



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

Année 2016

Thèse N° : 56

Les syndromes myasthéniques : Expérience du service de neurologie au CHU Med VI Marrakech

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03 /05 /2016

PAR

Mlle. BERRHOUTE Latifa

Née Le 23 Avril 1989 à MARRAKECH

Médecin Interne au CHU Mohammed VI

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Myasthénie – Ac anti RACh – Traitement.

JURY

Mr.	N . KISSANI	PRESIDENT
	Professeur de Neurologie	
Mme.	N. LOUHAB	RAPPORTEUR
	Professeur agrégée de neurologie	
Mme.	N.ADALI	JUGES
	Professeur agrégée de neurologie	
Mr.	Y. MSOUGGAR	
	Professeur agrégé de chirurgie thoracique	
Mr.	M.KHALLOUKI	JUGES
	Professeur agrégé d'anesthésie réanimation	
Mme.	S. ZAOUI	
	Professeura grégée de Pharmacologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ
أَعْمَلَ صَالِحاً تَرْضَاهُ أَدْخِلْنِي
بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



Serment d'hypocrate

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.

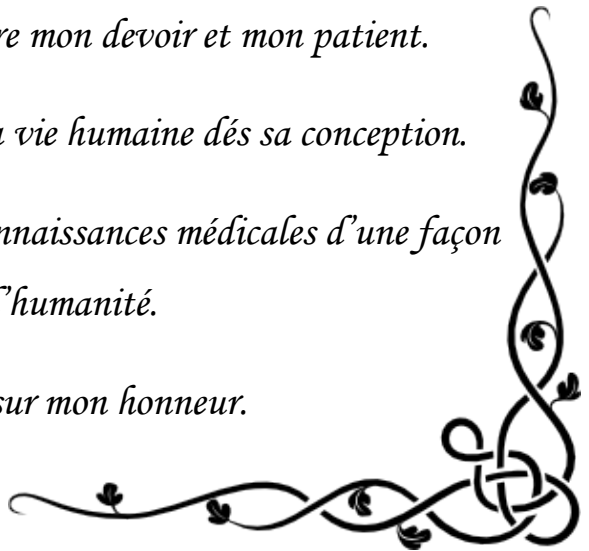
Les médecins seront mes frères.

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.



*LISTE DES
PROFESSEURS*

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

Doyens Honoraires : Pr Badie Azzaman MEHADJI
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique : Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
FIKRY Tarik	Traumato-orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B

ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne

CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie–réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato–orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto–rhino–laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie–réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie – virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie–générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie–embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique

ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto–Rhino – Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro– entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo– phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo– phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique

EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

DÉDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

l'amour, Le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que...



Je dédie cette thèse à

.



*Au bon dieu
Le tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé dans le
bon chemin, je vous dois ce que je suis devenue,
louanges et remerciements, pour votre clémence et
miséricorde.*



*Au prophète MOHAMED
Paix et salut sur lui,*

A mes très chers parents Mohamed et Zahra

*Aucun mot ne saurait exprimer tout le respect, toute l'affection et
tout l'amour que je vous porte.*

*Merci de m'avoir soutenu et aidé à surmonter tous les imprévus de la vie.
Que ce travail, qui représente le couronnement de vos sacrifices généreusement
consentis, de vos encouragements incessants et de votre patience, soit de
mon immense gratitude et de mon éternelle reconnaissance qui si grande qu'elle
puisse
être ne sera à la hauteur de vos sacrifices et vos prières pour moi.
Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de vous procurer santé,
bonheur et
longue vie.*

***A mes chères et adorables sœurs :
Rokía, Malika, Hafiba , Jamila***

*Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans
limite. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui
nous unissent. vous étiez toujours à ma compagnie depuis mes études les plus
premiers, vous m'avez toujours aidé par votre soutenance, vos encouragement.
Puissions-nous rester unis dans la
tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Allah qu'il vous
apporte bonheur et vous aide
à réaliser tous vos vœux.*

A mon beau frère Lhoussain :

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments de respect et de
reconnaissance Sincère que j'ai pour toi.
Je prie Dieu le tout puissant de vous accorder santé, bonheur et succès ...*

A Hiba et Adam :

*C'est à vous mes adorables anges que je vous dédie ce travail en témoignage de
l'amour que j'ai pour vous.
Je vous souhaite tous le bonheur du monde.*

A ma chère grand-mère

*Tes prières et tes encouragements ont été pour moi un grand soutien moral.
Que ce travail soit un témoignage de mon amour et de mon admiration pour
vous.*

A la mémoire de mes grands-parents et ma grande mère :

*Puisse votre âme repose en paix, que dieu le tout puissant vous couvre de sa
sainte miséricorde*

*A mes tantes et mes oncles, mes cousins et cousines
Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de bonheur, de santé
et de longue vie. Que dieu vous garde et vous préserve.*

A la mémoire de mon très cher oncle Ibrahim et ma tante Fatima:

*Aucun mot ni aucune langue ne saura exprimer tout l'amour que je vous porte
et toute la douleur que m'a causé votre perte,
Puisse votre âme reposer en paix. Qu'Allah, le tout puissant, vous couvre de sa
sainte miséricorde*

A toute ma famille

Avec mes sincères sentiments d'estime et de respect.

A mes très chères amies :

*Avec toute mon affection, je vous souhaite tout le bonheur et toute la réussite
dans la vie.*

Trouvez dans ce travail, mon estime, mon respect et mon amour

A mes amis et collègues

Votre amitié m'est très précieuse

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.
Que ce travail soit pour vous le témoignage de mes sentiments
les plus sincères et les plus affectueux.*

REMERCIEMENTS

A
NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR N. KISSANI
Chef de service de neurologie, CHU Mohammed VI de Marrakech

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant aimablement
la présidence de mon jury de thèse.*

*Nous garderons de vous , l'image d'un maître généreux de son savoir, d'un
médecin humaniste, d'un scientifique assoiffé de savoir.*

*Vous êtes une fierté pour notre faculté et je suis très fier d'appartenir à votre
équipe et d'apprendre de vous non seulement votre science mais aussi vos
qualités humaines en espérant être à la hauteur de vos attentes.*

*Veuillez trouver ici, l'expression de mon respect et de ma très haute
considération*

A
NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
MADAME LA PROFESSEUR N. LOUHAB
Professeuse agrégée au service de Neurologie
Au CHU Mohammed VI de Marrakech

*Je suis très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant
de me confier ce travail.*

*Vous m'avez ébloui par votre sérieux, votre sympathie, votre modestie,
votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines.*

*Je vous remercie infiniment pour avoir consacré à ce travail une partie de
votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance.
Qu'Allah puisse vous procurer la santé .je vous dédie, cher Maître, ce travail en
témoignage de mes hautes considérations, de ma profonde reconnaissance et de
mon sincère respect.*

A
NOTRE MAÎTRE ET JUGE :
Professeur N. ADALI
Professeur de Neurologie
au CHU Mohammed VI de Marrakech

*Nous avons été marqués par la Clarté et la Rigueur de votre enseignement.
Nous sommes toujours impressionnés par vos qualités humaines et
professionnelles. En acceptant de juger ce travail, vous nous
offrez par là l'occasion de vous exprimer nos vifs remerciements, tout le respect
et toute l'estime dont vous êtes digne*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE :

Pr. Y. MSOUGGAR

Chef de service chirurgie thoracique

*Aucun remerciement ne pourrait exprimer notre gratitude envers vous.
Malgré vos multiples activités, vous m'avez beaucoup aidé et vous avez su vous
rendre disponible dans l'accomplissement de ce travail.
Nous vous exprimons notre profonde reconnaissance et nos remerciements les
plus sincères*

A

NOTRE MAÎTRE ET JUGE :

Pr. M. KHALLOUKI

*Professeur d'anesthésie réanimation
au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Je vous remercie de la spontanéité et l'extrême gentillesse
avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.
Veuillez trouver ici, chère Professeur, le témoignage de ma profonde
reconnaissance et de mon grand respect.*

A

NOTRE MAÎTRE ET JUGE :

Pr. S. ZAOUI

*Professeur de Pharmacologie
au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Veuillez accepter Professeur, mes vifs remerciements pour l'intérêt que vous
avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.
Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de mon profond respect.*

A

Tous les enseignants de la FMPM

Avec ma reconnaissance et ma haute considération

A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail

ABBREVIATIONS

Liste des abréviations :

AAN	= Anticorps anti-nucléaire
AC	= Anticorps
ACh	= Acétylcholine
CHU	= Centre hospitalier universitaire
EMG	= Electromyogramme
FI	= Facteur intrinsèque
HLA	Human leukocyte antigen
HTA	= Hypertension artérielle
IM	= Intramusculaire
IRM	= Imagerie par résonance magnétique
IV	= Intraveineux
MGFA	= Myasthenia Gravis Foundation of America
Musk	= muscle specific tyrosine kinase
PMPM	= potentiel minimal de plaque motrice
RACH	= Récepteur d'Acétylcholine
SR	= Sex-ratio
SEP	= Sclérose en Plaques
T3	= Triiodothyronine
T4	= Thyroxine
TDM	= Tomodensitométrie
TG	= Thyroglobuline
TPO	= Thyroperoxydase
TSH	= Thyréostimuline
VO	= Voie orale



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS & MÉTHODES	3
I. Cadre et type de l'étude :	4
II. Population de l'étude :	4
1. Critères d'inclusion :	4
2. Critères d'exclusion :	4
3. Recrutement des malades:	4
III Recueil des données :	5
IV. Analyse des résultats :	5
V .Ethique	5
RÉSULTATS	6
I. Profil épidémiologique:	7
1. Fréquence :	7
2. Répartition des patients selon les années de l'étude :	7
3. Répartition des patients selon l'âge	8
4. Répartition des patients selon le sexe	10
5 .Répartition des patients selon leur origine	10
6. Délai de consultation :	11
II. Profil clinique :	11
1. Antécédents:	11
2. Mode d'installation :	12
3. Signes fonctionnels et examen clinique:	12
3.1. Signes fonctionnels	12
3.2. Signes physiques	13
3.3. Score musculaire à l'admssion	13
3.4. Classification MGFA	14
3.5. Tests thérapeutiques	14
III. Explorations paracliniques :	15
1. Électroneuromyographie :	15
2. Bilan immunologique :	16
3. Bilan biologique:	18
4. Bilan radiologique :	18
IV. Formes cliniques :	20
1. Selon l'âge :	20
2. Selon les anticorps :	20
3. Selon le territoire atteint :	20
4. selon les anomalies thymiques :	21
V. Formes étiologiques :	21
VI. Profil thérapeutique:	22
1. Traitement symptomatique :	22
2. Traitement de fond :	23
2-1 Corticoides	23

2-2 Immunosupresseurs	23
3-Thyméctomie	23
4. Traitement des poussées :	24
5. Prise en charge en réanimation	25
6. Autres traitements associées :	25
VII. Profil évolutif:	26
DISCUSSION	31
I. Données épidémiologiques:	32
1. Fréquence	32
2. Sexe	33
3. Age	34
4. Age en fonction du sexe :	35
5. Origine :	36
II. Déla de consultation :	36
III. Antécédents cliniques :	37
IV. Signes cliniques :	40
1. Atteinte oculaire	41
2. Atteinte oropharyngée	41
3. Atteinte de la musculature axiale et des membres	42
4. Atteinte respiratoire	42
V. Formes cliniques :	43
1. Selon l'âge	43
2. Selon les anomalies thymiques	44
3. Selon les anticorps	46
4. Selon la présentation clinique	48
VI. Classification MGFA	49
VII. Examens paracliniques:	50
1. Tests pharmacologiques	50
2. Électroneuromyographie	51
3. Auto-anticorps	53
4. Bilan radiologique	57
VIII. Diagnostic étiologique :	58
1- Syndrome de Lambert Eaton	58
2- Syndromes myasthéniques congénitaux	58
3- Botulisme	59
4- Syndromes myasthénique iatrogènes :	59
IX. Traitement	60
1. Traitement symptomatique :	60
2. Traitement de fond	62
2-1 Corticoides	62
2-2 Immunosupresseurs	63
3- Traitement des crises myasthéniques	64
3-1 Echanges plasmatiques et les immunoglobulines intraveineuses	64

3-2 Mesures de réanimation.....	65
4-Thyméctomie.....	65
5-Thérapeutiques associées.....	67
X .Evolution.....	68
CONCLUSION.....	70
ANNEXES.....	73
RÉSUMÉS.....	81
BIBLIOGRAPHIE.....	88



INTRODUCTION

Les syndromes myasthéniques sont liés à une atteinte de la jonction neuromusculaire pré ou post synaptique, le diagnostic est souvent difficile pour le clinicien.

La myasthénie auto immune est l'étiologie la plus fréquente [1,2]. Elle est due à un blocage de la transmission neuromusculaire post synaptique par des autoanticorps spécifiques.

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

Les études épidémiologiques sont limitées, les séries les plus importantes sont européennes, asiatiques ou d'Amérique du nord (Etats-Unis) [2,3]. La prévalence de la myasthénie autoimmune qui était estimée de 4 à 6 par 100 000 habitants, a augmenté ces dernières années atteignant 20 par 100 000 habitants aux Etats-Unis [2]. Elle s'observe à tout âge et dans les 2 sexes avec un double pic de fréquence : le premier entre 20 ans et 40 ans, avec une prédominance féminine et le deuxième après 50 ans. En Afrique, notamment au Maroc, très peu d'études ont été menées [3].

Le but de ce travail est d'étudier les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutives des syndromes myasthéniques, diagnostiqués et suivis au service de neurologie, au centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.

*PATIENTS
&
MÉTHODES*

I. Cadre et type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective des cas de syndromes myasthéniques colligés au service de neurologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période de 15 ans, s'étalant du mois de janvier 2000 au mois de décembre 2015.

II. Population de l'étude :

1. Critères d'inclusion :

Dans cette étude, sont inclus, les patients ayant un tableau clinique évocateur d'un syndrome myasthénique confirmé par les investigations paracliniques (électroneuromyographie et bilan biologique).

2. Critères d'exclusion :

Les patients chez lesquels le diagnostic de syndrome myasthénique n'était pas certain ainsi que les dossiers incomplets n'ont pas été inclus dans ce travail.

3. Recrutement des malades:

Les patients inclus dans l'étude ont été référés par la consultation de neurologie ou les urgences, ou par le biais de transfert à partir des autres services du CHU et des hôpitaux périphériques vers le CHU de Marrakech.

III. Recueil des données :

Une fiche d'exploitation a été établie, précisant les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives (Annexe I).

IV. Analyse des résultats :

Pour l'analyse statistique, les données ont été saisies sur le logiciel EXCEL. 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 le pourcentage pour les variables qualitatives.

V. Ethique :

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.

RESULTATS

I. Profil épidémiologique:

1. Fréquence :

Sur 15 ans, de l'an 2000 à l'an 2015, le nombre total des patients hospitalisés au service de neurologie CHU Mohamed VI était de 5925 patients, parmi eux 50 cas de syndromes myasthéniques soit 0,84 % du total des hospitalisations, **38** cas ont été retenus selon les critères d'inclusion.

2. Répartition des patients selon les années de l'étude :

Le nombre maximal de cas de myasthénie a été noté en 2015 avec 5 cas, soit 10 %. La moyenne annuelle des nouveaux cas de myasthénie était de 3 cas/an.

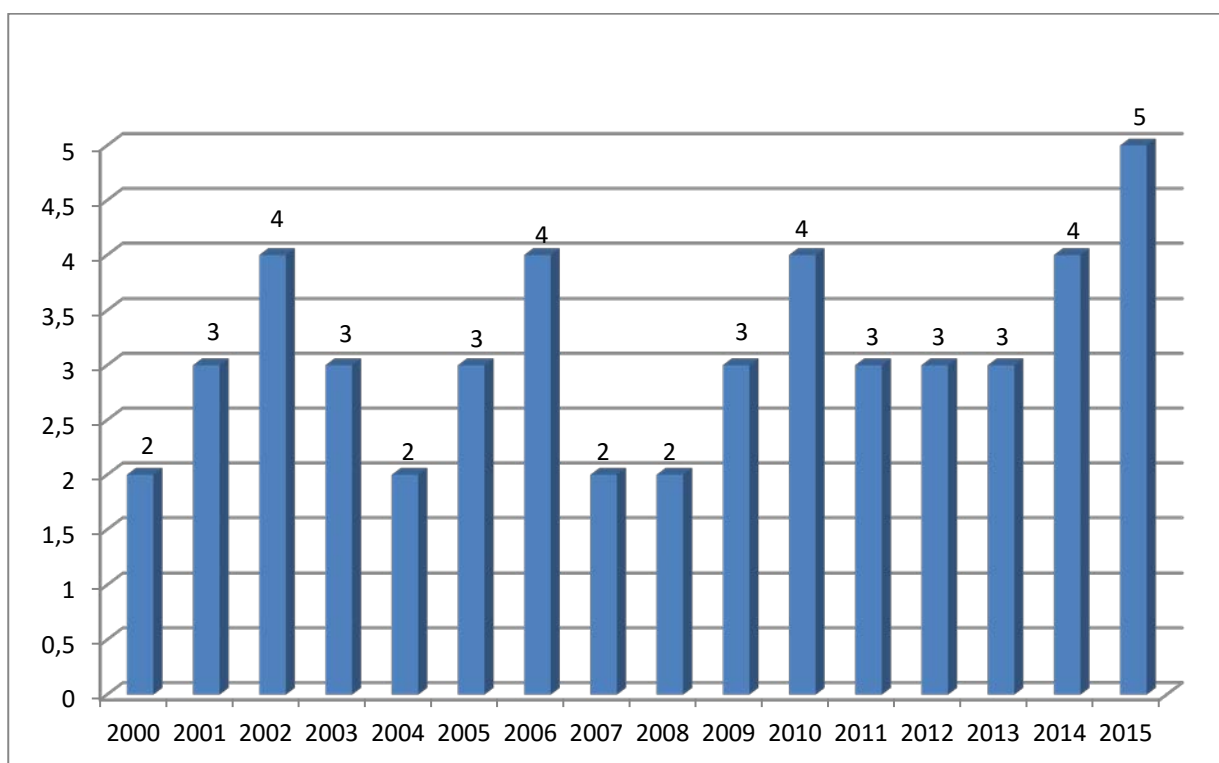


Figure 1: Répartition annuelle des patients ayant un syndrome myasthénique

3. Répartition des malades selon l'âge :

L'âge moyen des patients était de 38,37 ans, la médiane d'âge était de 36,5 ans, le plus jeune avait 9 ans et le plus âgé 70 ans.

L'âge moyen des femmes était de 33 ans, la médiane d'âge des femmes était de 33 ,85 ans. La plus jeune avait 9 ans et la plus âgée 70 ans.

L'âge moyen des hommes était de 48 ans, la médiane d'âge était de 48 ans. Le plus jeune avait 16 ans, le plus âgé avait 70 ans.

