zones colorées en rouge : les corpuscules de Hassall. (figure 49)



**Figure 49 :** Schéma d'une coupe histologique du thymus

### **1.3. Moyens de fixité :**

La fixité du thymus est assurée par :

- La loge thymique qui est ostéo– aponévrotique ;
- Les ligaments solidarissant la capsule à la loge :
  - Les ligaments supérieurs, thyro–thymiques, reliant les pôles inférieurs des 2 lobes thyroïdiens aux extrémités supérieures des 2 cornes cervicales ;
  - Les adhérences très serrées, thymo–péricardiques, entre les cornes inférieures du thymus et la face antérieure du péricarde ;
  - Les vaisseaux du thymus notamment les veines thymiques qui se jettent directement dans le tronc veineux brachio–céphalique gauche.

1.4. **Rapports** : (figures 50 et 51)

Le thymus et ses vaisseaux sont contenus dans la loge thymique qui est limitée par :

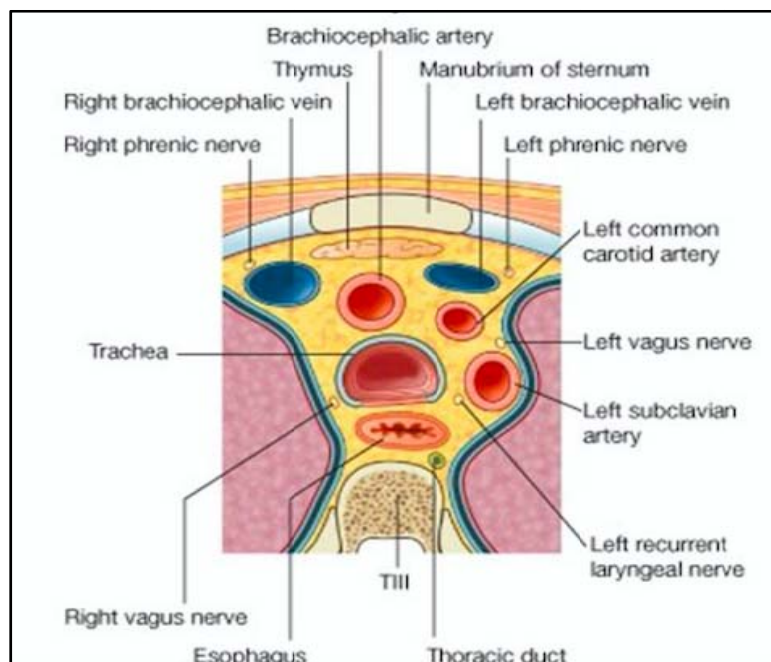
- En avant et en haut : le feuillet profond de la lame pré-trachéale du fascia cervical, prolongé en bas par la lame fibreuse pré-thymique qui tapisse la face postérieure du manubrium sternal et des articulations sterno-costales adjacentes ;
- En avant et en bas : le ligament sterno-péricardique supérieur ;
- En arrière : la lame thyro-péricardique, tendue de l'isthme de la thyroïde à la face antérieure du péricarde, contenant dans son épaisseur le tronc veineux brachio-céphalique gauche et les veines thyroïdiennes inférieures. Tout en bas, la face antérieure du péricarde ;
- Latéralement : des expansions fibreuses, tendues entre les troncs veineux brachio-céphaliques, les vaisseaux thoraciques internes et le plastron sterno-costal ;
- Par l'intermédiaire de la loge le thymus est en rapport avec :

a. **Au niveau cervical : (cornes supérieures)**

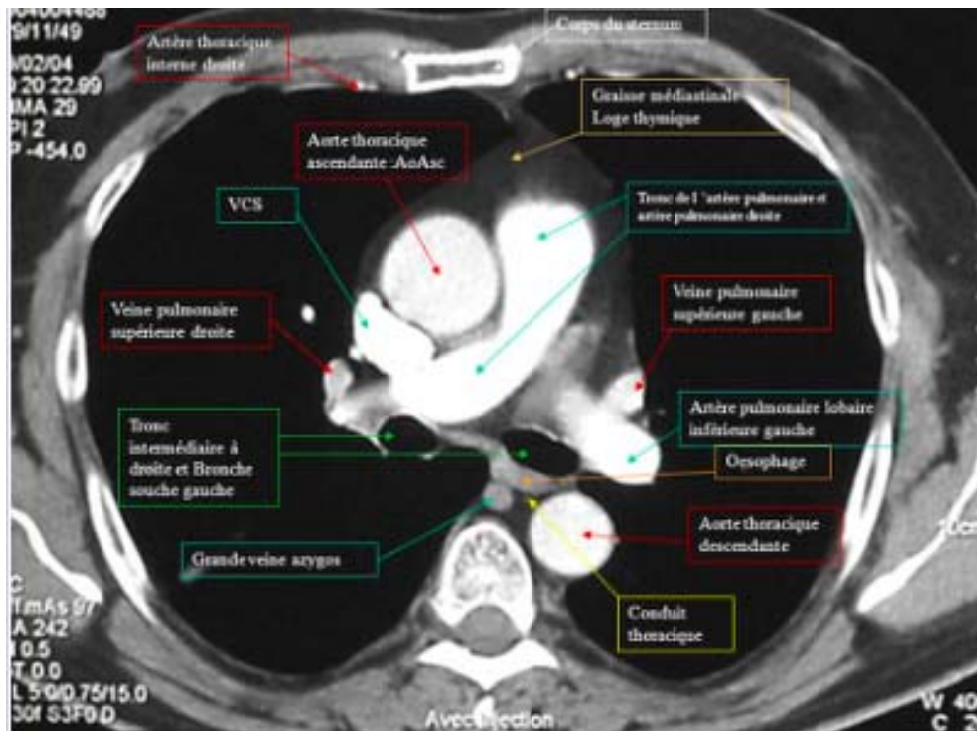
- En avant :
  - La peau et le tissu cellulaire sous-cutané ;
  - La lame superficielle du fascia cervical engainant latéralement les muscles sterno-cléido-mastoïdiens ;
  - La lame pré-trachéale du fascia cervical engainant les muscles sous-hyoïdiens médians.
- Latéralement :
  - Les éléments vasculo-nerveux principaux du cou.
- En haut :
  - Les pôles supérieurs de la thyroïde ;
  - Les ligaments thyro-thymiques.
- En arrière :
  - La trachée.

**b. Au niveau thoracique : (corps et cornes inférieures)**

- En avant :
  - La peau et le tissu cellulaire sous cutané ;
  - Le plastron sterno-costal ;
  - Les vaisseaux thoraciques internes et le manubrium sternal.
- Latéralement :
  - La plèvre médiastinale ;
  - Les nerfs phréniques, accompagnée des vaisseaux phréniques supérieurs.
- En arrière, 2 étages :
  - Étage supérieur :
    - Les 2 troncs veineux brachio-céphaliques ;
    - Le tronc artériel brachio-céphalique et artère carotide commune gauche.
  - Étage inférieur :
    - A droite : la veine cave supérieure ;
    - A gauche : l'aorte horizontale, puis recouverts par le péricarde, le pédicule artériel et la face antérieure du thymus descendant souvent plus bas à gauche qu'à droite.



**Figure 50 : Schéma d'une coupe horizontale du médiastin supérieur**



**Figure 51 : Coupe horizontale au scanner du médiastin supérieur**

#### 1.5. Vascularisation et innervation : (figure 52)

Les artères qui vascularisent le thymus sont des petits vaisseaux issus des artères thoraciques internes.

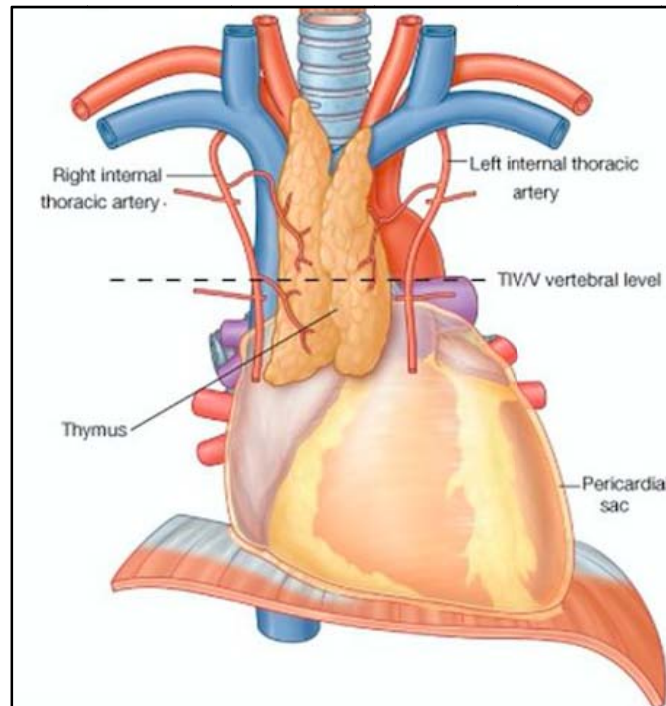
Le drainage veineux se fait généralement dans la veine brachio-céphalique gauche et parfois dans les veines thoraciques internes.

L'innervation du thymus est assurée par des branches du plexus sympathique médiastinal antérieur et supérieur et par le para-sympathique péri artériel.

Le drainage lymphatique est assuré par plusieurs groupes de nœuds lymphatiques :

- Les nœuds para- sternaux ;
- Brachio-céphalique ;
- Trachéo-bronchiques.





**Figure 52** : Schéma des rapports du thymus avec le cœur et ses vaisseaux

**1.6. Histophysiologie** : (figure 53)

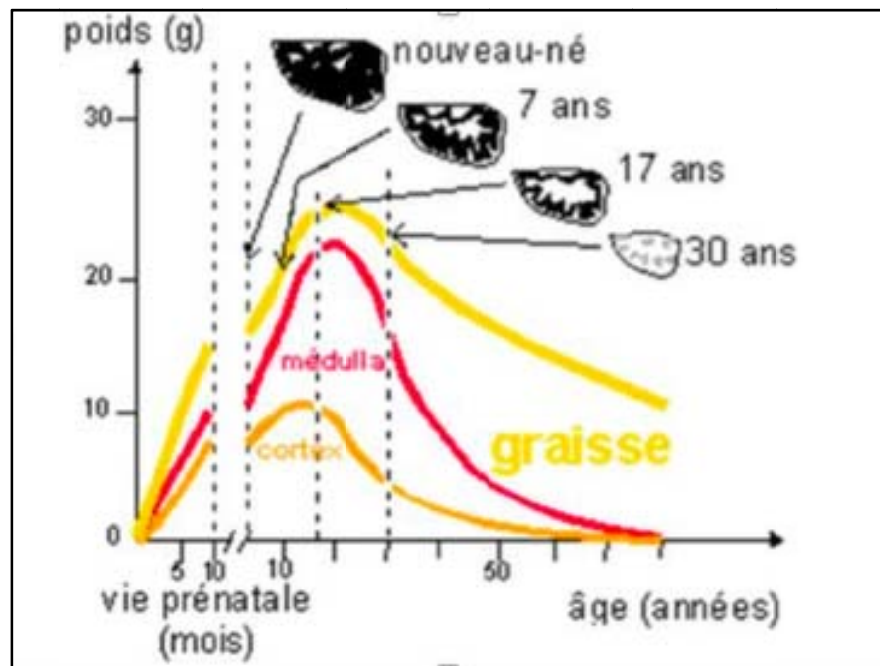
Le thymus est l'organe central de la différenciation et de la maturation des lymphocytes T, responsables de l'immunité à médiation cellulaire et de la régulation de la réaction immunitaire.

Il a cependant une fonction endocrine par la sécrétion des hormones thymiques :

- la thymotaxine par les cellules réticulo-épithéliales permettant la migration des lymphoblastes et ses précurseurs du sang vers la région corticale du thymus ;
- La thymuline qui pousse les lymphoblastes à synthétiser leurs marqueurs de surface (maturation) ;
- Le facteur humoral thymique : favorise la différenciation et l'expansion des lymphocytes T ;
- La thrombopoïétine qui permet la différenciation des lymphocytes et se fixe également aux récepteurs de l'acétylcholine. L'excès de thrombopéïétine entraîne un trouble neuromusculaire grave : la myasthénie.

Il est possible que les lymphocytes T passent une deuxième fois par la médullaire des lobules thymiques pour acquérir une deuxième phase de maturation qui fait intervenir d'autres facteurs thymiques comme la thymosine et la thymopoïétine ou thrombopoïétine.

Les corpuscules de Hassall joueraient un rôle important dans cette deuxième phase de maturation.



**Figure 53 : Evolution du thymus chez l'Homme**

## **2. Physiologie de la jonction neuromusculaire :**

La jonction neuromusculaire est une des synapses les mieux étudiées : elle a été le support des recherches sur la neurotransmission, en particulier le rôle des médiateurs chimiques. C'est par l'étude de l'action des curares naturels que Claude Bernard, en 1856, a décrit les divers aspects de la transmission neuromusculaire [6].

La connaissance de son fonctionnement est importante pour la compréhension du mécanisme d'action et la prise en charge des patients porteurs de maladies neuromusculaires entre autres la MG.

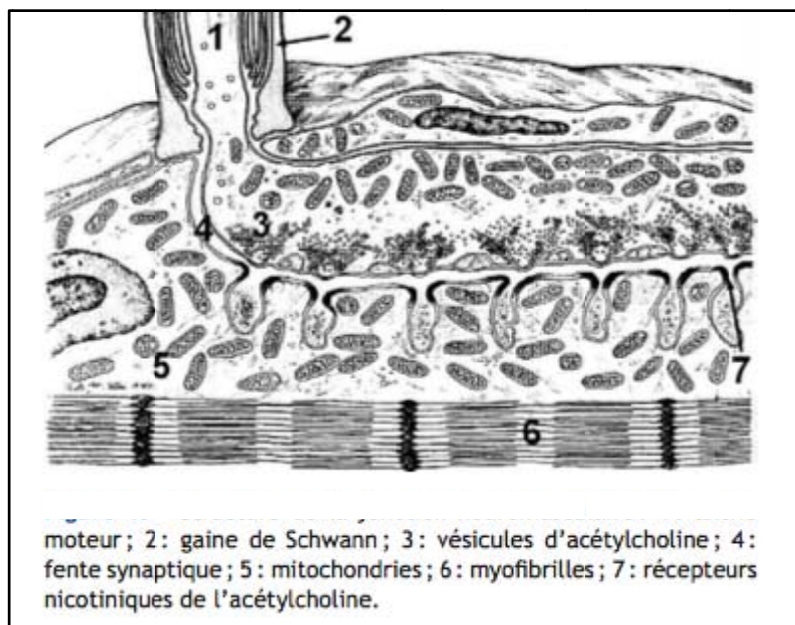
## 2.1. Anatomie fonctionnelle de la jonction neuromusculaire :

### a. Anatomie :

La jonction neuromusculaire est l'ensemble des contacts synaptiques entre l'arborisation terminale d'un axone moteur et une cellule musculaire striée. L'organisation musculaire se fait par « unités motrices » : un motoneurone innerve trois à 1000 fibres musculaires via son axone.

Les motoneurones ont leur corps cellulaire dans les noyaux moteurs du tronc cérébral ou dans la corne ventrale de la moelle épinière. Les axones de ces neurones, myélinisés, forment les nerfs moteurs crâniens ou rachidiens qui innervent les muscles striés squelettiques. La gaine de myéline s'interrompt lorsque l'axone s'arborise à la surface de la cellule musculaire, les fines branches axonales non myélinisées présentent alors de nombreuses varicosités qui se logent dans une dépression à la surface de la cellule musculaire : la gouttière synaptique.

La jonction neuromusculaire est formée par la juxtaposition de la terminaison d'un axone moteur et du domaine sous-synaptique de la fibre musculaire striée, ces deux éléments étant séparés par une fente de 50 à 100 nm de large (figure 54) [6,7].



**Figure 54 : Structure de la jonction neuromusculaire**

**b. Terminaisons nerveuses présynaptiques :**

Les terminaisons nerveuses présynaptiques sont riches en vésicules, concentrés au niveau de barres denses aux électrons. Elles renferment de l'acétylcholine. L'ensemble barre denses—vésicules synaptiques forme une «zone active présynaptique », en face des replis de la membrane plasmique postsynaptique. Chaque zone active avec les replis du sarcolemme qui lui font face forme un complexe synaptique. La terminaison axonale porte des récepteurs (présynaptiques) à l'acétylcholine.

**c. Fente synaptique :**

La fente synaptique est étroite (200 Å) et occupée par une membrane basale qui renferme l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine : l'acétylcholinestérase.

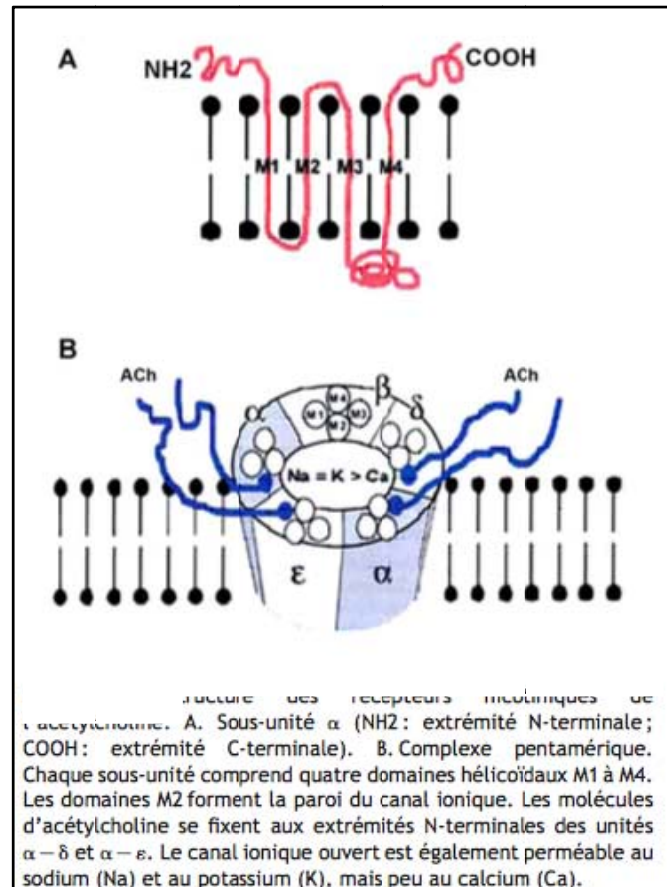
**d. Membrane postsynaptique, plaque motrice :**

La membrane plasmique musculaire est différenciée en « plaque motrice » : elle présente de nombreux replis, portant au niveau des crêtes les récepteurs postsynaptiques de l'acétylcholine.

**e. Récepteurs cholinergiques**

➤ **Récepteurs postsynaptiques :**

Les récepteurs postsynaptiques de l'acétylcholine sont de type nicotinique (nAChR) [8]. Le récepteur est une glycoprotéine pentamérique formée de deux sous-unités associées à trois sous-unités  $\beta, \gamma$  et  $\epsilon$ . Les extrémités N- et C- terminales des chaînes protéiques baignent dans le liquide extracellulaire de la fente synaptique et la protéine forme quatre hélices M1 à M4 au travers de la membrane postsynaptique (figure 55).



