



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 81

Myasthénie auto-immune: aspects cliniques et thérapeutiques sur une cohorte hospitalière

THESE

Présentée et soutenue publiquement le: / /2021

PAR

Madame Essadni Yasmine
Née le 30/10/1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés: myasthénie auto-immune (MAI), anticorps anti-RACH, bloc neuro-musculaire, anticholinestérasique, traitement immunologique, thymectomie

Membres du Jury :

Madame N.Birouk

Professeur de Neurologie

Madame M.Benabdeljlil

Professeur de Neurologie

Madame S.Aidi

Professeur de Neurologie

Madame L.ERRGUIG

Professeur de Neurologie

Madame M. RAHMANI

Professeur de Neurologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنما أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

**** Enseignants Militaires***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <i>Doyen de FMPO</i>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité des Orangers</i>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i>Dir. du Centre National PV Rabat</i>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i>Doyen de FMPT</i>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

* [*Enseignants Militaires*](#)

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMP:*
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhoussaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* **Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*** Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUEH Saad *	Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

*Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR*

*** Enseignants Militaires**



Dédicaces



A ALLAH, Le tout puissant

Mon inspiration,

Mon guide dans la vie

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements pour votre clémence

et votre miséricorde

A ma mère,

Mon modèle, le repère de mon existence.

Aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude et mon éternelle reconnaissance pour ton dévouement, tes innombrables sacrifices et ton soutien inconditionnel. Merci de nous protéger comme tu le fais. Merci pour tes prières et ta bénédiction qui m'ont me mener à cette réussite. Je t'aime du plus profond de mon être.

A mon père,

Toi mon père aimant, pour toutes les leçons que tu m'as apprises, pour les sourires que tu m'as offerts, pour mes chagrins que tu as transformés en rires, je te remercie infiniment. Depuis ma naissance, tu es à mes côtés, me soutiens et m'élève. Cette réussite est la tienne. Que Dieu te garde près de moi encore longtemps. Je t'aime, à l'infini et au-delà.

A mon frère,

Merci d'être le pilier indispensable à ma vie dont la présence me rassure tellement. Tes conseils sont d'une incomparable sagesse et m'aident à grandir. J'espère que tu seras fière de ce travail et trouves y l'expression de ma profonde reconnaissance et affection. Qu'ALLAH te protège et t'assure bonne santé et une longue et heureuse vie. Ensemble pour toujours, je t'aime.

A mon cher grand père et ma chère grand-mère,

que ce modeste travail soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.

Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A mon regretté oncle Hamid,

J'imagine quelle aurait été ta joie aujourd'hui, mais je sais que de là haut tu souris pour moi. Que Dieu t'accorde la paix éternelle et t'accueille dans son paradis. À jamais dans mon cœur.

*A la mémoire de ma bien aimée tante Imane,
que Dieu ait ton âme en sa sainte miséricorde.*

*A Yasmine, Lina, Rhita et Kenza,
mes sœurs de cœurs, trouvez ici le témoignage de tout mon amour
et toute ma reconnaissance pour votre inlassable soutien.*

*A tous mes oncles et tantes a tous
mes cousins et cousines, trouvez de ce travail, le témoignage de
mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.*

*A mes cher(e)s ami(e)s, mes confrères
et mes consœurs*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour vous exprimer mon affection.*

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

*A tous ceux qui ont participé de loin
ou de près à l'élaboration de ce travail et à ceux
dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur,
qu'ils trouvent ici la traduction de ma gratitude
et ma reconnaissance.*



Remerciements

*A Notre Maître, présidente du jury,
Madame le professeur Nezha Birouk,*

*Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury
de thèse. Votre compétence et vos qualités humaines font de vous un
modèle et un exemple à suivre pour tout prochain médecin.*

*Veillez accepter, cher maître, l'assurance
de notre profond respect.*

*A Notre Maître, Rapporteur de thèse
Madame le professeur Benabdeljlil Maria.*

*Vous avez mon éternelle gratitude pour avoir accepté de m'encadrer,
de m'aider lors de ce travail, pour votre patience et pour m'avoir tant
appris. Vous m'avez honoré par votre confiance et n'aurais pu trouver
meilleur guide. Veuillez trouver ici, cher maître,
l'expression de mon respect et profonde affection.*

*A nos maîtres et juges de thèse,
Madame le professeur Aidi Saadia,
Madame le professeur Rahmani Mounia,
Madame le professeur Errguig Leila.*

*Nous ne pouvions espérer un plus grand privilège que de vous avoir
parmi les membres de notre jury. Veuillez accepter, chers Maîtres, dans
ce travail, l'assurance de notre estime et profond respect.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	: Anticorps
ACh	: Acétylcholine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
EBV	: Epstein-Barr virus
ENMG	: Electroneuromyogramme
HLA	: Human leukocyteantigen
Hz	: Hertz
Ig	: Immunoglobulines
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IV	: Intraveineuses
JNM	: Jonction neuro-musculaire
LRP-4	: LDL receptor related protein 4
MAI	: Myasthénie auto-immune
MG	: Myasthénia gravis
MGFA	: Myasthenia Gravis Fondation of America
MuSK	: Muscle Specific Kinase
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PFC	: Plasma frais congelé
RACH	: Récepteur acétylcholine
SMC	: Syndrome myasthénique congénital
SMLE	: Syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par émission de positrons
TSH	: Thyroid stimulating hormone



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Représentation schématique des composants de la jonction neuromusculaire [1] ..	6
Figure 2 : Ultrastructure d'un myocyte	8
Figure 3 : Ultrastructure des récepteurs de l'acétylcholine	10
Figure 4 : Structure de la jonction neuromusculaire :	12
Figure 5 : Schéma récapitulatif de la physiologie de la JNM	15
Figure 6 : Mécanismes d'action des anticorps anti récepteur de l'acétylcholine	20
Figure 7 : Classification de Masaoka-Koga.....	25
Figure 8 : Comparaison d'un tracé d'ENMG normal (à gauche) et d'un tracé pathologique avec décrement post synaptique (à droite) suite à une stimulation nerveuse répétitive	49
Figure 9 : Schéma de stimulation nerveuse répétitive typique du SMLE dans le muscle abducteur du petit doigt	60

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Aperçu des médicaments immunosuppresseurs les plus couramment utilisés dans la MG.....	71
Tableau 2: Fréquence en pourcentage des signes fonctionnels chez nos patients.....	98
Tableau 3: Caractéristiques de nos patients ayant un thymome.....	106
Tableau 4: Délai diagnostique des patients myasthéniques dans la littérature.....	118
Tableau 5: Répartition des symptômes initiaux selon les séries dans la littérature	120
Tableau 6: Fréquence des signes oculaires dans la littérature.....	121
Tableau 7: Répartition des formes cliniques de myasthénie dans la littérature	126
Tableau 8: Répartition des anomalies thymiques dans la littérature.....	127
Tableau 9: Répartition des patients myasthéniques selon la gravité dans la littérature	129
Tableau 10: Fréquence du bloc neuromusculaire post synaptique chez les patients myasthéniques dans la littérature.....	131
Tableau 11: Fréquence des patients myasthéniques avec anticorps anti-RaCh positifs dans la littérature.....	132

LISTE DES GRAPHIQUES :

Graphique 1 : Distribution des patients en fonction du sexe	88
Graphique 2 : Distribution des patients en fonction de l'âge de début des symptômes	89
Graphique 3 : Distribution des patients en fonction de l'âge de début des symptômes et le sexe	90
Graphique 4 : Distribution des patient en fonction de l'âge au moment du diagnostic	91
Graphique 5 : Distribution des patients selon le délai diagnostique.....	92
Graphique 6 : Distribution des cas selon le lieu de résidence.....	92
Graphique 7 : Distribution des cas en fonction de l'année d'admission.....	93
Graphique 8 : Distribution des patients en fonction du mode d'installation clinique.....	95
Graphique 9 : Distribution des patients en focntion de la première présentation clinique.....	96
Graphique 10 : Distribution en pourcentage des signes fonctionnels	98
Graphique 11 : Distribution des patients selon la classification MGFA	101
Graphique 12 : TDM thoracique.....	103
Graphique 13 : Distribution de nos patients selon le dosage de l'Ac anti-RACH	104
Graphique 14 : Distribution des formes cliniquesdes patients de notre sérieselon l'âge, les anticorps, le territoire et les anomalies thymiques	107
Graphique 15 : Traitement de fond chez nos myastheniques.....	109
Graphique 16 : Répartition des cas selon les motifs de ré hospitalisations	111



Table des matières

TABLE DES MATIÈRES :