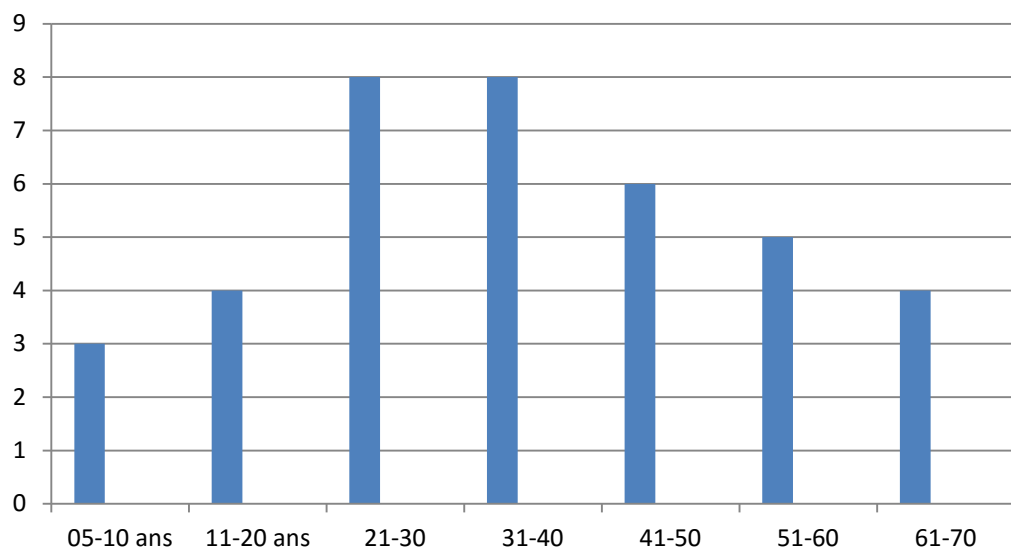


Figure 2 : Répartition des malades selon l'âge

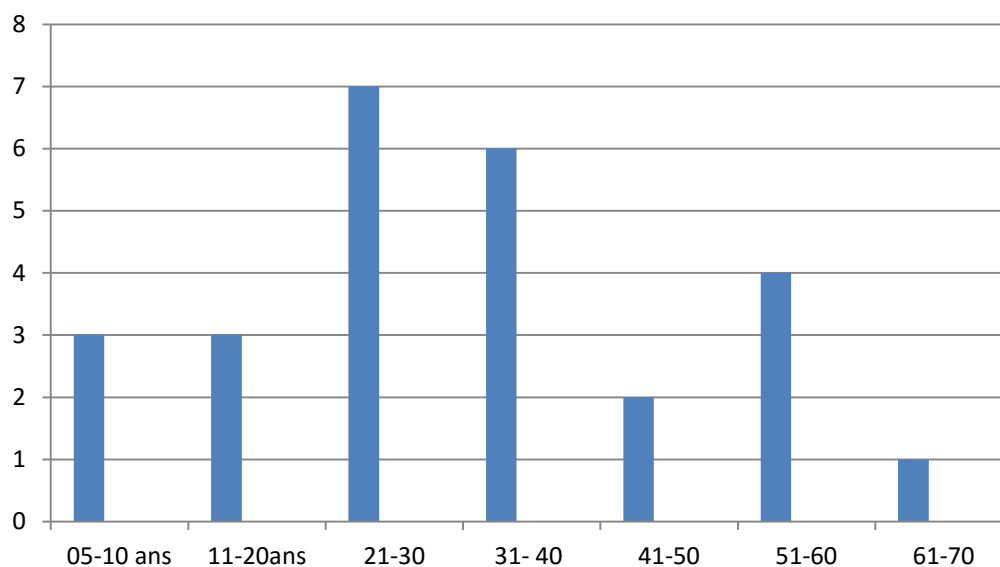


Figure 3: Patientes de sexe féminin = Répartition selon l'âge (abscisse: âge; ordonnée: nombre de patientes).

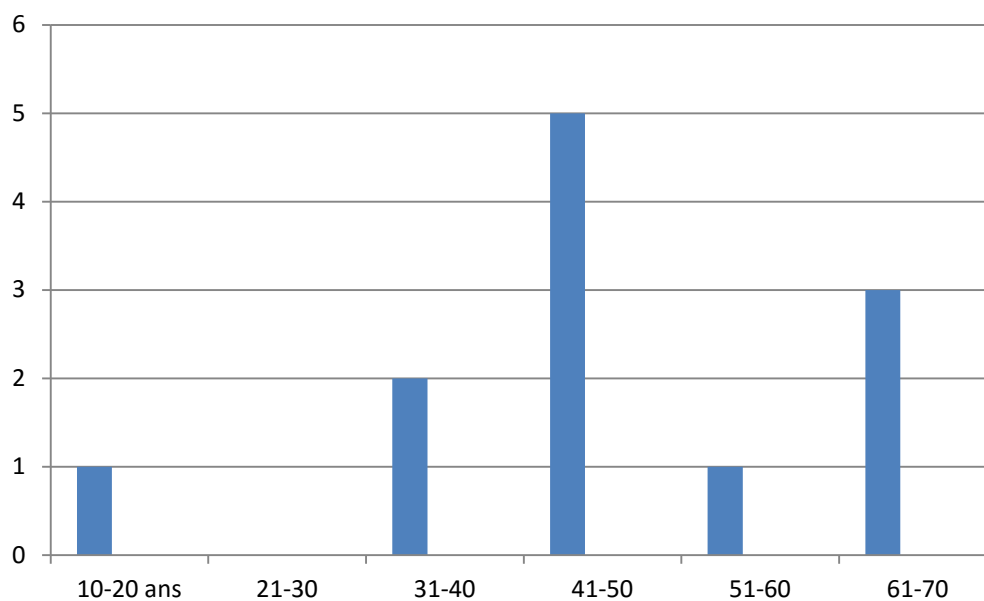


Figure 4: Patients de sexe masculin = Répartition selon l'âge (abscisse: âge; ordonnée: nombre de patients).

4. Répartition selon le sexe :

Dans cette étude, il y avait 26 femmes et 12 hommes, soit respectivement 68,42 % et 31,57%. On a noté une prédominance féminine avec un sexe-ratio Femmes/Hommes de 2.

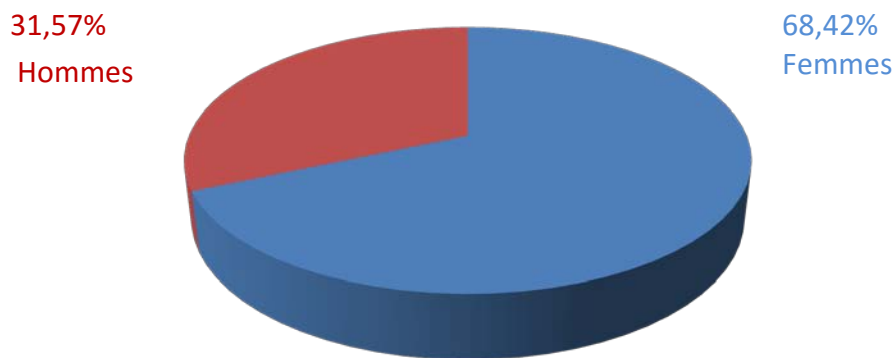


Figure 5 : Répartition des malades selon le sexe

5. Répartition selon l'origine :

La répartition géographique était presque égale entre le milieu urbain et rural, soit respectivement 20 et 18 cas.

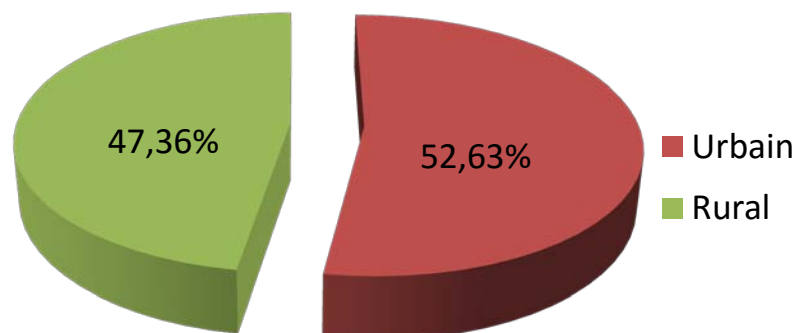


Figure6: Origine des patients ayant un syndrome myasthénique

6. Délai de consultation :

Dans cette série, le délai de consultation des patients ayant un syndrome myasthénique variait entre 1 mois et 7 ans avec un délai moyen de 13 mois.

II. Profil clinique :

1. Antécédents:

1.1. Antécédents personnels :

Les antécédents retrouvés chez les patients de cette étude ont été classés dans le tableau ci-dessous :

Tableau I : Antécédents des patients de cette série

Antécédents	Nombre	Pourcentage
Hypertension artérielle	5	13,16 %
Vitiligo	4	10,52 %
Dysthyroïdie	4	10,52 %
Aphthose buccale	2	5,2 %
Sécheresse buccale	2	5,2 %
Polyarthralgies	2	5,2 %
Photosensibilité	2	5,2 %
Anémie ferriprive	1	2,6 %
Epilepsie	1	2,6 %
Gastrite+œsophagite peptique	1	2,6 %
Pancréatite alithiasique	1	2,6 %
Insuffisance surrénalienne	1	2,6 %
Anémie de Biermer	1	2,6 %
LEAD	1	2,6 %
Tabagisme	5	13,16 %
Sans ATCDS	8	21%

1.2. Antécédents familiaux :

Dans cette série, un cas de syndrome myasthénique congénital avait une sœur et un frère suivi pour myasthénie sous traitement anticholinesthésique.

Un deuxième cas de myasthénie congénital avait une mère porteuse d'un pace maker décédée, un frère suivi pour ophtalmoplégie externe, une sœur porteuse d'un pace maker.

2. Mode d'installation :

Le mode d'installation de la maladie dans cette série était aigu dans 15,8 % des cas, subaigu dans 23,7 % des cas et progressif dans 60,5 % des cas.

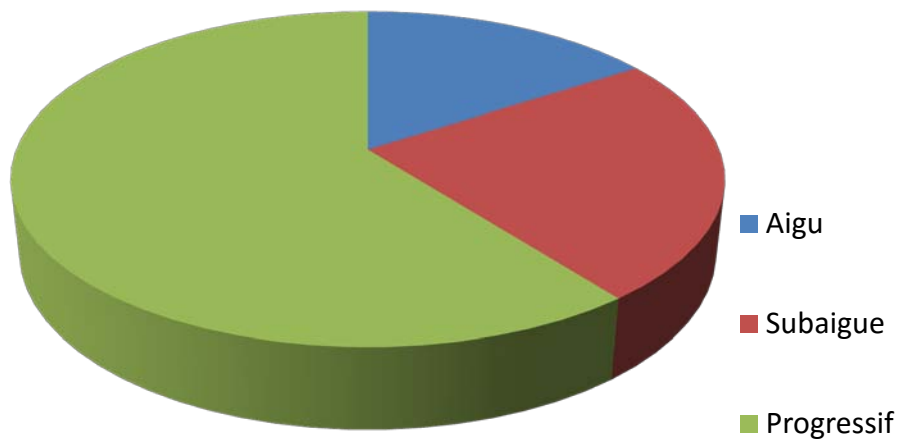


Figure 7: Mode d'installation des syndromes myasthéniques

3. Signes fonctionnels et examen clinique:

3.1. Signes fonctionnels :

La présentation clinique était multisymptomatique chez la majorité des patients.

Les principaux signes fonctionnels révélateurs rapportés par les patients sont dominés par les signes oculaires chez 35 patients (soit 92%) fait de ptosis unilatéral ou bilatérale, avec ou sans diplopie suivis de signes pharyngo-laryngés chez 27 patients (soit 71%).

Tableau II : Fréquence des signes fonctionnels révélateurs chez les patients myasthéniques :

Signes fonctionnels révélateurs	Nombre	Pourcentage
Ptosis	27	71%
Diplopie	18	47,37%
Trouble de déglutition	20	52,63 %
Trouble de phonation	12	31 ;60%
Trouble de mastication	12	31,60%
Faiblesse musculaire des membres	25	66 %
Faiblesse des muscles axiaux	9	23,70%
Signes respiratoires	7	18 ,42 %

3.2. Signes physiques :

L'examen clinique des patients a confirmé la fréquence de l'atteinte oculaire, isolée chez 7 cas et associée à une atteinte généralisée chez 11 patients.

Tableau III : Fréquence des signes physiques chez les patients ayant une myasthénie

Signes physiques	Nombre	Pourcentage
Ptosis	18	47 ,36%
Faciès myasthénique	12	31, 60%
Ophtalmoplégie	10	26,31%
Déficit moteur de la ceinture scapulaire	6	15 ,80%
Déficit moteur de la ceinture pelvienne	4	10 ,52%
Voie nasale	3	8%
Parésie du cou	1	2,63%
Normal	4	10 ,52 %

3.3. Score musculaire moteur à l'admission :

Tous les patients de cette série avaient un score strictement inférieur à 100, compris entre 35 et 95 avec une moyenne de 65.

3.4. Classification du Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) :

La classification du MGFA a été adoptée pour apprécier la sévérité de la myasthénie chez nos patients.

La figure 8 illustre les différents stades de sévérité retrouvés chez les patients de cette série.

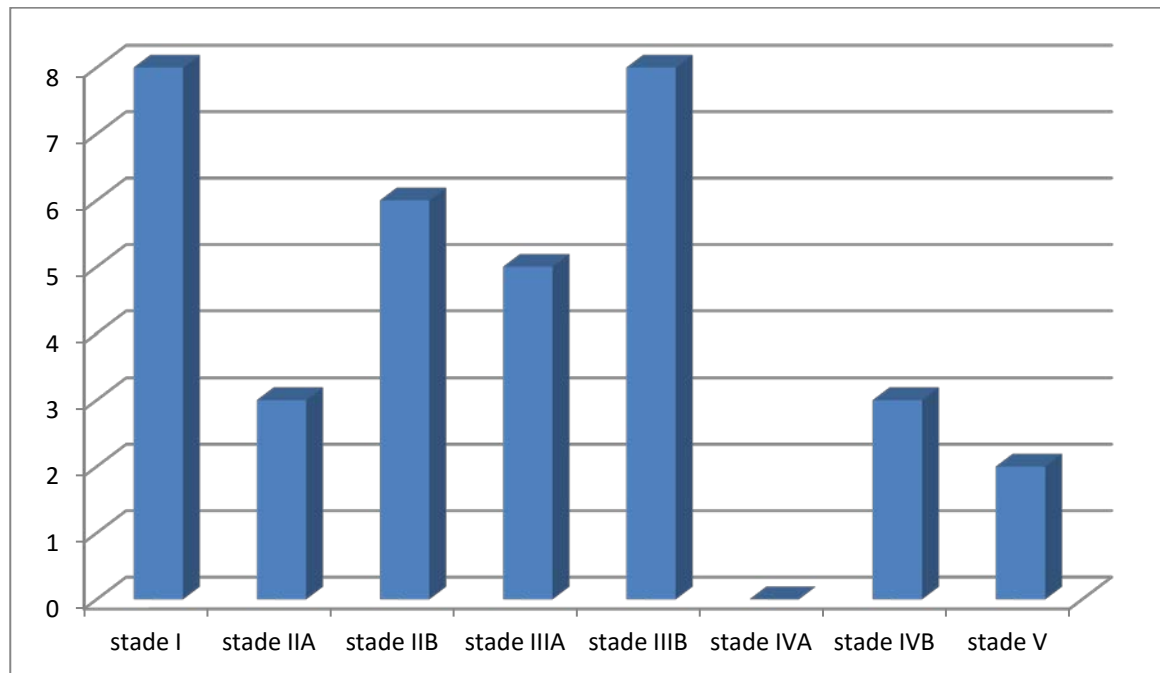


Figure 8 : Répartition des patients selon la classification de MGFA

3.5. Teststhérapeutiques :

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

Dans cette série, le test à la prostigmine a été réalisé chez 28 patients (soit 80 % des cas), et s'est avéré positif dans 64,30 % des cas.

Dans les cas où le test était négatif, le diagnostic a été porté grâce aux autres examens complémentaires (dosage des AC anti-RACH, ENMG).

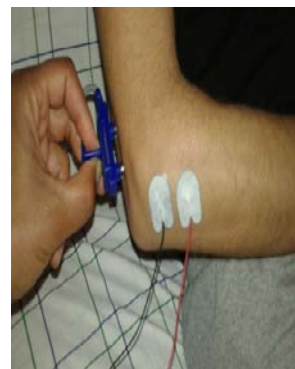
III. Explorations paracliniques :

1. Elèctroneuromyographie :

L'examen élèctroneuromyographique a été réalisé chez tousles patients. La stimulation répétitive a été réalisée sur les couples nerfs- muscles à 3 HZ (Figure 9). Il a objectivé un bloc neuromusculaire postsynaptique chez 74 % des patients (Figure 10). Dans les cas de syndrome myasthénique congénital, l'étude de l'activité musculaire a montré un tracé myogène.



A : Couple ulnaire-abducteur du V eme doigt



B : Couple radial-onconé



C : Couple SPE-Jambier antérieur



D : Couple Spinal-Trapéze



E : Couple Facial-Orbiculaire

Figure 9 : Techniques de stimulation répétitive sur les couples nerfs-muscles

(Photos prises au laboratoire de neurophysiologie de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech)

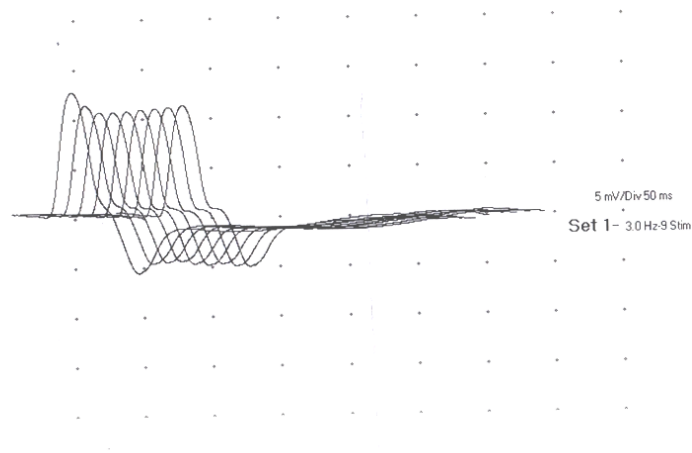


Figure 10 : Tracé d'un électromyogramme réalisé sur le couple nerf ulnaire/ Abducteur du VIème doigt montre un déclin de 15% du 5ème potentiel par rapport au 1er potentiel.

2. Bilan immunologique :

2.1. Anticorps anti-RACH:

Le dosage des anticorps anti-RACH a été réalisé chez tous les patients. Il est revenu positif dans 65,71 % des cas (soit 23 patients) et négatif chez 34,28 % des cas restants (soit 12 patients).

Le dosage des anticorps anti Musk a été fait chez 5 patients séronégatifs pour l'anticorps anti RACH, il s'est révélé positif uniquement chez une seule patiente.

2.2. Anticorps anti-RACH en fonction de la forme de la myasthénie :

Les anticorps anti RACH étaient positifs chez 37,5 % des patients ayant une myasthénie oculaire alors qu'ils étaient positifs chez 74 % des patients ayant une myasthénie généralisée.

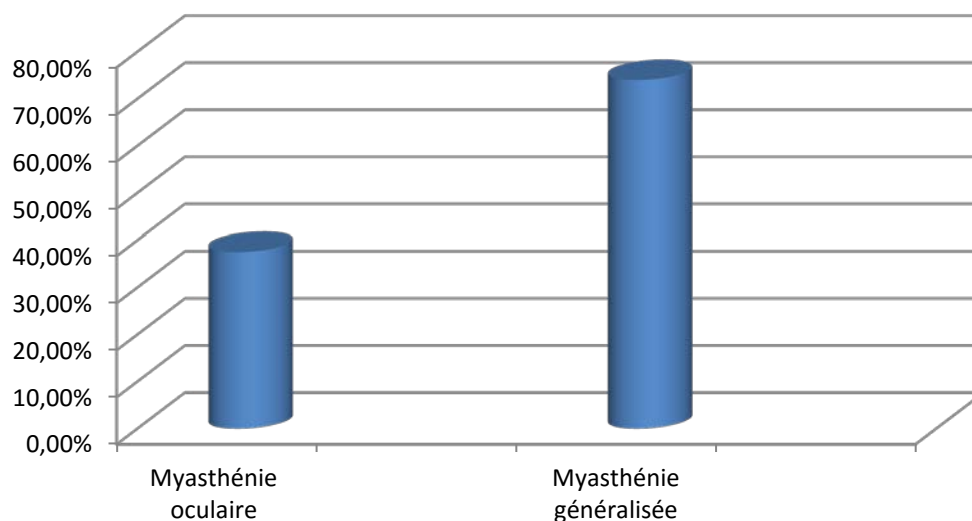


Figure 11 : Taux des anticorps anti RACH en fonction de la forme de myasthénie

(Abscisse : forme de la myasthénie, ordonnée : pourcentage de taux des anticorps anti Rach positifs)

2.3. Autres auto anticorps :

Dans le cadre de la recherche de maladies auto-immunes associées, une recherche de différents anticorps orientée par la clinique a été réalisée chez les patients. Il était positif dans 3 cas (LEAD, thyroïdite, anémie de Biermer).