**Figure 55 :** Structure des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine

Le récepteur nicotinique est un canal cationique dont l'ouverture provoque un courant entrant rapide. La liaison de l'acétylcholine à la sous-unité provoque l'ouverture du canal. Les sous-unités  $\beta$  et  $\epsilon$  ont pour fonction la stabilité du stade fermé du récepteur.

La demi-vie des récepteurs adultes est de quatre à six jours ; elle dépend du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) et d'un facteur neurotrophique. En cas de dénervation, on assiste à une réduction des amas de récepteurs nicotiques à l'acétylcholine postsynaptiques normaux, avec apparition de récepteurs de type fœtal ( $2\alpha, \beta, \delta, \epsilon$ ) à demi-vie courte et de sensibilité plus grande aux agonistes.

Des mutations génétiques peuvent affecter les sous-unités  $\beta$  et  $\epsilon$ , prolongeant l'ouverture du canal ; celles affectant la sous-unité  $\alpha$  augmentent l'affinité du récepteur

nicotinique à l'acétylcholine pour les agonistes. La quinidine, stabilisant l'ouverture du canal ionique, est efficace sur ces syndromes myasthéniques congénitaux à canaux lents.

➤ **Récepteurs présynaptiques :**

Les récepteurs présynaptiques de la terminaison axonale sont moins bien connus. Ce sont aussi des récepteurs-canaux nicotiniques, à l'origine d'un rétrocontrôle positif de la libération de l'acétylcholine. L'acétylcholine est libérée en permanence, même en l'absence de stimulation, entraînant une faible dépolarisation sans contraction musculaire (potentiel miniature postsynaptique, ou MEPP: *miniature endplate potential*).

La fixation de l'acétylcholine sur ces récepteurs entraîne l'ouverture de canaux ioniques et la mobilisation des vésicules d'acétylcholine. Les protéines de la membrane des vésicules jouent un rôle important dans la libération de l'acétylcholine et l'activation des récepteurs présynaptiques [6,8] :

- Protéine G: rôle dans l'ancrage des vésicules sur la terminaison nerveuse, choix du site de libération de l'acétylcholine et recrutement de nouvelles vésicules lors de stimulations répétitives;
- Synaptobrevine : arrimage des vésicules sur les sites de libération ;
- Synaptophysine et synaptotagmine : régulation de la libération du contenu des vésicules et ouverture de pores de la terminaison nerveuse ;
- Synapsinel : arrimage des vésicules de réserve (actives en cas de stimulation prolongée).

D'autres substances comme l'adénosine et le peptide CGRP interviennent dans la régulation de la libération de l'acétylcholine en stimulant la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .

Le rôle des récepteurs préjonctionnels à l'acétylcholine est mal élucidé. Ils sont impliqués dans le phénomène de « fading » et sont activés uniquement par les stimulations à haute fréquence (1—50 Hz). Ils sont aussi activés par certains curares non dépolarisants, comme le rocuronium.

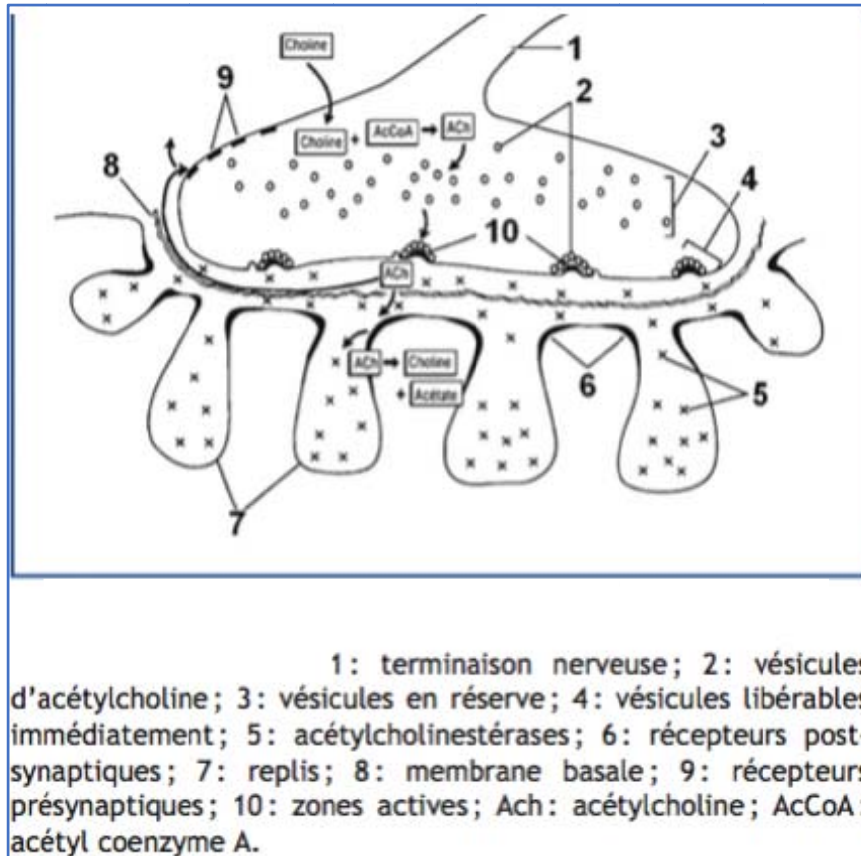
**2.2. Potentiel d'action et contraction musculaire :**

La conduction du potentiel d'action du nerf moteur se fait de manière saltatoire d'un nœud de Ranvier à l'autre. Lorsque le potentiel d'action atteint la terminaison nerveuse, au niveau de la membrane présynaptique, les canaux calciques voltage-dépendants sont activés, l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  entraîne la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique. L'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane postsynaptique va générer le potentiel d'action musculaire [6,8].

**a. Synthèse et stockage de l'acétylcholine :**(figure 56)

L'acétylcholine est synthétisée dans le cytoplasme de la terminaison nerveuse à partir de l'acétyl coenzyme A et de la choline, par une réaction catalysée par la choline acétyl-transférase. L'acétylcholine est stockée dans des vésicules présynaptiques avec de l'adénosine triphosphate (ATP), des ions  $\text{H}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  et des protéoglycanes.

L'acétylcholine est concentrée dans les vésicules par un mécanisme utilisant l'ATPase. Un grand nombre de vésicules ne sont mobilisées qu'en cas de stimulation nerveuse à haute fréquence (tétanos ou effort). Pour chaque vésicule mobilisable, on dénombre 100 à 200 vésicules de réserve, retenues par la synapsine [6,9].



**Figure 56 :** Synthèse et stockage de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire

**b. Libération de l'acétylcholine et potentiel d'action :**(figure 57)

➤ **Au niveau de la terminaison axonale : libération d'acétylcholine**

La dépolarisation de la membrane de la terminaison axonale par l'influx nerveux induit l'ouverture de canaux calciques voltages-dépendants. L'afflux de calcium à l'intérieur de la terminaison axonale entraîne une libération du médiateur dans l'espace synaptique.

La libération du contenu d'une vésicule présynaptique (un quantum) provoque un potentiel miniature postsynaptique de 0,5 à 1 mV. Un influx nerveux provoque la libération de 20 à 200 quanta. L'amplitude du potentiel postsynaptique ainsi généré, somme des potentiels miniatures postsynaptiques, est de 15 à 20 mV [6,8].

Lors d'une stimulation nerveuse à fréquence rapide (tétanos), l'acétylcholine active les récepteurs nicotiniques « présynaptiques », facilitant l'influx de calcium dans l'axoplasme; le calcium provoque la fusion des vésicules avec des récepteurs des zones actives, entraînant



l'exocytose et la libération d'acétylcholine. La migration des vésicules sur les zones actives nécessite l'activation de glycoprotéines de la surface des vésicules, la synaptophysine et la synaptotagmine. Le calcium est également responsable de la mobilisation des vésicules de réserve en causant leur séparation de la synapsine I [7].

L'ion magnésium a un rôle inhibiteur sur la transmission neuromusculaire par un blocage des canaux calciques présynaptiques et une diminution de la sensibilité à l'acétylcholine des récepteurs musculaires.

➤ **Dans l'espace synaptique :**

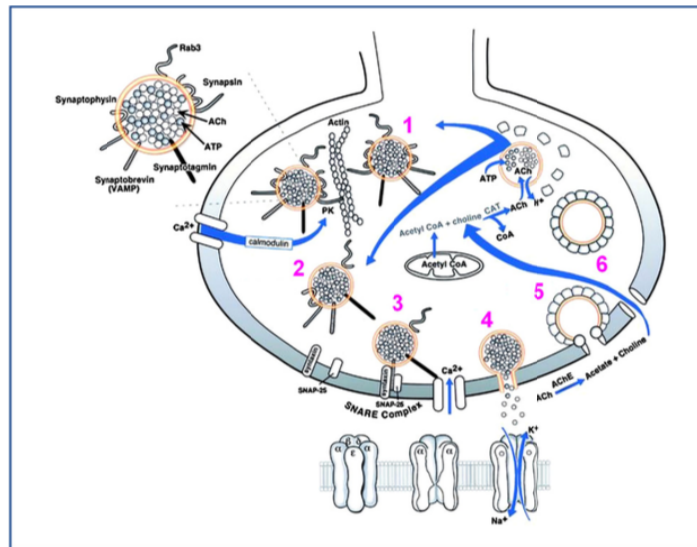
L'acétylcholine diffuse et se lie aux récepteurs postsynaptiques. Au repos, le récepteur nicotinique laisse passer les ions potassium mais pas les ions sodium. Cette différence de perméabilité est responsable du potentiel de repos postsynaptique de  $-90\text{mV}$ . L'activation du récepteur ouvre le canal ionique et les mouvements du sodium et du potassium s'effectuent librement : le potentiel de membrane local chute, par entrée massive de sodium. La dépolarisation dépend du nombre de récepteurs activés simultanément et du potentiel de repos. Selon l'équation de Nernst, le potentiel de repos dépend du rapport des concentrations intra- et extracellulaires de potassium ( $K_i/K_e$ ). Celui-ci n'est perturbé que dans les grandes déplétions potassiques acquises ou congénitales (paralysie périodique familiale, alcalose métabolique sévère.) [8].

➤ **Du côté de la fibre musculaire : potentiel d'action**

L'afflux d'ions sodium dans la fibre musculaire au niveau de la zone de jonction (plaque motrice) produit une dépolarisation locale, appelée potentiel de plaque motrice. Lorsque ce potentiel atteint une valeur seuil, il induit l'ouverture de canaux sodium voltage-dépendants, générant ainsi un potentiel d'action musculaire qui se propage le long du sarcolemme et ouvre les canaux calciques voltage-dépendants. Le couplage de cette action avec la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique (récepteurs canaux à la ryanodine) déclenche les phénomènes chimiques et mécaniques de la contraction de la fibre musculaire. L'entrée lente et tardive de potassium restaure le potentiel de membrane et met fin à la contraction [6,7].

➤ **Fin de l'action de l'acétylcholine :**

L'acétylcholinestérase, présente dans l'espace synaptique, hydrolyse l'acétylcholine et neutralise son action en moins de 5ms. La membrane redevient sélective aux différents éléments, la pompe à sodium—potassium entre en jeu pour rétablir ainsi l'équilibre antérieur. La fibre musculaire, après avoir retrouvé la différence de potentiel qui la caractérise au repos, est alors susceptible de répondre à une nouvelle émission de transmetteur.



➤ 4. Rôle des protéines membranaires dans la mobilisation des réserves et la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique (d'après Naguib et al. [4]) : 1 : stockage ; 2 : mobilisation ; 3 : arrimage des vésicules au site de fusion ; 4 : fusion ; 5 : endocytose (vésicules recouvertes de clathrine) ; 6 : recyclage.

**Figure 57 : Libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique**

**c. Couplage excitation-contraction :**

Le couplage excitation—contraction est acétylcholine— dépendant. La dépolarisation du sarcolemme déclenche la libération du calcium du réticulum sarcoplasmique dans le sarcoplasme. Ce couplage fait intervenir diverses protéines : calséquestrine, canaux calciques, ryanodines, récepteur à la dihydropyridine. La libération de calcium s'effectue par deux types de canaux :

- Le récepteur à la dihydropyridine, localisé au niveau de la membrane du tubule T, est un canal calcium voltage— dépendant ;
- Le récepteur à la ryanodine, localisé au niveau de la membrane du réticulum sarcoplasmique, est un canal activé par les médiateurs.

Les canaux de libération d'ions calcium non associés avec les canaux voltage-dépendants sont ouverts par l'influx du calcium dans le cytosol. Leur ouverture est stimulée pour une faible concentration d'ions calcium intracytosolique (moins de 0,1 mM), elle est inhibée pour des concentrations plus élevées (0,5 mM) [7,8].

Après le passage du potentiel d'action, les canaux voltage-dépendants se referment et le calcium est recyclé et rejoint le réticulum sarcoplasmique par l'intermédiaire des pompes calcium—ATPases localisées au niveau de la membrane du réticulum sarcoplasmique.

### **2.3. Atteintes de la transmission neuromusculaire : myasthénie**

L'affection la plus fréquente de la jonction neuromusculaire est la myasthénie acquise [11]. Le mécanisme de la maladie est une destruction, d'origine auto-immune, des récepteurs postsynaptiques de l'acétylcholine. [74]

Au cours de la myasthénie, une très faible dose de myorelaxant non dépolarisant peut provoquer une curarisation de longue durée [10].

## **3. Physiopathologie de la myasthénie :**

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.

### **3.1 Classification de la myasthénie : (tableau V)**

Des différences dans la présentation clinique, l'âge du début de la maladie, le profil des auto-anticorps et la présence ou l'absence de pathologie thymique permettent d'identifier plusieurs sous-

classes de myasthénie. Les anticorps impliqués dans les différentes formes de myasthénie sont tous dirigés contre des protéines de la plaque motrice à la jonction neuromusculaire.

**a. Forme avec anticorps anti-RACHoculaire pure :**

On définit une forme oculaire quand elle se limite aux muscles oculaires pendant plus d'une année. Environ 15 % des patients sont atteints par cette forme en Europe et la moitié d'entre eux ont des anticorps dirigés contre le RACH avec un taux généralement bas [12].

**b. Forme généralisée avec anticorps anti-RACH :**

Les patients ayant une forme généralisée peuvent être divisés en 2 sous-groupes en fonction de l'âge d'apparition des symptômes, dont le seuil est généralement défini à 50 ans.

- La forme précoce apparaissant avant l'âge de 50 ans. Il s'agit le plus souvent de femmes avec anticorps anti- RACH et un thymus hyperplasique [13]. Les hormones sexuelles jouent probablement un rôle dans cette forme de la pathologie puisque plus de 80% des patients avec hyperplasie folliculaire sont des femmes. Une dérégulation de l'expression des récepteurs aux estrogènes a été montrée dans les cellules thymiques de malades, mais le lien avec les mécanismes pathogéniques n'est pas connu. Ces patients présentent fréquemment d'autres anticorps et d'autres pathologies auto-immunes associées, telle qu'une thyroïdite. [14]
- La forme tardive fréquemment associée à la présence d'un thymome. La présence d'auto-anticorps contre des protéines du muscle strié, tels que la ryanodine ou la titine est fréquente chez les patients à forme tardive, et notamment chez les patients avec thymome. Cette forme est le plus souvent généralisée et sévère, avec des signes bulbaires, et des crises fréquentes de myasthénie [15].
- Il existe également une forme néonatale de la myasthénie. En effet, les anticorps anti-RACH présents chez la mère peuvent entraîner le développement d'une myasthénie néonatale qui se manifeste par des signes cliniques provisoires chez le fœtus [15].

**c. Forme avec anticorps anti-MuSK :**

La protéine MuSK joue un rôle majeur dans le développement de la jonction neuromusculaire et est indispensable au processus d'agrégation du RACH puisque aucun agrégat de RACH ne peut se former en son absence. Environ 40 % des patients avec une forme généralisée et sans anticorps anti-RACH ont des anticorps anti-MuSK. Il s'agit le plus souvent de femmes jeunes. Ces patients ont globalement des symptômes cliniques sévères avec une atteinte des muscles faciaux, bulbaires et respiratoires, mais rarement des signes oculaires. Une atrophie musculaire est fréquente chez ces patients. En général, aucune pathologie thymique n'est observée dans ce sous-groupe de patients. [16,17]

**d. Forme avec anticorps anti-LRP4 :**

LRP4 est une protéine de la famille des récepteurs « low-density lipoprotein » qui a été identifiée récemment comme étant le récepteur de l'agrine neurale, et capable d'activer la molécule MuSK [13]. Son rôle dans la formation des plaques motrices a été montré dans les souris mutées pour LRP4 qui meurent à la naissance de détresse respiratoire, comme les souris mutées pour les gènes MuSK ou agrine [13]. Environ 20 % des patients avec une forme généralisée mais sans anticorps anti-RACH ou MuSK ont des anticorps contre la molécule LRP4. Cette forme a été décrite très récemment [14]. On ne connaît pas encore précisément le profil des patients ayant ce type d'anticorps.

**e. Myasthénie « séronégative » :**

Finalement, il existe des patients dits séronégatifs qui n'ont pas les anticorps décrits ci-dessus. Ces patients sont hétérogènes, peuvent avoir une forme oculaire pure ou une forme généralisée [20]. Parmi ces patients, certains semblent avoir des anticorps anti-RACH qui ne sont pas détectés par le test classique disponible, car ils ne reconnaissent que le RACH dans une configuration native cellulaire. Ceci a été démontré grâce aux cellules HEK génétiquement modifiées exprimant les différentes sous-unités du RACH musculaire ainsi que la rapsyne, une protéine intra-cytoplasmique importante pour la stabilisation du RACH. Cette étude a montré que jusqu'à 60% de patients séronégatifs avaient des anticorps dirigés contre les RACH agrégés à

la surface cellulaire. Ces patients ressemblent beaucoup aux patients avec anticorps anti-RACH en termes de forme clinique, réponse aux traitements et anomalies thymiques [21]. Ces anticorps anti-RACH sont majoritairement de sous-classe IgG1 et peuvent donc activer le complément. Il est donc probable que ces anticorps soient pathogènes *in vivo*. [73]

Des anticorps contre d'autres molécules de la plaque motrice ont été recherchés. Il a été montré que certains patients peuvent avoir des anticorps contre le collagène Q ou contre l'agrine [20]. En revanche la protéine ErbB ne semble pas être une cible de l'attaque auto-immune [21].

**Tableau V : Cibles des auto-anticorps dans la myasthénie auto-immune**

| <b>Tableau 1</b><br>Cibles des auto-anticorps dans la myasthénie auto-immune. |                                                                  |                                   |                 |                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------------------------|
|                                                                               | RACH solubilisé                                                  | MuSK                              | LRP4            | RACH cellulaire                   |
| Fréquence de patients (%)                                                     | 85                                                               | ~4                                | ~2              | ~5                                |
| Cible des anticorps                                                           | Forme précoce : F > M<br>Forme tardive : F = M<br>Forme oculaire | Jeunes femmes                     | ?               | Forme oculaire<br>Forme précoce ? |
| Pathogénicité                                                                 | <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>                                | <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> | <i>in vitro</i> | <i>in vitro</i>                   |
| Isotypes                                                                      | IgG1, IgG3                                                       | IgG4                              | IgG1            | IgG1                              |
| Rôle du complément                                                            | Oui                                                              | Non                               | Oui             | Probable                          |
| Pathologie thymique                                                           | Forme précoce : hyperplasie<br>Forme tardive : thymome           | Non                               | ?               | Hyperplasie légère                |
| Corrélation avec la sévérité de la maladie                                    | Non                                                              | Oui                               | ?               | ?                                 |

RACH : récepteur de l'acétylcholine ; MuSK : muscle-specific kinase ; LRP4 : lipoprotein related protein 4.