INTRODUCTION	1
PARTIE 1 : RAPPELS THÉORIQUES	4
I. RAPPEL SUR LA JONCTION NEURO MUSCULAIRE :	5
A) Synapse neuromusculaire	5
B) Acteurs de la jonction neuromusculaire (JNM)	9
C) Transmission neuromusculaire	12
II. LA MYASTHÉNIE AUTOIMMUNE (MAI) OU « MYASTHÉNIA GRAVIS »16	
A) Epidémiologie	16
B) Physiopathologie de la myasthénie	18
1) Anticorp anti-récepteur à l'acétylcholine	19
2) Anticorp anti Muscle Specific Kinase	20
3) Anticorp anti LRP4	21
4) Autre anticorp	21
5) Rôle du thymus	Erreur ! Signet non défini.
6) Autres facteur	27
a) Génétiques	27
b) Hormonaux	27
c) Viraux	27
C) Description clinique	28
1) Signes cliniques	28
a) Atteinte de la musculature oculopalpébrale	28
b) Atteinte des muscles d'innervation bulbaire	29
c) Atteinte de la mastication	30
d) Atteinte des muscles faciaux	30
e) Atteinte des muscles axiaux	30
f) Atteinte des muscles des membres	30
g) Atteinte des muscles respiratoires	31

2) Examen clinique :	31
3) Evaluation de la gravité : Classification MGFA	34
4) Formes cliniques	36
a) Selon l'âge	36
b) Selon la présentation clinique	38
c) Selon les anticorps	40
d) Selon la pathologie thymique	43
5) Évolution	43
D) Examens complémentaires	46
1) Tests pharmacologiques	46
2) Recherche d'un bloc neuro-musculaire par électroneuromyogramme	47
3) Dosages immunologiques	50
4) Imagerie	52
a) Radiographie thoracique de face	52
b) Tomodensitométrie thoracique avec injection de produit de contraste	52
c) Imagerie par résonance magnétique (IRM) thoracique	54
d) Tomographie par émission de positrons	54
E) Diagnostic positif	55
1) Clinique	55
2) Pharmacologique	56
3) Electroneuromyographique	56
4) Sérologique	56
5) Pathologie thymique	56
F) Diagnostic différentiel	57
1) Affections non myasthéniques	57
2) Autres syndromes myasthéniques	59
a) Syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton	59
b) Syndromes myasthéniques toxiques	61
c) Syndromes myasthéniques iatrogènes	61
d) Syndromes myasthéniques génétiques	62

G) Prise en charge thérapeutique.....	63
1) Buts	63
2) Moyens	64
a) Traitements symptomatiques.....	64
b) Traitements à visée immunologique	66
c) Thymectomie.....	74
d) Traitement de soutien	75
H) Indications	76
I) Nouvelles perspectives thérapeutiques	81
MATERIELS ET MÉTHODES	84
I. CRITÈRES D'INCLUSION	85
II. CRITÈRES D'EXCLUSION	85
III. RECUEIL DES DONNÉES	86
IV. ANALYSE STATISTIQUE	86
RÉSULTATS	87
I. DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES.....	88
A) Répartition des patients en fonction du sexe.....	88
B) Répartition des patients en fonction de l'âge	88
1) Âge de début des symptômes.....	88
2) Âge au moment du diagnostic.....	90
C) Délai diagnostique.....	91
D) Répartition des cas selon le lieu de résidence	92
E) Répartition des patients en fonction de l'année d'hospitalisation	93
II. ANTÉCÉDENT	94
A) Antécédents personnels	94
B) Antécédents familiaux.....	94
III. SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE	95
A) Signes révélateurs.....	95
B) Examen clinique à l'admission	99
C) Classification MGFA	100

IV. LES EXPLORATIONS PARACLINIQUES.....	102
A) Test pharmacologique	102
B) Electroneuromyographie	102
C) Imagerie thoracique	102
D) Bilan immunologique.....	103
V. FORMES CLINIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC	105
A) Selon l'âge.....	105
B) Selon les anticorps.....	105
C) Selon le territoire atteint.....	105
D) Selon les anomalies thymiques	105
VI. TRAITEMENT	108
A) Traitement symptomatique	108
B) Traitement de fond	108
C) Thymectomie.....	109
D) Traitement des crises myasthéniques.....	110
E) Réhospitalisation	110
F) Suivi évolutif	111
DISCUSSION	114
I. EPIDÉMIOLOGIE	115
A) Répartition selon l'âge et le sexe	115
B) Répartition géographique	116
II. LES ANTÉCÉDENTS	117
III. DÉLAI DIAGNOSTIQUE.....	118
III. SIGNES CLINIQUES.....	120
A) Oculaire	120
B) Oropharyngée.....	121
C) Musculature axiale et membres.....	122
IV. LES FORMES CLINIQUES	123
A) Selon l'âge.....	123
B) Selon la présentation clinique	125

C) Selon la présence d'anomalies thymiques.....	126
V. CLASSIFICATION MGFA	129
A) Tests pharmacologiques	130
B) Éléctroneuromyographie	130
1) La stimulation répétitive	130
2) L'étude en fibre unique :.....	131
1) Dosage des anticorps anti-Récepteur de l'acétylcholine	132
2) Dosage des anticorps anti- MuSK	133
D) L'imagerie thoracique	134
B) Immunothérapie	136
D) Thymectomie	142
E) Traitement des crises myasthéniques	145
CONCLUSION	147
RÉSUMÉS	150
ANNEXES	154
BIBLIOGRAPHIE	159

:



La Myasthenia gravis (MG) est une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'anticorps capables de se fixer à des récepteurs d'acétylcholine ou à des molécules fonctionnelles de la membrane post synaptique de la jonction neuromusculaire. Il en résulte un obstacle à la transmission au niveau de la plaque motrice. Ceci induit une fatigabilité musculaire qui est le maître symptôme de la maladie. La présentation clinique est ainsi variable en fonction des territoires musculaires atteints. Cette fatigabilité peut être généralisée ou localisée mais concerne plus fréquemment les ceintures musculaires ainsi que la musculature oculaire. Cette fatigabilité augmente avec l'exercice et la stimulation musculaire répétitive et varie au cours de la journée, avec une activité musculaire quasi normale au réveil et une fatigabilité importante en fin de journée : c'est le « phénomène myasthénique ». L'atteinte des muscles respiratoires fait toute la gravité de la maladie.

Le diagnostic de la myasthénia gravis repose sur un faisceau d'arguments cliniques, et électroneuromyographiques et sur la positivité des tests immunologiques. Les anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine, les anticorps anti MUSK ou les anticorps anti LRP4 sont les marqueurs de choix pour la détection de la myasthénie et permettent d'en définir les différents sous groupes. Dans les cas de myasthénie séronégative, les tests neurophysiologiques et une réponse caractéristique au traitement sécurisent le diagnostic. Le statut thymique devrait être déterminé au moyen d'une imagerie médiastinale, le principal intérêt étant de détecter un thymome.

L'évolution de la maladie est souvent capricieuse, caractérisée par des poussées alternant avec des phases de rémission. Ces épisodes de poussées sont le plus souvent précipités par certains facteurs déclenchants.

Les approches thérapeutiques symptomatiques, immuno-actives et de soutien sont généralement efficaces et le pronostic concernant la force musculaire, les capacités fonctionnelles, la qualité de vie et la survie est généralement bon. Le traitement doit viser une rémission pharmacologique complète.

Pour ce travail, nous avons mené une étude rétrospective, descriptive et comparative des aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de l'ensemble des patients myasthéniques du service de Neurologie A de l'hôpital des spécialités, durant les dix dernières années.



Partie 1 :
Rappels Théoriques

I. RAPPEL SUR LA JONCTION NEURO MUSCULAIRE :

La jonction neuromusculaire est représentée par toutes les connexions synaptiques entre l'arborisation terminale d'un neurone moteur et une cellule musculaire striée. L'organisation musculaire se fait par « unités motrices ». L'unité motrice est formée par un motoneurone, son axone et l'ensemble des fibres musculaires qu'il innerve. A son arrivé dans le muscle, l'axone se divise en un certain nombre de ramifications, chacune d'elles innervant une seule fibre musculaire ; par exemple au niveau du muscle biceps brachial de l'homme, un motoneurone innerve en moyenne 100 fibres musculaires. Chacun des contacts étroits entre une terminaison axonale et une fibre musculaire est une synapse qui est donc appelée jonction neuromusculaire.

La jonction neuro musculaire est une synapse chimique. La transmission de l'influx nerveux se fait via des molécules chimiques : les neurotransmetteurs.

A) Synapse neuromusculaire [1, 2]:

La jonction neuromusculaire est une synapse. Du grec « syn » = ensemble et « haptin » = joindre, cette synapse est donc le point « d'union » entre un neurone et une cellule musculaire striée. C'est une zone spécialisée destinée à la transmission de l'influx nerveux et aboutissant à la contraction.