Tableau IV: Résultat du bilan immunologique réalisé chez les patients myasthéniques :

Examen réalisé	Nombre de patients	Résultats positifs
Anticorps anti-TG*	3	0
Anticorps anti-TPO*	2	1
Anticorps anti-FI*	2	1
Anticorps anti-DNA*	3	1
AAN*	3	1
Anticorps anti-SSB	1	0
Anticorps anti -SSA	1	0
Anticorps anti-CC	1	0
Anticorps anti Yo	1	0
Anticorps anti Hu	1	0

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

3. Bilan biologique :

Un bilan biologique complémentaire, comprenant un dosage des hormones thyroïdiennes (TSH, T3, T4), a été demandé chez 7 patients, un dosage de la vitamine B12 chez un patient et une cortisolémie chez une patiente.

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

Chez un autre patient, le bilan biologique a permis de poser le diagnostic d'un syndrome neuro-anémique pauci-symptomatique avec une anémie macrocytaire à l'hémogramme et un taux bas de vitamine B12.

Et chez une troisième patiente, la cortisolémie s'est révélée basse permettant ainsi de retenir le diagnostic d'une insuffisance surrénalienne.

4. Bilan radiologique :

4.1. Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique a été réalisée chez tous les patients, elle était normale chez 35 patients, mais il a montré un élargissement médiastinal chez 3 patients.

4.2. TDM thoracique :

Trente et un malades ayant une myasthénie auto-immune ont bénéficié d'une TDM thoracique, elle était normale chez 24 patients (soit 77,42%), Par contre, elle a mis en évidence une :

- Masse thymique dans 5 cas (soit 16 %).
- Hypertrophie du thymus sans masse individualisable dans 2 cas (soit 6,45%).

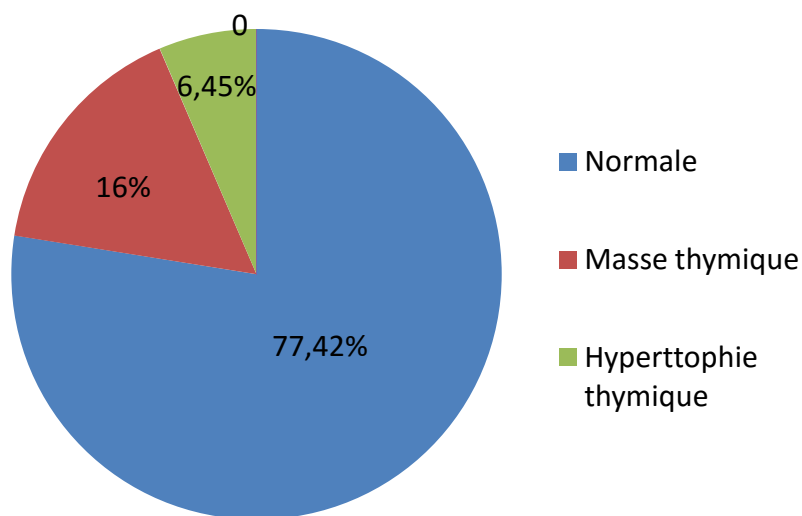


Figure 12: Résultat de la TDM thoracique

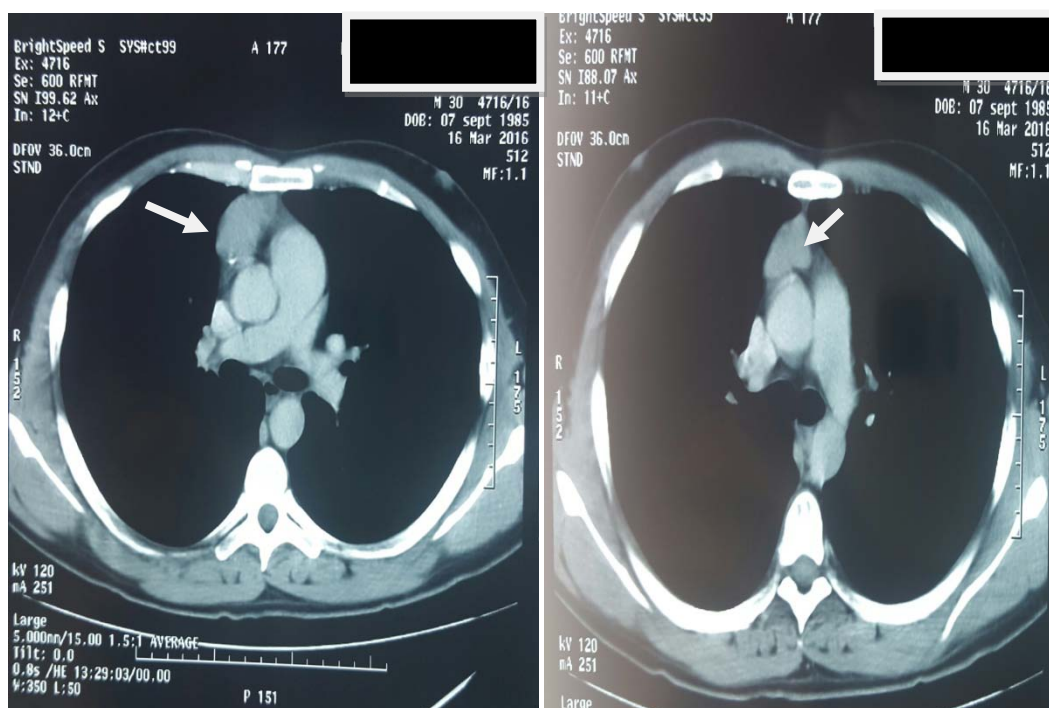


Figure 13: TDM thoracique en coupes axiales montrant une image d'une masse médiastinale antérieure concernant l'étage moyen du médiastin mesurant 27*44 mm de nature tissulaire, sans signes d'infiltrations évoquant un thymome.

IV. Formes cliniques:

1. Selon l'âge :

Nous avons recensé 2 cas de forme juvénile débutant avant l'âge de 15 ans (soit 5,71 %). Par ailleurs 71,43 % des cas avaient une myasthénie de l'adulte jeune (inférieur à 50 ans), et 22,86 % des cas avaient une myasthénie à début tardif.

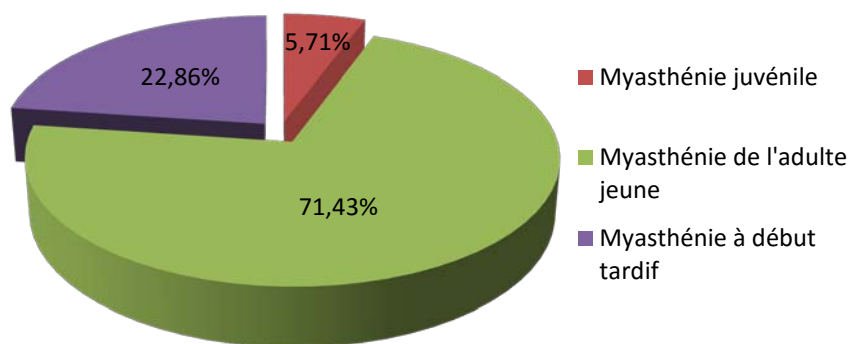


Figure 14 : Répartitions des formes cliniques selon l'âge

2. Selon les anticorps :

Les myasthénies autoimmunes séronégatives représentaient 34,28 % des cas (soit 12 cas), les formes séropositives représentaient 65,71% des cas (soit 23 cas).

3. Selon le territoire atteint :

Une myasthénie oculaire isolée a été diagnostiquée chez 8 patients (soit 22,85 %). Une myasthénie généralisée a été retrouvée chez 27 patients (soit 77,14%).

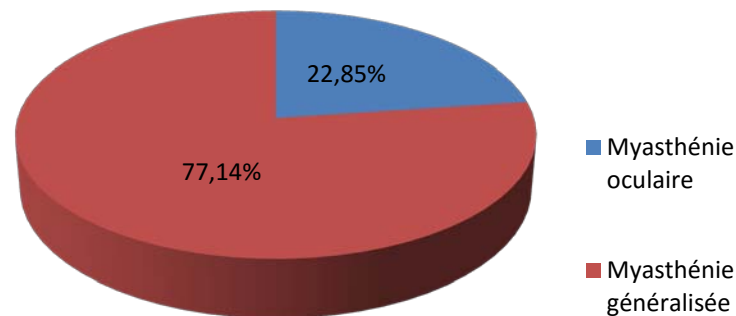


Figure 15 : Fréquence de la forme oculaire et généralisée de la myasthénie auto immune

4. Selon les anomalies thymiques :

L'étude anatomo-pathologique a confirmée l'association de la myasthénie à un thymome chez 2 patients (un homme et une femme), et à une hyperplasie thymique chez 10 patients (9 femmes et un homme).

V. Formes étiologiques :

Dans cette étude, la myasthénie auto immune constituait 92,1% des syndromes myasthéniques, suivie de la myasthénie congénitale (7,9% des cas). Aucun cas de syndrome de Lambert Eaton n'a été noté.

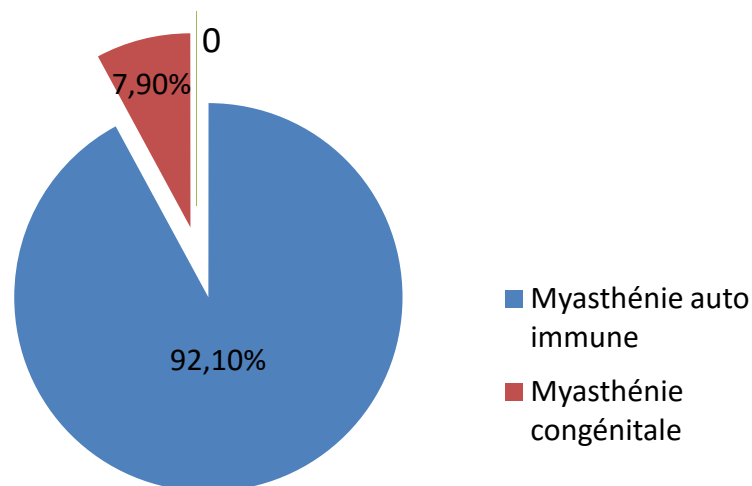


Figure 16 : Etiologies des syndromes myasthéniques dans cette série

VI. Profil thérapeutique:

1. Traitement symptomatique :

1.1. Anticholinesthérasiques :

Dans cette série, tous les patients ont été mis sous traitement anticholinesthérasique. La pyridostigmine (Mestinon®) par voie orale a été administrée dans 68,57 % des cas (soit 24 patients). Le chlorure d'ambénonium (Mytélase®) dans 40 % des cas (soit 14 patients).

Le traitement par anticholinesthérasique seul a été administré chez 22 patients (48,6%), et 13 patients recevaient une thérapeutique mixte faite d'anticholinesthérasiques associés aux corticoïdes ou aux immunosuppresseurs.

La dose quotidienne de pyridostigmine (Mestinon®) en début de traitement variait selon les cas, allant de 60 mg/j à 420 mg/j et était répartie entre 3 et 7 prises par jour.

La dose quotidienne de chlorure d'ambénonium (Mytélase®) en début de traitement allait de 20 mg/j jusqu'à 50 mg/j, répartie entre 2 et 5 prises par jour.

2. Traitement de fond :

Dans cette étude, 57,15% des patients avaient nécessité un traitement de fond, constitué soit d'une corticothérapie seule, soit d'une association corticothérapie et immunosuppresseur.

2.1. Corticothérapie :

La corticothérapie a été associée lorsque les anticholinestérasiques seuls étaient insuffisants pour stabiliser l'état du patient.

Dans cette étude, 9 patients (soit 25,71%) ont été mis sous corticothérapie orale (prednisone).

Les doses quotidiennes variaient de 5 mg/j pour la plus basse à 60 mg/j pour la plus haute avec une dose moyenne de 31 mg/j.

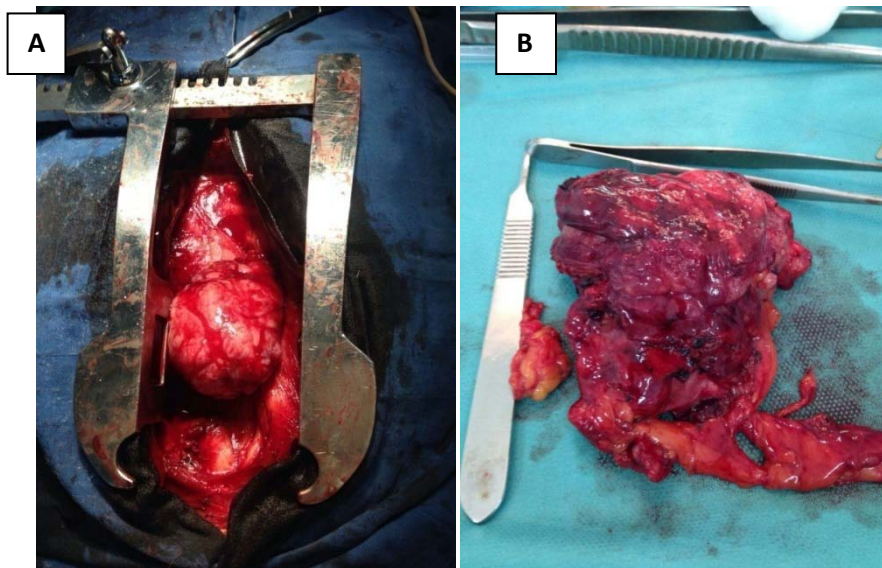
2.2. Immunosuppresseurs

Dans cette étude, 17,14 % des patients (soit 6 patients) ont été mis sous Azathioprine (Imurel®), en association avec une corticothérapie chez 5 cas.

3. Thyméctomie :

Dans cette étude, 16 patients ont subi une thymectomie (soit 45 %). Les anomalies radiologiques (thymome, hyperplasie thymique) étaient observées chez 6 patients thymectomisés (soit 37,5%), un patient avec imagerie thoracique normale avait un thymome à l'étude anatomopathologique.

Dans deux cas de thymome, les patients ont reçu une radiothérapie complémentaire et une chimiothérapie post opératoire.



Photos prises au CHU Mohamed VI de Marrakech, service de chirurgie thoracique

Figure 17 : Tumeur thymique en per opératoire (A) et après exérèse(B) chez un patient myasthénique opéré pour thymome. (Remerciement à l'équipe de chirurgie thoracique)

4. Traitement des crises myasthéniques :

Dans cette série, 5 patients (soit 14,30 %) ont nécessité le recours aux échanges plasmatiques suite à une crise myasthénique sévère. A raison de cinq séances au rythme d'une séance un jour sur deux. Un patient a reçu une cure d'immunoglobulines en intraveineuse (0,4/kg/j pendant 5 jours).



Figure 18: Echange plasmatique par filtration chez une patiente avant une myasthénie auto immune séropositive.



Figure 19 : Echange plasmatique par centrifugation chez un patient ayant une myasthénie auto immune sur thymome.

5. Prise en charge en réanimation :

Dans cette série, l'état de 8 patients a nécessité l'hospitalisation en réanimation pour crise myasthénique, avec un séjour entre 7 jours et un mois. Trois cas présentaient une crise myasthénique sur infection pulmonaire, deux cas une crise myasthénique en postthymectomie et trois cas une crise myasthénique avec cause déclenchant non identifié.

Six patients ont été intubés et ventilés.

6. Autres traitements associés :

- Le Traitement substitutif de l'hypothyroïdie a été instauré chez 2 patients.
- Une patiente ayant une insuffisance surrénalienne découverte fortuite au cours de son hospitalisation a été traitée par l'hydrocortisone 30 mg/jour à vie.

- Une antibiothérapie à base d'amoxicilline -acide clavulanique 3g par jour a été instaurée chez 5 patients : ayant une infection urinaire (1 cas), une infection pulmonaire nosocomiale (2 cas) et une infection pulmonaire communautaire (2 cas).
- Une vitaminothérapie B12 par voie injectable a été instaurée chez un patient ayant une anémie de Biermer associée.

VII. Profil évolutif:

L'évolution des patients ayant une myasthénie auto immunitaire était bonne chez 20 patients avec régression de la symptomatologie initiale, alors que chez 10 patients l'évolution était fluctuante. Par ailleurs, on a noté le décès de 3 patients : 2 patients à la suite d'une crise myasthénique et une patiente à cause d'un thymome invasif.

Concernant les 3 patients avec un syndrome myasthénique congénital, l'évolution était bonne chez un cas et stationnaire chez les 2 autres.

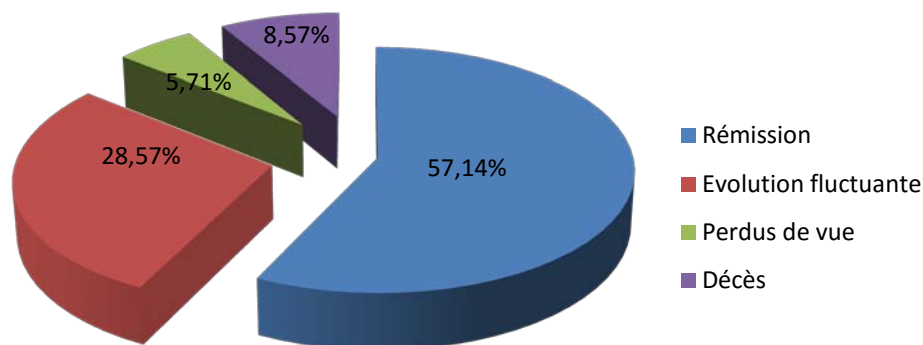


Figure 15 : Evolution des patients ayant une myasthénie auto immunitaire

Tableau V : Tableau récapitulatif des myasthénies auto immunes diagnostiquées au service de neurologie, CHU de Marrakech :

Cas	Se xe	Age	ATCDS	Délai C /s (mois)	Forme clinique	Test à la prostigmine	Ac anti RAch	Autre s Ac	TDM Thoracique	Thymectomie	Anomalies thymiques	Traite- ment	Evolution
1	F	25	Epilepsie	12	G	+	+		N	oui	Hyperplasie thymique	Anti-ch	rémission
2	H	62	HTA	4	G	NF	+		NF	non	-	Anti-ch	fluctuante
3	F	48	Photosensibilité+arthralgies	36	O	+	-		N	non	-	Anti-ch	fluctuante
4	F	42	Oesophagite	4	G	+	-		N	non	-	Anti-ch	rémission
5	H	43	Tabagique	36	G	NF	+		Thymome	non	-	Anti-ch	rémission
6	H	16	0	6	O	-	+		N	non	-	Anti-ch	rémission
7	H	31	Tabagique	2	G	NF	-		N	oui	Hyperplasie thymique	Anti-ch	rémission
8	H	50	Pancreatite alithiasique	2	G	-	+		N	oui	Involution adipeuse	Anti-ch	fluctuante
9	F	60	Sechresse buccale+ aphtes buccale	4	G	+	+	-	N	non		Anti-ch	rémission
10	H	40	Tabagique	12	G	+	+		N	non		Anti- ch+CTC	Décédé par CM
11	F	10	0	1	O	+	-	Musk -	NF	non		Antich	rémission
12	F	52	Arthralgies	1	G	+	-	Musk +	N	non		Anti- ch+ Azath	rémission
13	H	70	HTA	6	O	-	+		NF	non		Anti- ch	fluctuante

Tableau récapitulatif des myasthénies auto immunes diagnostiquées au CHU de Marrakech « suite »

Cas	Sexe	Age	ATCDS	Délai C /s (mois)	Forme clinique	Test prostigmine	Ac anti rach	Autres Ac	TDM Thoracique	thymectomie	Anomalies thymique	TTT	Evolution
14	F	9	0	4	O	+	-		N	non		Anti-ch	rémission
15	F	22	0	24	G	+	+		N	oui	Hyperplasie thymique	Anti-ch	rémission
16	F	32	0	36	G	-	-	Musk -	NF	non		Anti-ch	fluctuante
17	F	17	Vitiligo	1	G	+	+		N	non		Anti-ch +CTC	Décédé par CM
18	F	31	Xerophthalmie	84	G	+	-		N	oui	Hyperplasie thymique	Anti-ch + 2 EP	rémission
19	F	40	Vitiligo	4	G	+	+		N	oui	Hyperplasie thymique	Anti-ch	Fluctuante
20	F	27	dysthyroidie	3	G	+	+	Anti TPO +	N	oui	Hyperplasie thymique	Anti-ch + CTC+ AZATH + EP	fluctuante
21	F	31	Goitre	7	G	NF	+		N	non		Anti-ch	rémission

Tableau récapitulatif des myasthénies auto immunes diagnostiquées au CHU de Marrakech « suite »

Cas	Sexe	Age	ATCDS	Délai C /s (mois)	Forme clinique	Test prostigmine	Ac anti rach	Autres Ac	TDM Thoracique	thymectomie	Anomalies thymique	TTT	Evolution
22	F	21	Anémie ferriprive	2	O	+	-	Musk -	N	non		Anti-ch	fluctuante
23	F	39	Insuf surrénalienne	24	G	+	+		N	oui	Hyperplasie thymique	Anti-ch + CTC	rémission
24	H	69	Anémie Biermer	8	O	-	+		N	non		Anti-ch + CTC+Azath	rémission
25	F	28	Dysthyroidie+ Sechresse buccale	2	G	-	+		N	oui	Hyperplasie thymique	Anti-ch + Azath+CTC	rémission
26	H	50	Vitiligo	3	G	+	+		N	oui	Thymome	Anti-ch +CTC+RTH	rémission
27	H	49	Tabagique+ Vitiligo	24	O	-	-	Anti musk -	Thymome	oui	Masse adipeuse	Anti-ch	rémission
28	F	56	aphtes buccale+ photosensibilité	72	G	+	-		Hyperplasie thymique	oui	Hyperplasie thymique	Anti-ch + CTC	rémission

Tableau récapitulatif des myasthénies auto immunes diagnostiquées au CHU de Marrakech « suite »

Cas	Sexe	Age	ATCDS	Délai C /s (mois)	Forme clinique	Test prostigmine	Ac anti rach	Autres Ac	TDM Thoracique	thymectomie	Anomalies thymique	TTT	Evolution
29	F	25	0	3	G	+	-		Hyperplasie thymique	oui	Hyperplasie thymique	Anti-ch	rémission
30	H	49	Tabagique	6	G	NF	+		Thymome	oui	Involution adipeuse	Anti-ch	rémission
31	F	37	0	12	G	-	+		Thymome+envahissement pleurale	oui	Thymome invasif	Anti-ch+ CTC+ chimio	Décédé
32	F	70	HTA	5	G	NF	+		Masse thymique	oui	Involution adipeuse	Anti-ch +Azath	fluctuante
33	F	27	0	3	G	-	+		N	non		Anti-ch + Azath	Perdue de vue
34	F	11	0	2	G	-	+		N	non		Anti-ch	fluctuante
35	H	45	LEAD	2	G	NF	+	AntiDNA+ Anti NNA +	N	non		Anti-ch	Perdue de vue

Anti-ch : anticholinéstatique, Azath : azathioprine, CTC : corticothérapie, O : oculaire, G : généralisée, N : normale, NF : non faite



DISCUSSION

I. Données épidémiologiques:

1. Fréquence :

Dans la littérature, la myasthénie auto-immune demeure la cause la plus fréquente des affections de la jonction neuromusculaire, ce qui concorde avec les résultats de cette série.