### 3.2 Rôle pathogénique des auto-anticorps dans la myasthénie : (figures 58 et 59)

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.

#### 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, mais pas

avec le taux d'anticorps. 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 [22, 23,24].

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

- Il s'agit de blocage du RACH par les anticorps [24] ;
- De modulation antigénique qui correspond à une accélération de l'internalisation du RACH avec endocytose et dégradation protéolytique intracellulaire par les enzymes lysosomiaux [25] ;
- 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. 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. [26,27,29] Comme indiqué plus haut, 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). Des données similaires sont retrouvées dans le 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, alors que les souris déficientes en facteur DAF, un facteur inhibant la formation du complexe d'attaque membranaire ont une myasthénie plus

sévère. Finalement, dans le modèle expérimental, une amélioration des symptômes cliniques est observée après traitement par des inhibiteurs de la fraction C5 du complément. [28,29]

**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 [30]. 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 décrétement du potentiel d'action après une stimulation répétitive. L'analyse détaillée des plaques motrices révèle que les animaux ont une densité de RACH réduite et que l'alignement entre la terminaison nerveuse et la membrane post-synaptique est modifiée [31]. 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 [32]. De plus, il semble que les anticorps anti-MuSK interfèrent dans la liaison entre MuSK et le collagène Q. Les anticorps anti-MuSK inhibent également la prolifération des myoblastes in vitro [et des cellules satellites in vivo]. 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. [33,34,35]

**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 interfèrent dans la liaison de l'agrine à son récepteur et modifient l'agrégation des RACH sur des cellules musculaires [16].



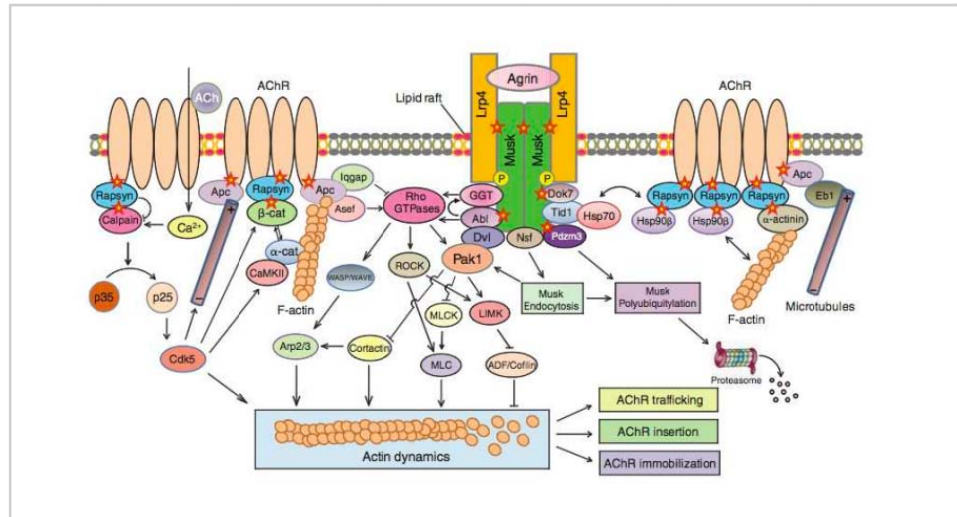


Figure 58 : Représentation schématique des molécules de la jonction neuromusculaire

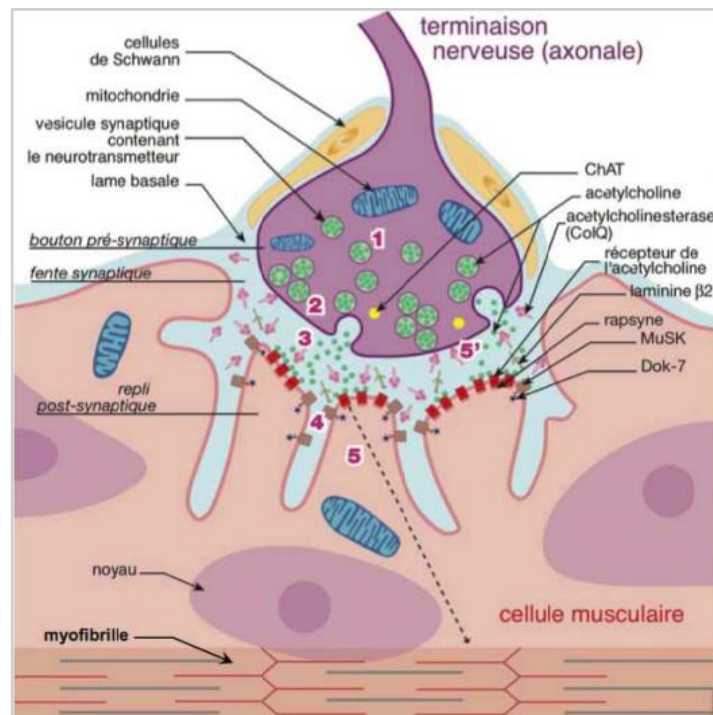


Figure 59 : Schéma de la jonction neuromusculaire

### 3.3 Rôle du thymus :

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, myoïdes ou mésenchymateuses. [36,37]

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) [38,39].

**a. Hyperplasie folliculaire :**(figure 60)

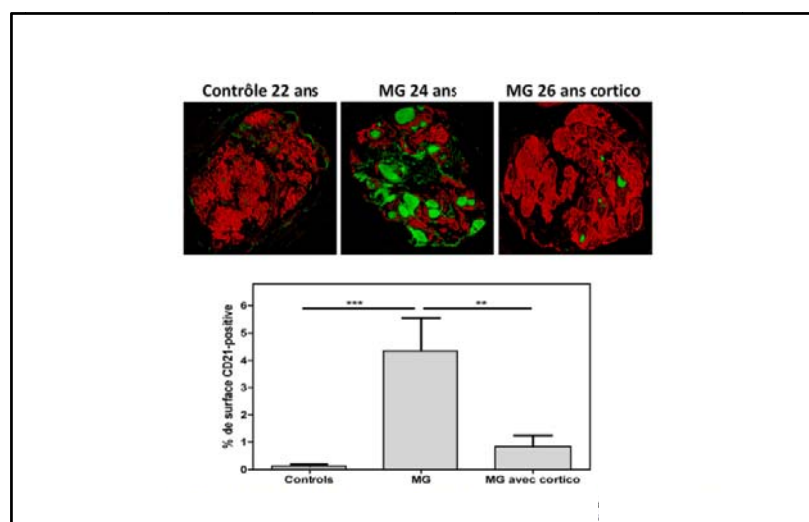
Le thymus avec hyperplasie folliculaire des patients myasthéniques est caractérisé par une néo-angiogenèse importante. Ces vaisseaux contribuent au recrutement de cellules périphériques, par le biais de chimiokines, qui vont contribuer au développement anormal de centres germinatifs thymiques [40,41,42]. 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 présentatrice d'antigènes et l'auto-antigène lui-même [43,44]. Ces patients présentent fréquemment des taux élevés d'anticorps anti-RACH. La greffe de fragments ou de cellules thymiques chez des animaux immunodéficients induit une production d'anticorps anti-RACH dans le sérum de ces souris [45,46]. Le thymus folliculaire de 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 [47]. Les meilleurs résultats sont obtenus chez les patients avec une forte hyperplasie thymique et quand la thymectomie a lieu dès les premiers symptômes [48,49]. 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 [50]. 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 [99]. L'inclusion des patients s'est achevée fin 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 [41]. 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, la fréquente amélioration des patients après thymectomie, la corrélation entre le degré d'hyperplasie et le taux des anticorps anti-RACH suggère une relation causale entre la pathologie thymique et la myasthénie.



**Figure 60 :** Activité du thymus chez des patients myasthéniques avec et sans prise de corticoïdes

**b. 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) [51,52].

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 [53,54]. 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, le facteur FoxP3 essentiel pour la fonction des cellules régulatrices ainsi que l'expression des antigènes du CMH classe II [43]. 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 [43].

**3.4 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 [50,41].

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 Fas est enrichie dans le thymus et participe à la réponse anti-RACH. Ces cellules s'accumulent uniquement dans les thymus des patients avec anticorps anti-RACH. De plus, les lymphocytes thymiques ou périphériques de patients ont une sensibilité accrue à l'IL-2. [56,57,58]

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 [59]. 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 [60].

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 [61].

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 [62]. 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 [63]. Des analogies entre les modifications observées dans les cellules régulatrices et conventionnelles, suggèrent qu'un événement commun a altéré le phénotype des cellules thymiques.

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.

### **3.5 Une infection virale et l'hyperplasie thymique :**

L'hypothèse d'un agent infectieux dans la pathogénie de la myasthénie a été longtemps discutée d'autant plus que le thymus est un organe sensible aux infections [64]. 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 a été retrouvée dans le thymus hyperplasique mais pas dans les thymus contrôles [65]. 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 [66].

### **3.6 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 pré-disposition génétique à la myasthénie et celle de

la composante environnementale [67]. 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 (MHC classe I) et DR3 (MHC classe II) et la forme précoce de la myasthénie, associée à l'hyperplasie thymique a été montrée et confirmée dans de nombreuses études [68]. La forme tardive est associée avec les allèles HLA-B7 DR2. De façon intéressante, les gènes du MHC 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-DR7a 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 [69].

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- et IFN- [68]. 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 TNF 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- [70].

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 [71]. Ce gène localisé dans la région chromosomique HLA a des activités inhibitrices et sa surexpression réduit l'activation de NF- $\kappa$ B induite par le TNF- 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 [72].

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.

## **II. Discussion des résultats :**

La récente publication des résultats de l'essai multicentrique randomisé MGTX constitue une preuve concluante de l'importance de la thymectomie dans le traitement de la myasthénie grave [122,123]. Cet essai a mis en évidence le bénéfice de la thymectomie chez les patients myasthéniques en ce qui concerne les résultats cliniques, les besoins en traitement par la prednisone et l'azathioprine ainsi que la nécessité d'une hospitalisation pour gérer les exacerbations de la maladie[99,122].

La voie d'abord chirurgicale a aussi été débattue, mais une récente étude a prouvé de manière prospective la validité de la thymectomie « maximale ». Cette dernière prend en considération la présence anatomique du tissu thymique en dehors des lobes définis du thymus dans le cou et le médiastin, quel que soit l'abord entrepris par le chirurgien[121,122].

Dans notre étude nous avons comparé les résultats retrouvés chez nos patients à ceux des autres études, afin de pouvoir identifier l'intérêt de la chirurgie thymique dans la prise en charge de la MG et de déterminer certains facteurs prédictifs d'une bonne réponse thérapeutique.

Les points faibles de l'étude sont :

- La petite taille de notre échantillon expliquée par l'impossibilité de rassembler un nombre plus important de patients pour une pathologie peu fréquente ;
- La durée moyenne de suivi relativement courte(22 mois) ;



- Les critères d'aggravation ou d'amélioration uniquement cliniques ;
- La possibilité de recevoir des données erronées de la part des patients qui ont été contactés par appel téléphonique ;
- La non standardisation du traitement médical instauré avant la thymectomie chez nos patients.

## **1. Données épidémiologiques :**

### **1.1. Âge :**

La myasthénie est une affection qui peut survenir à tout âge (de 6 mois à 80 ans), mais elle affecte le plus souvent l'adulte jeune avant l'âge de 40 ans avec un double pic de fréquence : l'un entre 20 et 40 ans et l'autre après 50 ans [110].

Dans la série de Mantegazza et al, l'âge médian des patients est de 32,6 ans [100].

Dans notre série, l'âge moyen des patients était de 27,7 ans, le plus jeune patient avait 16 ans et le plus âgé avait 56 ans.

Le tableau ci-dessous résume les données de la littérature (tableau VI):

**Tableau VI : L'âge de début de la MG dans la littérature**

|                               | <b>L'intervalle d'âge</b> | <b>L'âge moyen</b> |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------|
| <b>Singhal et al[101]</b>     | 2-91ans                   | 46,9ans            |
| <b>Agular et al[102]</b>      | 0-74ans                   | 31,9ans            |
| <b>Fall et al[103]</b>        | 25-38ans                  | -                  |
| <b>El Hammoumi et al[104]</b> | 16-69ans                  | 39,3ans            |
| <b>Notre série</b>            | 16-56ans                  | 27,7ans            |

### **1.2. Sexe :**

Dans la littérature il existe une prédominance féminine avant l'âge de 40 ans, alors que la répartition entre les deux sexes s'équilibre après l'âge de 50 ans.

La répartition de la myasthénie est bimodale, avec un premier pic de fréquence concernant les deuxièmes et troisièmes décennies, affectant majoritairement les femmes et un

deuxième pic durant les sixièmes et septièmes décennies où l'atteinte masculine est prédominante. [98]

Durant ces dernières années, une forme tardive fait son apparition après l'âge de 60 ans et elle est majoritairement masculine. [97]

Dans la série de Mantegazza et al, 66% des patients étaient des femmes et 34% des hommes[100].

Dans notre série, on a noté une prédominance féminine avec un sexe ratio de 3 femmes pour un homme, ce qui rejoint les données de la littérature.

Le tableau ci-dessous résume les données de la littérature (tableau VII):

**Tableau VII : Le sexe ratio des patients myasthéniques dans la littérature**

|                         | SEXE RATIO |
|-------------------------|------------|
| Agular et al [102]      | 2,3        |
| Fall et al [103]        | 4          |
| Singhal et al [101]     | 0,37       |
| El Hammoumi et al [104] | 1, 86      |
| Notre série             | 3          |

### **1.3. Origine :**

Dans la série de Zhang et al, 54 % des patients provenaient du milieu rural et 46% du milieu urbain[105]. Ceci rejoint les résultats rapportés par notre série.

## **2. Données cliniques :**

### **2.1. Mode d'installation :**

De façon générale, la myasthénie se révèle à la suite d'un facteur déclenchant qui peut être une infection, une vaccination, une modification endocrinienne, un traumatisme physique, un stress ou un choc émotionnel[96].

Le plus souvent elle s'installe sur un mode subaigu ou progressif [96].

Dans notre série, 65% des patients ont eu un début progressif et 30% subaigu, ce qui concorde avec les données de la littérature.

**2.2. Signes cliniques :**

**a. Atteinte oculaire :**

Selon certaines études, dans 85% des cas le mode de présentation initiale de la myasthénie est l'atteinte de la musculature oculaire. Seuls les muscles extrinsèques sont atteints, la musculature intrinsèque est toujours épargnée[83]. L'atteinte des muscles oculomoteurs est responsable d'une diplopie variable dans le temps, elle atteint son maximum le soir et à l'effort.

L'atteinte du releveur de la paupière se traduit par un ptôsis unilatéral ou bilatéral asymétrique, lorsqu'il est à bascule il est très évocateur de la myasthénie.

L'atteinte du muscle orbiculaire des paupières entraîne une diminution du relèvement des paupières ou une impossibilité de fermer les yeux.

Dans la série de Mantegazza et al, seul 40% des patients avaient des symptômes oculaires [100].

Les symptômes oculaires étaient présents chez 91% des patients dans la série de Aurangzeb et al, chez 73% des patients dans la série de Zhang et al et chez 74% des patients dans la série de Durand et al [106,105,107].

Dans notre série, 75% des patients présentaient une atteinte des muscles oculaires se manifestant par un ptôsis, une diplopie ou une association des deux.

**b. Atteinte laryngo-pharyngée et faciale :**

La paralysie de ces muscles peut se manifester par des troubles de la phonation avec une voix nasonnée, une dysphagie responsable de fausses routes et de reflux alimentaire par le nez, des troubles de la mastication s'accroissant au cours du repas et une mimique inexpressive avec des difficultés à siffler ou à gonfler les joues par atteinte des muscles faciaux.

Dans la série de Mantegazza et al, 31% des patients présentaient une atteinte bulbaire[100].

Chez Aurangzeb et al, 46 % des patients présentaient une atteinte pharyngo-laryngée contre 18% des patients chez Zhang et al[106,105].

Dans notre série, 80% des patients présentaient des troubles de la mastication, 75% des troubles de la déglutition et 55% des troubles de la phonation.

**c. Atteinte de la musculature axiale et des membres :**

L'atteinte axiale prédomine sur les muscles cervicaux, elle peut se manifester par une chute de la tête vers l'avant. L'atteinte des membres prédomine à la partie proximale des membres inférieurs, entraînant des difficultés à monter les escaliers.

Dans la série de Mantegazza et al, 28% des patients présentaient une atteinte de la musculature axiale ou des membres[100].

Aurangzeb et al a rapporté dans son étude une fatigabilité générale chez 57 % des patients, alors que chez Zhang et al, la fatigabilité musculaire axiale ou périphérique n'étaient constatées que chez 26% et seulement chez 8% des patients dans la série de Durand et al. [106,105,107]

Dans notre étude, 85% des patients présentaient une faiblesse des muscles des membres, ce qui représentait le type d'atteinte musculaire le plus fréquent, suivi de l'atteinte de la musculature axiale retrouvée dans 55% des cas.

**d. Atteinte respiratoire :**

L'atteinte du diaphragme des muscles intercostaux et abdominaux se manifeste par des difficultés respiratoires voire une détresse respiratoire aiguë, mais elle est rarement inaugurale. [95]

Dans la série de Mantegazza et al, seuls 7 patients (1%) avaient une atteinte respiratoire [100].

Chez Aurangzeb et al, 46% des patients présentaient une symptomatologie respiratoire alors que chez Fall et al aucun patients n'en avait[106,103].

Dans notre série, 3 patients (15%) ont présenté des signes respiratoires soit de façon inaugurale ou au cours de l'évolution de la maladie.

Le tableau ci-dessous résume les résultats des différentes études (tableau VIII) :

**Tableau VIII : Différents types d'atteintes chez les patients myasthéniques dans la littérature**

| Type d'atteinte                | Mantegazza[100] | Aurangzeb[106] | Zhang [105] | Durand[107] | Notre série |
|--------------------------------|-----------------|----------------|-------------|-------------|-------------|
| Atteinte oculaire              | 40%             | 91%            | 73%         | 74%         | 75%         |
| Atteinte bulbaire              | 31%             | 41%            | 18%         | –           | 80%         |
| Atteinte axiale et des membres | 28%             | 57%            | 26%         | 8%          | 85%         |
| Atteinte respiratoire          | 1%              | 46%            | –           | –           | 5%          |

### 2.3. Classification MGFA :

La gravité de la myasthénie est caractérisée par l'atteinte du diaphragme, des muscles de la respiration et par les troubles de la déglutition, ce qui peut compromettre le pronostic vital du patient.