Comme pour toutes les synapses, on lui distingue 3 composants :

- un élément pré synaptique
- une fente synaptique
- un élément post synaptique

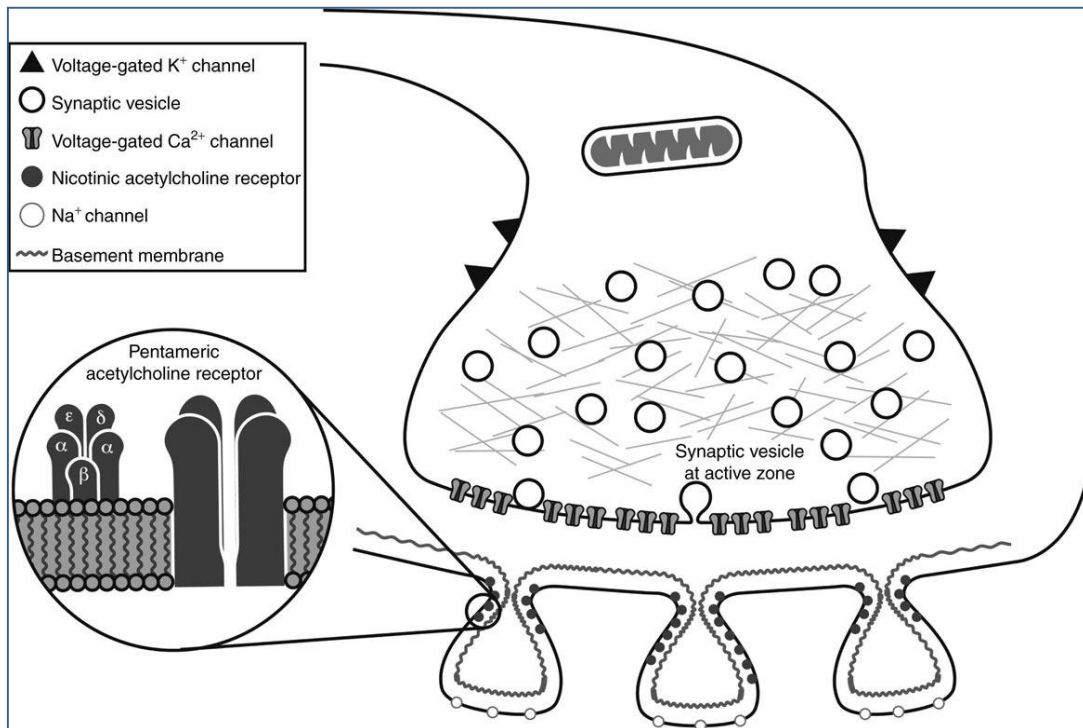


Figure 1 : Représentation schématique des composants de la jonction neuromusculaire [1]

❖ ELEMENT PRE SYNAPTIQUE :

Il est représenté par la terminaison axonale du motoneurone alpha.

Les motoneurones alpha sont localisés dans la corne antérieure de la moelle épinière (musculature du tronc et des membres) ou dans les noyaux moteurs des nerfs crâniens du tronc cérébral (musculature du cou et de la tête). Leurs axones myélinisés forment les nerfs moteurs dédiés à l'innervation des muscles striés squelettiques. La gaine de myéline s'interrompt lorsque l'axone s'arborise à la surface de la cellule musculaire. Les fines branches axonales non myélinisées forment plusieurs petits boutons pédiculés, appelés boutons synaptiques, qui se

logent dans une dépression à la surface de la cellule musculaire : la gouttière synaptique. Ces boutons constituent l'élément présynaptique de la jonction neuro musculaire.

Les ramifications axonales pré-synaptiques ont certaines particularités :

- elles sont riches en mitochondries ;
- elles sont remplies de vésicules synaptiques contenant le médiateur chimique indispensable à la transmission de l'influx nerveux : l'acétylcholine.
- leur membrane, la grille synaptique, présente une organisation particulière du cytosquelette favorisant le processus d'exocytose.

❖ FENTE SYNAPTIQUE :

Entre la paroi du bouton (membrane pré-synaptique) et la paroi de la fibre musculaire (membrane post-synaptique), il existe un petit espace appelé *fente synaptique*. C'est un espace étroit où les vésicules de neurotransmetteurs libèrent leur contenu. La fente synaptique est occupée par une membrane basale qui renferme l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine, l'acétylcholinestérase.

❖ ELEMENT POST SYNAPTIQUE :

La cellule musculaire ou myocyte est particulière.

Elle est de forme globalement cylindrique et contient plusieurs noyaux. Son diamètre est d'environ 60 microns, sa longueur varie d'un muscle à l'autre.

La périphérie de la fibre musculaire est constituée principalement de noyaux, alors que le corps cellulaire est occupé essentiellement par les myofibrilles contractiles : des filaments épais de myosine et des filaments fins d'actine. La contraction musculaire est permise grâce à l'interaction entre les deux types de filaments.

Dans la partie moyenne du myocyte, quelques noyaux périphériques sont rassemblés et forment avec les mitochondries et le réticulum endoplasmique un monticule, c'est la plaque motrice. Elle forme l'élément post-synaptique de la jonction neuromusculaire. Elle présente de très nombreux replis membranaires, avec au niveau des sommets (ou crêtes) les récepteurs postsynaptiques de l'acétylcholine. Cet aspect structural porte le nom d'appareil sous-neural de Couteaux. C'est au niveau de ces replis de l'appareil sous-neural que les ramifications terminales (éléments pré-synaptiques) de l'axone moteur font synapse.

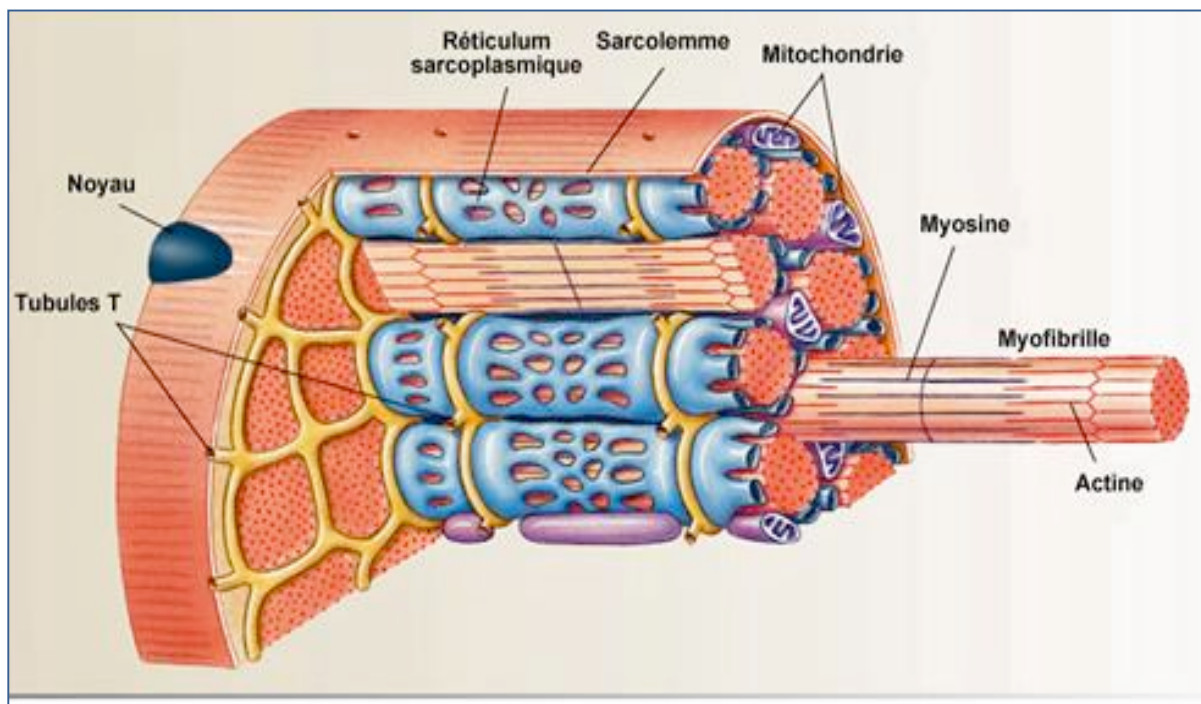


Figure 2 : Ultrastructure d'un myocyte [3]

B) Acteurs de la jonction neuromusculaire (JNM) :

Le fonctionnement de la JNM est un processus qui requiert la coordination de multiples interactions entre le nerf moteur et la fibre musculaire. Ce dialogue précoce entre nerf et muscle conduit à la différenciation locale de la membrane de la fibre musculaire en un domaine post-synaptique où sont concentrés les récepteurs de l'acétylcholine (RACH), ainsi qu'à la formation, exactement en regard de ceux-ci, des zones actives de la terminaison nerveuse, sites de libération de l'acétylcholine. Une telle organisation spatiale assure une transmission synaptique rapide et efficace.