Sa prévalence a augmenté ces dernières années atteignant 20 par 100 000, une méta analyse récente a objectivé une prévalence de 77,7 par million [3 ,4].

Son incidence se situe entre 2,5 et 20 par million [5] comme dans la région de Barcelone et Taiwan où l'incidence est de 21 million/an [6 ,7].

Des revues récentes de la littérature ont noté que l'incidence de la myasthénie est arrivée à 30 par 1 000 000 par an. L'incidence chez les enfants et les adolescents se situe entre 1 et 5 / 1 000 000 par an. En Grèce, l'incidence annuelle de la myasthénie séropositive est passée de 3,06 dans les années 1983-91 à 7,4 en 1992-1997 [8,9].

Plusieurs études ont constaté que l'incidence de la myasthénie chez les sujets âgés a augmenté au cours des dernières décennies dans les états unis, en Europe et au Japon [10, 11,12].

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

- L'amélioration des moyens diagnostiques.
- Une disponibilité de tests diagnostiques dont la spécificité et la sensibilité sont plus grandes.
- Une espérance de vie plus longue.

L'incidence de la myasthénie juvénile est plus élevée en Asie que dans la population caucasienne [13]. Elle est estimée à 0,9 par million en 2011 au Canada. En Croatie, l'incidence de la myasthénie chez les patients de 0 à 19 ans est de 1,4 pour million [14].

Concernant la prévalence des syndromes myasthéniques congénitaux, elle est difficile à estimer, elle varie entre 1,6 et 6,7 pour million [4].

L'incidence du syndrome de Lambert Eaton est de 0 ,48 par million [1], sa prévalence aux Etat- unis est estimée à cinq cas par million d'habitant [4].

Au Maroc, quelques cas diagnostiqués dans les centres hospitaliers universitaires mais non encore publié. Dans cette étude, nous avons diagnostiqué 3 cas de syndrome myasthénique congénital et aucun cas de syndrome de Lambert Eaton.

Tableau VI : Prévalence et incidence de la myasthénie dans différents pays [7]

Auteur	Année	Région	Cas	Population	Incidence million /an	Prévalence par million
Storm- Mathisen	1912- 1952	Norvège	90	3,700,000	1	21
Garland	1955	Yorkshire, UK	60	3,500,000	5	26
Giagheddu	1961	Sardaigne, Italie	110	1,500,000	2.6	7.7
Phillips	1984	Virginie, USA	112	550,000	9.1	142
Yu	1987	Hong Kong	262	5,610,000	4	53.5
Christensen	1990	Danemark occidental	290	2,800,000	5	78
Lavrnice	1992	Belgrade, Yougoslavie	124	1,495,000	7.1	121.5
Robertson	1997	Cambridgeshire, UK	100	685,000	11	150
Poulas	1992- 1997	Grèce	843	10,475,878	7.4	70.63
Lai	2000- 2007	Taiwan	5,211	22,958,360	21	140
Pirskanen	1976	Finlande	264	4,700,000	-	5.6

2. Sexe :

Comme la plupart des autres maladies auto immunes, la myasthénie se voit préférentiellement chez la femme jeune .Ceci a été démontré par les études faites en Grèce par

Poulas et al, et en Angleterre par Robertson et al qui avaient objectivés un sexe ratio de 1,4 et 2 respectivement [9,15]. En Asie, l'étude faite en Hong Kong par Yu et al avait constatée un sexe ratio de 2,1 [16]. Il y avait une prépondérance féminine dans toutes ces études. En revanche, Singhal et al avaient constaté une prédominance masculine dans leur série et ils ont rattaché ce résultat à l'accessibilité de la population masculine aux hôpitaux de 3 ème niveau plus que les femmes [17]. Dans cette série on a noté une large prédominance féminine avec un sexe ratio de 2.

Tableau VII: Sexe ratio des patients myasthéniques dans la littérature

	Femmes	Hommes	Sexe ratio
Aguiar et al [19]	85	37	2 ,3
Rastenytė et al [20]	57	25	2,28
Robertson et al [15]	67	33	2,1
Lai et al [7]	3165	2018	1 ,56
Fall et al [43]	4	1	4
Singhalet al [17]	225	611	0, 37
Serratrice et al [26]	9	15	2,1
Poulas et al [9]	474	369	1,3
El Hammoumi et al [21]	28	15	1,86
Cette série	23	12	2

3. Age :

La myasthénie peut débuter à tout âge, de six mois à plus de 80 ans, mais elle affecte surtout des adultes de moins de 40 ans [18]. L'âge moyen des patients de cette série rejoint celui de la littérature.

Dans la série d'Aguiar et al et Rastenety et al l'âge moyen des patients était de 31,9 ans et 36,4 ans respectivement. Au Maroc, l'âge moyen des patients dans la série d'El hammoumi et al était de 39 ,3 ans [19, 20, 21].

Le tableau ci-dessous résume l'âge moyen des patients myasthéniques dans différentes séries de la littérature.

Tableau VIII : Age moyen des patients myasthéniques dans la littérature.

	L'intervalle d'âge	Age moyen
Singhal et al [17]	2- 91	46, 9
Aguiar et al [19]	0-74	31 ,9
Rastenytė et al [20]	19-70	36,4
Nouvelet al [65]	25-74	44
Serratrice et al [26]	27 -81	54 ,8
Fall et al [43]	25 -38	-
Robertson et al [15]	11-81	46
El Hammoumi et al [21]	16-69	39,3
cette série	9-70	38,37

4. Age en fonction du sexe :

Si cette pathologie peut s'observer à tout âge, l'incidence de la myasthénie reste tout de même influencée par le sexe et l'âge. De plus, la plupart des études s'accordent sur l'existence de 2 pics de fréquence.

Chez les femmes, Wing Lok et al avaient noté deux pics entre 40-49 ans et 60-69 ans, Lavnic et al avaient rapporté aussi deux pics entre 20-40 ans et 70-80 ans [22,23]. Restenytė et al avaient constaté deux pics entre 20-29 et 60-79 ans [20]. En revanche, Singhal et al et Mantegazza et al avaient rapporté un seul pic dans les trentaines [17,24]. Aguiar et al et Poulaset al avaient noté aussi un seul pic dans les vingtaines, vingtaine-trentaines respectivement [19,9].

Chez les hommes, Mantegazza et al avaient rapporté deux pics dans les trentaines et dans les soixantaines, Restenytė et al avaient constaté un pic entre 40-49 ans et un autre entre 60-79 ans [24, 20]. En revanche, Poulas et al et Singhal et al avaient rapporté un seul pic : entre 60-70 [9,17]. Lavnic et al avaient rapporté un pic entre 60-80 ans et Aguiar et al dans les

quarantaines [23 ,19] .Alors que dans notre série on a observé deux pics : un entre 40–50 ans et l'autre entre 60–70 ans.

Dans la pluparts des études, le pic de présentation est retardé chez les hommes par rapport aux femmes. Ainsi, les femmes sont largement plus touchées avec un nombre près de trois fois plus supérieur à celui des hommes au cours de l'âge adulte précoce (âgés de <40 ans). Alors que l'incidence est à peu près égale à la puberté et entre 40 et 50 ans, après l'âge de 50 ans, l'incidence devient plus élevée chez les hommes [25].

Dans cette étude, on note également un pic de fréquence à l'âge adulte précoce à très nette prédominance féminine (13 femmes pour 2 hommes). Avec une prédominance masculine entre 41–50 ans et au delà de 60 ans.

5. Origine :

Dans cette série, la provenance des patients était presque égale. Dans la série du Zhang et al (2007) 54 % des patients provenaient du milieu rural et 46% du milieu urbain [13].

II. Délai de consultation:

Dans cette étude, le délai de consultation se situe entre 1 mois et 7 ans avec un délai moyen de 13 mois.

Ce délai de consultation reste quand même long et ça peut être expliqué par :

- Le manque de moyens financiers des patients, notamment l'absence de généralisation de couverture médicale.
- Un circuit mal élaboré du patient.
- L'implication d'autres spécialistes autre que le neurologue.
- L'inégalité de répartition des ressources des plateaux humains et techniques.

Ce résultat est proche de celui de la série du Serratrice et al où le délai diagnostique était entre 15 jours et 5 ans avec une moyenne de 16,4 mois [26].

Dans la série du Durand et al, le délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 31 mois [27].

III. Antécédents cliniques :

La comorbidité de la myasthénie avec d'autres pathologies, essentiellement les pathologies auto immunes, est souvent décrites dans la littérature, elle peut rendre le diagnostic difficile notamment s'il existe un terrain vasculaire et chez les patients âgés [27].

Dans cette série 10,52 % des cas ont des antécédents personnels de dysthyroïdie ou une dysthyroïdie diagnostiquée au cours du suivi, Plusieurs études dont notamment l'étude de H. Zaddouq (CHU Avicenne rabat) et l'étude de Poulas et al (Grecque), ont signalé la cooccurrence entre myasthénie et les dysthyroïdies auto-immunes [28,9].

Il est effectivement bien connu que la prévalence de l'hyperthyroïdie est plus importante chez les myasthéniques que dans la population générale : elle varie ainsi de 2 à 17,5% [20,29].

L'installation de la thyrotoxicose peut modifier le cours évolutif de la myasthénie et ajouter également une difficulté au diagnostic par la similarité des manifestations cliniques en particulier dans les formes oculaires.

Une surveillance clinique apparaît donc nécessaire à la recherche des signes de dysthyroïdie chez les myasthéniques et de manifestations myasthéniques chez les hyperthyroïdiens.

Le lupus érythémateux disséminé a été trouvé chez un patient de cette série, l'association de la myasthénie et le lupus érythémateux disséminé a plusieurs fois été décrite dans la littérature [9,15,19].

La survenue d'une myasthénie semble être plus fréquente chez les patients lupiques par rapport à la population générale (1,3 % vs 0,01 %)[30].

Le diagnostic de la myasthénie peut précéder le lupus de plusieurs années, être découvert simultanément ou plusieurs années après le diagnostic du lupus.

Le lupus chez les myasthéniques apparaît plus tardivement que dans la forme spontanée, en moyenne à l'âge de 48 ans, la prédominance féminine est moins marquée, le tableau clinique semble être caractérisé par une sévérité moindre de la maladie lupique. L'association thymome-lupus n'est pas fortuite. L'évolution de la maladie lupique n'est en général pas influencée par la thymectomie. Le lien pathogénique qui unit ces deux maladies reste à définir. La perte de la fonction thymique, supposée lorsqu'il existe un thymome, favoriserait l'expression de lymphocytes T autoréactifs et l'activation des cellules B.

Nous pensons qu'un thymome doit être recherché de principe en cas de lupus de révélation tardive et que l'apparition d'un lupus doit être surveillée après thymectomie [31].

11,43% des patients ont un vitiligo, cette association a également été décrite dans la série de Robertson et al chez 1% des patients [15]. Une insuffisance surrénalienne était trouvée chez une seule patiente.

Une patiente présente l'association myasthénie et épilepsie, cette dernière a précédé le diagnostic de la myasthénie. L'association myasthénie et épilepsie est exceptionnelle. L'incidence de l'épilepsie est 5 à 7 fois plus élevée chez les myasthéniques que dans la population générale. Les hypothèses permettant d'expliquer une telle association sont encore incertaines[32]. En effet, Hoefer *et al* avaient rapporté huit cas d'une telle association sur un total de 180 myasthéniques, soit une fréquence de 5 p. 100 [33]. Rodriguez *et al* avaient colligé, sur une série de 149 patients ayant une myasthénie juvénile, 4 patients qui avaient une épilepsie associée [34]. Badurska *et al* avaient trouvé 8 épileptiques parmi 119 enfants myasthéniques soit 7 p. 100 [35].

14,30 % des patients ont présenté également des antécédents d'HTA. Selon la littérature il n'y a pas de liens directs entre la myasthénie et la survenue d'une HTA, cependant certains traitements utilisés dans le traitement de la myasthénie comme la cortisone peuvent indirectement induire une HTA. Dans la série d'Aguiar et al' HTA est retrouvé dans 18,8% des cas. Un lien subsiste tout de même entre la myasthénie et les cardiomyopathies [36].

On décrit également dans cette série une suspicion de maladie de Biermer, avec une anémie macrocytaire, un déficit en vitamine B12, des anticorps anti-Facteur intrinsèque positifs et anti-cellules pariétales négatifs, La maladie de Biermer, étant elle aussi fréquemment citée dans la littérature médicale en association avec la myasthénie [37].

Ainsi, l'association de la myasthénie avec d'autres maladies auto immunes est fréquemment décrite dans la littérature.

Dans la série de Beekman et al l'association à une pathologie auto immune est retrouvée dans 15% des cas et 27% des cas dans la série de Robertson [38,15]. Beaucoup de pathologies ont été noté telles que la polyarthrite rhumatoïde, L'anémie de Biermer, le lupus érythémateux disséminé, la sarcoïdose, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la polymyosite, la recto-colite hémorragique, le pemphigus, le purpura thrombopénique, la sclérodermie ou une anémie hémolytique auto-immune, la spondyloarthrite ankylosante, le diabète insulino dépendant [9,13,19,20].

Cependant, la maladie auto-immune la plus fréquemment associée à la myasthénie reste les dysthyroïdies auto-immunes, et particulièrement Les hyperthyroïdies, ainsi, un bilan thyroïdien (T3, T4, TSH, AC anti-TPO) sera systématiquement devant toute myasthénie, et le scanner cervico-thoracique devra non seulement rechercher la présence d'un thymome mais s'efforcera également d'éliminer un goitre thyroïdien.

Tableau IX : Pathologies associées à la myasthénie dans la littérature

	Robertson et al [15]	Rastenyte et al [20]	Aguiar et al [19]	Poulas et al [9]	Notre série
Dysthyroïdie	10%	13,41%	5%	7,11 %	10 ,52 %
Rhumatisme articulaire	4%	1,22%	1,6%	3,8 %	–
LEAD	4%	–	1,6%	1 ,42 %	2,85%
Vitiligo	1%	–	–	–	11,43 %
Diabète	1%	1,22%	14,7%	–	
HTA	–		18,8%	–	14,30%
Sclérodermie	–	–	0,8%	–	
Anémie de Biermer	–	–	–	–	2,85%
Insuffisance surrénalienne	–	–	–	–	2,85%
Epilepsie	–	–	–	–	2,85%

IV. Signes cliniques :

Le mode de révélation de la myasthénie est en général progressif et insidieux [39]. Dans notre étude 60,5 % des patients ont eu un début progressif de leur maladie.

La myasthénie peut se révéler à l'occasion d'un traumatisme physique ou psychologique, d'une infection, d'une modification endocrinienne (dysthyroïdie, puberté, grossesse, post-partum), d'une anesthésie générale, d'une vaccination [39].

Dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont purement oculaires avec ptôsis et diplopie, après 1 ans d'évolution chez 80 % à 90% d'autres territoires sont atteints : les muscles pharyngo-laryngés ou les muscles des membres et axiaux (nuque tombante) ou les muscles respiratoires : On parle alors de myasthénie généralisée [1].

1. Atteinte oculaire :

L'atteinte oculaire se traduit par un ptosis uni ou bilatéral, volontiers asymétrique, qui s'aggrave au cours de la journée et s'améliore au froid, et peut disparaître temporairement en posant un glaçon sur la paupière supérieur (test du glaçon) [1], elle peut se traduire également par une diplopie ou d'une vision floue parfois transitoire.

Dans la présente étude, le ptosis unilatéral ou bilatéral associé ou non à une diplopie est de loin le symptôme le plus révélateur comme rapporté dans la majorité des séries : Dans la série de Aurangzeb et al en Pakistan, et Zhang et al les symptômes oculaire sont présents chez 91% et 73% des patients respectivement [40,13]. Dans la série Durand et al 74% des patients avaient présenté des signes oculaires [27].

Dans cette série, 34,3 % des patients ont présenté initialement une atteinte oculaire pure, le déficit musculaire reste localisé à la musculature oculaire chez 66,66 % des patients, alors qu'il s'est généralisé chez 33,33 % des cas (soit 4 patients).

Cependant, le diagnostic de myasthénie purement oculaire nécessite un recul de plusieurs années sur la maladie.

2. Atteinte oropharyngée:

La paralysie des muscles pharyngolaryngés peut se révéler par une dysphonie avec une voix faible et nasonnée, s'accroissant ou apparaissant parfois lors de la conversation. Des troubles de la déglutition avec dysphagie, fausses routes alimentaires, reflux de liquide par le nez ou sensation de stase salivaire peuvent également être des signes révélateurs de la myasthénie [41].

Nous avons comptabilisé dans cette étude 8 % de cas de myasthénie débutant par des signes oropharyngés seuls et en association avec les autres signes dans 71% des cas, alors

qu'ils étaient constatés chez 46,4 % des patients de Aurangzeb et al , 6 patients de l'étude de Serratrice et al , 18% des patients de Zhang et al .

On retrouve parfois des troubles de la mastication pouvant s'aggraver au cours du repas, allant jusqu'à l'aspect de mâchoire tombante plus ou moins permanente[41].

Nous avons identifié des troubles de mastication au cours de l'évolution de la myasthénie chez 31,60% des patients de cette série.

3. Atteinte de la musculature axiale et des membres :

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

66% des patients de cette étude ont présenté une fatigabilité musculaire soit des membres ou de la musculature axiale au cours de l'évolution, ces résultats sont concordants avec l'étude d'Aurangzeb qui ont rapportées une fatigabilité générale chez 57 % des patients. Dans la série de Durand et al et Zhang et al la fatigabilité musculaire axiale ou périphérique était le premier signe constaté chez 8 % et 26% des patients respectivement.