Dans notre étude, le degré de sévérité de la maladie a été mesuré grâce à la classification de la MGFA, ainsi, la majorité de nos patients avait un stade III (65%). Le stade I n'était présent chez aucun patient.

Dans la série de Singhal et al, le stade II était le plus fréquent alors que chez Zhang et al c'était le stade I[101,105].

Le tableau ci-dessous résume les résultats des différentes études (tableau IX) :

**Tableau IX : Stades cliniques selon la MGFA dans la littérature**

|            | Singhal et al[101] | Zhang et al[105] | Notre série |
|------------|--------------------|------------------|-------------|
| Stade I    | 26,31%             | 58,50%           | 0%          |
| Stade II   | 50%                | 26,65%           | 25%         |
| Stade IIA  | –                  | 13%              | 15%         |
| Stade IIB  | –                  | 13,65%           | 10%         |
| Stade III  | 17,34%             | 10,04%           | 65%         |
| Stade IIIA | –                  | 1,28%            | 25%         |
| Stade IIIB | –                  | 8,76%            | 40%         |
| Stade IV   | 4,67%              | 2,57%            | 5%          |
| Stade IVA  | –                  | 1,03%            | 0%          |
| Stade IVB  | –                  | 1,54%            | 5%          |
| Stade V    | 1,32%              | 2,30%            | 5%          |

### **3. EXAMENS PARACLINIQUES :**

#### **3.1. Exploration électroneurophysiologique :**

##### **a. L'EMG de stimulo-détection**

Cet examen consiste en la stimulation répétitive à basse fréquence (2 à 5 Hz) d'un nerf moteur entraînant de façon physiologique, entre le premier et le cinquième potentiel, un petit décrétement de l'amplitude d'action qui n'excède jamais 10 %.

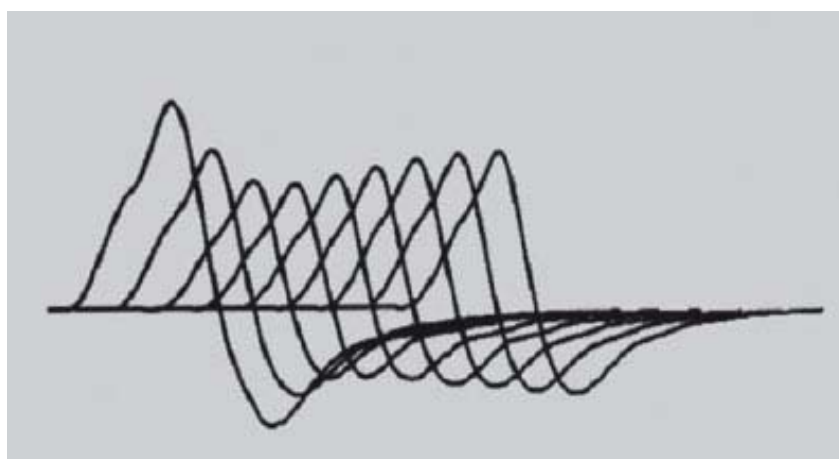
Il permet de mettre en évidence un décrétement supérieur à 10% entre la 1ère et la 5ème stimulation en cas d'atteinte de la jonction neuromusculaire. (figure 61)

Cependant, la remontée d'amplitude après la chute du 5ème potentiel est évocatrice de myasthénie (scrupule myasthénique).

Ce test est anormal chez 75% des patients présentant une myasthénie généralisée mais chez moins de 50 % des patients avec une forme purement oculaire. Sa sensibilité est meilleure sur les muscles proximaux et les muscles faciaux. L'absence de bloc myasthénique à l'EMG n'élimine pas le diagnostic.

Dans la série de Novel et al, un décrétement a été objectivé chez 43% des patients et chez 52% des patients chez Durand. Alors que chez Singhal et al et d'Agular et al, un décrétement a été retrouvé respectivement chez 76% et 79% des patients. [107,101, 102]

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié d'un ENMG de stimulo-détection qui a montré un décrétement chez 85% des patients, ce qui se rapproche des données de la littérature.



**Figure 61 : ENMG montrant un décrétement lors des stimulations répétées**

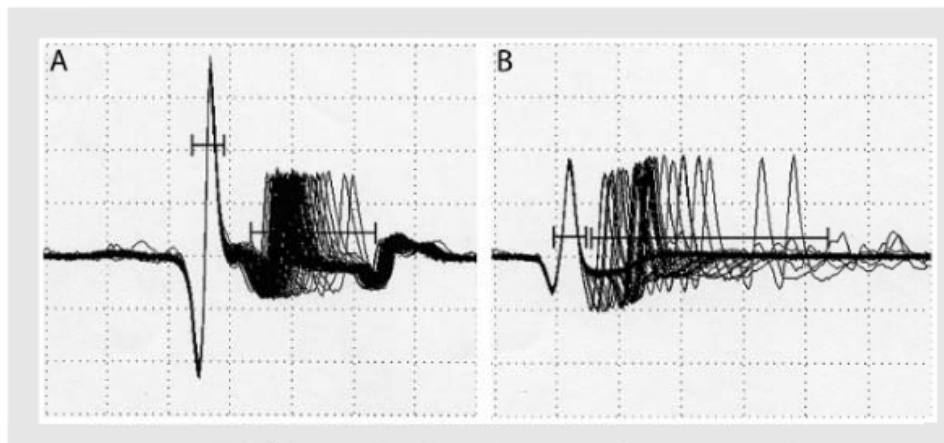
**b. Électromyographie en fibre unique**

L'étude en fibre unique révèle un allongement du jitter (intervalle de temps entre les potentiels d'action de deux fibres musculaires de la même unité motrice). (figure 62)

Elle est plus sensible mais moins spécifique, de réalisation délicate, à réserver aux cas difficiles (négativité de l'EMG classique, en particulier dans la myasthénie oculaire). [94]

Michael Bentar a trouvé une sensibilité de 97% et une spécificité de 92% dans la myasthénie oculaire ainsi qu'une sensibilité et une spécificité de 98% dans la myasthénie généralisée.[108]

Dans notre étude, cet examen n'a été réalisé chez aucun patient.



**Figure 62: Etude électroneurologique à fibre unique montrant un allongement du jitter**

**3.2. Dosage des anticorps anti-rach**

La sensibilité de ce test est de 85% pour les formes généralisées et de 50% pour les formes oculaires.

Des faux négatifs se voient lors d'un traitement immunosuppresseur ou dans le cas d'un test réalisé très précocement dans la maladie. Il est nécessaire de le répéter au cours des premiers mois. Ainsi, 12% des patients initialement anti-Rach négatifs ont une séroconversion positive à 1 an.

Des résultats faux positifs ont aussi été rapportés dans d'autres maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde, les thymomes sans myasthénie et chez des apparentés de patients myasthéniques.

Le taux d'anticorps n'est pas proportionnel à la sévérité de la maladie. Dans le suivi d'un patient, l'amélioration clinique s'accompagne cependant souvent d'une diminution du taux des anticorps.

Ces anticorps sont présents chez 80% des patients ayant une myasthénie généralisée mais seulement chez 55% des patients ayant une myasthénie oculaire. [93]

Dans notre série tous les patients étaient séropositifs aux anticorps anti-Rach.

### **3.3. Exploration radiologique**

Une imagerie thoracique par radiographie du thorax +/- complétée par une TDM thoracique est réalisée dès que le diagnostic de myasthénie est confirmé, afin de rechercher une anomalie thymique associée.

Dans la littérature, une hyperplasie thymique est associée à la myasthénie dans 65% des cas alors qu'un thymome est retrouvé chez 15% des patients. [95]

Dans notre série, une radiographie et une TDM thoracique ont été réalisées chez tous les patients, la TDM était normale chez 50% de nos patients alors qu'elle avait révélé un thymome dans 30% des cas et une hyperplasie thymique dans les 20% des cas restants. (figure 63)

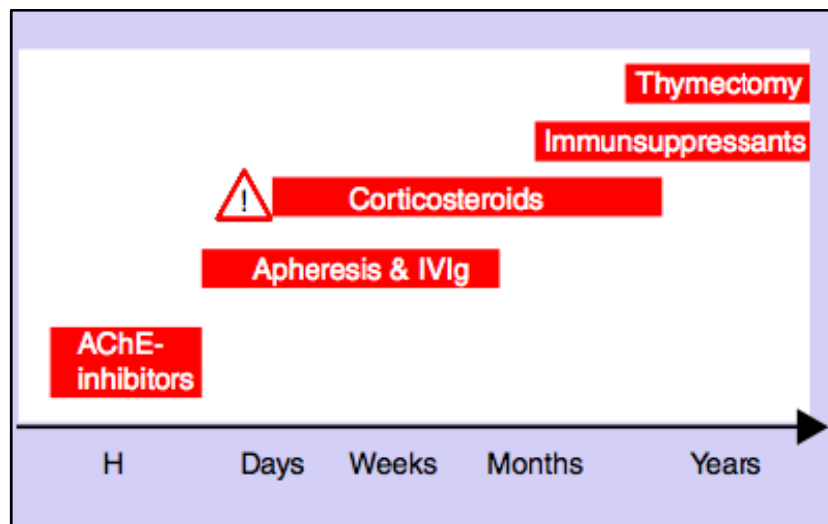


**Figure 63** : Scanner thoracique montrant une masse de densité tissulaire au niveau du médiastin antérieur chez un patient suivi au service de chirurgie thoracique du CHU ARRAZI



#### 4. Prise en charge médicale :

L'objectif du traitement de la myasthénie est d'améliorer la transmission neuromusculaire et de réduire la production des auto-anticorps afin d'obtenir une rémission ou au moins un «état de manifestations minimales» de la classification MGFA post-opératoire. (figure 64)[75,76,77].



**Figure 64 :** Les différentes modalités thérapeutiques utilisées dans la prise en charge de la MG

##### 4.1. Anticholinestérasiques

Le traitement de première intention dans la myasthénie est la prescription d'anticholinestérasiques qui constituent ainsi le traitement symptomatique de base.

Son principe d'action est d'augmenter la quantité de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire en inhibant la dégradation de ce dernier par l'acétylcholinestérase.

Dans la littérature, on retrouve que chez la majorité des patients les anticholinestérasiques sont prescrits en première intention, mais le recours à un traitement de fond est souvent nécessaire [105,101,102, 106].

Dans la série de Mantegazza et al, un anticholinestérasique était prescrit chez 94% des patients. [100]

Dans notre série, les anticholinestérasiques ont été prescrits en première intention à tous nos patients.

#### **4.2. Corticothérapie :**

Un traitement à base de corticoïdes est prescrit en association avec les anticholinestérasiques en cas d'inefficacité de ces derniers en monothérapie. [88]

Le traitement initial habituel est de 1mg/kg/jour. La survenue d'une aggravation des symptômes pendant les 15 premiers jours sous corticoïdes est fréquente. Le délai d'action est de 2 à 4 semaines en moyenne.

La corticothérapie ne doit être diminuée qu'après obtention d'une amélioration significative (manifestations minimales de type MGFA classe II). Une réduction du corticoïde ne réussit généralement que si une autre immunosuppression est mise en route à long terme.

Dans la série de Rastenyté, seulement 5 % des patients étaient sous corticothérapie seule alors que chez 75% elle était en association avec les anticholinestérasiques [109].

Dans la série de Mantegazza et al et Robertson et al, les corticoïdes étaient donnés à 56% et 40 % des patients respectivement [100,110].

Dans notre série, 85% des patients prenaient des corticoïdes en association avec le traitement symptomatique.

#### **4.3. Immunosuppresseurs :**

Les immunosuppresseurs sont prescrits seuls ou en association avec une corticothérapie dans les formes qui sont d'emblée sévères ou résistantes à un traitement à base de corticoïdes.

Ils agissent en limitant la prolifération des lymphocytes T et B et par conséquent, il en résulte une réduction de la production des auto-anticorps.

L'azathioprine est l'immunosuppresseur utilisé en première ligne, à la dose de 2 à 3 mg/kg/j, son efficacité a été démontrée par plusieurs études rétrospectives. [92]

Il existe d'autres immunosuppresseurs (méthotrexate, mycophénolatemofétil, cyclosporine...) qui ne sont pas couramment prescrits à cause de leurs effets secondaires plus importants.

Dans la série de Mantegazza et al, 26% des patients prenaient un traitement à base d'azathioprine contre 13% seulement dans la série de Robertson et al. [100,110]

Dans notre série, un traitement à base d'azathioprine était prescrit à 65% des patients.

#### **4.4. Échanges plasmatiques et immunoglobulines intraveineuses :**

Les échanges plasmatiques et les IVIG sont prescrits pour la gestion des crises myasthéniques et lors des exacerbations résistantes à l'augmentation des anticholinestérasiques.

Les échanges plasmatiques agissent en épurant le sang de certaines substances y compris les auto-anticorps alors que les IVIG agissent en les neutralisant.

La comparaison de ces deux traitements montre une efficacité comparable aussi bien pour le délai d'action (qui atteint son maximum en 12 jours pour les 2 techniques), que pour le pourcentage des patients répondeurs [95].

La réalisation de 3 à 5 échanges plasmatiques ou l'administration de 1 à 2 g/kg d'immunoglobulines intraveineuses sur une durée de 3 à 5 jours est habituellement recommandée.

Dans la série de Mantegazza et al, 11% des patients ont eu recours aux échanges plasmatiques et 12% aux IVIG. [100]

Dans notre série, les échanges plasmatiques ont été utilisés chez 4 patients et les IVIG chez un seul.

Le tableau ci-dessous résume les résultats retrouvés dans la littérature (tableau X) :

**Tableau X : Prise en charge médicale des patients myasthéniques dans la série de Mantegazza et al et dans notre série**

|                               | <b>Mantegazza et al [100]</b> | <b>Notre série</b> |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| <b>Anticholinestérasiques</b> | 94%                           | 100%               |
| <b>Corticoïdes</b>            | 56%                           | 85%                |
| <b>Azathioprine</b>           | 26%                           | 65%                |
| <b>Échanges plasmatiques</b>  | 11%                           | 20%                |
| <b>IVIG</b>                   | 12%                           | 5%                 |

## **5. Prise en charge chirurgicale :**

### **5.1. Délai préopératoire**

Selon certaines études, la durée d'évolution des symptômes avant la chirurgie thymique influence la réponse thérapeutique. [84]

Dans la série de M.W Lin et al, le délai préopératoire médian était de 6 mois, alors que chez Nieto et al ce délai était inférieur à 2 ans chez 80,3% des patients et supérieur à 2 ans chez 19,6%.[111,112]

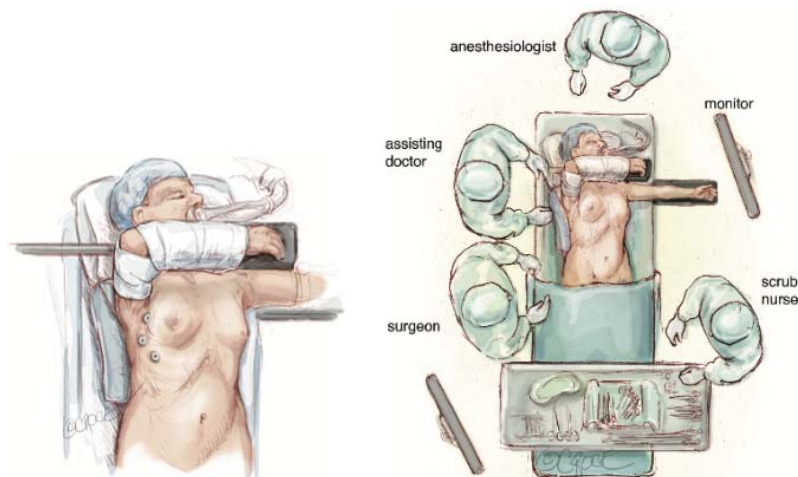
Dans notre série la durée moyenne d'évolution des symptômes avant la thymectomie était de 54,7 mois.

### **5.2. Voies d'abord et techniques chirurgicales :**

#### **a. La voie thoracoscopique :[78,79,80,81]**

##### **➤ Positionnement du patient :(figure 65)**

L'intervention est réalisée sous anesthésie générale en utilisant une sonde d'intubation endotrachéale à double lumière. Le patient est positionné en décubitus dorsal avec une rétroversion de 30 degrés, le bras ipsilatéral est placé sur la tête du patient à l'aide d'un support. Il faut prendre soin de ne pas étirer l'épaule pour éviter de léser le plexus brachial. Le chirurgien et son assistant se trouvent du côté ipsilatéral du patient tandis que l'infirmière se place du côté opposé.



**Figure 65 : Schéma illustrant le positionnement du patient et de l'équipe chirurgicale**

➤ **Emplacement des ports** : (figure 66)

Trois orifices de 5 mm sont réalisés le long du bord latéral de la glande mammaire. Le premier port est créé avec une incision cutanée de 5 mm. Un dissecteur est introduit en utilisant une dissection émoussée le long du bord supérieur du sixième espace intercostal dans la ligne axillaire moyenne afin de créer un pneumothorax. Un port de 5 mm muni d'un trocart est ensuite introduit dans la même incision et un thoracoscope de 5 mm à 30 degrés est utilisé pour inspecter la cavité thoracique à la recherche d'adhésions et de pathologies potentielles. L'insufflation de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) est réalisée avec une limite de pression de 6–8 mmHg. Sous guidage thoracoscopique, un deuxième port de 5 mm est introduit à l'aide d'un trocart dans la ligne axillaire antérieure au niveau du troisième espace intercostal et un troisième port de 5 mm placé dans la ligne médio-claviculaire au niveau du sixième ou septième espace intercostal. Cette dernière incision est étendue en fin de procédure à 1–3 cm en fonction de la taille du spécimen à réséquer.



**Figure 66 : Emplacement des ports de thoracoscopie droite chez une patiente opérée pour thymectomie au service de chirurgie thoracique du CHU ARRAZI**

➤ **Étapes de la chirurgie** : (figures 67, 68 et 69)

Une résection étendue du thymus y compris les cornes inférieures et supérieures et le tissu adipeux médiastinal antérieur est réalisée. La dissection est effectuée à l'aide d'un

dispositif d'énergie bipolaire dans le sens des aiguilles d'une montre à droite et dans le sens contraire des aiguilles d'une montre à gauche.

Sur le côté droit, la corne inférieure droite est disséquée le long du nerf phrénique droit jusqu'à la veine mammaire droite, du péricarde et du sternum (Figure 4). La dissection est ensuite poursuivie le long de la veine cave supérieure jusqu'à son point de fusion avec la veine innominée.

La corne cervicale supérieure droite est isolée tout en rétractant la glande thymique par le bas, le ligament thyro-thymique est divisé. La dissection est ensuite poursuivie le long de la veine innomée et au-dessus de celle-ci. La corne supérieure gauche est disséquée de la même manière.