❖ Les récepteurs cholinergiques [4, 5]:

Les récepteurs post synaptiques de l'acétylcholine (RACH) sont de type nicotinique (nRACH). C'est une glycoprotéine pentamérique. Le récepteur est ainsi constitué de 5 sous unités (α , β , γ , δ) protéiques transmembranaires constituant un canal hydraté. Chaque sous-unité est composée principalement de deux domaines : extracellulaire (baignant dans le liquide extracellulaire de la fente synaptique) et membranaire.

Chaque sous-unité est formée de quatre hélices M1 à M4 au travers de la membrane post synaptique. Les domaines M2 forment la paroi du canal ionique permettant le passage à travers la membrane des ions sodium, potassium ou calcium.

L'Acétylcholine s'attache à l'extrémité N-terminale des unités α - δ et α - ϵ . Au niveau du versant interne de la membrane des crêtes, les récepteurs à l'acétylcholine sont reliés les uns aux autres par des structures fibrillaires.

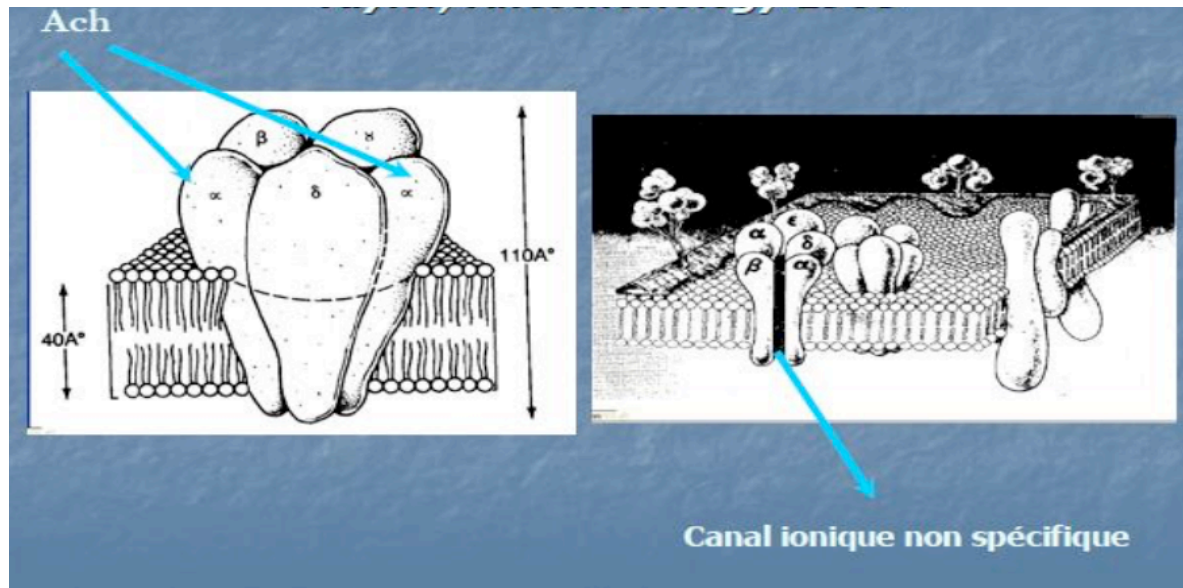


Figure 3 : Ultrastructure des récepteurs de l'acétylcholine [5]

- ❖ La formation et la différenciation de l'appareil post synaptique requièrent, outre le récepteur de l'acétylcholine, au minimum **trois autres composants** :
 - l'**Agrine**, un héparane sulfate protéoglycane sécrété par le nerf, et accumulé dans la fente synaptique,
 - un **récepteur tyrosine kinase spécifique du muscle** (Muscle Specific Kinase ou MuSK), la pièce centrale du complexe récepteur de l'agrine
 - **LRP4 (LDL receptor related protein 4)**, *co-récepteur de l'agrine*, membre de la famille des récepteurs des LDL, co-localisé à la JNM

avec le RACH et formant un complexe avec MuSK. Le domaine extracellulaire de LRP4 lie sélectivement et à haute affinité les isoformes d'agrine nerveuse

- la **rapsyne**, une protéine extrinsèque nécessaire à l'agrégation des RACH.

Agrine et MuSK sont deux organisateurs de la JNM. MuSK est le composant majeur du complexe récepteur de l'agrine ; il est rapidement phosphorylé par l'agrine. Or, MuSK ne lie pas directement l'agrine. Il existe en effet un **co-récepteur de l'agrine : LRP4** qui est indispensable pour que cette dernière puisse activer MuSK. L'activation de MuSK (par phosphorylation de tyrosines) par l'agrine via LRP4 déclenche en aval une cascade d'évènements aboutissant au recrutement du récepteur de l'ACh via la rapsyneprotéine d'échafaudage qui relie RACH au cytosquelette. Cette dernière s'associe aux RACH et est indispensable à la mise en grappe de ceux-ci. L'invalidation chez la souris des gènes codant pour chacun de ces trois composants entraîne des perturbations majeures de la synaptogenèse, notamment l'absence de différenciation postsynaptique [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

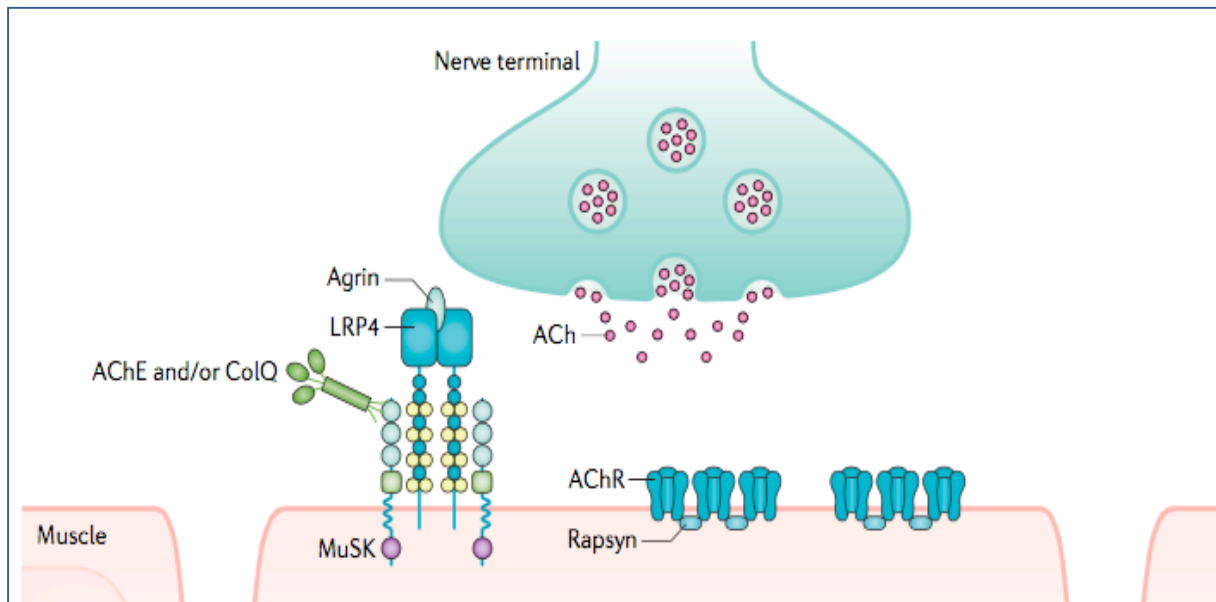


Figure 4 : Structure de la jonction neuromusculaire [4] : La jonction neuromusculaire comprend la terminaison nerveuse présynaptique et la cellule musculaire postsynaptique. L' Agrin libéré de la terminaison nerveuse se lie à la protéine LRP4 et à la protéine MuSK, conduisant à l'activation de MuSK, qui à son tour provoque un regroupement des récepteurs de l'acétylcholine (RACH), via la Rapsyn, nécessaire à l'entretien des structures postsynaptiques.

AChE, acétylcholinestérase; AChR : récepteur post synaptique de l'acétylcholine

C) Transmission neuromusculaire [2, 5] :

Au repos, il existe une libération passive d'une faible quantité d'acétylcholine ce qui induit une dépolarisation minime, appelée potentiel minimal de plaque motrice (PMPM). Son amplitude est inférieure au seuil critique imposé pour le déclenchement d'un potentiel d'action musculaire.

Lors d'une stimulation nerveuse, l'arrivée d'un potentiel d'action dans la terminaison pré synaptique va déclencher plusieurs phénomènes qui aboutiront à la libération du neurotransmetteur, à sa fixation sur les récepteurs post-synaptiques et leur activation et enfin à la contraction.