4. Atteinte respiratoire :

Le déficit musculaire peut également toucher les muscles respiratoires (diaphragme, muscles intercostaux, abdominaux, scalènes), elle constitue la gravité de la maladie justifiant parfois le recours à une ventilation mécanique lors des crises myasthéniques [41].

Cependant, l'atteinte respiratoire qui se manifeste essentiellement par une détresse respiratoire aiguë, est rarement inaugurale [42].

Dans notre étude Sept patients (soit 18,4%) ont présenté des signes respiratoires au cours de l'évolution allant du simple gêne respiratoire à la détresse respiratoire. ce résultat est inférieur à celui d'Aurangzeb et al où 46% des patients présentaient des signes respiratoires au

cours de l'évolution, mais uniquement 2,8% au premier plan. Par contre, il n'y avait pas de signes respiratoires chez les patients de Fall et al [43].

V. Formes clinique de la myasthénie :

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

1. Selon l'âge :

1.1. La myasthénie juvénile :

Elle débute dans l'enfance, avant l'âge de 15 ans, elle représente 10 à 15% des myasthénies auto immunes dans la population caucasienne contre 43% dans la population asiatique, dans la série de Zhang et al 50% des patients étaient des enfants de moins de 15 ans [2, 44]. Les signes cliniques sont identiques à ceux constatés chez l'adulte [45]. Par contre la forme oculaire prédomine et la majorité des patients ont des anticorps anti RACH positifs [13, 19].

Dans cette série nous avons peu de cas de myasthénie auto immune chez l'enfant.

1.2. -Myasthénie de l'adulte jeune :

Elle concerne les patients moins de 40-50 ans avec une nette prédominance féminine. Elle constitue dans le cadre de notre étude 71,43% des cas de myasthénie dont la majorité sont des femmes.

Selon la littérature, la majorité de ces patients présentent des anticorps antirécepteurs d'acétylcholine et des anomalies thymiques (hyperplasie thymique ou thymome) [25]. Chose que l'on retrouve dans notre étude avec 68% (17 patients) d'anticorps anti RACH positifs chez nos patients entre 20 et 50 ans. D'une autre part 48% (12 patients) de ces patients présentent une anomalie thymique (hyperplasie thymique, thymome).

1.3. -Myasthénie à début tardif :

Elle survient après l'âge de 50 ans, avec une nette prédominance masculine, elle correspond à un deuxième pic d'incidence de la maladie, avec une population distincte par un sexe ratio différent, l'absence d'association HLA-B8 et DRw3 retrouvées chez les sujets jeunes et la fréquence importante d'entrée dans la maladie par des signes bulbaires [46,16].

Le diagnostic de la myasthénie est plus difficile et souvent retardé chez le sujet âgé, du fait de la comorbidité, de la multiplicité des diagnostics différentiels à cet âge, et de la méconnaissance par les médecins non-spécialistes du second pic d'incidence de la maladie [16]. L'évolution se fait souvent vers une généralisation de la maladie [46].

Dans la présente étude nous avons répertoriés 22,86 % des cas de myasthénie à début tardif, avec une prédominance masculine, avec une forme généralisée dans 75 % des cas.

1.4. Myasthénie néonatale :

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 [47].

2. Selon la présence d'anomalies thymiques :

Environ 90% des patients myasthéniques présentent des anomalies thymiques [1].

2.1. Thymomes :

Dans la littérature un thymome est retrouvé dans 15 à 20 % des cas, survenant habituellement après 40 ans. Les anticorps anti RACH sont présents à des taux plus faibles que dans l'hyperplasie thymique, en revanche les anticorps anti muscles striés, anti titine et anti récepteurs à la ryanodine sont associées à la présence d'un thymome [18,1].

Dans cette série un thymome est retrouvé chez 12,5 % des patients. Ce résultat semble moins important que celui rapporté dans la série de Singhal et al et Rastenyte et al où le thymome a été objectivé chez 31,69 % et 27,8% respectivement avec une prédominance masculine dans les deux séries. En Algérie, dans la série de Kharchich et al le thymome est retrouvé dans 45,45% des cas [48]. Dans la série de Yu et al le thymome est retrouvé chez 38% des cas [16]. Alors que dans la série de Robertson et al et Lai et al le thymome est retrouvé chez 12% des patients [15 ,7] et 11% des patients de Saha et al [49].

2.2. Hyperplasie thymique :

Elle s'observe chez 70 % des patients myasthéniques, à un âge jeune avant 45 ans, en majorité chez la femme jeune, le taux des anticorps anti RACH est souvent élevé [18 ,50].

Dans notre série, 62,50 % des cas ont présenté une hyperplasie thymique avec une prédominance féminine. Ce qui concorde avec les résultats d'Aguiar et al et Saha et al où l'hyperplasie thymique est retrouvée chez 50% et 89% des patients respectivement.

Tableau X : Anomalies thymiques associées à la myasthénie auto immune dans la littérature

	Aguiar [19]	Singhal [17]	Kharchich [48]	Saha [49]	Notre série
Thymomes	31,2%	31,69%	45,5%	11%	12,5 %
-Hommes	50%	69%	-	-	50%
-Femmes	50%	31%	-	-	50%
Hyperplasie thymique	50%	28,41%	41%	89%	62,5 %
-Hommes	31,25%	40,4%	-	-	10%
-Femmes	68,75%	59 ,6%	-	-	90%

Nous constatons ainsi que l'hyperplasie thymique est fréquente chez les femmes, alors que les thymomes sont fréquents chez les hommes [17,48].

3. Selon les anticorps :

3.1. Myasthénie séropositive :

Elle constitue la forme la plus fréquente des myasthénies auto-immunes (75 à 80% des patients myasthéniques). Les anticorps anti-RACH sont habituellement retrouvés chez 80 à 90 % des myasthénies généralisées et chez 50 à 60 % des myasthénies oculaires [46, 50].

Ce résultat est concordant avec celui de cette série où la myasthénie séropositive est la forme la plus fréquente, les anticorps anti RACH sont retrouvés chez 74% de patients ayant une myasthénie généralisée et 37,5% des patients ayant une myasthénie oculaire.

3.2. Myasthénie séronégative :

Dans la littérature, 6 à 20 % des myasthénies généralisées et 30 à 50 % des formes oculaires ne s'accompagnent pas des anticorps anti RACH, Le diagnostic de ces formes repose alors sur des critères cliniques, pharmacologiques et électrophysiologiques stricts [51].

Dans le cadre de cette étude, 34, 30 % des patients présentent une forme séronégative.

Les anticorps anti MuSK, dirigés contre le récepteur musculaire de la tyrosine kinase, ont récemment été mis en évidence chez 40 à 70 % des myasthénies séronégatives [18, 50, 52].

Sur une série de 24 myasthénies séronégatives, 70% des patients présentaient des anticorps anti Musk positif [52]. Dans une série plus récente de 32 cas de myasthénies séronégatives, les anticorps anti-MuSK ne sont retrouvés que dans 12 cas [53]. En revanche, dans une population chinoise seulement 10 % des myasthénies séronégatives ont des anticorps anti Musk [54].

Les caractéristiques des myasthénies avec anticorps anti Musk sont les suivantes : [18, 50]

- Forte prépondérance féminine
- Caractère généralisé de la myasthénie
- Sévérité marquée avec une participation bulbaire et respiratoire importante

- Réponse décevante aux anticholinestérasiques, avec recours souvent nécessaire aux immunosuppresseurs
- Présence d'une atrophie linguale et massétérine
- Absence de thymome

Dans la présente série, le dosage des anticorps anti Musk est faite chez 5 patients, il est positif chez une seule patiente séronégative pour l'anti RACH, et dont le contrôle de sa maladie a été fait sous anticholinesthérasique et Azathioprine.

Pour les myasthénies sans anticorps anti RACH ni anticorps anti Musk, des anticorps anti RACH à faible affinité peuvent être détectés par des nouvelles techniques d'immunomarquage, ce qui peut expliquer la séronégativité chez certains patients.

En France, dans la série de Devic et al, sur 37 patients avec une myasthénie séronégative Il a été identifié des anticorps de faible affinité dirigés contre les RACH chez 16% des patients, La présentation clinique était proche de celle avec anticorps anti RACH détectés par la technique standard de radio-immunoprécipitation, la sévérité semblait moindre avec une fréquence des formes à prédominance oculaire [55].

Cependant, la séronégativité présente chez certains patients myasthéniques ne résulte pas toujours de la sensibilité insuffisante de la méthode de détection et donc la faiblesse myasthénique peut être le résultat d'autres processus autoimmuns dirigés vers des cibles post-synaptiques distinctes du RACH.

Récemment, des anticorps dirigés contre une molécule LRP4, molécule activatrice de Musk, ont été décrite chez des patients séronégatifs atteints de myasthénie généralisée.

Connus bien avant les anticorps anti RACH , Les anticorps anti muscles striés, ont été d'abord mis en évidence en immunofluorescence puis par d'autres techniques immunologiques , leur taux est corrélé à la présence d'un thymome sauf chez les sujets âgés, mais non corrélé à la sévérité de la maladie. Ces anticorps, non spécifiques de la myasthénie ,sont présent chez 80%

des patients atteints de thymome sans myasthénie et une augmentation de leur taux plasmatique, chez un patient thymectomisé, doit faire rechercher une récurrence tumorale [56]. Sanders et al ont par ailleurs publié une étude montrant la présence d'un thymome chez 60% des patients atteints de myasthénie à début précoce avec anticorps anti muscles striés, alors qu'un thymome n'était présent que dans 2% des myasthénies sans anticorps anti muscles striés [57].

Les anticorps anti titine sont également étroitement associés à la présence d'un thymome chez le patient myasthénique de moins de 60 ans [18,50].

4. Selon la présentation clinique

4.1. Myasthénie oculaire :

Certaines formes de myasthénie peuvent rester localisées aux muscles péri-oculaires (muscles oculo moteurs, muscle releveur de la paupière supérieure et muscle orbiculaire), réalisant ainsi une myasthénie oculaire pure. Elle se voit plus volontiers chez l'homme après 40 ans, et plus fréquemment chez les asiatiques (plus de 56% des cas de myasthénie), avec une nette prédilection pour les enfants. Plus de 60% des patients généralisent leur myasthénie à point de départ oculaire dans les deux à trois ans suivant le diagnostic [58].

Dans notre série, 34,30 % des patients ont présenté initialement une myasthénie oculaire pure et 65,70 % une myasthénie généralisée. Ce résultat est concordant avec celui de la littérature. Aguiar et al avaient constaté une myasthénie généralisée chez 94,9 % des patients et seulement 5,1 % des patients avaient une myasthénie oculaire. Singhal et al avaient rapporté 26,31% de forme oculaire et 73,69% de forme généralisée.

Dans la série de Robertson et al 75% avaient une myasthénie généralisée et 52% des patients avec myasthénie oculaire avaient progressé vers une forme généralisée.

Dans la présente étude 33,33% des patients avec myasthénie oculaire ont généralisé leur myasthénie au cours de suivie, ce résultat est inférieure à celui de Boumendil et al où 13,33%

avaient généralisés leur atteinte, ceci peut être expliqué par la prise en charge précoce de ces patients, et la mise en place fréquente d'un traitement immunomodulateur diminuant le risque de généralisation selon certaines études [59].

Tableau XI : Formes de myasthénie auto immune dans la littérature

	Aguiar et al [19]	Singhal et al [17]	Zhang et al [13]	Rastenyté et al [20]	Durand et al [27]	Notre série
Oculaire	5,1%	26,3%	58,5%	34,1%	35%	23%
Généralisé	94,9%	73,69%	41,5%	65,9%	65%	77%

VI. Classification MGFA :

La sévérité de la myasthénie est très variable, d'un patient à l'autre, et chez un même patient, d'un moment à l'autre. L'atteinte des muscles thoraciques et diaphragmatiques et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients) qui peuvent entraîner une détresse respiratoire mettant en jeu le pronostic vital.

La sévérité de la myasthénie chez les patients de cette série est évaluée par la classification de MGFA, ainsi la majorité des patients présentant une myasthénie généralisée étaient aux stades III. Un stade IV est retrouvé chez 5,7% des cas.

Dans la série de Singhal et al et Zhang et al le stade le plus fréquent était le stade II. Dans la série d'Aurangzeb la majorité des patients étaient au stade III d'Osserman.

La fréquence de stade III dans cette série peut être expliquée par le retard de la prise en charge vu le délai de consultation long des patients.

Tableau XII : Classification MGFA de la myasthénie dans la littérature

	Singhal et al[17]	Zhang et al[13]	Notre série
Stade I	26,31%	58,5%	22 ,85%
Stade II	50,36%	26,65%	25,71%
IIA		13%	8,57%
IIB		13,65%	17,14%
Stade III	17,34%	10,04 %	37,13 %
IIIA		1,28%	14,28%
IIIB		8,76%	22,85%
Stade IV	4 ,67%	2,57%	8,57 %
IVA		1,03%	0%
IVB		1,54%	8,57%
Stade V	1,32%	2, 3%	5 ,7 %

VII. Examens paracliniques:

1. Tests pharmacologiques :

Les tests pharmacologiques consistent à comparer l'examen clinique avant et après injection d'une substance anticholinestérasique. Cet inhibiteur de la choline-estérase a pour but d'empêcher la destruction de l'acétylcholine au sein de la jonction neuromusculaire. En conséquence, cela permet une augmentation des liaisons avec les récepteurs de l'acétylcholine ainsi qu'une hausse de l'amplitude et de la durée des potentiels de plaque motrice. Ceci conduit à diminuer temporairement le déficit moteur.

Pour cela deux anticholinestérasiques peuvent être utilisés : le chlorure d'édrophonium sous le nom de Reversol®, Tensilon® dont la sensibilité est de 86% pour la myasthénie oculaire et 95% pour la myasthénie généralisée, ou le bromure de néostigmine sous le nom de Mestinon®, Prostigmine® [60].

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

Dans cette série le test pharmacologique a été fait chez 28 patients, il est positif chez 20 patients (71,4%). Ce résultat est proche de celui d'Aguiar et al et Robertson et al où le test était positif dans 85,7% et 93% des cas respectivement. En revanche il était positif chez tous les patients de la série d'Aurangzeb et al. Dans la série de Serratrice et al il a été fait chez 6 patients sur 23 et positif chez 4 patients, dans la série de Durand il a été fait chez 16 patients sur un total de 24 et positif chez tous ces patients.

2. Élèctroneuromyographie :

L'élèctroneuromyographie constitue l'examen de référence pour le diagnostic de la myasthénie, en permettant de mettre en évidence un bloc post synaptique.

Deux méthodes d'explorations peuvent être utilisées : l'examen destimulodétection et l'examen de fibres uniques.

2.1. Stimulodétection :

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

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

La réduction du nombre de fibres activées est responsable d'une chute de l'amplitude du potentiel d'action musculaire. Lorsque ce décrement est supérieur à 10% entre la 1ère et la 5ème stimulation, le test est considéré comme significatif d'une atteinte de la jonction

neuromusculaire. Il existe une corrélation certaine entre la valeur du décrétement et la gravité de l'altération [61].

La sensibilité du test reste très variable selon les manifestations cliniques de la myasthénie, selon les études elle oscille entre 29% pour les formes oculaires pures et 70% pour les formes généralisées. Sa spécificité en revanche très élevée, avoisine 94% en cas de myasthénie oculaire et 97% en cas de myasthénie généralisée [62].

Dans la présente étude ENMG a été pratiquée chez tous les patients, il a objectivé un décrétement supérieur à 10% chez 74 % des patients. Ce résultat est proche de celui de Singhal et al et d'Aguiar et al où la stimulation nerveuse répétitive a montré un décrétement chez 76,52% et 79% des patients respectivement. En revanche, Nouvel Et al et Durand et al n'avaient objectivé le décrétement que chez 43% et 52,5 % des patients respectivement [64,27].

2.2. Etude de fibres uniques :

L'étude en fibre unique est la technique la plus sensible pour détecter une anomalie de la jonction neuromusculaire, mais sa réalisation est délicate et demande l'expérience et de ce fait elle n'est pas pratiquée dans tous les centres.

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

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

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

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

Dans les anomalies de la transmission neuromusculaire, le jitter est augmenté.

Cette technique doit être réalisée au mieux sur un muscle cliniquement atteint et présente une sensibilité supérieure à 97% lorsque l'étude porte sur deux sites distincts (face et membre) [63].

Michael Benatar, dans sa revue de la littérature publiée en 2006, trouve en moyenne selon les études une sensibilité et une spécificité respectivement de 97% et 92% dans les cas de myasthénie oculaire, et de 98% et 98% dans les cas de myasthénie généralisée [62].

3. Auto-anticorps :

3.1. Anticorps anti – RACh :

La recherche d'auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine dans le sang est un examen biologique spécifique de la myasthénie. Ils sont détectables dans le sérum de 85% à 90% des myasthénies généralisées mais seulement 40% à 60% des patients atteints de myasthénie oculaire pure [65].

Si les résultats concernant la sensibilité des Ac anti-RACh sont très variables selon les études et leur pertinence statique, la spécificité en revanche est très élevée permettant ainsi le diagnostic de myasthénie lorsqu'ils sont présents [62].

Par ailleurs, le taux plasmatique d'auto-anticorps n'est pas bien corrélé à la sévérité clinique de la maladie : certains patients très faibles peuvent n'avoir aucun taux détectable

d'anticorps alors que d'autres en rémission peuvent présenter un fort taux d'auto-anticorps plasmatiques [66]. La sévérité clinique dépend en fait plus des propriétés fonctionnelles des auto-anticorps que de leur taux plasmatique. Cependant, chez un même patient, une diminution significative de leur taux, d'au moins 50%, s'associe souvent à une amélioration notable de la symptomatologie clinique [67].

Ceci a été démontré dans l'étude d'Aranguez et al qui a comparé un groupe avec un faible taux des anticorps anti RACH contre un groupe avec des taux élevés, il n'y avait pas de relation entre le taux des anticorps et la sévérité du tableau clinique, par contre le taux a été élevé chez les jeunes, et plus chez les femmes que les hommes.

Les anticorps anti RACH peuvent se positiver secondairement, Ainsi, si le patient est vu au début de la maladie, les anticorps anti- RACH doivent être recherchés une nouvelle fois 6 à 12 mois plus tard [68].

Un résultat négatif d'anticorps anti-RACH amène à chercher la présence d'autres autoanticorps dans le sérum ou encore comme signalé précédemment, des anticorps anti-RACH de faible affinité qui sont retrouvés dans 66% des sérums de patients atteints de myasthénie généralisée séro-négatives, mais ce test est actuellement toujours indisponible dans le commerce [69].

La recherche des anticorps anti récepteurs d'acétylcholine est faite systématiquement chez tous les patients de cette série, il s'est révélé positif chez 23 patients (65,71%).

Dans la série d'Aguiar et al la recherche des anticorps anti RACH a été faite chez 25 parmi 122 patients, il s'est révélé positif chez 80% des patients, alors qu'elle était positive chez 50% des patients de Serratrice et al.

Dans la série de Singhal et al 238 sur 281 des patients soit 84,70% avaient des anticorps anti RACH positif. Alors que dans la série du Zhang et al 65% des patients ont des anticorps anti RACH positif.

Tableau XIII : Résultat de dosage des anticorps anti RAch dans la littérature

	Singhal N : 281	Zhang N : 391	Aguiar N : 25	Serratrice N : 24	Nouvel N : 12	Durand N : 23	Fall N : 5	Notre série N : 35
Ac anti RAch +	84,7%	65%	80%	50%	70%	82,5%	80%	65,71%
Ac anti RAch -	15,3%	35 %	20%	50%	30%	17,5%	20%	34 ,3%

Dans notre série, 74% des patients ayant une myasthénie généralisée présentent des anticorps anti RAch positif, alors que seulement 37,5% des patients présentant une forme oculaire ont des Ac anti RAch positif. Ce résultats est proche de celui de Zhang et al qui ont constaté des Ac anti Rach positif chez 85% des patients ayant une myasthénie généralisé et 59% des patients avec myasthénie oculaire .

3.2. Dosage des anticorps anti-Musk

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

Ainsi chez les patients atteints de myasthénie généralisée avec des anticorps anti-RAch négatifs on retrouve des anticorps anti-Musk positifs dans environ 40% des patients dans ce groupe. Cet anticorps n'étant pas retrouvé dans les myasthénies séropositives [52].