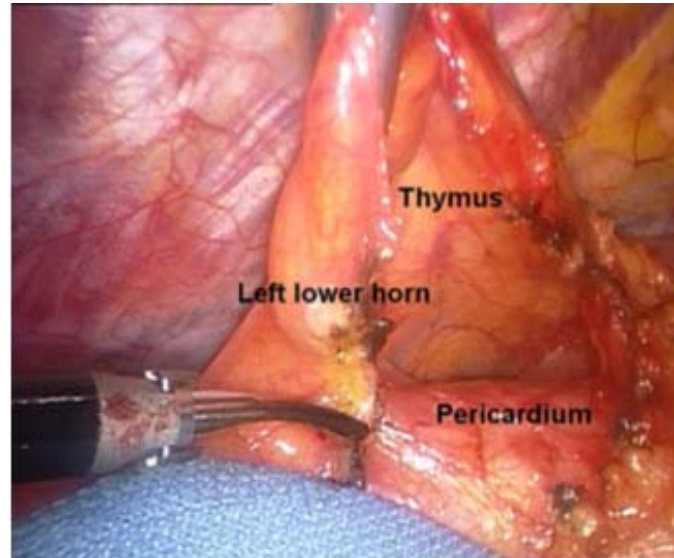
La plèvre du côté gauche est localisée et le nerf phrénique gauche est localisé en poursuivant la dissection en arrière. La dissection est poursuivie en bas le long du nerf phrénique gauche tandis que la glande est rétractée à droite et étendue le long de la plèvre et du péricarde afin d'éliminer la partie restante de la glande et le tissu adipeux, y compris la corne inférieure gauche. La plèvre du côté gauche reste intacte aussi longtemps que possible pour éviter que le poumon gauche n'occupe l'espace de travail.

Une fois la dissection terminée un endobag est introduit dans la cavité thoracique et le spécimen est saisi et placé dans le sac.

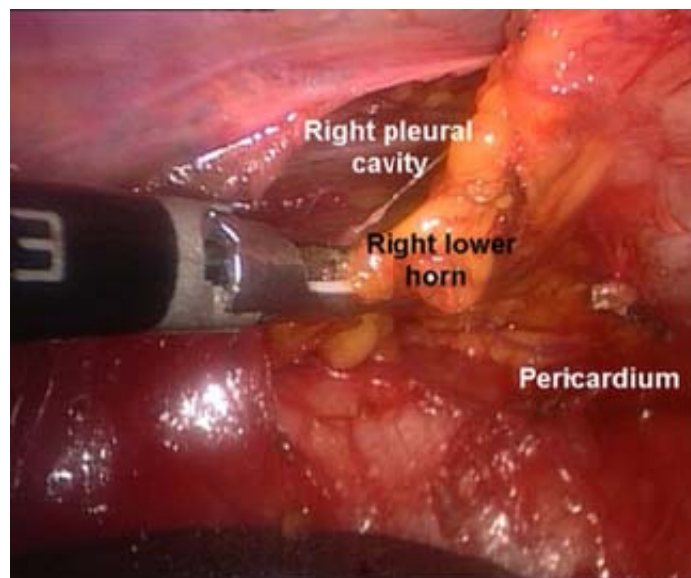
Un drain thoracique est introduit dans l'orifice inférieur.



**Figure 67 : Vue du médiastin antérieur par une thoracoscopie gauche**



**Figure 68 :** Vue d'une dissection du thymus le long du nerf phrénique



**Figure 69 :** Vue d'une dissection le long de la plèvre

- Dans la série de Schiavon et al, toutes les thymectomies ont été réalisées par VATS;[113]
- Chez S. Siwachat et al, 54,1% des patients ont été opérés par voie thoracoscopique contre 63,3% des patients dans la série de M.W Lin et al ;[114,111]
- Dans notre série, 80% des patients ont bénéficié d'une thymectomie par VATS avec nettoyage de la graisse médiastinale.

**b. La voie trans-sternale : [82]**

La sternotomie médiane est une approche qui offre une bonne exposition pour le retrait complet du thymus et des tissus adipeux même en cas d'invasion des structures adjacentes lorsqu'un thymome est présent (figure 70).

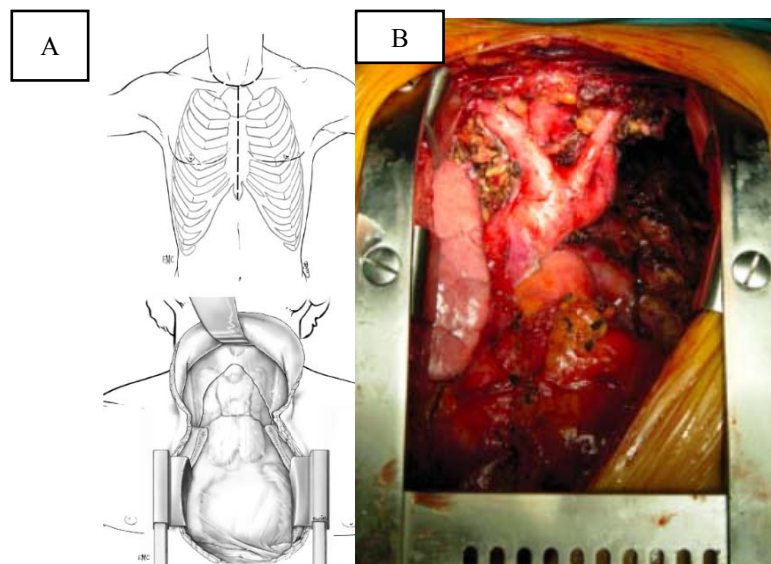
L'incision standard va du manubrium sternal jusqu'au processus xiphoïde. La dissection émoussée est utilisée pour ouvrir l'espace rétro-sternal et le sternum est divisé par la scie de haut en bas ou de bas en haut. Cette incision peut être facilement étendue au cou en cas de lésions cervicothoraciques (figure 73).

Lorsqu'il n'y a pas de thymome associé à la MG une thymectomie étendue est réalisée avec résection en bloc de la glande thymique et la graisse adjacente.

En cas de tumeur envahissante, la masse est progressivement isolée des structures environnantes ; en cas de fixation de la tumeur à une ou plusieurs structures adjacentes non vitales, la résection du tissu impliqué adjacent doit être réalisée avec l'excision de la tumeur primitive et du thymus résiduel.

À la fin de la procédure, le médiastin doit être complètement nettoyé, sans graisse résiduelle.

Un drain est placé dans le médiastin à la fin de l'intervention.



**Figure 70 :**(A) Schéma d'un abord chirurgical antérieur par voie trans-sternale (B) Tumeur thymique en peropératoire avec résection complète en bloc



- Dans la série de Nieto et al, tous les patients ont subi une thymectomie par voie trans-sternale ; [112]
- Dans la série de S. Siwachat et al, la thymectomie a été réalisée par voie trans-sternale chez 49,5% des patients, et chez 36,7% des patients chez M.W Lin et al ; [114,111]
- Dans notre série, 20% seulement des patients ont été opérés par voie trans-sternale.

Le tableau ci-dessous résume les données retrouvées dans la littérature (tableau XI):

**Tableau XI : les voies d'abord chirurgicales utilisées selon la littérature**

|                     | VATS   | TS     |
|---------------------|--------|--------|
| Schiavon et al[113] | 100%   | 0%     |
| Siwachat et al[114] | 54,10% | 49,50% |
| M.W Lin et al[111]  | 63,30% | 36,70% |
| Nieto et al[112]    | 0%     | 100%   |
| Notre série         | 80%    | 20%    |

### **5.3. La durée opératoire :**

Dans l'étude de S.Siwachat et al, le temps opératoire moyen était légèrement plus long dans la voie thoracoscopie (150min) que dans la voie trans-sternale (140min).[114]

Chez E.F Salim, la durée moyenne de l'intervention par VATS était de 61 min alors qu'elle était de 94min pour la voie trans-sternale.[115]

Dans la série de M.W Lin, la durée opératoire moyenne était de 169min pour la VATS et de 177min pour la voie trans-sternale.[111]

Dans notre étude, le temps opératoire par voie thoracoscopique était plus court que par voie trans-sternale, avec respectivement des durées moyennes de 90 et 120min.

Le tableau ci-dessous résume les différents résultats retrouvés dans la littérature (tableau XII):

**Tableau XII : Durée opératoire moyenne selon la voie d'abord chirurgicale utilisée**

|                  | VATS   | TS     |
|------------------|--------|--------|
| S. Siwachat[114] | 150min | 140min |
| E.F Salim[115]   | 61min  | 94min  |
| M.W Lin[111]     | 169min | 177min |
| Notre série      | 90min  | 120min |

**5.4. Les suites opératoires :**

**a. Séjour en réanimation :**

Dans la série de S. Siwachat et al, la durée moyenne du séjour en réanimation pour la voie trans-sternale est de 1j alors qu'elle est de 0j pour la VATS.[114]

Dans la série M.W Lin, la durée moyenne était de 1j pour les deux voies d'abord. Ceci rejoint les résultats de notre étude.[111]

**b. La durée du drain thoracique :**

Dans la série de E.F Salim, la durée moyenne du drain thoracique était de 2,4j chez les patients opérés par VATS et de 3,5j chez ceux opérés par voie trans-sternale.[115]

Dans notre série, la durée du drain thoracique était plutôt courte pour la voie thoroscopique, avec une durée moyenne de 3j, alors que pour la voie trans-sternale elle dépassait 4j.

**c. La durée d'hospitalisation :**

Dans la série de S. Siwachat et al, la durée moyenne d'hospitalisation était plus courte pour la voie thoroscopique que pour la voie trans-sternale, avec respectivement 7 et 10j. Les mêmes résultats ont été retrouvés chez E.F. Salim avec des durées moyennes de 5,48j et de 7,92j.[114,115]. Ces résultats corroborent avec ceux de notre étude. (Tableau XIII)

**Tableau XIII : Durée d'hospitalisation moyenne selon la voie d'abord chirurgicale**

|                         | VATS  | TS    |
|-------------------------|-------|-------|
| S. Siwachat et al [114] | 7j    | 10j   |
| E.F Salim [115]         | 5,48j | 7,92j |
| Notre série             | 3,5j  | 6j    |

**d. Les complications post-opératoires :**

Dans la série de Nieto et al, tous les patients (61 patients) ont été opérés par voie trans-sternale et 13% d'entre eux ont eu des complications post-opératoires [112]

- Infection de la plaie chez 4 patients ;
- Une pneumonie chez un patient ;
- Un pneumothorax chez un patient ;
- Une pleurésie chez un patient ;
- Une médiastinite chez un patient.

Dans la série de S. Siwachat et al (98 patients), des complications post-opératoires ont été observées chez 8% des patients opérés par VATS et 16% des patients opérés par voie trans-sternale.[114]

Dans le groupe de patients opérés par thoracoscopie :

- 2 ont fait une atélectasie pulmonaire ;
- Un a souffert d'une pneumonie ;
- Et un a fait une crise myasthénique.

Dans le groupe de patients opérés par voie trans-sternale :

- 4 ont fait une paralysie du diaphragme ;
- 2 ont fait une atélectasie pulmonaire ;
- Un a fait une crise myasthénique ;
- Et un a fait une crise cholinergique.

Dans notre série, un seul patient a présenté une crise myasthénique. Il était opéré par voie trans-sternale.

**5.5. Étude anatomopathologique de la pièce opératoire :**

Dans la série de Nieto et al, l'hyperplasie thymique était présente chez 50,8% des patients, l'involution thymique chez 14,7% des patients et le thymome chez 27,8% des patients.[112]

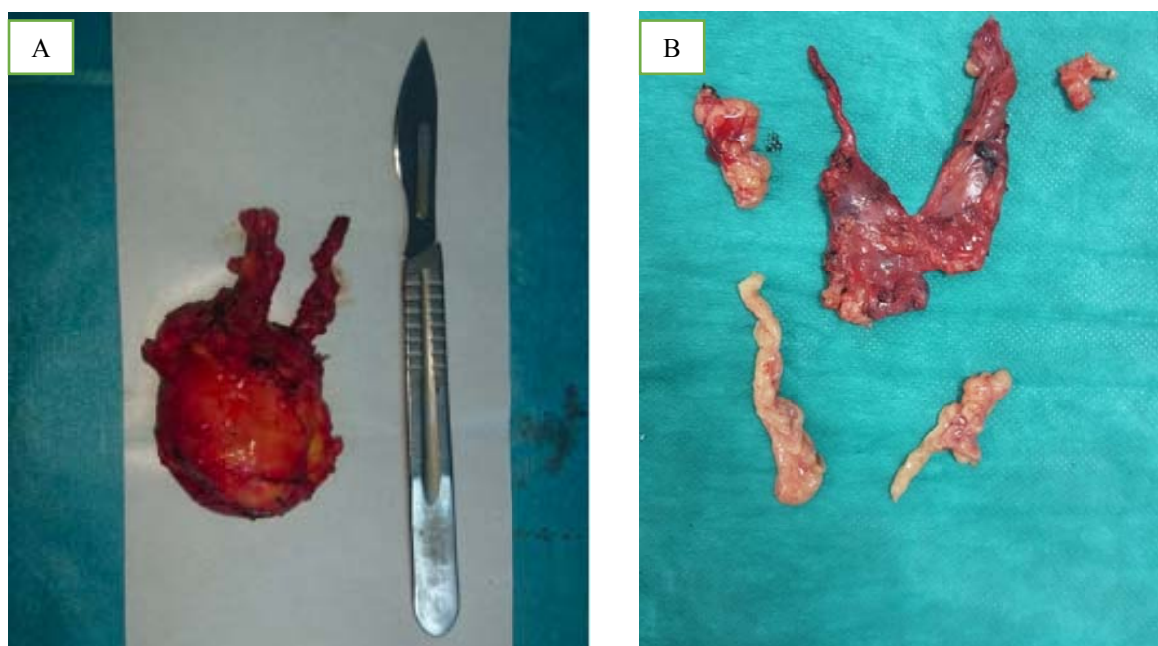
Dans la série de S. Siwachat et al, l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a mis en évidence une involution thymique chez 58% des patients, un thymome chez 29% et une hyperplasie chez 13%. [114]

Dans notre étude, l'examen anatomopathologique a révélé une hyperplasie thymique chez plus de la moitié des patients (55%), un thymome chez 35% des patients et une involution thymique dans seulement 10% des cas (figure 71).

Le tableau ci-dessous résume les données de la littérature (tableau XIV):

**Tableau XIV : les différentes anomalies thymiques retrouvées à l'étude anatomopathologique dans la littérature**

|                      | Hyperplasie | Thymome | Involution |
|----------------------|-------------|---------|------------|
| Nieto et al [112]    | 51%         | 28%     | 14,70%     |
| Siwachat et al [114] | 13,00%      | 29,00%  | 58%        |
| Notre série          | 55,00%      | 35,00%  | 10%        |



**Figure 71 : Pièces opératoires de deux thymectomies réalisées au service de chirurgie thoracique du CHU Mohamed VI : (A) thymome (B) hyperplasie thymique avec graisse médiastinale**

## **6. Évolution :**

Il existe certaines limites en ce qui concerne l'évaluation de l'évolution de la myasthénie après la chirurgie thymique, notamment :

- La nature fluctuante des manifestations cliniques ;
- La difficulté à caractériser la réponse à la thymectomie de façon uniforme dans toutes les études ;
- Le fait que la rémission ne peut être atteinte qu'après plusieurs années ce qui peut réduire les taux de rémission dans certaines études.

### **6.1. Statut MGFA post-opératoire :**

Dans les séries de De Roxas et al et Bak V et al, les patients qui ont fait la thymectomie ont montré des taux de rémission plus élevés que ceux qui n'en ont pas fait (70% pour la série de De Roxas et al et 62% pour la série Bak V et al).[116,117]

Chez Budde et al, 75% des patients ont atteint la rémission après la thymectomie.[118]

Dans notre étude, nous avons utilisé la classification MGFA post-opératoire pour caractériser l'évolution de la myasthénie après la prise en charge chirurgicale, ainsi, 65% des patients avaient une bonne réponse thérapeutique avec 20% de RP et 40% de MM. Ceci rejoint les résultats retrouvés dans la littérature.

### **6.2. Traitement médicamenteux après la thymectomie :**

La thymectomie est considérée comme un moyen thérapeutique efficace pour réduire voire supprimer l'utilisation des anticholinestérasiques, des corticoïdes et des immunosuppresseurs.[99]

Dans l'étude M. Schiavon, les résultats ont montré : une interruption ou une réduction des inhibiteurs de la cholinestérase chez 69% des patients et une réduction significative de la dose médiane du prednisone chez 89% des patients. [113]

Dans notre étude, l'évaluation du traitement médicamenteux après l'intervention a montré une réduction ou une suppression de l'utilisation des anticholinestérasiques chez 80%

des patients, des corticoïdes chez 60% des patients et des immunosuppresseurs chez 40% des patients.

### **6.3. Dosage des anticorps anti-rach :**

Dans la série de Masaoka et al, la réduction du titre des anticorps en post-opératoire était corrélée à l'effet de la thymectomie. [119]

Dans notre étude les résultats n'étaient pas concluant étant donné que le dosage des anticorps après l'intervention n'a été réalisé que chez 25% des patients.

## **7. Facteurs pronostics :**

Le rôle du thymus dans la pathogénie de la MG a été clairement établi mais il reste très complexe.

La thymectomie a contribué significativement au traitement de la myasthénie mais il reste à identifier les éléments qui interfèrent avec la réponse thérapeutique. [87]

Plusieurs études ont démontré que le jeune âge, la courte durée d'évolution de la maladie, la présence d'hyperplasie thymique et l'absence de thymome sont des facteurs de bonne réponse thérapeutique [93,85].

Néanmoins, il reste difficile d'identifier les facteurs pronostics qui conduisent à une meilleure évolution après la prise en charge chirurgicale. Ceci est dû à la rareté de la MG et la longueur d'évolution qui nécessite un long recul pour le suivi post-opératoire.

Le statut MGFA post-opératoire relève d'une certaine importance dans le suivi des patients atteints de myasthénie dans la mesure où il s'agit d'une échelle de mesure qui permet de constater et de quantifier le degré de la réponse thérapeutique. Dans ce sens, nous avons choisi de comparer les résultats de cette mesure avec certaines spécificités des patients afin de mieux relever les facteurs de contingence dans les différents stades évolutifs de la maladie.

### **7.1. L'âge :**

Plusieurs études ont rapporté que les patients avec un âge de début précoce de la maladie ont un meilleur pronostic après la thymectomie.[90,91]

La série de Bak.V et al montre que les patients qui ont atteint les meilleurs résultats cliniques après la thymectomie sont âgés de moins de 30 ans. Ceci peut être expliqué par des taux de morbidité et de mortalité plus faibles ainsi qu'une meilleure tolérance aux doses élevées du traitement médicamenteux chez eux. [117]

Dans une autre étude de De Roxas et al, il a été constaté que les résultats les plus médiocres étaient observés chez les patients âgés de moins de 50 ans. [116]

Chez Budde et al, l'étude a montré une forte corrélation entre l'âge et les résultats cliniques après la thymectomie. Ainsi, il a été constaté une meilleure réponse thérapeutique chez les patients âgés de moins de 50 ans, ce qui est concordant avec les résultats de Masaoka et al. [118,119]

Dans la série de M-W Lin, 38% des patients âgés de moins de 40 ans ont atteint une rémission stable contre 22% chez les personnes âgées. [111]

Par contre, l'étude de Nieto et al a montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre l'âge du patient et l'évolution après la thymectomie. [112]

Les résultats qui découlent de notre série illustrent une bonne réponse à la thymectomie lorsque l'âge est inférieur à 40 ans. Dans cette tranche d'âge, 72% des patients ont atteint un statut de RP ou de MM. Les effets thérapeutiques tendent à se recentrer sur l'échelle MGFA après 40 ans, avec la moitié de ces patients sans réponse thérapeutique significative constatée après le traitement chirurgical.