En premier lieu, la dépolarisation membranaire de la terminaison axonale par l'influx nerveux provoque l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants. Le calcium rentre alors dans la cellule par gradient électrique et gradient de concentration (il ressortira, comme le sodium, par un mécanisme de transport actif).

La présence de calcium à l'intérieur de la cellule permet alors d'activer la phosphorylation de certaines protéines assurant la liaison entre le cytosquelette et les vésicules synaptiques, ce qui provoque leur migration jusqu'à la membrane où elles libèrent leur contenu par exocytose.

L'acétylcholine diffuse dans la fente synaptique et se lie aux récepteurs post synaptiques par complémentarité stérique.

Au repos, les ions potassium pénètrent dans la cellule mais pas les ions sodium. Cette dissimilitude est à l'origine du potentiel de repos post-synaptique. L'activation du récepteur suite à la fixation de l'acétylcholine ouvre le canal ionique : le potentiel de membrane local chute par entrée massive de sodium. Cette dépolarisation locale, potentiel post-synaptique excitateur (PPSE), prendra le nom de potentiel de plaque motrice (PPM).

Dans les conditions physiologiques, l'amplitude du PPM est toujours très grande de sorte que le seuil de déclenchement d'un potentiel d'action est toujours atteint.

Cette action couplée à la libération de calcium est à l'origine du processus chimiques et mécaniques de la contraction. Le potassium va ensuite entrer de façon lente et progressive. Ceci rétablit le potentiel de membrane et arrête la contraction.

L'acétylcholine libérée restante est rapidement hydrolysée par l'acétylcholinestérase, en choline et en acide acétique.

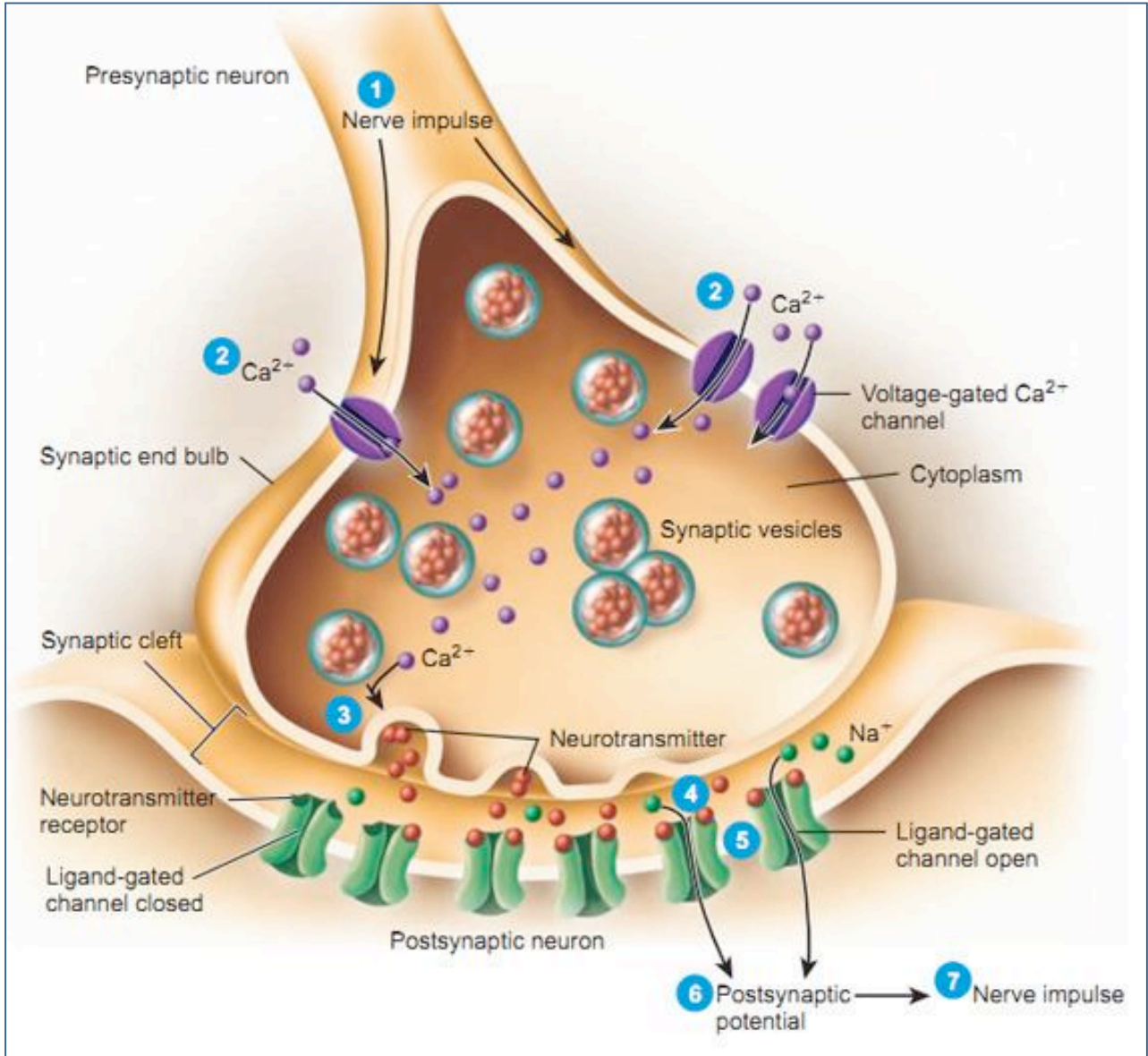


Figure 5 : Schéma récapitulatif de la physiologie de la JNM [6]:

II. LA MYASTHÉNIE AUTOIMMUNE (MAI) OU « MYASTHÉNIA GRAVIS » :

La « Myasthénia gravis » est une maladie autoimmune rare due à des auto-anticorps spécifiques qui induisent un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire, avec pour conséquence une fatigabilité des muscles striés lors d'un effort. Dans près de la moitié des cas [14, 15, 16], les signes initiaux sont oculaires avec ptosis et diplopie mais d'autres atteintes peuvent apparaître comme celle des muscles pharyngo-laryngés, muscles des membres et muscles respiratoires : la maladie sera ainsi généralisée. Lorsque l'atteinte reste localisée aux muscles oculaires après 2 ans d'évolution, la myasthénie est dite oculaire [17]. La myasthénia gravis a un profil évolutif capricieux avec la survenue de poussées entre des phases de rémission. La sévérité varie d'un patient à un autre et, chez un même patient suivant les périodes. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles de déglutition rendent cette pathologie grave.

A) Epidémiologie :

La MG est une maladie rare mais elle demeure tout de même la plus fréquente des affections de la jonction neuromusculaire.

Les taux d'incidence et de prévalence rapportés sont basés sur plusieurs études épidémiologiques réalisées principalement en Europe et aux États-Unis au cours des 70 dernières années. De façon générale, les taux d'incidences et de prévalence augmentent de manière non linéaire. La plus forte augmentation a eu lieu vers 1980. Les méta-analyses estiment le taux d'incidence entre 5 et 30 cas par million d'années-personnes [18, 19, 20]. La prévalence est estimée entre 10

et 20 cas pour 100 000 habitants [18]; ce taux devrait augmenter avec le temps en raison de l'amélioration du traitement et de la survie.

En Espagne, pays voisin, la myasthénie touche environ 10 000 personnes et il y a environ 700 nouveaux cas par an, selon la Société espagnole de neurologie [16].

Ces augmentations sont attribuées à l'amélioration:

- de la sensibilisation à la maladie
- des examens immunologiques de diagnostic
- de la méthodologie épidémiologique
- du traitement de la maladie permettant une meilleure survie.

Si la myasthénie peut débiter à n'importe quel âge, elle touche en particulier les personnes de 40 ans et moins (60 %). Il existe une prédominance féminine manifeste avant 40 ans alors qu'entre 40 et 50 ans, la répartition entre hommes et femmes s'équivaut. Dès la sixième décennie, la majorité des cas revient au sexe masculin [20, 23].