Cependant, la présence d'anticorps anti-Musk dans les formes oculaires est très rare [58].

Dans notre étude les anticorps anti Musk ont été recherchés chez 5 patients avec des anticorps anti RAch négatif, un seul était positif, alors que dans la série du Durand et al les anticorps anti Musk n'ont jamais été recherchés, par contre les anticorps anti muscles striés étaient recherchés chez 13 patients et positif chez 8.

Dans la série de Zhang et al la recherche des anticorps anti Musk a été faite chez 43 des patients ayant des anticorps anti RAch négatif et une forme généralisée, un seul était positif ,et

aucun chez ceux présentant une forme oculaire. Chez les 65 patients avec anticorps anti RACH positif, les anticorps anti Musk étaient négatifs.

3.3. Dosage des anticorps anti LRP4 :

Environ 20 % des patients "doublement séronégatifs", chez qui on ne retrouvait anticorps anti-RACH, ni anticorps anti-Musk, présentent des anticorps contre la protéine LRP4 (low-density lipoprotein (LDL) receptor related protein 4), un récepteur de l'acétylcholine au niveau des jonctions neuromusculaires. En se fixant sur son récepteur LRP4, l'acétylcholine contribue au maintien du regroupement des RACH sous la terminaison nerveuse [70]. En 2013, une étude réalisée sur 800 sérums provenant de personnes atteintes de myasthénie dans 10 pays a mis en évidence une fréquence de 18,7% de cas de myasthénie liée à LRP4 chez les personnes doublement séronégatives (sans anticorps anti-RACH, ni anti-Musk). Sur le plan clinique, cette forme de myasthénie ressemble plus à la myasthénie à anticorps anti RACH qu'à celle liée aux anticorps anti-Musk : en effet, contrairement à la myasthénie anti-Musk où il n'y a pas d'atteinte oculaire, 27% des cas de myasthénie anti-LRP4 présentaient une atteinte oculaire.

Cette forme touche plus les femmes que les hommes et la réponse aux traitements était similaire à celle observée dans la myasthénie anti-RACH [71].

3.4. Dosage des anticorps anti-titine

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

La présence d'anticorps anti-titine est corrélée au développement d'une myosite associée. Ils sont surtout observés chez les sujets avec myasthénie tardive (supérieur à 50 ans), et indiquent chez les patients plus jeunes la présence d'un thymome [72].

Ainsi une équipe norvégio-polonoise a identifié dans une cohorte de 295 patients atteints de myasthénie, 81 personnes (soit 27%) présentant des anticorps anti-titine. Parmi ces patients, 54% avaient un thymome, 0,6% une myasthénie à début précoce avec thymome et 55% une

myasthénie à début tardif sans thymome. Ces résultats publiés en juin 2014 montrent que les anticorps anti-titine ont une forte valeur prédictive pour un diagnostic de thymome dans la myasthénie à début précoce [73].

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

4. Bilan radiologique :

La radiographie thoracique et le scanner thoracique doivent être systématiques après avoir confirmé le diagnostic de la myasthénie, à la recherche d'une pathologie thymique associée.

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

La radiographie thoracique a été réalisée systématiquement dans cette série, et complétée par une TDM thoracique chez 31 patients, qui a montré des anomalies thymiques compatibles avec un thymome dans 5 cas et une hyperplasie thymique dans 2 cas. Tandis que dans la série du Durand et al un seul patient avait une image de thymome et 2 patients dans la série du Nouvel et al.

Dans la série du Zhang et al l'IRM a été utilisé pour explorer le thymus, ainsi l'IRM était normal chez 67,26% des patients, elle a montré un thymome chez 10,8% des patients.

Le scanner cervico-thoracique permettra aussi de mettre en évidence un éventuel goitre thyroïdien orientant vers une possible dysthyroïdie auto-immune associée.

VIII. Diagnostic étiologique :

1. Syndrome de Lambert Eaton :

C'est une atteinte auto immune présynaptique, due à des anticorps anti canaux calciques. Elle se manifeste par un déficit proximal des membres inférieurs au premier plan avec des signes oculobulbaires discrets se limitant souvent à un léger ptosis.

Les arguments en faveur du diagnostic sont la présence d'une dysautonomie, l'abolition des réflexes rotuliens peuvent réapparaître à l'effort, les données électromyographiques très évocatrices qui associent décrement myasthénique, réduction d'amplitudes des potentiels moteurs et incrément à l'effort. La recherche d'anticorps anti canaux calciques complétera le bilan mais peut être négative. Dans plus de 50% des cas, le syndrome de Lambert Eaton est paranéoplasique associé à un cancer bronchique à petites cellules. Dans une série avec 50 cas de syndromes de Lambert Eaton, 25 patients avaient un carcinome dont 21 étaient un carcinome à petite cellules [73]. Le plus souvent, le syndrome de Lambert-Eaton précède la découverte du cancer [74]. Le scanner thoracique doit être répété tous les six mois, les trois ou quatre premières années s'il est initialement négatif, d'autant que le terrain est suspect. Le TEP scanner est également utile dans ces cas [75]. Dans cette série, aucun cas de syndrome de Lambert Eaton n'a été diagnostiqué.

2. Syndromes myasthéniques congénitaux :

Si le syndrome myasthénique survient chez l'enfant, il faut rechercher un syndrome myasthénique congénital.

Les arguments en faveur du diagnostic sont : l'absence d'anticorps spécifiques, le début précoce, (naissance, premières années), une histoire familiale mais souvent elle fait défaut car le mode de transmission est plus souvent récessif, la note myopathique souvent au premier plan, la mise en évidence lors de l'exploitation électromyographique d'un dédoublement du potentiel moteur après stimulation unique trouvé dans deux catégories de syndrome myasthénique congénital : le déficit en acétyl-cholinesthérase et le syndrome du canal lent [76]. Le diagnostic

est difficile entre myasthénie séronégative et un syndrome myasthénique congénital débutant après la petite enfance parfois même à l'âge adulte[77] .

3. Botulisme :

C'est une cause rare mais grave de syndrome myasthénique présynaptique du au *Clostridium botulinum*.

Le diagnostic sera évoqué sur les éléments suivants : survenue des symptômes 12 à 24 heures après ingestion de conserve avariée, mais également après injection d'héroïne, présence dans un contexte de troubles digestifs, d'une mydriase, aréactive associée à une sécheresse de la bouche, le diagnostic sera confirmé par la détection de toxine dans le sang [18].

Au Maroc, cette affection est restée méconnue, ou exceptionnellement rencontrée, jusqu'à l'apparition d'une petite épidémie qui a touché le centre et l'ouest du pays en août 1999 [78].

Une série marocaine de 15 cas de botulisme alimentaire publiée en 2009 prouve que le botulisme en général et le botulisme alimentaire n'est pas exceptionnel en Afrique. Avant cette série marocaine, une série tunisienne fut rapportée en 1997 [79], démentant l'inexistence des botulismes alimentaires en Afrique, comme rapportée par certains auteurs [80].

Comme autres étiologies toxiques on citera les organophosphorés, les venins de serpents qui comportent des neurotoxines responsables de syndromes myasthéniques aigus et graves [18].

4. Syndromes myasthéniques iatrogènes :

Plusieurs médicaments peuvent induire un syndrome myasthénique : la D-penicillamine, la chloroquine et l'hydrochloroquine, les interférons alpha et beta, les anti TNF alpha.

Une myasthénie induite par la D pénicillamine peut survenir de six à plusieurs années après le début du traitement, exceptionnellement quelques jours après [81,82]. Le tableau

clinique est comparable à celui de la myasthénie auto immune, sauf l'âge de survenue plus tardif, habituellement après la cinquantaine.

Dans cette étude, l'étiologie la plus fréquente du syndrome myasthénique est la myasthénie auto immune (92% des cas). Ce qui concorde avec les données de la littérature.

Dans la série du Singhal et al 0,6 % (5 /841) des patients avaient une myasthénie congénitale, confirmé par une étude génétique chez 2 patients.

Dans la série du VanderPluym et al incluant des patients âgés moins de 18 ans, 5 patients sur 57 avaient une myasthénie congénitale.

IX. Traitement :

Les principes de traitement de la myasthénie auto immune sont d'une part d'améliorer directement la transmission neuromusculaire, d'autres part de diminuer la production ou la présence des anticorps anti récepteurs d'acétylcholine .Les traitements modernes ont amélioré de façon considérable le pronostic vital de la myasthénie auto immune [83].

1. Anticholinéstatiques :

Ils constituent le traitement de première intention de la myasthénie, les anticholinéstatiques diminuent l'activité de l'acétylcholinestérase, laquelle clive l'acétylcholine, ce qui permettra l'accumulation de ce dernier dans les synapses. Elles sont efficaces dans toutes les formes de la maladie (séropositives, séronégatives, oculaire, généralisée) [1,83].

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

Le Mestinon a une durée d'action de 4h, la Mytélase de 4 à 6h et la Prostigmine de 1h à 1h20. Les prises doivent toujours être espacées d'au moins 4h pour éviter les effets cumulatifs et les surdosages. La posologie journalière est difficile à estimer et peut être insuffisante lorsque le sujet accentue son activité physique. Elle est donc recherchée progressivement en débutant par de petites doses, car il est important d'administrer la dose minimale efficace pour minimiser le risque d'effets indésirables. Ces derniers sont de type muscarinique (crampes, nausées, diarrhées, hypersalivation...), nicotinique (crampes musculaires et fasciculations) ou crise cholinergique en cas de surdosage qui se traduit par une majoration de la faiblesse musculaire et une accentuation des effets muscariniques, dans ce cas de faible dose de produit atropiniques peuvent être prescrites [83].

Dans cette série, les anticholinestérasiques ont été introduits en première intention chez tous les patients, et seuls chez 22 patients. Ils étaient suffisants dans 16 cas.

Dans la littérature, les anticholinestérasiques sont prescrits en première intention dans l'immense majorité des cas, mais ils sont souvent insuffisants et le recours à un traitement de fond sera nécessaire [13, 17, 19, 40].

Dans la série de Billé-turc et al [84] les anticholinestérasiques seuls, ont permis de contrôler la maladie dans 41% des cas, et 15,85% des cas dans la série de Rastenyte et al.

Les effets secondaires des anticholinestérasiques avaient été observés chez 12% des patients de la série de Robertson et al et 34% des patients de Beekman et al, dans cette série aucun effet secondaire n'a été observé.

2. Traitement de fond :

2.1. Corticothérapie :

Elle est généralement utilisée en cas d'inefficacité ou d'efficacité partielle des anticholinestérasiques. Leur prescription doit tenir compte des nombreux effets indésirables dose dépendantes et du risque d'aggravation clinique dans les deux premières semaines de traitement. Dans la série de Pascuzzi et al portant sur 116 patients, 48% des patients ont eu une aggravation initiale des symptômes nécessitant une intubation ventilation chez 10 patients. Par sécurité, cette thérapeutique est donc instaurée en milieu hospitalier. Il a été proposé, afin d'éviter ce risque, de débiter à des doses plus faibles et d'augmenter progressivement la posologie, l'association avec les anti-cholinestératiques permettant de gérer cette aggravation [83,85].

Dans des grandes séries rétrospectives de traitement de myasthénie par la prédnisone (administré à différentes doses) plus de 73% des patients traités ont bénéficié soit d'une nette amélioration ou carrément d'une rémission [86].

Ils entraînent une amélioration dans un délai de 3 semaines [3], contrairement à certaines idées reçues, il n'existe aucune étude démontrant qu'une corticothérapie précoce retarde l'évolution des formes oculaires vers la généralisation [87,88], par contre, Il est à noter que l'utilisation de prédnisone par voie orale à des doses relativement faibles pourrait être plus efficace que les médicaments anticholinestérasiques dans la myasthénie oculaire pure [89]. La prédnisone devrait donc être considéré chez tous les patients atteints de myasthénie oculaire et qui ne répondent pas aux médicaments anticholinestérasiques.

Dans cette série 9 patients (soit 26 %) étaient sous corticothérapie. Alors que dans la série d'Aurangzeb et al 71,7% des patients recevaient une corticothérapie concomitante.

Dans la série de Rastenyte, 4,9 % des patients étaient sous corticothérapie seul et 75,6% sous association corticothérapie et anticholinestérasiq[ue] [20].

Dans la série de Mantegazza et al et Robertson et al, les corticoides étaient données à 54% et 40 % des patients respectivement [15,24].

2.2. Immunosuppresseurs

Les traitements immunosuppresseurs limitent la prolifération des lymphocytes T et B d'où la réduction efficace du nombre des anticorps anti-récepteurs. Ils entraînent des rémissions ou des améliorations dans 70 à 90% des cas. L'Azathioprine est le médicament le plus utilisé à une dose de 2 à 3 mg/Kg/jr et dont l'efficacité a été mise en évidence dans plusieurs études rétrospectives[83, 90].

Par contre, deux études randomisées n'ont montré aucune différence significative entre l'association « azathioprine et corticoides » et corticoides seuls, mais le rôle d'épargne de l'azathioprine cortisonique est confirmé[1,91]. L'association de la corticothérapie à un immunosuppresseur, notamment l'azathioprine, se justifie d'emblée dans les formes les plus sévères ou pour les formes résistantes à des doses modérées de corticoïdes.

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

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

Les traitements immunosuppresseurs peuvent être responsables d'effets secondaires parfois sévères et nécessitent souvent une surveillance biologique étroite.

Ils sont habituellement utilisés lorsqu'un déficit musculaire invalidant persiste malgré un traitement anticholinestérasique bien conduit ou lorsqu'il existe des troubles de la déglutition ou un déficit respiratoire mettant en jeu le pronostic vital. L'association avec une corticothérapie est pratiquement systématique, en dehors des contre-indications.

Dans cette série 17,14 % des patients ont nécessité la mise en place d'un traitement immunosuppresseur fait d'azathioprine et cela en addition à la corticothérapie initiale, ce qui a

conduit à une stabilisation de leur symptomatologie et une régression de la dose initiale de corticothérapie.

Dans la série de Robertson et al 13% des patients étaient sous azathioprine, et 18% dans la série de Mantegazza et al [15,24].

3. Traitement des crises myasthéniques :

3.1. Echanges plasmatiques et immunoglobulines intraveineuse :

Les échanges plasmatiques et l'administration intraveineuse d'immunoglobulines, sont les traitements les plus utilisés lors des crises myasthéniques, qu'il s'agisse de forme bulbaire ou respiratoire, mais également dans toutes les aggravations motrices datant classiquement de moins de 4 semaines et résistant à l'augmentation des anticholinesthésiques ou également en pré opératoire [83,92]. Leur principal atout est la rapidité d'action et leur objectif la diminution ou la séquestration des anticorps anti RACH.

Dans cette étude cinq patients (14,30 %) ont bénéficié des échanges plasmatiques suite à des crises myasthéniques. Ce résultat est inférieur à celui constaté dans la série d'Aurangzebou 37% des patients avaient bénéficié des échanges plasmatiques, dans la série d'Aguiar et al les échanges plasmatiques ont été effectués chez 32,7 % des patients, et l'introduction des immunoglobulines chez 7,4 % des patients [19,40].

Dans la série de KHarchi et al un seul patient avait reçu des échanges plasmatiques [27].

La comparaison de l'efficacité de la plasmaphérèse versus Immunoglobulines intraveineuse a fait l'objet de plusieurs études, qui ont montré une efficacité comparable tant concernant le délai d'action que le pourcentage des patients répondeurs mais la tolérance est meilleure chez le groupe traité avec les immunoglobulines intraveineuse [83,94 ,95].

Dans une étude menée par Ronager et al portant sur 12 patients myasthéniques traités par azathioprine et ou corticoïdes l'amélioration clinique était identique entre le groupe traités

par les immunoglobulines intraveineuse et le groupe traités par les échanges plasmatiques mais avec un délai d'action plus rapide des échanges plasmatiques [96].

Les effets secondaire plus importants dans les échanges plasmatiques et la grande disponibilité des immunoglobulines intraveineuse dans les centres hospitaliers incite le plus souvent à privilégier d'abord les immunoglobulines intraveineuse, mais leur cout onéreux limite leur utilisation vu l'absence d'une couverture sociale chez la plupart des patients.

3.2. Mesures de réanimation :

Elles restent à ce jour le secteur où les progrès ont le plus fortement amélioré le pronostic de la myasthénie, en particulier grâce à la ventilation assistée qui assure l'hématose et le repos musculaire, elles comprennent :

- La mise en place d'une sonde gastrique en cas de fausses routes, ainsi que l'arrêt de toute alimentation orale.
- La suppression ou le traitement des facteurs déclenchant de la poussée.
- L'intubation et la ventilation mécanique, nécessaires en cas d'encombrement pharyngo-trachéal, surtout il faut savoir poser suffisamment tôt l'indication de la ventilation artificielle, qui fonde sur une toux inefficace avec encombrement, des troubles de la ventilation systématisés et surtout une diminution de la capacité vitale de moins de 50% de la valeur théorique. L'indication de la trachéotomie doit être discutée cas par cas[3].

4. Thymectomie :

Parmi les aspects thérapeutiques de la myasthénie figure la thymectomie enraison du rôle joué par le thymus dans la genèse de la maladie et la fréquence élevée de l'association myasthénie-anomalies thymiques. Mais son efficacité et son intérêt reste toujours controversé vu l'absence d'études prospective randomisée qui la compare aux traitements médicale ou à l'évolution naturelle de la maladie pour des raisons éthiques.

La plupart des études comparatives rétrospectives entre thymectomie et traitement médical montrent un bénéfice de la thymectomie :[97,98]

- Bénéfice clinique dans 70 à 80 % de cas.
- Remissions prolongées.
- Remissions complètes dans 33 %.
- Réduction des doses nécessaires d'anticholinesthérasiques et de corticoides.
- Prolongation de survie.

Une méta analyse basée sur 28 articles a conclu à un bénéfice de la thymectomie sur l'amélioration clinique du patient associée à une diminution du taux de poussées myasthénique [99].

Dans la série de Bachman et al portant sur 172 patients présentant une myasthénie généralisée, le taux de rémission clinique est plus élevé dans le groupe thymectomie. En revanche Werneck et al avaient conclu qu'il n'a pas de différence entre le groupe qui avait subi une thymectomie et celui qui avait un traitement conservateur[100].

Dans une étude rétrospective menée par Masaoka et al à propos de 375 cas de myasthénie (dont 89 cas associés à un thymome), le bénéfice de la thymectomie dépendait des facteurs suivants [101]:

- Absence de thymome
- Jeune âge (inférieur à 23 ans)
- Durée de la myasthénie, avant thymectomie, inférieure à 23 mois

Dans l'étude de First et al la thymectomie serait bénéfique chez les myasthéniques de sexe féminin, âgées de moins de 45 ans. Par ailleurs, il est à noter que l'effet bénéfique de la thymectomie peut n'être évident que plusieurs mois après l'intervention et que ce bénéfice dépend en grande partie du caractère complet de la résection, en effet, l'ablation du thymus doit être la plus complète possible en vue de l'obtention de meilleurs résultats [102 ,103].

La thymectomie est habituellement recommandée chez les patients entre 10–50 ans. Elle est déconseillée chez le sujet de plus de 65 ans, dans la myasthénie oculaire pure, dans les formes séronégatives ou les formes MuSK-positives [104].

L'intérêt de la thymectomie dans les formes oculaires pures et les formes séronégatives est encore plus discuté[88].

Dans cette série 45,7% des patients ont été thyméctomisés avec une rémission chez 69% des cas.

Dans la série de Mantegazza et al la thymectomie a été faite chez 72% des patients, la rémission a été observée chez les patients dont la thymectomie a été faite précocement après le diagnostic, dans les formes légères à modéré et chez ceux avec un thymus normal.

Dans la série de Donaldson et al la thymectomie est faite chez 65% des patients et la majorité d'eux avaient une rémission par rapport à ceux non thyméctomisé [105].

Tableau 13 : Pourcentage de la thymectomie dans la littérature

	Donaldson [105]	Mantegazza [24]	Beekman [38]	Saha [49]	Rastenety [20]	Cette série
Thymectomie	65%	72%	56%	36,9 %	65,9%	45,7%

5. Thérapeutiques associées :

Comme toute pathologie chronique, la myasthénie nécessite une éducation du patient à sa maladie et particulièrement aux facteurs favorisant des crises myasthéniques. Dans les formes sévères ou réfractaires aux traitements de fond, une prise en charge sociale et par des spécialistes en kinésithérapie, en orthophonie, en ergothérapie, ou en psychologie peut s'avérer nécessaire tout comme l'orientation du patient vers une association de malades.