Le tableau ci-dessous résume les données de la littérature (tableau XV):

**Tableau XV : La réponse thérapeutique après thymectomie selon l'âge du patient**

|                    | Âge                | % de rémission/MM |
|--------------------|--------------------|-------------------|
| Bak.V et al[117]   | < 30 ans           | –                 |
| Budde et al[118]   | <50 ans            | –                 |
| M.W Linet al [111] | <40 ans            | 38%               |
| Nieto et al[112]   | Pas de corrélation | –                 |
| Notre série        | <40 ans            | 72%               |

### **7.2. Le sexe :**

Le sexe du patient semble être un facteur associé à la réponse thérapeutique après la thymectomie dans plusieurs études [89,121]. Certaines ont démontré que les patients de sexe féminin présentaient de meilleurs résultats alors que d'autres ont prouvé le contraire. D'autres séries ont conclu qu'il n'y avait pas de prédilection de sexe. [90, 112]

Dans l'analyse univariée de Budde et al, il a été constaté que les patients de sexe féminin avaient une évolution meilleure après la thymectomie. Ainsi, 80% des patients de sexe féminin avaient une bonne réponse contre 57% chez les hommes. [118]

Dans la série de M.W. Lin et al, 35% des hommes avaient atteint une rémission stable contre 33% chez les femmes.[111]

Dans la série de Nieto et al, il n'y avait aucune corrélation entre le sexe du patient et l'évolution après la chirurgie thymique. [112]

Dans notre série, les résultats démontrent que la thymectomie a tendance à réagir plus efficacement chez les hommes que chez les femmes. Sur la base de l'échelle de mesure MGFA, la tendance vers la rémission pharmacologique est constatée chez les hommes avec une absence d'aggravation. Chez le sexe féminin, les résultats demeurent néanmoins peu concluants. Cela rejoint, à un certain niveau, les résultats de M. Schiavon et al.[113]

Le tableau ci-dessous résume les données de la littérature (tableau XVI):

**Tableau XVI : La réponse thérapeutique selon le sexe**

|                     | Sexe             |
|---------------------|------------------|
| Budde et al [118]   | Féminin          |
| M.W Lin et al [111] | Masculin         |
| Nieto et al [112]   | Aucune influence |
| Notre série         | Masculin         |

### **7.3. La durée de suivi après la thymectomie :**

Le croisement de la durée du suivi post-opératoire avec l'échelle MGFA nous a permis d'apprécier des résultats assez concluants. Pour un suivi inférieur à 24 mois, nous constatons une absence de réponse significative à la prise en charge chirurgicale dans le sens où



unerémission pharmacologique et/ou une aggravation n'ont pas été constatées. Au-delà de 24 mois de suivi post-opératoire une réponse positive au traitement chirurgical apparaît clairement dans la mesure où 86% des patients ont atteint une RP ou des MM.

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait qu'une plus longue période de suivi après la prise en charge chirurgicale permet d'avoir plus de recul afin d'apprécier la réponse des patients à la thymectomie et la stabilisation dans un stade clinique de la MGFA post-opératoire.

#### **7.4. La durée du traitement médicamenteux avant la thymectomie :**

Certaines études ont démontré qu'il n'y avait pas de corrélation entre la durée du traitement médical prescrit avant la chirurgie et l'obtention de la rémission après la thymectomie.

Bak.V et al a constaté que l'évolution après la prise en charge chirurgicale était influencée par la durée du traitement médicamenteux. Ainsi, il a trouvé que les patients qui avaient reçu un traitement médical avant la thymectomie pendant une durée de 8 à 12 mois, ont atteint le statut de rémission, alors que les patients qui l'ont reçu pendant plus de 13 mois ont connu seulement une amélioration. [117]

Dans notre série, nous avons constaté que le traitement médicamenteux prescrit confère aux patients une évolution satisfaisante lorsqu'il est prescrit sur une courte durée. Ainsi, 77% des patients qui ont reçu un traitement médicamenteux pendant une durée inférieure à 24 mois étaient en RP ou avaient des MM. Entre 24 et 48 mois, une absence de réaction au traitement est observée chez tous les patients. Au-delà de 48 mois, nous constatons une détérioration de la réponse thérapeutique : 48% des patients ont connu seulement une amélioration, une aggravation ou aucun changement.

#### **7.5. Le délai préopératoire :**

La thymectomie précoce évite le développement et l'activation des lymphocytes B pathologiques dans les tissus lymphoïdes extra-thymiques [111,118].

Certaines études suggèrent que la durée d'évolution de la MG pourrait influencer l'effet de la thymectomie. [86]

Selon les conclusions de Bak. V et al, les patients avec un délai préopératoire inférieur à 17 mois avaient plus de chance d'atteindre de meilleurs résultats y compris une rémission stable. Ceci démontre qu'un diagnostic précoce, une PEC préopératoire adéquate et une chirurgie précoce augmenteraient les probabilités d'avoir une bonne réponse thérapeutique. [117]

Dans la série de M.-W. Lin et al, 35% des patients avec un délai préopératoire inférieur ou égal à 12 mois ont atteint une rémission stable contre 30% des patients avec un délai supérieur à 12 mois. [111]

Chez Nieto et al, une rémission stable était plutôt retrouvée chez les patients avec un délai préopératoire inférieur à 8 mois.[112]

Budde et al n'ont trouvé aucune influence de la durée d'évolution des symptômes sur la réponse thérapeutique après la thymectomie [118].

Dans notre série, nous avons constaté que le taux d'une bonne réponse thérapeutique demeure nettement satisfaisant lorsque le délai préopératoire est inférieur à 24 mois (plus de 80% des patients ont atteint une RP ou un statut de MM sur l'échelle MGFA). Plus le délai opératoire augmente plus nous constatons de moins bons résultats.

Le tableau ci-dessous résume les résultats retrouvés dans la littérature (tableau XVII):

**Tableau XVII : Meilleure réponse thérapeutique selon le délai opératoire**

|                             | <b>Délai préopératoire</b> |
|-----------------------------|----------------------------|
| <b>Bak. V et al[117]</b>    | < à 17 mois                |
| <b>M-W. Lin et al [111]</b> | < à 12 mois                |
| <b>Nieto et al [112]</b>    | < à 8 mois                 |
| <b>Budde et al[118]</b>     | Aucune influence           |
| <b>Notre série</b>          | < à 24 mois                |

#### **7.6. Le statut MGFA post-opératoire selon le stade clinique MGFA :**

Selon les études de Bak. V et al et De Roxas et al, il a été prouvé que les formes modérées de myasthénie sont liées à une bonne réponse thérapeutique et que les formes oculaires pures

(stade I) avaient plus de chance d'atteindre une rémission spontanée après la thymectomie.[117,116]

Dans la série de Nieto et al, seuls les stades I et III étaient des facteurs pronostics qui influencent l'évolution après la thymectomie.[112]

Chez Mulder et al, ce sont surtout les patients avec les stades II et III qui ont atteint une rémission après la thymectomie.[120]

M.-W. Lin et al et Budde et al ont conclu qu'il n'y avait aucune influence du stade clinique sur l'évolution de la myasthénie après la chirurgie thymique [111,118].

Dans notre série, nous avons constaté que le statut de RP et des MM se situaient entre les stades III A (60% des patients) et III B (75% des patients) sur l'échelle MGFA.

Le tableau ci-dessous résume les données de la littérature (tableau XVIII):

**Tableau XVIII : Meilleure réponse thérapeutique selon le stade clinique MGFA**

|                             | <b>Stade clinique</b> |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Bak. V et al [117]</b>   | Stade I et II         |
| <b>De Roxas et al [116]</b> | Stade I et II         |
| <b>Nieto et al [112]</b>    | Stade I et III        |
| <b>Mulder et al [120]</b>   | Stade II et III       |
| <b>M-W. Lin et al [111]</b> | Aucune influence      |
| <b>Budde et al[118]</b>     | Aucune influence      |
| <b>Notre série</b>          | Stade III             |

#### **7.7. L'anomalie thymique :**

La pathologie thymique est souvent rapportée comme élément influençant la réponse thérapeutique après la thymectomie, l'hyperplasie thymique est généralement un élément de bon pronostic alors que le thymome est de mauvais pronostic. [90]

Masaoka et al a réalisé une étude sur 375 patients avec une durée de suivi de 15 ans et a constaté que la présence de thymome réduisait les chances d'atteindre la rémission. Ceci rejoint les résultats de Jaretzki et al [119,121].

Budde et al ont trouvé que les patients avec thymome étaient plus susceptibles de connaître une aggravation après la thymectomie [118].

Chez M.-W. Lin et al, 36% des patients avec hyperplasie thymique ont atteint une rémission stable contre 28% pour les autres anomalies thymiques. Ceci rejoint les résultats de Mulder et al.[111,120]

De Roxas et al a conclu qu'il n'y avait pas de différence en terme d'évolution après la thymectomie chez les patients avec thymome ou une autre pathologie thymique. [116]

Dans notre série, nous n'avons trouvé aucune corrélation entre l'anomalie thymique et l'évolution clinique après la thymectomie ; le taux de RP et des MM était égal dans le groupe de patients avec thymome et celui avec hyperplasie (72% dans les deux groupes).

#### **7.8. Évolution post-opératoire selon l'âge, le délai préopératoire et la pathologie thymique :**

Masaoka et al[119]a revu de façon rétrospective les dossiers de 375 patients 20 ans après la réalisation de la thymectomie et ils ont conclu que les facteurs de bon pronostic étaient:

- L'absence de thymome ;
- L'âge jeune du patient ;
- Une courte durée d'évolution de la myasthénie avant la chirurgie thymique.

Dans la série de M. Schiavon et al, les résultats n'ont pas montré de différence significative en termes d'âge, de sexe, d'histologie ou du délai préopératoire concernant la réponse thérapeutique. [113]

Sur la base des résultats de notre étude, nous avons constaté que plus du tiers des patients ayant atteint le statut de RP ou de MM avaient une hyperplasie thymique et un âge inférieur à 40 ans, ces mêmes patients ont été pris en charge avant 24 mois depuis le début des symptômes.

Quant aux patients avec un thymome, plus de 71% ont atteint une RP ou des MM lorsque l'âge ne dépasse pas 40 ans et le délai préopératoire est inférieur à 24 mois.

Une bonne réponse thérapeutique est davantage constatée pour le thymome plutôt que pour l'hyperplasie lorsque le patient est jeune et a bénéficié d'une thymectomie précoce.

Concernant l'involution thymique, elle n'a pas été associée à une bonne réponse thérapeutique quel que soit l'âge et le délai de la prise en charge chirurgicale du patient.

### **III. Recommandations :**

#### **1. Quand faire la thymectomie ?**

- Dans la myasthénie auto-immune avec thymome, la thymectomie est une indication absolue.
- Dans la myasthénie auto-immune généralisée à anticorps anti-Rach positifs avec hyperplasie thymique ou à thymus normal.
- Dans la myasthénie oculaire à anticorps anti-Rach positifs, la thymectomie est indiquée afin de réduire la prescription des thérapies immunosuppressives, éviter la généralisation des symptômes et lorsque ces derniers sont très gênants.

#### **2. Quels sont les facteurs prédictifs d'une bonne réponse thérapeutique ?**

- L'âge inférieur à 40 ans ;
- Les stades cliniques I et II de la classification MGFA ;
- Le délai préopératoire inférieur à 24 mois ;
- La présence d'hyperplasie comme anomalie thymique.

#### **3. Comment réaliser la thymectomie ?**

- Il existe plusieurs techniques chirurgicales de thymectomie : trans-sternale, trans-cervicale, thoroscopique et robot-assistée.
- La thymectomie par voie trans-sternale était la technique chirurgicale standard la plus utilisée.

- L'avènement de la chirurgie parthoroscopie permet de réaliser des thymectomies moins invasives avec des suites opératoires plus simples et moins de séquelles esthétiques avec des résultats thérapeutiques comparables à ceux de la voie standard.
- Une résection complète de la glande thymique avec la graisse médiastinale doit être réalisée, quel que soit la technique chirurgicale adoptée.



*CONCLUSION*



Le traitement médical de la MG vise à améliorer la transmission au niveau de la jonction neuromusculaire, en interférant avec les auto-anticorps. Cependant, l'efficacité d'un traitement médicamenteux seul n'est pas nettement prouvée.

La capacité de la chirurgie thymique à modifier l'évolution de la maladie et à améliorer les patients, a été clairement démontrée grâce à la publication de l'essai clinique randomisé MGTX. Cette même étude a prouvé la validité de la thymectomie en adoptant une technique de résection maximale prenant en considération la présence du tissu thymique en dehors de la loge thymique. [122,123]

L'objectif de notre étude était de démontrer l'intérêt de la chirurgie thymique pour atteindre une meilleure réponse thérapeutique et d'identifier les facteurs qui influencent cette dernière. Il était aussi nécessaire de trouver le meilleur compromis entre une résection thymique complète et une technique chirurgicale moins invasive.

Les résultats de notre étude associés à ceux de la littérature nous ont permis d'affirmer que :

- La chirurgie thymique a montré son bénéfice chez les patients atteints de la myasthénie, dans le sens où elle a permis de réduire les doses du traitement médical instauré ;
- La thymectomie est liée à l'obtention de la RP et le statut de MM selon la classification post-opératoire de la MGFA ;
- Les facteurs qui influencent la réponse thérapeutique sont : l'âge, le stade clinique, le délai préopératoire et l'anomalie thymique ;
- La chirurgie par thoracoscopie a permis à la thymectomie de devenir plus acceptable par le patient et le neurologue, et ce grâce à son caractère mini-invasif, sa faible morbidité, sa courte durée d'hospitalisation et ses résultats esthétiques optimaux.





*ANNEXES*



## Annexe1 : Fiche d'exploitation

N° du dossier :

### Identité :

- ☐ Sexe : M F
- ☐ Age :
- ☐ Situation matrimoniale : célibataire marié divorcé
- ☐ Profession :
- ☐ Niveau d'instruction :
- ☐ Origine :
- ☐ Couverture sociale :

### ATCD :

#### MEDICAUX :

- ☐ HTA : oui non
- ☐ Diabète : oui non
- ☐ TBK : oui non
- ☐ Maladie auto-immune : oui non
- ☐ Autre :

#### TOXICO-ALLERGIQUES :

- ☐ Tabagisme : oui non  
PA=
- ☐ Alcoolisme : oui non
- ☐ Cannabisme : oui non
- ☐ Autre :

#### CHIRURGICAUX :

- ☐ Opéré : oui non

#### FAMILIAUX :

- ☐ Cas similaire dans la famille : oui non
- ☐ Autre :

## Clinique :

- ☐ Âge de début des symptômes :
- ☐ Durée d'évolution :
- ☐ Mode d'installation :                      aigu                      subaigu                      progressif
- ☐ Manifestations cliniques :
  - ✓ Diplopie
  - ✓ Ptosis
  - ✓ Faiblesse des membres
  - ✓ Faiblesse des muscles axiaux
  - ✓ Changement de la voix
  - ✓ Troubles de la mastication
  - ✓ Troubles de la déglutition
  - ✓ Dysphagie
  - ✓ Atteinte respiratoire
- ☐ Score myasthénique au moment du diagnostic :
- ☐ Stade clinique selon la classification MGFA :
  - ✓ Stade I
  - ✓ Stade IIA
  - ✓ Stade IIB
  - ✓ Stade IIIA
  - ✓ Stade IIIB
  - ✓ Stade IVA
  - ✓ Stade IVB
  - ✓ Stade V

## Paraclinique :

- ☐ EMG :                      normal                      décrément
- ☐ AC anti Rach :                      négatif                      positif  
Titre=
- ☐ Rx du thorax :                      normale                      pathologique
- ☐ TDM thoracique :                      normale                      hyperplasie                      thymome
- ☐ Bilan pré-opératoire :
  - NFS :                      Hb=                      PLQ=                      GB=
  - TP :
  - TCK :
  - Urée :
  - Créatininémie :
  - Glycémie à jeun :
  - ECG :
- ☐ Autre :

### PEC médicale avant la thymectomie :

- |                                                   |     |     |
|---------------------------------------------------|-----|-----|
| <input type="checkbox"/> Anticholinestérasiques : | oui | non |
| Posologie=                                        |     |     |
| <input type="checkbox"/> Corticoïdes :            | oui | non |
| Posologie=                                        |     |     |
| <input type="checkbox"/> Immunosuppresseur :      | oui | non |
| Posologie=                                        |     |     |
| <input type="checkbox"/> Plasmaphérèse :          | oui | non |
| <input type="checkbox"/> IVIG :                   | oui | non |
| <input type="checkbox"/> Séjour en réanimation :  | oui | non |

### PEC chirurgicale :

- ☐ Age au moment de l'intervention :
- ☐ Délais entre le début de la maladie et l'intervention :
- ☐ Voie d'abord :
  - ✓ VATS sans conversion
  - ✓ VATS avec conversion
  - ✓ Trans-sternale
  - ✓ Trans-cervicale
  - ✓ Trans-cervicale et trans-sternale
- ☐ Geste chirurgical :                      thymectomie                      thymomectomie
- ☐ Durée de l'intervention :
- ☐ Classification de Masaoka :
  - ✓ Stade I
  - ✓ Stade IIA
  - ✓ Stade IIB
  - ✓ Stade III
  - ✓ Stade IVA
  - ✓ Stade IVB
- ☐ Extubation :
- ☐ SOP :
  - ✓ Incident respiratoire :                      oui                      non
  - ✓ Incident hémorragique :                      oui                      non
  - ✓ Lésion vasculaire :                      oui                      non
  - ✓ Lésion nerveuse :                      oui                      non
  - ✓ Crise myasthénique :                      oui                      non
  - ✓ Crise cholinergique :                      oui                      non
  - ✓ Simples :                      oui                      non

- |                                                                              |     |     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| <input type="checkbox"/> Séjour en réanimation :                             | oui | non |
| <input type="checkbox"/> Durée d'hospitalisation :                           |     |     |
| <input type="checkbox"/> Durée du drain thoracique :                         |     |     |
| <input type="checkbox"/> Étude anatomo-pathologique de la pièce opératoire : |     |     |

|                                              |
|----------------------------------------------|
| <b>Évolution après la PEC chirurgicale :</b> |
|----------------------------------------------|

- |                                                   |     |     |
|---------------------------------------------------|-----|-----|
| <input type="checkbox"/> Durée de suivi :         |     |     |
| <input type="checkbox"/> Score myasthénique :     |     |     |
| <input type="checkbox"/> MGFA post-opératoire :   |     |     |
| ✓ Rémission complète stable                       |     |     |
| ✓ Rémission pharmacologique                       |     |     |
| ✓ Manifestations minimales                        |     |     |
| ✓ Amélioré                                        |     |     |
| ✓ Inchangé                                        |     |     |
| ✓ Aggravé                                         |     |     |
| <input type="checkbox"/> Taux des AC anti Rach :  |     |     |
| <input type="checkbox"/> Anticholinestérasiques : | oui | non |
| Posologie=                                        |     |     |
| <input type="checkbox"/> Corticoïdes :            | oui | non |
| Posologie=                                        |     |     |
| <input type="checkbox"/> Immunosuppresseurs :     | oui | non |
| Posologie=                                        |     |     |
| <input type="checkbox"/> Plasmaphérèse :          | oui | non |
| <input type="checkbox"/> IVIG :                   | oui | non |
| <input type="checkbox"/> Ressenti du patient :    |     |     |
| ✓ Amélioration                                    |     |     |
| ✓ Aucun changement                                |     |     |
| ✓ Aggravation                                     |     |     |