Il existe par ailleurs une répartition géographique relativement égale de l'incidence et de la prévalence de la MG chez les adultes et les enfants. Bien que toutes les ethnies soient affectées par la MG, il y a une prévalence légèrement plus élevée chez les personnes d'ascendance africaine [18, 21, 22]. La myasthénie avec des anticorps anti-MuSK (MuSK MG) suit une répartition géographique particulière [4]. En Europe, MuSK MG semble suivre un gradient sud-nord et est plus courante dans les pays méditerranéens mais très rare en Scandinavie [15, 24]. Cependant, en Chine, elle est plus commune dans le nord [25]. Il est donc peu probable qu'un facteur lié à la latitude, comme le climat,

soit à l'origine de cette répartition. Plusieurs allèles HLA, tels que HLADQB1, HLADRB1 * 14 et HLADRB1 * 16, sont associés à un risque accru de MuSK MG [26]. Il se trouve alors que la répartition géographique des gènes HLA prédisposant pour MuSK MG est parallèle à la prévalence de cette maladie [26]. Des myasthénies avec anticorps anti-LRP4 ont été trouvés chez 7 à 33% des patients ne présentant pas d'anticorps anti-RACH ou anti-MuSK. Dans cette étude, la proportion de patients porteurs d'anticorps anti-LRP4 était élevée en Pologne (33%), en Grèce (27%) et aux Pays-Bas (26%), avec une faible proportion en Turquie (7%) et en Norvège (7%) [27]. Ainsi, il n'existait pas de schéma géographique distinct en Europe, ni de schéma semblable à celui de la myasthénie à RACH ou à MuSK. La proportion de patients atteints de myasthénie à anticorps anti-LRP4 est faible en Chine (7%), au Japon (3%) [28,29] et aux États-Unis (10%) [30]. La variation entre les études est probablement due en partie à la variation de la sensibilité du test.

Par ailleurs, différentes études épidémiologiques ont permis de montrer que la fréquence des myasthéniques chez les personnes âgées pendant ces dernières années a nettement ascensionné [31]. Ce phénomène pourrait être le résultat d'une prise de conscience du personnel de santé, qui envisagent de plus en plus la myasthénie comme diagnostic au delà d'un certain âge.

B) Physiopathologie de la myasthénie

La physiopathologie de la myasthénia gravis repose sur 2 acteurs essentiels : des anticorps et le thymus.

Cette physiopathologie consiste en une atteinte de protéines de la membrane post-synaptique de la jonction neuromusculaire par des auto-anticorps circulants. Le principal anticorps identifié est dirigé contre le récepteur

à l'acétylcholine (RACH). Il induit une inhibition de l'acétylcholine et favorise sa dégradation rapide.

1) Anticorps anti-RACH :

Trois quarts des patients ayant une maladie généralisée et la moitié de ceux avec une maladie oculaire ont des anticorps anti-RACH positifs [14].

Trois modes d'action ont été décrits [33, 34, 35] :

- **Blocage du site de fixation** de l'acétylcholine : les anticorps anti-RACH se fixe sur le récepteur de l'acétylcholine sur la membrane post-synaptique. C'est l'effet curare.
- **Modulation antigénique** : avec accélération de l'internalisation et de la destruction des RACH induite par leur réticulation par des anticorps bivalents. Chaque auto- anticorps fait un pont en se liant à 2 récepteurs cholinergiques voisins. De là, il se produit une polymérisation puis une endocytose dans l'élément post-synaptique.

La réticulation antigénique entraîne une perte de RACH au niveau de la surface de la membrane post-synaptique. Les anticorps anti-RACH qui ciblent la sous-unité α du récepteur de l'Acétylcholine sont plus pathogènes pour la Myasthenia Gravis que les anticorps qui ciblent d'autres sous-unités, et leur schéma épitopique influence la gravité de la maladie.

- **Destruction par le complément** de la membrane post-synaptique : les anticorps vont pouvoir activer la cascade du complément lors de la liaison à l'antigène, ce qui conduit à la formation du complexe d'attaque membranaire associé et à l'endommagement de la membrane

postsynaptique. Cela entraîne une modification de la membrane post synaptique rendant l'acétylcholine plus exposée à l'acétylcholine estérase.

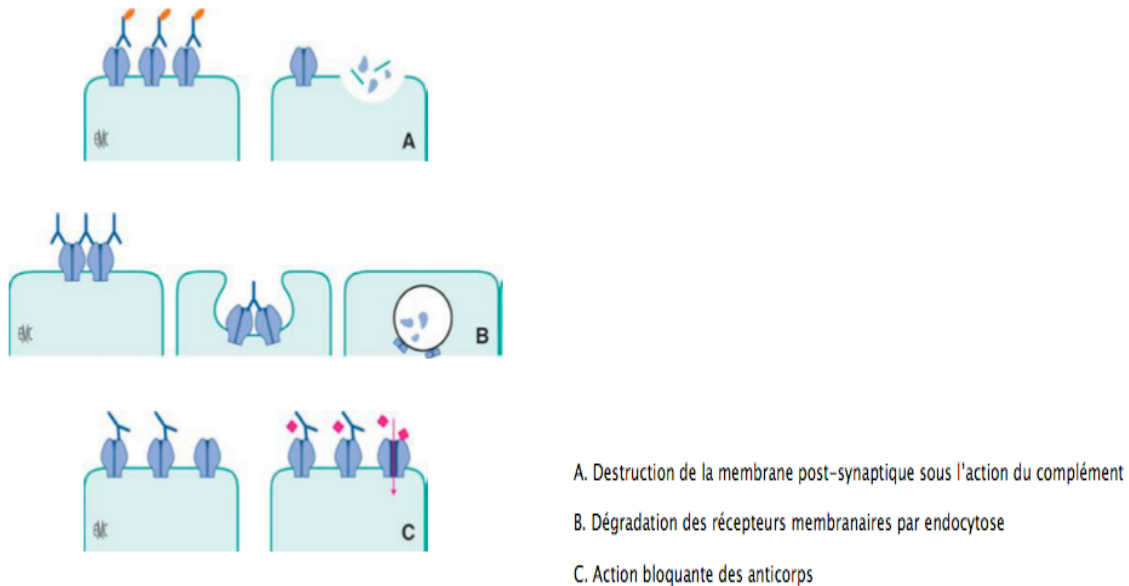


Figure 6 : Mécanismes d'action des anticorps anti récepteur de l'acétylcholine [34]

2) Anticorps anti MuSK (Muscle Specific Kinase):

Chez 40% des myasthéniques sans anti-RACH, des anticorps dirigés contre une autre molécule post-synaptique, MuSK. C'est une tyrosine-phospho-kinase impliquée dans la transcription du RACH.

❖ Mode d'action des anticorps anti MuSK :

MuSK est une protéine transmembranaire à sous-unité unique qui est responsable du regroupement des RACH à la jonction neuromusculaire et du maintien de la membrane post synaptique. La plupart des anticorps anti-MuSK appartiennent à la sous-classe IgG4, incapable d'activer le complément et

incapable d'induire une modulation antigénique, car ils sont fonctionnellement monovalents. Ainsi, leur mode d'action diffère de celui des anticorps anti-RACH [6]. Les anticorps anti-MuSK masquent des sites de liaison empêchant les interactions avec ses protéines de liaison, notamment LRP4 [17, 36, 38, 39, 40]. L'inactivation de MuSK entraîne une réduction de la densité post-synaptique des RACH et altère leur alignement dans la membrane post-synaptique. Les modifications du titre d'anticorps anti-MuSK au fil du temps chez les patients reflètent généralement l'activité de la maladie [4, 41, 42].

3) Anticorps anti LRP4:

LRP4 est une protéine transmembranaire de la membrane post synaptique. Comme mentionné précédemment, le complexe LRP4 – agrine déclenche l'activation de MuSK. Les anticorps anti-LRP4 chez les patients atteints de myasthénie ont été détectés à différentes fréquences, en fonction du test utilisé et de la population examinée. Le pouvoir pathogène des anticorps anti-LRP4 reste encore à établir. Les anticorps exercent leur action en perturbant l'interaction entre LRP4 et l'agrine, entraînant l'inhibition de la transmission neuromusculaire médiée par le RACH [4, 17, 43, 44].

4) Autres anticorps :

Le pourcentage de personnes atteintes de myasthénie qui n'ont ni auto-anticorps anti-RACH, ni anti-MuSK, ni anti- LRP4 est de l'ordre de 2 à 5%. Des auto-anticorps dirigés contre la contactine (protéine située au niveau de la jonction neuromusculaire et impliquée dans le regroupement des récepteurs à l'acétylcholine) et la titine (protéine jouant un rôle dans le développement et la structure du sarcomère) ont également été identifiés dans la myasthénie mais ne semblent pas spécifiques de celle-ci [17, 45].

5) Rôle du thymus :

Le rôle du thymus dans la myasthénie est lié au bénéfice de la thymectomie et la présence d'altérations histologiques chez les patients myasthéniques. De plus, après greffe de fragments de thymus de patients myasthéniques, la souris immunodéficiente développe des signes myasthéniques et produit des anticorps anti-RACH humains [46].