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

X. Evolution :

L'évolution de la myasthénie est tout à fait imprévisible, on peut noter une rémission complète de la symptomatologie d'autant plus avec l'instauration d'un traitement précoce, des poussées peuvent survenir suite à un changement thérapeutique, une infection, un stress ou une intervention chirurgicale mais elles sont parfois sans cause évidente retrouvée.

Le danger réside, bien entendu, dans l'évolution vers l'insuffisance respiratoire aiguë et les fausses routes alimentaires pouvant conduire au décès.

Dans cette série la rémission de la symptomatologie sous traitement est observée chez 57,14% des patients, ce résultat est comparable avec les données de la littérature [20, 24,38] où la rémission est observée dans plus de 45 % des cas au cours du suivi [106].

Un diagnostic précoce avec un délai court entre la symptomatologie et le diagnostic sont considérés comme des facteurs de bon pronostic [107].

Le pronostic vital est bon chez les patients myasthéniques, même si la mortalité apparaît supérieure par rapport au reste de la population [108], En revanche, cette mortalité augmente significativement pour les patients de plus de 60 ans, ce d'autant qu'ils ont une atteinte squelettique et ou bulbaire ou un thymome, Le décès peut alors survenir du fait de la myasthénie ou de la comorbidité.

Dans cette série, trois décès ont été considérés comme liés directement à la myasthénie.

Dans une étude menée par Grob et al étudiant la mortalité dans un groupe de myasthénie généralisée entre 1940 et 1985. Dans la période entre 1940 et 1957, le taux de mortalité était 31%, dans la période entre 1957–1985 la mortalité a été réduite à 7% ceci a été expliqué par l'apparition de nouvelle thérapeutique à savoir la ventilation assistée, les échanges plasmatiques, les immunoglobulines intraveineuse et l'immunosuppression [103].

La mortalité chez les patients myasthéniques est souvent due à une atteinte respiratoire. Dans la série de Owe et al une cause respiratoire a été identifiée dans 28,1% des patients avec

myasthénie auto immune contre 20,9% chez le groupe de contrôle, il s'agissait d'une pneumonie dans 21,7%, une grippe dans 1,2%, une BPCO 4,4 % et autres dans 3,6 % [109].

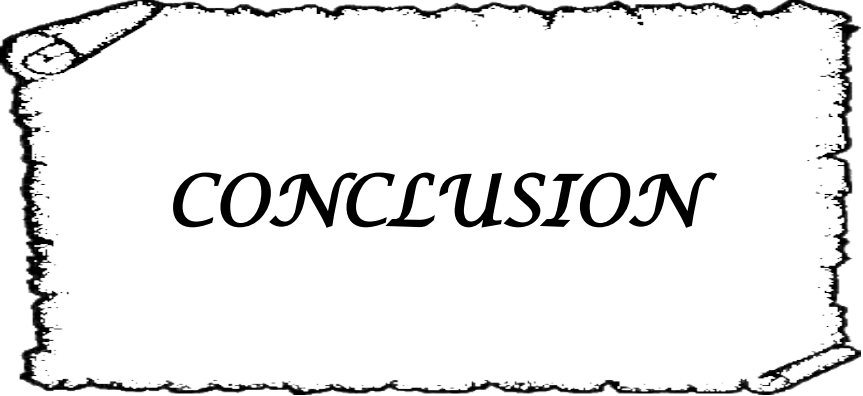
La mortalité augmente avec l'âge, il est plus importante chez les hommes que chez les femmes, la médiane d'âge de décès dans la série de Own et al était de 71 ans chez les hommes et 70 ans chez les femmes, par contre, dans le groupe de contrôle, il était de 75 ans chez les hommes et 76 ans chez les femmes.

L'évolution de la myasthénie après 65 ans peut être grave mais les traitements à visé immunologique souvent nécessaires peuvent permettre aux patients d'être asymptomatiques avec une qualité et une espérance de vie correctes.

Tableau XIV : Evolution de la myasthénie dans la littérature

	Mantegazza [24]	Donaldson [105]	Beekman [38]	Saha [49]	Restenety [20]	Cette série
Rémission	35 %	50 %	43 %		41.5 %	57%
Décès	4 %	0 %	0 %	9.6 %	7.3 %	8 ,6%

:



CONCLUSION

L'étude rétrospective des cas de syndromes myasthéniques hospitalisés au service de neurologie de CHU de Marrakech ainsi que l'analyse de la littérature nous permettent de rappeler les constatations fondamentales ci après :

- ✓ La myasthénie auto immune reste l'étiologie la plus fréquente des syndromes myasthéniques.
- ✓ La myasthénie auto immune se voit à tout âge, avec 2 pics de fréquence, entre 20–40 ans avec une prédominance féminine, et l'autre au delà de 50 ans avec une nette tendance masculine.
- ✓ C'est une pathologie avec un polymorphisme clinique ce qui rend parfois le diagnostic difficile surtout chez les sujets âgés et de ce fait, il faut rechercher de façon active un processus myasthénique devant des symptômes atypiques.
- ✓ L'existence de nombreuses formes sérologiques dont la conduite thérapeutique différent. Ainsi il est important d'en distinguer la forme immunologique pour permettre une meilleure prise en charge thérapeutique.
- ✓ Un traitement bien codifié :
 - Respect des contres indicationsmédicamenteuses.
 - Recours systématique aux anticholinésthérasiques.
 - Thymectomie si : thymome, compléter par radiothérapie si malignité,dans la forme généralisée du sujet jeune sans anticorps anti MuSK.
 - Corticothérapie ou immunosuppresseurs dans les formes sévères ou invalidantes.
 - Mesures de réanimation, échanges plasmatiques ou immunoglobulines intraveineuses en cas de crise myasthénique.

A l'issue de cette étude, les syndromes myasthéniques sont un motif d'hospitalisation qui n'est pas rare à Marrakech et qui concerne plusieurs disciplines (neurologie, réanimation, chirurgie thoracique, médecine interne). L'étiologie est dominée par la myasthénie auto immune.

Au CHU de Marrakech, les moyens mis en oeuvre ont permis un diagnostic et une prise en charge précoce, semblant avoir considérablement amélioré le pronostic à long terme.

Une étude prospective multicentrique s'avère nécessaire pour mieux étayer les aspects épidémiologiques, cliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutifs des cas de syndromes myasthéniques dans notre pays.

ANNEXES

Motif d'hospitalisation :

- Mode d'installation : aigu ☐ subaigüe ☐ Progressif ☐
- Date de premier symptôme :
- Date de première consultation :
- Signes cliniques révélateurs :
 - Troubles visuels : Diplopie ☐, Ptosis unilatéral ☐, Ptosis bilatéral ☐
 - Troubles de la déglutition : ☐
 - Troubles de la phonation : ☐
 - Troubles de la mastication : ☐
 - Dysphagie haute : ☐
 - Faiblesse musculaire des membres ☐
 - Faiblesse des muscles axiaux ☐
 - Atteinte des muscles respiratoires ☐

Examen clinique :

- Déficit moteur : ceinture scapulaire ☐ ceinture pelvienne ☐
- Voix nasonnée ☐
- Ampliation thoracique diminuée ☐
- Difficulté de décoller la tête du lit ☐
- Score musculaire moteur à l'admission ☐
- Classification MGFA :

Examen somatique :

Les examens complémentaires :

- Test à la prostigmine : positif ☐ négatif ☐ Non fait ☐
- ENMG :
- Recherche des anticorps :
 - Anti RACh : positive ☐ négative ☐ non fait ☐
 - Anti Musk : positive ☐ négative ☐ non fait ☐

Autres auto anticorps :

- bilan thyroïdien :
 - T 3 : T 4 : TSH :
- Radiographie thoracique : normal ☐ anormal ☐
- TDM thoracique : normale ☐ thymome ☐ hyperplasie thymique ☐
- Etude anatomie pathologique : thymome ☐ hyperplasie thymique ☐ autres :
- Autres examens complémentaires :

Traitement :

- Anticholinestérasiques ☐
- Corticothérapie ☐ dose :
- Immunosuppresseurs ☐ dose :
- Thymectomie : faite ☐ Non faite ☐
- Immunoglobulines ☐ Plasmaphérèses ☐
- Mesures de réanimations ☐ séjour en réanimation ☐

Evolution :

- Amélioration nette ☐ Partielle ☐ Aggravation ☐
- Evolution après thymectomie : bonne ☐ stationnaire ☐ aggravation ☐
- Crise myasthénique ☐ , facteurs déclenchant :
 - Infections : ☐ prise médicamenteuse ☐ stress ☐ fièvre ☐
 - autres ☐ non connue ☐
- Décès ☐

ANNEXE II :

Score de la force musculaire dans la myasthénie :

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

ANNEXE III :

Classification MGFA :

Classification clinique correspondant à la «Myasthenia Gravis Foundation of America»
Classe I : Faiblesse de tout muscle de l'oeil, faiblesse de la fermeture des paupières, la force musculaire est par ailleurs normale.
Classe II : les muscles extra-oculaires sont <i>légèrement</i> atteints, atteinte de tout degré de sévérité des muscles oculaires possible. Ila : Atteinte principalement des muscles axiaux ou des extrémités ou de ces deux groupes, atteinte moins importante de la musculature oro-pharyngée possible. Ilb : Atteinte principalement de la musculature oro-pharyngée ou de la musculature respiratoire ou des deux, atteinte moins importante ou égale des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux.
Classe III : Faiblesse <i>moyennement sévère</i> de muscles autres que les muscles oculaires, possible atteinte de tout degré de sévérité des muscles oculaires. IIla : Atteinte principalement des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux, avec atteinte moins grave possible de la musculature oro-pharyngée. IIlb : Atteinte prédominante de la musculature oro-pharyngée ou des muscles respiratoires ou des deux, avec atteinte moins sévère ou égale possible de la musculature des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux.
Classe IV : Faiblesse <i>importante</i> de muscles autres qu'oculaires, avec atteinte possible de tout degré de sévérité des muscles de l'œil. IVa : Atteinte prédominante des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux, avec atteinte moins sévère de la musculature oro-pharyngée possible. IVb : Atteinte prédominante de la musculature oro-pharyngée ou des muscles respiratoires ou des deux, avec atteinte possible moins sévère ou d'importance égale des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux.
Classe V : Définie par l'intubation avec ou sans ventilation mécanique, à l'exception d'une telle mesure dans le cadre d'une prise en charge post-opératoire de routine. Une sonde gastrique sans intubation rentre dans le cadre de la classe IVb.

ANNEXE IV : Médicaments contres indiqués :

Médicaments à éviter	Médicament autorisés
Bloquants neuromusculaires	
D-tubocurarine Succinylcholine	
Antibiotiques	
Aminoglycosides Néomycine Streptomycine Kanamycine Gentamycine Tobramycine Tétracyclines Polymyxine B Colistine Lincomycine Clindamycine Isoniazide	Pénicilline (à faible dose) Céphalosporines Erythromycine Acide nalidixique Chloramphénicol INH Rifampicine
Antimalariques	
Quinine Chloroquine	
Antirhumatismaux	
D-Pénicillamine Chloroquine	Aspirine Indométacine
Médicaments cardiovasculaires	
Quinidine Procainamide Lidocaïne Triméthapan Bétabloquants Propranolol Oxprénolol Practolol Timolol	Digitale Méthyl-dopa
Hormones	
ACTH Corticostéroïdes	Prédnisone à doses modérées

Contraceptifs oraux	
Antiépileptiques	
Phénytoïne	Carbamazépine
Barbituriques	Valproate
Psychotropes	
Lithium	Prométhazine
Phénothiazine	Chlorpromazine
Chlorpromazine	
Fluphénazine	
Tricycliques à haute dose	
Autres médicaments	
Benzodiazépines	Benzodiazépines à faibles doses
Morphine	
Pyritinol	
Magnésium	

(Gajdos, P., Myasthenia gravis. Rev Prat, 2002).



RÉSUMÉS

Résumé :

Introduction : Les syndromes myasthéniques constituent un groupe hétérogène d'affections de la jonction neuromusculaire pré ou post synaptique, le diagnostic est souvent difficile pour le clinicien. Peu d'études ont été réalisées au Maroc.

Objectif : Evaluer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des malades atteints de syndrome myasthénique diagnostiqués au service de neurologie de Marrakech.

Patients et méthodes : C'est une étude rétrospective des dossiers de 38 cas de syndromes myasthéniques colligés au service de neurologie de CHU Mohamed VI de Marrakech, durant une période de 15 ans.

Résultats : 38 patients ont été inclus dans cette étude dont 35 cas étaient des myasthénies auto immunes et 3 cas de syndrome myasthénique congénital. L'âge moyen des patients était de 38,37 ans avec une prédominance féminine (sexe ratio 2). La tranche d'âge entre 20 à 40 ans était majoritaire, et constituait un pic de fréquence avec une très nette prédominance féminine. Le délai de consultation variait de 1 mois à 7 ans. L'association à d'autres maladies auto immunes a été constatée chez 3 patients : un patient avec lupus, un autre associé à une anémie de Biermer et le dernier associé à une thyroidite. Le mode d'installation était progressif dans 60,5% des cas. La présentation clinique lors du premier examen clinique était multisymptomatique chez la majorité des patients et dominée par les signes oculaires. Les signes fonctionnels oculaires étaient retrouvés chez 92% des cas, les signes pharyngo laryngés chez 71% des cas, l'atteinte de la musculature axiale et périphérique chez 66 % des cas, les signes respiratoires ont été constatés chez 18,4 % au cours du suivi. Le score musculaire moteur variait entre 35 et 96 à l'admission. A la fin de cette étude se sont les stades I et III B qui prédominent. Le test à la prostigmine était positif chez 64, 3% des cas. L'ENMG a objectivé un

bloc post synaptique chez 74 % des patients de cette série. La forme de myasthénie généralisée et la forme séropositive prédominait dans cette série. Un seul cas de myasthénie avec anticorps anti MuSK a été répertorié. Le scanner thoracique a révélé dans 16 % des cas la présence d'un thymome, et dans 6,45 % des cas une hyperplasie thymique, il était normal dans 77,42 % des cas. 46 % des patients ont subi une thymectomie, l'examen anatomo-pathologique a révélé un thymome chez 12,5 % des patients et une hyperplasie thymique dans 62,5% des cas dont la majorité étaient des femmes, Un traitement médical initial constitué principalement d'un anticholinestératique a été donné chez tous les patients. 25,71 % étaient sous corticothérapie, 17 % sous immunosuppresseur, 14,30 % ont nécessité le recours aux échanges plasmatiques suite à une crise myasthénique sévère. Un patient a reçu une cure de tégeline de 0,4g/j pendant 5 jours. L'évolution des patients ayant une myasthénie auto immune dans cette série était bonne chez 20 patients avec régression de la symptomatologie initiale, alors que chez 10 patients l'évolution était fluctuante. Par ailleurs, on a noté le décès de 3 patients : 2 patients à la suite d'une crise myasthénique et une patiente avec thymome invasif.

Conclusion : A l'issue de cette étude, les résultats étaient globalement concordants avec les données de la littérature et avec les caractéristiques connues de la myasthénie (présence de pic de fréquence, la prédominance féminine, la prépondérance de la forme généralisée et séropositive à l'AC anti-RACH).

Abstract

Introduction: myasthenic syndromes are a heterogeneous group of disorders of the neuromuscular junction; diagnosis is often difficult for the clinician. Few studies have been conducted in Morocco.

Objective: Evaluating the epidemiological and clinical profiles of patients with myasthenic syndrome diagnosed in Marrakech's neurology department, as well as the paraclinical investigations, therapeutic modalities and their outcomes.

Patients and methods: It is a retrospective analysis of 38 cases of myasthenic syndromes collected at the neurology department of Mohammed VI university hospital in Marrakech, over a 15 years period. We compared these results with literature data.

Results: 38 patients were included in this study: 35 cases were autoimmune myasthenia and 3 were congenital myasthenic syndromes. The average age was 38.37 years, with a sex ratio of 2. The peak of frequency varied between 20 and 40 years old, with significant female predominance. The average time between the pathology's onset and the first consult varied between 1 month and 7 years. Associated autoimmune diseases were reported in 3 patients: one Systemic Lupus Erythematosus, one Biermer's disease and one thyroiditis. A gradual onset of the symptoms was noted in 60.5% of our cases. Most patients came with a multisymptomatic clinical picture, and the most frequent symptoms were unilateral or bilateral ptosis and diplopia. The ocular symptoms were noted in 92% of the cases. 71% of them had bulbar symptoms. And 66% suffered from weakness of the limbs and trunk. While only 18.4 % had respiratory symptoms. Motor function measurements varied between 35 and 96. At the end of the study, we noted a predominance of class I and IIIB. The Prostigmine test was positive for 64.3 % of the patients. While the ENMG revealed post synaptic blocks in 74 % of the cases. Generalized myasthenia and

seropositive myasthenia predominated in this study, and only one case of anti-Musk Myasthenia gravis was found. The thoracic CT revealed a thymoma in 16 % of the cases and a thymic hyperplasia in 6.45% of them. It did not show any anomaly in 77.42% of the cases. A thymectomy was performed in 46% of myasthenic patients and the anatomical pathology exam revealed a thymoma in 12.5% of the patients and a thymic hyperplasia in 62, 5% of them, most of them were women. Initial medical treatment mainly consisted of Cholinesterase inhibitors, and was given to all of our patients. 25.71% of them were treated with corticosteroids and 17% took immunosuppressants, while 14.3% needed a plasma exchange after a severe myasthenic crisis. Only one patient received 0.4g/day of Tegeline* for 5 days. Pharmacological remission was noted in 20 patients, while 10 patients had a fluctuating remission. Moreover, we noted the death of 3 patients: 2 caused by a myasthenic crisis and one because of an invasive thymoma.

Conclusion: Our results were globally consistent with the literature data and the well-established characteristics of Myasthenia gravis (peak of frequency, female predominance, prevalence of the generalized form and the anti-AChR antibodies).

ملخص

مقدمة : متلازمات الوهن العضلي تمثل مجموعة غير متجانسة من الاضطرابات في الوصل العصبي العضلي القبل والبعد مشبكي، التشخيص غالبا ما يكون صعبا، الدراسات المنجزة في المغرب لازلت قليلة العدد.

الهد ف.: تقييم وبائي وسري و تقييم الجوانب العلاجية و التطورية للمرضى الذين يعانون من متلازمة الوهن العضلي التي تم تشخيصها في قسم امراض الأعصاب بمرآكش. **الوسائل المنهجية:** قمنا بتحليل بأثر رجعي ل38 حالة تم تشخيصها في قسم امراض الأعصاب بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمرآكش لمدة 15 عاما.

النتائج: شملت هذه الدراسة 38 حالة من بينها 35 حالة وهن عضلي مناعية و3 حالات وهن عضلي وراثي معغلبة الإناث (نسبة الجنس 2) , كانت متوسط العمر 38.37 سنة وشكلت الفئة العمرية ما بين 20 إلى 40 سنة أغلبية و ذروا تتردد معغلبة الإناث.

كما كانت الفترة الفاصلة بين ظهور الاعراض و المشورة الطبية ما بين شهر واحد إلى 7 سنوات. و قد لوحظ ان 3 حالات يعانون من امراض مناعية اخرى و هي الذئبة، فقر الدم الخبيث و التهاب الغدة الدرقية . و بدأت الاعراض الافتتاحية بشكل تدريجي في 60.5% من الحالات اثرت بشكل رئيسي على العين في 92% من الحالات , الحنجرة و الفك في 71% من الحالات, و دور الاعضاء في 66% من الحالات و لاحتواء الجهاز التنفسي في 18% من الحالات. خلال التتبع شكل الوهن العضلي المعمم و الايجابي الاغلبية السائدة.