## Annexe 2 : Score myasthénique

### Score myasthénique

Maximum = 100 points

**Membres supérieurs étendus à l'horizontale en antéroposition:** 1 point par 10 secondes

- pendant 150 secondes : 15
- pendant 100 secondes : 10
- pendant 50 secondes : 5

**Membres inférieurs, malade en décubitus dorsal, cuisses fléchies à 90° sur le bassin, jambes à 90° sur les cuisses:** 1 point par 5 secondes

- pendant 75 secondes : 15
- pendant 50 secondes : 10
- pendant 25 secondes : 5

**Flexion de la tête, le malade en décubitus dorsal:**

- contre résistance : 10
- sans résistance : 5
- impossible : 0

**Passage de la position couchée à la position assise:**

- sans l'aide des mains : 10
- impossible : 0

**Oculomotricité extrinsèque:**

- normale : 10
- ptosis isolé : 5
- diplopie : 0

**Occlusion palpébrale:**

- complète : 10
- incomplète : 5
- nulle : 0

**Mastication (le patient est capable de conserver un abaisse langue entre les dents contre résistance):**

- normale : 10
- diminuée : 5
- nulle : 0

**Déglutition:**

- normale : 10
- dysphagie sans fausse route : 5
- dysphagie avec fausse route : 0

**Phonation**

- voix normale : 10
- voix nasonnée : 5
- aphonie : 0

## Annexe 3 : Classification clinique de la MGFA

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Classe I</b>   | Déficit des muscles oculaires. Faiblesse de l'occlusion des yeux possible. Force normale de tous les autres muscles.                                                                                                                                                                 |
| <b>Classe II</b>  | Déficit discret des muscles autres que les muscles oculaires. Déficit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit.<br>II a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux.<br>II b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.  |
| <b>Classe III</b> | Déficit modéré des muscles autres que les muscles oculaires. Déficit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit.<br>III a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux.<br>III b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires. |
| <b>Classe IV</b>  | Déficit sévère des muscles autres que les muscles oculaires. Déficit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit.<br>IV a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux.<br>IV b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.   |
| <b>Classe V</b>   | Nécessité d'une intubation (avec ou sans ventilation mécanique).                                                                                                                                                                                                                     |

## Annexe 4 : Classification de Masaoka

| stade | Critères diagnostiques                                                                                                               |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I     | Tumeur encapsulée (respect de la capsule ou infiltration sans dépassement)                                                           |
| II    | Tumeur avec infiltration minime (dépassement de la capsule ou envahissement de la graisse médiastinale ou de la plèvre médiastinale) |
| III   | Tumeur largement invasive<br>Infiltration par contiguité des organes de voisinage (poumon, péricarde, gros vaisseaux)                |
| IVa   | Tumeurs avec implants péricardiques ou pleuraux (nodules tumoraux distants de la masse principale)                                   |
| IVb   | Métastases ganglionnaires (sauf les ganglions atteints par contiguité)<br>Métastases viscérales (poumon, foie, os ...)               |



## Annexe 5 : Statuts de la MGFA en post-opératoire

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Rémission complète stable</b> | Le patient n'a pas de symptôme ni de signe de myasthénie depuis au moins un an et n'a reçu aucun traitement pour la myasthénie durant ce temps. Une faiblesse isolée de l'occlusion palpébrale est acceptée.                                |
| <b>2. Rémission pharmacologique</b> | Mêmes critères que pour la rémission complète stable, mais le patient continue à prendre un traitement pour la myasthénie.                                                                                                                  |
| <b>3. Manifestation minimale</b>    | 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.                                                                                            |
| <b>4. Amélioré</b>                  | Une diminution substantielle des manifestations notées avant traitement, ou une réduction substantielle et durable dans les traitements de la myasthénie.                                                                                   |
| <b>5. Inchangé</b>                  | Pas de changement substantiel dans les manifestations cliniques présentes avant le traitement ou de réduction dans les traitements de la myasthénie.                                                                                        |
| <b>6. Aggravé</b>                   | Augmentation substantielle des manifestations cliniques notées avant traitement ou augmentation des traitements de la myasthénie.                                                                                                           |
| <b>7. Poussée</b>                   | 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. |



## Résumé

**Titre**: La chirurgie thymique dans la prise en charge de la myasthénie

**Rapporteur**: Professeur Y.MSOUGAR

**Auteur**: Yasmina ZAKARIA

**Mots-clés**: Myasthénie ; thymectomie ; chirurgie thoracique vidéo-assistée.

**Objectif**: Identifier l'intérêt de la thymectomie dans la prise en charge de la myasthénie et étudier les facteurs qui conditionnent une bonne réponse thérapeutique après la chirurgie.

**Patients et méthodes**: Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 20 patients myasthéniques ayant bénéficié d'une thymectomie, colligés au sein du service de chirurgie thoracique du CHU Mohamed VI de Marrakech sur une période de 3 ans allant de janvier 2015 à Décembre 2018. Le recul minimal était de 12 mois. On s'est fondé sur le statut MGFA post-opératoire pour évaluer la réponse thérapeutique de nos patients.

**Résultats**: La majorité de nos patients était de sexe féminin (75%) avec un âge moyen de 27,7 ans et une durée moyenne d'évolution de la maladie de 54,7 mois. En utilisant la classification MGFA, 65% des patients étaient classés stade III. La recherche des anticorps anti-Rach était positive chez tous nos patients. 80% des patients étaient opérés par voie thoracoscopique (VATS) et 20% par voie trans-sternale. Le temps opératoire moyen (90min), la durée moyenne du drain thoracique (3j) et d'hospitalisation (3,5j) étaient relativement plus courts dans la thymectomie par VATS. Les suites opératoires étaient marquées par la survenue d'une crise myasthénique chez un seul patient opéré par voie trans-sternale. À l'étude anatomopathologique 55% des patients avaient une hyperplasie thymique, 35% un thymome et 10% un thymus en involution. Selon la MGFA post-opératoire, 65% des patients ont atteint le statut de rémission pharmacologique ou de manifestations minimales. Après la thymectomie, 80% des patients ont amélioré leur score myasthénique, 80% des patients ne prenaient plus d'anticholinestérasiques, 35% ont arrêté la corticothérapie et 40% ont diminué ou arrêté la prise d'immunosuppresseurs. Nous avons trouvé

que le sexe masculin, l'âge inférieur à 40 ans, le délai préopératoire inférieur à 24 mois et le stade III de la classification MGFA étaient des facteurs liés à la rémission pharmacologique et aux manifestations minimales. Par ailleurs il n'y avait aucune corrélation entre l'anomalie thymique retrouvée et la réponse thérapeutique obtenue après la thymectomie.

**Conclusion** : La thymectomie retrouve tout son intérêt dans la prise en charge de la myasthénie, ceci est appuyé par les résultats de la récente étude randomisée de MGTX. La chirurgie thymique par voie thoracoscopique est plus avantageuse que par voie trans-sternale grâce à une durée d'hospitalisation plus courte, des complications opératoires moindres et de meilleurs résultats esthétiques. Les deux principaux facteurs qui influencent la réponse thérapeutique sont l'âge du patient et le délai préopératoire. Cependant, une meilleure évaluation de l'évolution des patients et l'obtention d'une rémission complète stable sont assujetties à une plus longue durée de suivi post-opératoire.

## **ABSTRACT**

**Title:**Thymic Surgery in the Treatment of Myasthenia Gravis

**Reporter :** Professor Y.MSOUGAR

**Author :** Yasmina ZAKARIA

**Keywords:** Myasthenia Gravis; Thymectomy; Video Assisted Thoracic Surgery

**Objective:**To identify the advantages of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis and to study the factors which determine a good therapeutic response after surgery.

**Patients and Methods:** This is a retrospective study of 20 myasthenic patients who have undergone thymectomy, collated at the thoracic surgery department of the ARRAZI university-affiliated hospital of Marrakech over a period of 3 years, from January 2015 to December 2018. minimal setback was 12 months. we used post-operative MGFA status to evaluate the therapeutic response of our patients.

**Results:**The majority of our patients were female (75%) with an average age of 27.7 years and an average disease duration of 54.7 months. Using the MGFA classification, 65% of patients were classified stage III. The search for anti-Rach antibodies was positive in all our patients. 80% of the patients were operated by VATS and 20% trans-sternally. The average operative time (90min), the average chest tube duration (3d) and hospital stay (3.5d) were relatively shorter for the VATS. The postoperative course was marked by the occurrence of a myasthenic crisis in a single patient operated trans-sternally. At the anatomopathological study 55% of the patients had a thymic hyperplasia, 35% a thymoma and 10% an involutinal thymus. According to postoperative MGFA, 65% of patients achieved pharmacological remission or minimal manifestations status. After the thymectomy, 80% of the patients improved their myasthenic score, 80% of the patients no longer took anticholinesterase drugs, 35% stopped steroids and 40% decreased or stopped taking immuno-suppressants. In our study, we found that males, age <40 years, preoperative delay <24 months, and stage III MGFA were factors related to PR and

MM. Moreover, there was no correlation between the thymic anomaly found and the therapeutic response obtained after the thymectomy.

**Conclusion:** Thymectomy reaffirms all its advantages in the treatment of myasthenia gravis; this is backed by the results of the recent randomized study of MGTX. Thoracoscopic thymic surgery is more advantageous than the trans-sternal one thanks to a shorter hospital stay, fewer operative complications and better aesthetic results. The two main factors that influence the therapeutic response are the age of the patient and the preoperative delay. However, a better evaluation of the evolution of the patients and the obtaining of a stable complete remission are subjected to a longer duration of postoperative follow-up.

## ملخص

**العنوان:** جراحة الغدة الزعترية في علاج جالو هـ العَضَلِي.

**المشرف:** الأستاذي. مسوكر

ياسمين قز كريات **المؤلف:**

**المصطلحات المفتاحية:** الو هـ العَضَلِي، استئصال الغدة الزعترية، الجر احتبوا سطة التنظير الصدر بيمساعدة الفيديو.

**الهدف:** تحديد فائدة استئصال الغدة الزعترية في علاج جالو هـ العَضَلِي ودراة العوا مالا لتيت خلاقا استجابة علاجية جيدة ما بعد الجراحة.

**عينة المرضى والمنهجية المتبعة:** يتعلقا لأمر بدراسة استرجاعية همت 20

مرضا يعانون من الو هـ العَضَلِي، خضعوا لعملية استئصال الغدة الزعترية، بعدما تم حجزهم بقسم الجراحات المركزية الاستشفائي الجامعي لراييمر اكشلمدة ثلاث سنوات ابتداء من ابر 2015 إلى غاية ديسمبر 2018. وقد كان الحد الأدنى للمراجعة هو 12 شهرا. واعتمدت هذه الدراسة علم قياس MGFA (أعضاء جمعية الو هـ العَضَلِي) لمابعد الجراحة من أجل تقييم مدى استجابة مرضانا للعلاج.

**النتائج:** كانت غالبية مرضانا منا إناث بنسبة (75%)، متوسط أعمارهن 27 سنة، ويصل متوسط مدة تطور المرض إلى 54,7 شهرا.

وباستخدام التصنيف MGFA (أعضاء جمعية الو هـ العَضَلِي)، صُنف 65% من المرضى ضمن الفئة الثالثة.

كما كانت نتيجة البحث عن أجسام مضادة لمستقبلات الأسيتيل كولين إيجابية لدى جميع مرضانا.

80% منهم أجريت لهم عملية جراحية احتبوا سطة التنظير الصدر بيمساعدة الفيديو، و 20% تمت جراحاتهم عبر عظمة القص. كانت متوسط مدة الجراحة (90 دقيقة) ومتوسط زمن الأنبوب الصدري (3 أيام) فيما كانت مدة الاستشفاء ما بين (3 و 5 أيام) وهيمدة قصيرة نسبيا في حالة الجر احتبوا سطة التنظير الصدر بيمساعدة الفيديو.

لوحظ في تطور اتحالة المرض بعد الجراحة حدوث أزمى هـ عَضَلِي لم يرضوا حدثت جراحاتهم عبر عظمة القص. كما أظهرت دراسة التشريح المرضي أن 55%

من المرضى كانوا مصابين بتضخم في الغدة الزعترية، و 35% كانوا هموز مفهيد الغدة و 10% تناقصت عددهم. وحسب قياس MGFA (أعضاء جمعية الو هـ العَضَلِي)

لمابعد الجراحة، بلغ 65% من المرضى ضبابا حالة (RP) أو (MM).

وبعد استئصال الغدة الزعترية، تحسنت نتائج 80% من المرضى حسب علم قياس الو هـ العَضَلِي، و 80% أقلعوا تماما عن تناول الأدوية المضادة لأنزيمات كولين استيراز، وأوقف 35% من هم العلاج بسطة الكورتيكوستيرويد، و 40% تراجعوا أو أوقفوا تناول الأدوية المثبطة للمناعة.

اكتشفنا خلافا لهذا الدراسة بالنسبة للذكور البالغين (أقل من 40 سنة) أن مدة ما قبل الجراحة المحددة في 24

شهر أو الفئة الثالثة في تصنيف MGFA (أعضاء جمعية الو هـ العَضَلِي)، كانت عوا ملامر تبطأ ب (RP) و

(MM). ومن جهة أخرى، ليس هناك ارتباط بين الحالة الشاذة التي تم اكتشافها في الغدة الزعترية وبين الاستجابة العلاجية المحصَّلة عليها بعد استئصال الغدة الزعترية.

**MGTX خلاصة:** مايز الاستئصال للغدة الزعترية يحافظ على هيمية في علاج جالو هـ العَضَلِي، وهذا ما تؤيد هـ نتائج الدراسة الحالية التي تصدر عن

كما أن جراحة الغدة الزعترية عن طريق التنظير الصدر بأجدهم من الجراحة عبر عظمة القص، لماتت يحتمل أن تقصر مدة الاستشفاء وقلة المضاعفات الجراحية والنتائج المثل للجميل.

لقد ثبت أن هناك عاملين يؤثران في الاستجابة العلاجية هما:

سُتُ المريض وتأخر مدة ما قبل الجراحة.

إلا أن الحصول على تقييم أفضل للتطور حالة المريض وتحت تحقيق تعافٍ تام ومستقر من هوانا بعد بطول مدة المتابعة بعد الجراحة.





***BIBLIOGRAPHIE***



1. **J Lindstrom,**  
Experimental autoimmune myasthenia gravis.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1980 p. 568–576.
2. **Myasthenia Gravis Foundation of America and James F. Howard, Jr., M.D.**  
Reviewed by the MGFA's Medical Advisory Board, June 2015.
3. **Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS.**  
Report of a case in which the tumor was removed.  
Ann Surg 1939; 110:544–561.
4. **Blalock A, Harvey AM, Ford FR, Lilienthal JL Jr.**  
The Treatment of Myasthenia graves by removal of the thymus gland.  
Preliminary Report. JAMA 1945; 127:1089–1096.
5. **Richard L. Drake , A. Wayne Vogl , Adam W.M. Mitchell .**  
Gray's anatomie pour les étudiants 2ème édition 2006.
6. **Johnstone AF, Viele K, Cooper RL.**  
Structure/function assessment of synapses at motor nerve terminals.  
Synapse 2011;65:287—99.
7. **Rigoard S, Wager M, Buffenoir K, Bauche S, Giot JP, Maixent JM, et al.**  
Principaux mécanismes impliqués dans la transmission synaptique au sein de l'appareil neuromusculaire.  
Neurochirurgie 2009;55:22—33.
8. **Kalamida D, Poulas K, Avramopoulou V, Fostieri E, Lagoumintzis G, Lazaridis K, et al.**  
Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Structure, function and pathogenicity.  
FEBS J 2007;274:3799—845.
9. **Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR.**  
Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist.  
Anesthesiology 2002;96:202—31.
10. **Hirsch NP.**  
Neuromuscular junction in health and disease.  
J Anaesth 2007;99:132—8.

11. **Jani-Acsadi A, Lisak RP.**  
Myasthenia gravis. Curr Treat Options  
Neurol 2010;12:231—43.
12. **Kida K, Hayashi M, Yamada I, Matsuda H, Yoshinaga J, Takami S, et al.**  
Heterogeneity in myasthenia gravis: HLA phenotypes and autoantibody responses in  
ocular and generalized types.  
Ann Neurol 1987;21:274-8.
13. **Berrih S, Morel E, Gaud C, Raimond F, Le Brigand H, Bach JF.**  
Anti-AChR anti- bodies, thymic histology, and T cell subsets in myasthenia gravis.  
Neurology 1984;34:66-71.
14. **Eymard B, Berrih-Aknin S.**  
Role of the thymus in the physiopathology of myasthenia.  
Rev Neurol (Paris) 1995;151:6-15.
15. **Romi F, Aarli JA, Gilhus NE.**  
Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features.  
Eur J Neurol 2007;14:617-20.
16. **Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, et al.**  
Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis.  
Brain 2003;126:2304-11.
17. **Leite MI, Strobel P, Jones M, Micklem K, Moritz R, Gold R, et al.**  
Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG.  
Ann Neurol 2005;57:444-8.
18. **Kim. N, Stiegler. A, et al.**  
Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK.  
Cell 2008;135:334-42.
19. **Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmear B, Lewis RA, et al.**  
Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative  
myasthenia gravis.  
Arch Neurol 2012;69:445-51.
20. **Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al.**  
IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in “seronegative” myasthenia gravis.  
Brain 2008;131:1940-52.

21. **Cossins J, Belaya K, Zoltowska K, Konieczny I, Maxwell S, Jacobson L, et al.**  
The search for new antigenic targets in myasthenia gravis.  
Ann N Y Acad Sci 2012;1275:123–8.
22. **Pestronk A, Drachman DB et al.**  
Measurement of junctional acetylcholine receptors in myasthenia gravis: clinical correlates.  
Muscle Nerve 1985;8:245–51.
23. **Limburg PC, The TH, Hummel–Tappel E, Oosterhuis HJ.**  
Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 1. Relation to clinical parameters in 250 patients.  
J Neurol Sci 1983;58:357–70.
24. **Nakano S, Engel AG.**  
Myasthenia gravis: quantitative immunocytochemical analysis of inflammatory cells and detection of complement membrane attack complex at the end-plate in 30 patients.  
Neurology 1993;43:1167–72.
25. **Almon RR, Andrew CG et al.**  
Serum globulin in myasthenia gravis: inhibition of alpha-bungarotoxin binding to acetylcholine receptors.  
Science 1974;186:55–7.
26. **Kao I, Drachman DB.**  
Myasthenic immunoglobulin accelerates acetylcholine receptor degradation.  
Science 1977;196:527–9.
27. **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.
28. **Guyon T, Wakkach A, Poëa 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.
29. **Romi F, Kristoffersen EK, Aarli JA, Gilhus NE.**  
The role of complement in myasthenia gravis: serological evidence of complement consumption in vivo.  
J Neuroimmunol 2005;158:191–4.