Le thymus est un organe lymphoïde qui se situe dans le médiastin supérieur, reposant sur le péricarde au niveau de la naissance des gros vaisseaux. Il atteint sa taille et est le plus actif à l'adolescence, puis il débute une régression progressive. Son rôle principal est la maturation et l'acquisition de l'immunocompétence de cellules exprimant un récepteur T fonctionnel, les lymphocytes T, puis la mise en circulation en périphérie d'un pool de cellules T naïves. Les lymphocytes s'y initient à reconnaître les constituants du soi et à éliminer les éléments du non-soi. Il contrôle aussi l'élimination des cellules T auto réactives au contact des cellules spécialisées. En effet, il supprime les lymphocytes montrant une trop forte affinité avec le soi (et donc à potentiel auto réactif fort). Les cellules T autoréactives qui échappent à cette tolérance centrale sont normalement contrôlées par les cellules T régulatrices (Treg) mais celles-ci sont parfois inefficaces et participent alors au processus d'auto immunité.

L'association des anomalies thymiques avec les pathologies auto-immunes suggère que c'est cette fonction majeure d'élimination des cellules auto réactives qui n'est plus totalement efficace dans ces structures thymiques.

Parmi ces cellules auto réactives se trouvent les cellules spécifiques porteuses de l'auto-antigène RACH. On peut ainsi en déduire que l'activation cellulaire trouvée chez les patients myasthéniques et la présence de l'auto-antigène au sein du thymus permet une activation des cellules auto réactives qui essaieraient à la périphérie. C'est pourquoi la thymectomie, en induisant la déplétion des cellules auto réactives, entraîne à terme leur diminution dans la périphérie et donc une amélioration clinique [4, 46, 47].

Le thymus est touché chez la plupart des patients atteints de myasthénie auto immune à début précoce, avec un thymome chez 10% des patients ou une hyperplasie folliculaire thymique dans plus de 80% des cas [4, 46].

- **L'hyperplasie** est caractérisée par la présence d'un nombre élevé de centres germinaux (sites de développement et de maturation des cellules B). Ceux-ci se trouvent normalement dans les organes producteurs de cellules B, et sont absents dans un thymus sain. Les cellules épithéliales du thymus, les cellules myoïdes, les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigène contribuent toutes au processus d'immunisation, conduisant à la formation de centres germinaux. Ils contiennent des cellules B subissant une hypermutation somatique et une sélection dirigée par un antigène, l'antigène RACH conduisant alors à la production d'anticorps anti-RACH dans le thymus. De plus, la fonction des lymphocytes thymiques « régulateurs » contrôlant l'activité des lymphocytes effecteurs est déficiente [4, 46, 47].

• **Le thymome ou tumeur épithéliale thymique** est caractérisé par la prolifération de cellules épithéliales qui constituent le contingent tumoral et de lymphocytes, et survient habituellement après 40 ans. Dans le cas du thymome, la même hypothèse d'anomalies de sélection peut être formulée. Il est envisageable que le développement anarchique de cellules épithéliales ne permette plus le contrôle des cellules auto réactives. Les cellules T potentiellement pathogènes sensibilisées vis-à-vis d'auto-antigènes présents sur les cellules épithéliales de thymome pourraient provoquer la myasthénie ou d'autres pathologies auto-immunes après une activation et en présence de cellules B qui produiront les auto-anticorps responsables de la symptomatologie [4, 46, 47].

Les thymomes sont dans la majorité des cas asymptomatiques et découverts de façon fortuite lors d'une imagerie thoracique systématique ou réalisée pour une autre indication.

Lorsque qu'un thymome est symptomatique, les symptômes peuvent être liés à l'une des maladies qui peuvent lui être associées, comme c'est le cas de la myasthénie auto immune. Les manifestations cliniques peuvent aussi être dues au volume de la tumeur et à l'effet de masse qu'elle peut exercer sur les organes de voisinage : il peut s'agir d'une toux, d'une douleur ou oppression thoracique, d'une dysphagie, d'une dyspnée ou d'un syndrome cave supérieur [49].

La plupart du temps, un diagnostic clinico-radiologique est suffisant, encore plus dans le cas d'un nodule petit et bien délimité développé dans la loge thymique. Un diagnostic de certitude par une biopsie peut toutefois être nécessaire avant d'instaurer un traitement, dans le cas d'un envahissement local important ou de doute diagnostique [46, 49].

Les thymomes peuvent être distingués radiologiquement selon la classification de Masaoka-Koga modifiée qui a une valeur diagnostique, thérapeutique et pronostique [48].

CLASSIFICATION DE MASAOKA-KOGA

Masaoka	Critères diagnostiques et consensus ITMIG
Stade I	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur complètement encapsulée, macroscopiquement et microscopiquement - Pas d'extension à la graisse médiastinale <p><i>Ce groupe inclut les tumeurs avec invasion dans - mais pas au-delà - de la capsule, et les tumeurs sans capsule mais sans invasion des tissus périphériques.</i></p>
Stade IIa	<ul style="list-style-type: none"> - Invasion microscopique trans-capsulaire ($\leq 3\text{mm}$, confirmation anatomo-pathologique)
Stade IIb	<ul style="list-style-type: none"> - Invasion macroscopique dans la graisse péri-thymique - Invasion macroscopique dans le thymus normal ou la graisse péri-thymique, confirmée à l'examen anatomo-pathologique - Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde. <p><i>Ces adhérences peuvent rendre nécessaire la résection de ces structures lors de la chirurgie, avec confirmation anatomo-pathologique de l'invasion de la graisse péri-thymique, et de l'absence d'invasion de - ou au-delà de - la plèvre médiastinale ou de l'enveloppe fibreuse du péricarde.</i></p>
Stade III	<ul style="list-style-type: none"> - Extension macroscopique aux organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux, poumon) <p><i>Ce groupe inclut les tumeurs avec, à l'examen anatomo-pathologique : (1) une invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou viscérale ou du péricarde, ou (2) une invasion directe du parenchyme pulmonaire, ou (3) une invasion du nerf phrénique ou du nerf vague, confirmée à l'examen anatomo-pathologique (une adhérence n'est pas suffisante), ou (4) une invasion des gros vaisseaux, confirmée à l'examen anatomo-pathologique</i></p>
Stade IVa	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur avec implants pleuraux ou péricardiques <p><i>Ces greffes correspondent à des nodules tumoraux, distinct de la tumeur principale, avec invasion de la plèvre viscérale ou pariétale, ou invasion du péricarde ou de l'épicarde.</i></p>
Stade IVb	<ul style="list-style-type: none"> - Métastases ganglionnaires : médiastinales antérieures, intra-thoraciques, cervicales antérieures ou inférieures, ou extra-thoraciques - Métastases hématogènes <p><i>Ce groupe inclut les métastases extra-thoraciques ET extérieures à la région péri-thymique, dont les tumeurs pulmonaires sans implant pleural associé.</i></p>

Figure 7 : Classification de Masaoka-Koga

Histologiquement, le thymome se différencie de l'hyperplasie par un désordre architectural et une diminution de cellules T régulatrices [49].

L'examen microscopique permet également de préciser le type histologique de la tumeur selon la Classification OMS 2004-2014 :

- Thymome A : à cellules épithéliales fusiformes et à prédominance épithéliale
- Thymome AB : zones de thymome A et zones riches en lymphocytes
- Thymome B1 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance lymphocytaire
- Thymome B2 : à cellules épithéliales polygonales, et mixte
- Thymome B3 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance épithéliale
- Thymomes de types rares : thymomes micronodulaires, thymomes métaplasiques

6) Autres facteurs :

a) Génétiques :

Certains antigènes HLA sont plus fréquents chez les myasthéniques avec atteinte thymique. Les antigènes HLA-B8 et aussi DR3 sont associés de façon significative aux formes précoces tandis que les antigènes HLA DR2, B7 et DRB1 sont souvent associés aux myasthénies à début tardif. Ce typage HLA n'a pas de valeur diagnostique ni pronostique particulière [50].

b) Hormonaux :

Les hormones sexuelles semblent jouer un rôle dans la prédisposition à la myasthénie [4, 46] et l'implication de ces hormones pourrait expliquer la différence de sexe ratio dans la myasthénie, le début précoce ou tardif et la fréquence plus élevée de la myasthénie chez les femmes jeunes et en postpartum [51, 53, 54]. En effet, la myasthénie précoce est beaucoup plus fréquente chez les femmes en âge de procréer par rapport aux hommes, tandis que sa forme tardive est légèrement plus fréquente chez le sexe masculin. L'hyperplasie thymique touche principalement les jeunes femmes ce qui suggère que les hormones jouent un rôle dans la pathogenèse et peuvent même influencer la réponse à un traitement comme la thymectomie [51, 52, 55].

c) Viraux :

De nombreuses études ont remarqué la présence de protéines du virus Epstein-Barr (EBV) dans le thymus de patients atteints de myasthénia gravis (ce qui n'est pas le cas des personnes saines). De plus, le thymus de ces patients aurait non seulement une expression excessive de gènes liés à la réponse inflammatoire et immunitaire, mais aussi une infection du thymus par ce même virus. Ces résultats poussent vers l'hypothèse que l'EBV pourrait être impliqué dans la physiopathologie de myasthénie auto-immune [46, 47, 56, 57].