كشف الفحص الصدري عن وجود ورم التوتة في 16% من الحالات و تضخم الغدة الصعترية في 6.45% من الحالات و طبيعياً في 77.42% من الحالات.. 46% من المرضى خضعوا لعملية استئصال الغدة الصعترية و كشف التشريح المرضي

عن وجود ورم عند 12,5% من الحالات و تضخم الغدة عند 62.5% من الحالات الغالبية منها من النساء. العلاج الطبي الاولي تكون اساسا من مثبطات الكولين التي اعطيت لجميع المرضى. في وقت لاحق تطلب بعض المرضى علاجا تكميليا اخر و هو الكورتيزون في 25.71% من الحالات و مثبطات المناعة في 17% من

الحالات, تم استخدامتبادلالبلازما في 14.30% من الحالات نتيجة ازمة وهن عضلي شديد. تتبع الحالة التطورية كانت جيدة عند 20 مريضا , متقلبة عند 10 مرضى و توفي 3 مرضى: 2 بعد الوهنالعضليالشديد ومريض واحد نتيجة لورمالتوتةالخييئ..

الخاتمة: بعد هذا الدراسة، كانت نتائجنا تتفقعمومامعالبياناتالعالميةوالخصائصالمعروفةعناالوهنالعضليالوبيل (وجودترددالذروة،الاناث تمثل الاغلبية ،ورجان الشكلالعام و الايجابي) .

BIBLIOGRAPHIE

1. **Chenevier F, Gervais-Bernard H, Bouhour F, Vial C.**
Myasthénies et syndromes myasthéniques.
EMC (Elsevier Masson SAS) Paris Neurologie, pp.17-172-B-10, 2011.
2. **Phillips LH .**
The epidemiology of myasthenia gravis.
Ann N Y Acad Sci 2003 ; 998 : 407-12.
3. **Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J.**
A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis .BMC Neurol 2010 ; 10 : 46
4. **Jacob S, Viegas S, Jones DH.**
Myasthenia gravis
5. **Oosterhuis HJ.**
Clinical aspect and epidemiology . In Myasthenia Gravis , pp .17 48 .Groningen Neurological Press ,1997 .
6. **Phillips LH 2nd, Torner JC.**
Epidemiologic evidence for a changing natural history of Myasthenia gravis.
Neurology, n° 147, pp. 38-1233, 1996.
7. **Lai CH, Tseng HF.**
Nationwide Population-Based Epidemiological Study of Myasthenia Gravis in Taiwan.
Neuroepidemiology 2010;35:66-71
8. **McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS.**
The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review.
Neuroepidemiology 2010; 34: 171-183.
9. **Poulas K, Tsibri E , Kokla A, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M , et al.**
Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece .
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:352-356.
10. **Matsuda M, Dohi-Iijima N, Nakamura A, Sekijima Y, Morita H, Matsuzawa S, et al .**
Increase in incidence of elderly-onset patients with myasthenia gravis in Nagano Prefecture, Japan.
Intern Med 2005; 44: 572-577.

11. **Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley Evans J, Rothwell PM.**
Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1105– 1108.
12. **Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, Sorensen T, Kjaer M, Hojer-Pedersen E, et al.**
Incidence and prevalence of myasthenia gravis in western Denmark: 1975 to 1989.
Neurology 1993; 43: 1779–1783 .
13. **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.
14. **VanderPluym J , Vajsar J , Jacob FD, Mah JK, Grenier D, Kolski H .**
Clinical Characteristics of Pediatric Myasthenia: A Surveillance Study .
2013 Oct;132(4):e939–44
15. **Robertson NP, Deans J , Compston DAS.**
Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65:492–496.
16. **Yu YL, Hawkins BR, Ip MS, Wong V, Woo E.**
Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese, 1: Epidemiology and adult disease.
Acta Neurol Scand 1992;86:113–9.
17. **Singhal BS, Bhatia NS , Umesh T, Menon S.**
Myasthenia gravis: A study from India.
Neurol India. 2008 Jul–Sep;56(3):352–5.
18. **Eymard B.**
La myasthénie du côté de l'interniste.
La revue de médecine interne, 2013.
19. **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(6):843–848 .
20. **Rastenytė D, Vaitkus A, Neverauskas R, Pauza V.**
Demographic–clinical profile of the patients with *Myasthenia gravis*.
MEDICINA (2002) Vol. 38, No. 6.

21. **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.
22. **Lok W, Das A, Helen TL.**
Myasthenia gravis in Singapore.
Neuro J Southeast Asia 2003; 8:35–40.
23. **Lavrni D, Jarebinski M, Rakocevi-Stojanovi V, Stevi Z, Lavrni S, Pavlovi S, et al.**
Epidemiological and clinical characteristics of myasthenia gravis in Belgrade, Yugoslavia (1983–92).
Acta Neurol Scand 1999;100:168–74.
24. **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.
25. **Meriggioli MN, and Sanders DB.**
Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity.
Lancet Neurol, pp. 475–490,2009.
26. **Serratrice J, Granel B, Attarian S, Azulay J , Rossi P, Pache X .**
La myasthénie : un diagnostic parfois difficile. A propos de 24 cas.
Rev Med Interne 1999: 20 Suppl 6.
27. **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.
28. **H. Zaddouq CHU Avicenne , RABAT, Maroc, Rabat, Morocco .**
Myasthénie et maladie de Basedow chez un diabétique de type 1 : Quel lien de causalité ?.
Diabetes & Metabolism, p. 88, 2013.
29. **Trabelsi L, Charfi N, Triki C.**
Myasthénie et hyperthyroïdie : à propos de deux observations.
Annales d'endocrinologie, 2006.
30. **Jallouli M, Piétt JC, Saadoun D , Haroche J , Boddaert J , Le Thi Huong D.**
Association **lupus** érythémateux systémique **et myasthénie**. À propos de 17 cas.
La Revue de Médecine Interne (2010) Vol 31, P :S59

31. **Genty I, Jean R, Cretel E, Xeridat B, Astoul P, Poulain P.**
Thymome et lupus érythémateux disséminé. À propos de deux nouvelles observations et revue de la littérature.
La Revue de Médecine Interne, (2001) Vol 22, P : 475–484
32. **Gira M, Benammou S, Lamouchi T, Harzallah MS, Benslamia L.**
L'association myasthénie et épilepsie : à propos d'une observation.
Rev Neurol (Paris) 2004 ; 160 : 1, 93–95.
33. **Hoefer PFA, AranowLP, Rowland LP.**
Myasthenia gravis and epilepsy (1958).
Arch Neurol Psych, 80: 10–17 .
34. **Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM JR, Taylor WF.**
Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. (1983).
ann Neurol, 13: 504–510.
35. **Badurska B, Ryniewicz B, KowalskiJ.**
Epileptic seizures in children with myasthenia gravis(1991).
Neurol Neurochir Pol, 25: 326–31
36. **Shivamurthya P, Parkerb MW.**
Cardiac manifestations of myasthenia gravis: A systematic review.
IJC Metabolic & Endocrine, vol. 5, pp. 3–6, 2014.
37. **Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, Charradi H, Adnaoui M, d Aouni M.**
Myasthénie associée à une maladie de Biermer.
j.lpm.2012.02.040 . vol : 42, P : 230–232 .
38. **Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ .**
Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients.
J Neurol. 1997 Feb;244(2):112–8.
39. **Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. L .**
Lifetime course of myasthenia gravis.
Muscle Nerve, vol. 37, pp. 49–141, 2008.

40. **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).
41. **Gadjos P.**
Myasthenia gravis.
Rev Prat, vol. 52, pp. 71–7, 2002.
42. **Gadjos P.**
Myasthénie. In CNERM Eds. Réanimation médicale , pp. 1286–90,2010.
43. **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.
44. **Gardient P, Bolton J, Puri V.**
Juvenile myasthenia gravis : three case report and a literature review .
J Child Neurol 2009 ; 24 : 584–90.
45. **El Midaoui A, Messouak O , Belahsan MF.**
La myasthénie.
ANNALES DE MEDECINE ET DE THERAPEUTIQUE, vol. 2, n° %11, pp. 54 – 65, 2010.
46. **Antonini G , Morino S, Gragnani F, Fiorelli M.**
Myasthenia gravis in the elderly: a hospital based study.
Acta Neurol Scand 1996;93:260–2.
47. **Morel E, Eymard B, Vernet–der Garabedian B, Pannier C, Dulac O, Bach JF.**
Neo–natal myasthenia gravis: a new clinical and immunologic appraisal on 30 cases.
Neurology 1988;38:138–42.
48. **Kharchi S, Belkada S, Laiche A , Abada–Bendib M, Abdannaceur M.**
Myasthénie et anomalies thymiques (étude rétrospective de 22 cas) .
j.neurol.2013.01.108
49. **Saha SP, Mukherjee S, Das SK, Ganguly PK, Roy TN, Maiti B, et al .**
Clinical profile of myasthenia gravis.
J Physcians India 1998;46:933–6.

50. **Eymard B .**
Anticorps dans la myasthénie.
la revue neurologique, EMC (Elsevier Masson SAS) 2008
51. **Gajdos P.**
Myasthénie séro-négative.
Rev Neurol (Paris) 2004; 160: 2, 159–162.
52. **Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom–Davis J, Melms A, Vincent A .**
Auto –antibodies to the receptor tyrosine kinase in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies.
Nat Med 2001 ; 7 : 365–8 .
53. **Sanders DB , El–salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A .**
Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG .
Neurology 2003 ; 60 :1978–80 .
54. **Yeh JH, Wei –hung C , Chiu HC, Vincent A .**
Low frequency of MuSK antibody in generalized myasthenia gravis among Chinese.
Neurology 2004 ;62 :2131.
55. **Devic P , Petiot P , Simonetb T , Eymardc B , Stojkovic T , Schaeffer L .**
Anticorps anti–récepteur de l’acétylcholine defaible affinité dans les myasthénies généralisées séronégatives.
J.neurol.2013.01.549.
56. **Cikes , Momoi N ,Williams MY , Howard CL , Hoagland HC , Whittingham S , et al.**
striational autoantibodies : quantitative detection by enzyme immunoasay in myasthenia gravis, thymoma , and recipient of D–penicillamine or allogenic bone marrow.
Mayo Clin Proc , 1988 .63(5) :p .474–81 .
57. **Sanders DB, M.JM.**
The diagnostic utility of anti striational antiodie in myasthenia gravis.
Neurology , 2002(58).
58. **Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P.**
Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis.
Arch Neurol, vol. 80, p. 243–48., 2003.

59. **Boumendil J , Clermont-Vignal C , Gout O , Fechner C , Dufier J, Morax S.**
Polymorphisme clinique de la myasthénie à point de départ oculaire ; analyse rétrospective sur cinq ans.
Journal Français d'Ophtalmologie, vol. 33, pp. 728–738, 2010.
60. **Phillips LH, Melnick PA.**
Diagnosis of myasthenia gravis in the 1990s.
Semin Neurol 1990;10:62–69.
61. **Sanders DB, Howard JF, Johns TR.**
Single fiber electromyography in myasthenia gravis.
Neurology, vol. 29, p. 68–76, 1979.
62. **Benatar M .**
A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis.
Neuromuscul Disord, 2006 .16(7) :p.459–67.
63. **Sanders D.B , H oward J.F .**
Disorders in neuromuscular transmission.
Neurology, pp. 1819–1842, 1991.
.
64. **Nouvel L , Karkoutly C, Santerre N, Racoussot F, Vermersch P,Rouland JF, Labalette P .**
La myasthénie : étude descriptive de 12 cas(Lille) .
Vol. 31, Hors Série 1, 2008.
65. **Kaminski H , Katirji B , Pretson D . Ruffr L , Shapiro B.**
Myasthenia gravis , Neuromuscular disorders in clinical practice, Boston : Butterworth–Heinemann , 20 (02 : 916–930).
66. **Roses A.D , Olanow C.W , Mcadams M.W , Lane R.J.**
No direct correlation between serum antiacetylcholine receptor antibody levels and clinical state of individual patients with myasthenia gravis.
Neurology, vol.31(2), pp. 220–4, 1981 .
67. **Besinger U.A, Toyka K.V , Homberg M , Heininger K, Hohlfeld R, andFateh – Moghadam A.**
Myasthenia gravis: long–term correlation of bindingand bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors withchanges in disease severity.
Neurology, vol. 83, pp. 21–1316, 1983.

68. **Sanders D.B , Andrews I , Howard J.F , Massey J.M.**
Seronegative myasthenia gravis.
Neurology, vol. 48, pp. 40–45, 1997.
69. **Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al.**
IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in ‘seronegative’ myasthenia gravis.
Brain, pp. 1940–1952, 2008.
70. **Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al .**
Anti-LRP4 autoantibodies in AChR-and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis .
J Neurol, p. 427–435, 2012.
71. **Sieb J P .**
Myasthenia gravis: an update for the clinician .
Clin Exp Immunol, p. 408–418, 2014.
72. **C. L .**
Myasthénie : la titine, marqueur de la maladie.
Acta neurologicaScandinavica, 2014.
73. **O'Neill JM, Murray NMF, Newsom–Davis J .**
The Lambert–Eaton myasthenic syndrome : a review of 50 cases.
Brain 1988 ; 111 : 577–596.
74. **Newsom–Davis J.**
Lambert –Eaton myasthenic syndrome.
Review .Rev Neurol 2004 ;160 : 177–80 .
75. **Nakao YK , Motomura M, Fukudone T, Fukuda T, Shiraishi H , Yoshimura T, et al.**
Seronegative Lambert –Eaton myasthenic syndrome : study of 110 japanese patients.
Neurology 2002 :59 : 1773–5 .
76. **Engel AG.**
Current status of the congenital myasthenic syndromes.
Neuromuscul Disord 2012 ;22 :99–111 .
77. **Eymard B, Stojkovic T , Sternberg D, Richard P, Nicole S, Fournier E,et al .**
Syndromes myasthéniques congénitaux : difficultés diagnostiques , évolution et pronostic , thérapeutiques.L’expérience du réseau national « Syndromes myasthéniques congénitaux » . Rev Neurol 2013 ;169 : S45–55 .

78. **Kissani N , Moutawakkil S , Chakib A , Slassi I .**
Le botulisme alimentaire au Maroc, a propos de 15 cas. Valeur diagnostique de l'électrophysiologie .
Revue neurologique 165 (2009) 1080 – 1085 .
79. **Zouari N, Choyakh F, Triki C, Mhiri C.**
L'importance de l'électromyographie dans le diagnostic du botulisme.
Neurophysiol Clin 1997;27:220-6.
80. **Urdaneta-Carruyo E, Suranyi A, Milano M.**
Infantile botulism: clinical and laboratory observations of a rare neuromuscular disease.
J Paediatr Child Health 2000;36:193-5 .
81. **Bucknall RC.**
Myasthenia associated with D-Penicillamine therapy in rheumatoid arthritis.
Proc R soc Med 1977 ;70 :114-7 .
82. **Anglegean J, Morel E, Feuillet-Fieux MN, Raimond F, Vernet – Der Garabédian Jacob L, et al.**
Myasthénie induite par la D-Pénicillamine .Etude des corrélations immunologiques dans 23 cas.
Presse Med 1985 ;14 : 2236-40 .
83. **C .Tranchant.**
Stratégie thérapeutique dans la myasthénie.
revue neurologique 165 (2009) 149-154.
84. **Billé-Turc F, Padovani R, Pouget J, Serratrice G, Billé J.**
Late onset myasthenia: 34 cases in patients over 65 years of age.
Rev Neurol (Paris), pp. 129-134, 1997..
85. **Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR.**
Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis : report of 116 patients.
Ann Neurol 1984 , 15 :291-298 .
86. **Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, Lo Monaco M, Tonali P.**
«Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis,»
Eur Neurol., vol. 32, p. 37-43, 1992.

87. **Benatar M, Kaminski H.**
Medical and surgical treatment for ocular myasthenia gravis .
Cochrane Database Syst Rev 2006 ;19 :CD005081 .
88. **Benatar M,Kaminski H .**
Evidence report : the medicale treatment of ocular mysthenia (an evidence–based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology ,2007 ;68 :2144–2149 .
89. **Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M.**
Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis.
Neurology, vol. 71, p. 1335–41, 2008.
90. **Kuks JB, Djoatmodjo S, Oosterhuis HJ .**
Azathioprine in myasthenia gravis : observations in 41 patietns and a review of literature.
Neuromuscul Disord 1991 ; 1 : 423 –31.
91. **Palace J, Newsom–Davis J, Lecky B .**
A randomized double–blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis.
Neurology 1998 ;50 :1778–1783 .
92. **Gajdos P,Chevret S , Toyka KV .**
Intravenous immunoglobulin for myasthénia gravis (Review) .
Cochrane Database syst Rev.2008 ;Issue 1 Art : CD002277.
93. **Gajdos P , Chillet P, Clair B , Goulon–Goeau C , Raphael JC .**
Treatment of myasthénia .
Rev Neuro(Paris) 1997 a ;153 :91–105.
94. **Gajdos P, Chevret S,Toyka K.**
Plasma exchange for myasthénia .
Cochrane database Syst .Rev. 2002 ;(4) :CD 002275.
95. **Johnson N, Holloway R , Noyes K.**
Plasma Exchange vs. Intravenous Immunoglobulin for Myasthenia Gravis Crisis: An Acute Hospital Cost Comparison StudyChad Heatwole.

96. **Ronager J ; Ravnborg M , Hermansen I, Vorstrup S .**
Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis.
Artif Organs 2001 ; 25 : 967–73 .
97. **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 .
98. **A. G. G. K. P. E. J. PAPATESTAS.**
Effects of thymectomy in myasthenia gravis.
Ann Surg, vol. 206, pp. 79–88, 1987.
99. **Gronseth GS, Barohn RJ .**
Practice parameter : thymectomy for autoimmune myasthenia gravis(an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.
Neurology 2000 ; 55 :7–15.
100. **Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I , Kaifi J , Schurr P , Busch C .**
Thymectomy is more effective than conservative treatment for myasthenia gravis regarding outcome and clinical improvement.
Surgery 2009;145:392–8.
101. **Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M, et al**
Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review.
Ann Thorac Surg 1996; 62:853 9 .
102. **Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al.**
Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards.
Ann Thorac Surg 2000; 70:327 34 .
103. **Grob D, Arsurae L , Brunner N.G , Namba T .**
The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome.
Ann. N.Y. Acad. Sci. ;1987 : 505 :472–99.
104. **Monden Y, Nakahara K, Kagotani K, Fujii Y, Nanjo S, MasaokaA, et al.**
Effects of preoperative duration of symptoms on patients with myasthenia gravis.
Ann Thorac Surg 1984; 38:287–91.

105. **Donaldson DH , Ansher M, Horan S, Rutherford RB, Ringel SP.**
The relationship of age to outcome in myasthenia gravis.
Neurology. 1990 May;40(5):786–90.

106. **Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, et al.**
A. multicentre followup study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy.
J Neurol. 1990 Oct;237(6):339–44

107. **Beghi E, Antozzi C , Batocchi AP, et al .**
Prognosis of myasthenia gravis : a multicenter follow up study of 844 patients .
J Neurol Sci 1991 ; 106 : 213–20.

108. **Christensen PB , Jensen TS , Tsiropoulos I , Sørensen T , Kjær M, Højer-Pedersen E , Et al.**
Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study.
Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;**64**:78–83.

109. **Owe JF, Daltveit AK, Gilhus NE .**
Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:203–207.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظِيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مِهْنَتِي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أدوارها في كل الظروف والأحوال

بأدلاً وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُمْ، وأسترَ عَوْرَتَهُمْ، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بأدلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاه.

وأن أوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وأكونَ أخاً لكلِّ زميلٍ في المِهْنَةِ الطَبِّيةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وأن تكونَ حياتي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ،

نَفْيَةً مِمَّا يَشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 56

سنة 2016

**متلازمات الوهن العضلي :
تجربة مصلحة أمراض الأعصاب
بالمستشفى الجامعي محمد السادس، مراكش**

الأطروحة

قدمت ونقشت علانية يوم 03 / 05 / 2016

من طرف

الآنسة لطيفة برغوت

المزودة في 23 أبريل 1989 بمراكش

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

الوهن العضلي – مضاد مستقبل أستيل كولينستراز - العلاج.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد

ن. كبساني

أستاذ في أمراض الجهاز العصبي

السيدة

ن. لوهاب

أستاذة مبرزة في أمراض الجهاز العصبي

السيدة

ن. عدلي

أستاذة مبرزة في أمراض الجهاز العصبي

السيد

ي. مسوكر

جراحة الصدر أستاذ مبرز في

السيد

م. خلوقي

أستاذ مبرز في الانعاش والتخدير

السيدة

س. زاوي

أستاذة مبرزة في علم العقاقير