30. **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-specific IgG4 instead of IgG1.  
J Neuroimmunol 2008;195:151–6.
31. **Cole RN, Reddel SW, Gervasio OL, Phillips WD.**  
Anti-MuSK patient anti- bodies disrupt the mouse neuromuscular junction.  
Ann Neurol 2008;63: 782–9.
32. **Klooster R, Plomp JJ, Huijbers MG, Niks EH, Straasheijm KR, Detmers FJ, et al.**  
Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in mice.  
Brain 2012;135:1081–101.
33. **Kawakami Y, Ito M, Hirayama M, Sahashi K, Ohkawara B, Masuda A, et al.**  
Anti-MuSK autoantibodies block binding of collagen Q to MuSK.  
Neurology 2011;77:1819–26.
34. **Boneva N, Frenkian-Cuvelier M, Bidault J, Brenner T, Berrih-Aknin S.**  
Major pathogenic effects of anti-MuSK antibodies in myasthenia gravis.  
J Neuroimmunol 2006;177:119–31.
35. **Beek WP, Martinez-Martinez P et al.**  
The effect of plasma from muscle-specific tyrosine kinase myasthenia patients on regenerating endplates.  
Am J Pathol 2009;175:1536–44.
36. **Derbinski J, Schulte A, Kyewski B, Klein L.**  
Promiscuous gene expression in medullary thymic epithelial cells mirrors the peripheral self.  
Nat Immunol 2001;2:1032–9.
37. **Le Panse R, Berrih-Aknin S.**  
Thymic myoid cells protect thymocytes from apoptosis and modulate their differentiation: implication of the ERK and Akt signaling pathways.  
Cell Death Differ 2005;12:463–72.
38. **Suniara RK, Jenkinson EJ, Owen JJ.**  
An essential role for thymic mesenchyme in early T cell development.  
J Exp Med 2000;191:1051–6.

39. **Berrih-Aknin S, Morel E, Raimond F, Safar D, Gaud C, Binet JP, et al.**  
The role of the thymus in myasthenia gravis: immunohistological and immunological studies in 115 cases.  
Ann N Y Acad Sci 1987;505:50-70.
40. **Berrih-Aknin S, Ruhlmann N, et al.**  
CCL21 overexpressed on lymphatic vessels drives thymic hyperplasia in myasthenia.  
Ann Neurol 2009;66:521-31.
41. **Meraouna A, Cizeron-Clairac G, Panse RL, Bismuth J, Truffault F, Tallaksen C, et al.**  
The chemokine CXCL13 is a key molecule in autoimmune myasthenia gravis.  
Blood 2006;108:432-40.
42. **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 thymus of autoimmune myasthenia gravis patients.  
Immunobiology 2013;218: 373-81.
43. **Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Strobel P.**  
The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes.  
Autoimmun Rev 2013.
44. **Berrih-Aknin S, Ragheb S, Panse RL, Lisak RP.**  
Ectopic germinal centers, BAFF and anti-B cell therapy in myasthenia gravis.  
Autoimmun Rev 2013;12:885-93.
45. **Schonbeck S, Padberg F, Hohlfeld R, Wekerle H.**  
Transplantation of thymic autoimmune microenvironment to severe combined immunodeficiency mice. A new model of myasthenia gravis.  
J Clin Invest 1992;90: 245-50.
46. **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 a severe combined immunodeficiency mouse model of myasthenia gravis.  
Ann Neurol 1999;46:559-67.

47. **Spillane J, Hayward M, Hirsch NP, Taylor C, Kullmann DM, Howard RS.**  
Thymectomy: role in the treatment of myasthenia gravis.  
J Neurol 2013;260:1798–801.
48. **Budde JM, Morris CD, Gal AA, Mansour KA, Miller Jr JL.**  
Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis.  
Ann Thorac Surg 2001;72:197–202.
49. **Nieto IP, Robledo JP, Pajuelo MC, Montes JA, Giron JG, Alonso JG, et al.**  
Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases.  
Ann Thorac Surg 1999;67:1568–71.
50. **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.
51. **Newsom-Davis J, Cutter G, Wolfe GI, Kaminski HJ, Jaretzki 3rd A, Minisman G, et al.**  
Status of the thymectomy trial for nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving prednisone. Ann N Y Acad Sci 2008;1132:344–7.
52. **Suster S, Moran CA.**  
Thymoma classification: current status and future trends.  
Am J Clin Pathol 2006;125:542–54.
53. **Filosso PL, Galassi C, Ruffini E, Margaritora S, Bertolaccini L, Casadio C, et al.**  
Thymoma and the increased risk of developing extrathymic malignancies: a multicentre study.  
Eur J Cardiothorac Surg 2013;44:219–24.
54. **Poea-Guyon S, Christadoss P, Le Panse R, Guyon T, De Baets M, Wakkach A, et al.**  
Effects of cytokines on acetylcholine receptor expression: implications for myasthenia gravis.  
J Immunol 2005;174:5941–9.
55. **Le Panse R, Cizeron-Clairac G, Bismuth J, Berrih-Aknin S.**  
Microarrays reveal distinct gene signatures in the thymus of seropositive and seronegative myasthenia gravis patients and the role of CC chemokine ligand 21 in thymic hyperplasia.  
J Immunol 2006;177:7868–79.

56. **Moulian N, Berrih-Aknin S.**  
Fas/APO-1/CD95 in health and autoimmune disease: thymic and peripheral aspects.  
Semin Immunol 1998;10: 449-56.
57. **Moulian N, Bidault J, Truffault F, Yamamoto AM, Levasseur P, Berrih-Aknin S.**  
Thymocyte Fas expression is dysregulated in myasthenia gravis patients with antiacetylcholine receptor antibody.  
Blood 1997;89:3287-95.
58. **Cohen-Kaminsky S, Gaud C, Morel E, Berrih-Aknin S.**  
High recombinant interleukin-2 sensitivity of peripheral blood lymphocytes from patients with myasthenia gravis: correlations with clinical parameters.  
J Autoimmun 1989;2:241-58.
59. **Link J, Navikas V, Yu M, Fredrikson S, Osterman PO, Link H.**  
Augmented interferon-gamma, interleukin-4 and transforming growth factor-beta mRNA expression in blood mononuclear cells in myasthenia gravis.  
J Neuroimmunol 1994;51:185-92.
60. **Feferman T, Maiti PK, Berrih-Aknin S, Bismuth J, Bidault J, Fuchs S, et al.**  
Overexpression of IFN-induced protein 10 and its receptor CXCR3 in myasthenia gravis.  
J Immunol 2005;174:5324-31.
61. **Luo C, Li Y, Liu W, Feng H, Wang H, Huang X, et al.**  
Expansion of circulating counterparts of follicular helper T cells in patients with myasthenia gravis.  
J Neuroimmunol 2013;256:55-61.
62. **Balandina A, Lecart S, Darteville P, Saoudi A, Berrih-Aknin S.**  
Functional defect of regulatory CD4(+)CD25+ T cells in the thymus of patients with autoimmune myasthenia gravis.  
Blood 2005;105:735-41.
63. **Gradolatto A, Nazzari D, Foti M, Bismuth J, Truffault F, Panse RL, et al.**  
Defects of immunoregulatory mechanisms in myasthenia gravis: role of IL-17.  
Ann N Y Acad Sci 2012;1274:40-7.
64. **Savino W.**  
The thymus is a common target organ in infectious diseases.  
PLoS Pathog 2006;2:62.



65. **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.
66. **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 autoimmune myasthenia gravis.  
Ann Neurol 2013;73:281–93.
67. **Ramanujam R, Pirskanen R, Ramanujam S, Hammarstrom L.**  
Utilizing twins concordance rates to infer the predisposition to myasthenia gravis.  
Twin Res Hum Genet 2011;14:129–36.
68. **Giraud M, Vandiedonck C, Garchon HJ.**  
Genetic factors in autoimmune myasthenia gravis.  
Ann N Y Acad Sci 2008;1132:180–92.
69. **Meriggioli MN, Sanders DB.**  
Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity.  
Lancet Neurol 2009;8:475–90.
70. **Huang DR, Pirskanen R, Matell G, Lefvert AK.**  
Tumour necrosis factor– alpha polymorphism and secretion in myasthenia gravis.  
J Neuroimmunol 1999;94:165–71.
71. **Gregersen PK, Kosoy R, Lee AT, Lamb J, Sussman J, McKee D, et al.**  
Risk for myasthenia gravis maps to a (151) Pro→Ala change in TNIP1 and to human leukocyte antigen–B\*08.  
Ann Neurol 2012;72:927–35.
72. **Landouren G, Knight MA, Stanescu H, Taye AA, Shi Y, Diallo O, et al.**  
A candidate gene for autoimmune myasthenia gravis.  
Neurology 2012;79: 342–7.
73. **Evoli A, Iorio R.**  
Characteristics of myasthenia gravis with antibodies to muscle–specific kinase and low–density lipoprotein–related receptor protein 4.  
Clin Exp Neuroimmunol 2015.

74. **Thanvi BR, Lo TCN.**  
Update on myasthenia gravis.Postgrad.  
Med J, 2004; 80: 690–700.
75. **Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al.**  
Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders.  
Eur J Neurol 2010;17:893–902.
76. **Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T.**  
Immunosuppressive agents for myasthenia gravis.  
Cochrane Database Syst Rev 2007
77. **Palace J, Newsom–Davis J, Lecky B.**  
A randomized double–blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in  
myasthenia gravis.  
Neurology 1998;50: 1778–83.
78. **Tommaso Claudio Mineo et al.**  
Left–sided video–assisted thoracic surgery thymectomy  
Video–assist Thorac Surg 2017;2:32.
79. **René HP et al.**  
Video–assisted thoracoscopic thymectomy using 5–mm ports and carbon dioxide insufflation.  
Ann Cardiothorac Surg 2016;5(1):51–55.
80. **Carlo Curcio.**  
Robotic–assisted thoracoscopic surgery thymectomy.  
J Vis Surg 2017;3:162.
81. **Laura Donahoe et al.**  
Video–assisted transcervical thymectomy for myasthenia gravis.  
Ann Cardiothorac Surg 2015;4(6):561–563.
82. **Giulio Maurizi et al.**  
Transsternal Thymectomy.  
Thoracic and Cardiovascular Surgeon 2015.
83. **Nagia L, Lemos J, Abusamra K, et al.**  
Prognosis of ocular myasthenia gravis: retrospective multicenter analysis.  
Ophthalmology 2015;122(7).

84. **Monden Y, Nakahara K, Kagotani K, Fujii Y, Nanjo S, Masaoka A, et al.**  
Effects of preoperative duration of symptoms on patients with myasthenia gravis.  
Ann Thorac Surg 1984;38:287–291.
85. **Buckingham JM, Howard FM Jr, Bernatz PE et al.**  
The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer assisted matched study.  
Ann Surg 1976;184:453– 8.
86. **Monden Y, Nakahara K, Kagotani K, Fujii Y, Nanjo S, Masaoka A, et al.**  
Effects of preoperative duration of symptoms on patients with myasthenia gravis.  
Ann Thorac Surg 1984;38:287–291.
87. **Shrager JB, Derek N, Brinster C, Yousef O, Spence A, Chen Z, et al.**  
Outcomes after 151 extended transcervical thymectomies for myasthenia gravis.  
Ann Thorac Surg 2006;82:1863–9.
88. **Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS, Viets HR, Osserman KE, Jenkins G.**  
Myasthenia gravis, an evaluation of treatment in 1355 patients.  
Neurology 1966;16:431–439.
89. **Busch C, Machens A, Pichlmeier U, Emskotter T, Izbicki JR.**  
Long-term outcome and quality of life after thymectomy for myasthenia gravis.  
Ann Surg 1996;224:225–32.
90. **Oosterhuis HJ.**  
The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989;52:1121–7.
91. **Tomulescu V, Ion V, Kosa A et al.**  
Thoracoscopic thymectomy mid-term results.  
Ann Thorac Surg 2006;82:1003—7.
92. **C .Tranchant et al.**  
Stratégie thérapeutique dans la myasthénie.  
Revue neurologique 165 ( 2009) 149–154.
93. **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;48:1246–1246.

94. **Fournier E et al.**  
Examen électromyographique. Sémiologie électrophysiologique des nerfs et des muscles.  
Lavoisier : EM Inter ; 2008.
95. **Gadjos P et al.**  
Myasthénie. In CNERM Eds.  
Réanimation médicale , 2010 ;1286–90.
96. **Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. L .**  
Lifetime course of myasthenia gravis.  
Muscle Nerve, vol. 37, pp. 49–141, 2008.
97. **Aragones JM, Bolibar I, Bonfill X, Bufill E, Mummany A, Alonso F, et al.**  
Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly.  
Neurology 2003;60:1024–6.
98. **Drachman Daniel B.**  
Myasthenia Gravis.  
New Engl J Med 1994; 330:1797–1810.
99. **G.I. Wolfe, H.J. Kaminski, I.B. Aban, G. Minisman et al.**  
Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis  
The New England Journal of Medicine 2018
100. **Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C, Confalonieri P, Morandi L, Bernasconi P, et al**  
Myasthenia gravis : Epidemiological data and prognostic factors.  
Ann N Y Acad Sci 2003;998:413–23.
101. **Singhal BS, Bhatia NS , Umesh T, Menon S.**  
Myasthenia gravis: A study from India.  
Neurol India. 2008;56:352–5.
102. **Aguiar AX, Carvalho AF, Costa CM , Fernandes MA, Almeida AC , Furtado TA , et al.**  
Myasthenia gravis in Ceará, Brazil , Clinical and epidemiological aspects.  
Arq Neuropsiquiatr 2010;68:843–848.
103. **Fall M, Fall AA, Léye A , Ndiaye M, Diop TM.**  
La myasthénie auto-immune de l'adulte lors d'une consultation décentralisée de neurologie au centre hospitalier national de Pikine dans la banlieue de Dakar-Sénégal.  
J.neurol.2015.01.337.

104. **El Hammoumi MM , Arsalane A , El Oueriachi F , Traibi A , Kabiri EH.**  
Chirurgie de la myasthénie avec ou sans thymome : étude rétrospective de 43 cas, 2012.  
Elsevier Masson SAS 2012.
105. **Zhang X, Yang M, Xu J, Zhang M , Lang B,Wang W, Vincent A.**  
Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:386–390.
106. **Aurangzeb S, Tariq M , Irshad M , Badshah M, Suhail R Y.**  
Relationship between Anti–Acetylcholine Receptor Antibody Titres and Severity of Myasthenia Gravis.  
JPMA 59:289; 2009.
107. **Durand F, Camdessanché JP, Jomir L, Antoine JC, Cathébras P.**  
Myasthénie du sujet âgé : analyse rétrospective de 23 observations.  
La revue de médecine interne 26 2005; 924–930.
108. **Benatar M.**  
A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis.  
Neuromuscul Disord, 2006 .16(7) :p.45967.
109. **Rastenytė D, Vaitkus A, Neverauskas R, Pauza V.**  
Demographic–clinical profile of the patients with Myasthenia gravis.  
MEDICINA 2002 Vol. 38, No. 6.
110. **Robertson NP, DeansJ , Compston DAS.**  
La myasthénie du côté de l'interniste.  
La revue de médecine interne, 2013.
111. **Lin MW, Chang YL, Huang PM et al.**  
Thymectomy for non–thymomatous myasthenia gravis: a comparison of surgical methods and analysis of prognostic factors.  
Eur J Cardiothorac Surg 2010 37:7–12.
112. **Nieto IP, Robledo JP, Pajuelo MC, Montes JA, Giron JG, Alonso JG, et al.**  
Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases.  
Ann Thorac Surg 1999;67:1568–7.

113. **M. Schiavon G. Marulli, et al.**  
Surgical and neurologic outcomes after robotic thymectomy in 100 consecutive patients with myasthenia gravis.  
The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery c March 2013.
114. **S. Siwachat, A. Tantraworasin, W. Lapisatepun et al.**  
Comparative clinical outcomes after thymectomy for myasthenia gravis: Thoracoscopic versus trans-sternal approach.  
Asian Journal of Surgery 2018 ; 41, 77–85.
115. **Ehab F. Salim.**  
Role of VATS in thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis.  
Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery 2018 ;205–211.
116. **R. C. De Roxas, M. C. Bagnas, R. Baldonado et al.**  
Outcome of Postthymectomy Myasthenia Gravis Patients.  
Frontiers in Neurology June 2016.
117. **Bak. V, Spalek. P, Rajcok. M et al.**  
Importance of thymectomy and prognostic factors in the complex treatment of myasthenia gravis.  
Bratisl Med J 2016; 117.
118. **Budde JM, Morris CD, Gal AA et al.**  
Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis.  
Ann Thorac Surg 2001 72:197–202.
119. **Masaoka A, Monden M et al.**  
Comparison of the results of transsternal simple, transcervical simple, and extended thymectomy.  
Ann NY Acad Sci 1981;377:755–765.
120. **D. G. Mudler et al.**  
Thymectomy for myasthenia gravis.  
Ann Thorac Surg 1989;48:551–5.
121. **Jaretzki III A, Wolff M.**  
Maximal thymectomy for myasthenia gravis: surgical anatomy and operative technique.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1988;96:711–6.
122. **Joshua R. Sonett**  
Present validity of “maximal” thymectomy in the treatment of myasthenia gravis.  
Journal of Visualized Surgery, 2018.

**123. S. Berrih-Aknin, R. Le Panse.**

Thymectomy in myasthenia gravis: when, why, and how?  
Lancet Neurol 2019.



# قسم الطبيب

## أقسامِها العَظيم

أنار أقبالَها هفيم هنتي.

وأنأصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال بالذلة وسعيفيانقاذها من الهلاك والمرض  
والألم والقلق.

وأنأحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأنأكون علما دوا مأمونا سائل رحمة الله،

بأذلة عايتي الطبية للقريبو البعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأنأثابر على طلب العلم، وأسخر هلتفعا لإنسان لأذاه.

وأنأوقر من علمني، وأعلم مني صغري، وأكون أختا لكل من يلفي المهنة الطبية متعاونين علما ببر والت  
قوى.

وأنأكون حياتي مصداقا لما يفسر ريو علانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ور سؤل هو المؤمنين.

والله علما أقول شهيدا



أطروحة رقم 035

سنة 2019

## جراحة الغدة الزعترية في علاج الوهن العضلي

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/03/04

من طرف

الآنسة ياسمين زكرياء

المزودة في 09 شتنبر 1993 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات الأساسية:

الوهن العضلي - استئصال الغدة الزعترية - الجراحة بواسطة التنظير الصدري بمساعدة الفيديو

### اللجنة

الرئيس

ر بوشنتوف

السيد

أستاذ مبرز في أمراض الرئة و السل

المشرف

ي. مسوگر

السيد

أستاذ مبرز في جراحة الصدر

الحكام

م. أ زيدان

السيد

أستاذ مبرز في جراحة الصدر

س. آيت بطاهر

السيدة

أستاذة مبرزة في أمراض الرئة و السل