C) Description clinique:

1) Signes cliniques [4, 15, 18, 35, 46, 50, 58] :

Quelquefois évident, le diagnostic est souvent difficile et longtemps méconnu. Son maître symptôme est la faiblesse musculaire. Celle-ci a un caractère très particulier, définissant la myasthénie, c'est le *phénomène myasthénique*.

Le phénomène myasthénique est un déficit de la force musculaire dont le caractère essentiel est de s'accroître à l'occasion d'un effort (*fatigabilité musculaire*). La faiblesse musculaire ainsi provoquée tantôt se limite aux muscles directement mis en action au cours de l'effort, tantôt se manifeste à distance d'eux. La fatigabilité s'accroît au cours de la journée et se corrige au repos. Un caractère essentiel de ce phénomène est sa correction sous l'effet des drogues anticholinestérasiques. Le froid l'améliore.

Ce déficit moteur est sélectif: il prédomine sur certains muscles en fonction des patients. Nous les étudierons ci-dessous.

a) Atteinte de la musculature oculopalpébrale :

L'atteinte de la musculature oculopalpébrale est la plus fréquente et la plus évocatrice. Elle est inaugurale dans pratiquement la moitié des cas [17, 34].

Le ptosis (chute de la paupière supérieure) est le signe le plus habituel. L'œil est recouvert partiellement voire totalement de la paupière supérieure. Il est souvent unilatéral au début mais peut devenir bilatéral plus tard. Il persiste souvent de façon asymétrique au cours de l'évolution. Il est variable d'un moment à l'autre, souvent plus marqué le soir que le matin. Ce ptosis à bascule est particulièrement évocateur.

L'atteinte oculomotrice se traduit par une diplopie, le plus souvent intermittente, parfois par un strabisme. La diplopie est le plus souvent horizontale, mais peut être verticale ou oblique. L'atteinte oculomotrice est parfois ressentie par le patient comme un flou visuel. Elle peut s'associer ou non au ptosis. Elle peut aller à l'ophtalmologie complète plus nette le soir.

Les patients se plaignent souvent de difficultés pour lire, conduire, regarder la télévision. En effet, les manifestations oculaires sont accentuées par la fatigue, la luminosité, la fixation d'un objet.

Les paralysies oculomotrices sont caractérisées par leur variabilité et par leur absence de systématisation. En revanche, la musculature intrinsèque de l'œil n'est pas atteinte.

b) Atteinte des muscles d'innervation bulbaire :

L'atteinte des muscles d'innervation bulbaire retentit sur la phonation, la parole et la déglutition. Ils peuvent constituer un mode d'entrée dans la maladie.

Les troubles de la phonation se manifestent par une dysphonie et une voix nasonnée. La voix s'éteint progressivement au cours d'une discussion, jusqu'à devenir inintelligible.

Les troubles de la déglutition donnent lieu à une dysphagie aux solides et aux liquides, avec fausses routes et reflux des liquides par le nez. Ils peuvent sérieusement entraver l'alimentation.

Une dysarthrie de type paralytique peut également être retrouvée, s'aggravant aussi au fil de la conversation.

c) Atteinte de la mastication :

Les troubles de la mastication apparaissent au cours des repas. Plus le sujet mâche plus la fatigue musculaire apparaît et la poursuite du repas est alors compromise. Le patient se trouve même parfois obligé de maintenir manuellement sa mâchoire inférieure.

d) Atteinte des muscles faciaux :

L'atteinte de la musculature faciale est presque toujours bilatérale et asymétrique. Elle est très fréquente et contribue au faciès myasthénique, qui donne un air de famille à ces malades : disparition des plis et des rides du visage, mimique réduite, lèvres entrouvertes, chute de la mâchoire, yeux mi-clos. Le patient est souvent dans l'incapacité de gonfler les joues, de siffler, de sourire.

e) Atteinte des muscles axiaux :

Dans certains cas, l'atteinte des muscles du cou est à l'origine d'une chute de la tête en avant, que le malade compense par le soutien du menton par la main, c'est le signe de la tête tombante. Parfois, le malade peut rapporter la notion de douleurs cervicales qui sont liées à un phénomène de contracture.

Les muscles extenseurs du tronc sont parfois concernés, de même que moins souvent, les muscles abdominaux.

f) Atteinte des muscles des membres :

Cette atteinte prédomine sur la musculature proximale de la ceinture pelvienne, ainsi que la ceinture scapulaire. Lorsque les épaules sont atteintes, le malade a des difficultés à lever les bras pour se coiffer ou se laver les cheveux

par exemple. L'atteinte des mains et des doigts rend difficile la plupart des tâches telles qu'ouvrir une bouteille, écrire, travailler sur l'ordinateur...

La marche et la montée des escaliers sont des activités qui entraînent une fatigabilité importante des jambes. S'asseoir et se lever deviennent des actions difficiles.

On décrit des formes limitées aux membres, dites pseudo-myopathiques.

g) Atteinte des muscles respiratoires :

Elle fait toute la gravité de la maladie. Pouvant aller de la polypnée à l'asphyxie, l'atteinte des muscles de la respiration respiratoires mène à une décompensation ventilatoire rapide, quelquefois inaugurale, par fatigabilité des muscles intercostaux et du diaphragme. C'est alors une urgence médicale, qui peut compromettre le pronostic vital.

2) Examen clinique :

Il met en évidence des déficits musculaires sur les différents territoires décrits précédemment.

L'examen clinique recherche :

- Des signes d'atteinte de la musculature oculo-palpébrale extrinsèque
 - ptosis unilatéral et/ou asymétrique. Le ptosis est bien informatif car il peut se dévoiler au cours de l'examen, ce qui témoigne de sa variabilité et oriente vers un syndrome myasthénique. Le recours à des clichés photographiques est utile pour apprécier la variabilité d'un ptosis au cours de la journée. Un test au glaçon positif est très évocateur de la myasthénie: le patient ferme ses paupières, nous

appliquons un glaçon sur l'une d'entre elle pour quelques minutes; lorsque nous l'enlevons, le ptosis disparaît franchement de ce côté. L'amélioration est brève mais très évocatrice.

- Un strabisme peut être noté à l'inspection, convergent ou divergent, uni ou bilatéral. L'examen de la poursuite oculaire peut mettre en évidence une limitation des mouvements oculaires pouvant aller jusqu'à une paralysie complète d'un ou de plusieurs muscles oculomoteurs, ayant comme caractéristique de ne pas répondre à une distribution nerveuse tronculaire. Une ophtalmoplégie totale est plus rare.
- La pupille reste indemne de toute atteinte, étant donnée la préservation de la musculature lisse.
- Des signes d'atteinte des muscles faciaux : le visage est atone, avec une réduction de la mimique et une faiblesse des muscles quand on teste leur force contre résistance (fermeture forcée des paupières, haussement des sourcils, gonflement des joues...).
- Une faiblesse cervicale donnant lieu au signe de la tête tombante. La force des muscles extenseurs du rachis peut aussi être évaluée contre résistance en demandant au patient de pousser contre la main de l'examineur placée derrière sa tête.
- Un souffle court ou une dysarthrie peuvent apparaître progressivement au cours de l'interrogatoire. On recherche une atteinte de la musculature respiratoire en évaluant le temps de maintien d'une apnée et en mesurant l'ampliation thoracique. La motilité de la langue doit être également examinée.

- Une voix nasonnée témoignant d'une atteinte sévère du voile du palais. Les muscles du carrefour oro-pharyngé sont évalués en recherchant la mobilité du voile du palais et des muscles de l'oropharynx lors de la phonation.
- Une atteinte des muscles des membres en évaluant la marche, la tenue du Barré et du Mingazini et en testant la force musculaire segmentaire, en particulier pour les muscles des ceintures. La ceinture pelvienne est évaluée par la manœuvre d'accroupissement, qui peut donner lieu au signe de tabouret en cas de déficit.

L'examen clinique cherchera également à mettre en évidence le phénomène myasthénique en utilisant des tests de répétitions des mouvements. On peut alors demander au patient de :

- regarder vers le haut et vers le côté pendant 30 secondes. Ceci peut déclencher un ptosis ou une diplopie
- regarder ses pieds pendant qu'il est étendu sur le dos pendant 60 secondes
- garder ses bras tendus en avant pendant 60 secondes
- réaliser 10 manœuvres d'accroupissement
- marcher 30 pas sur la pointe des pieds puis sur les talons
- marcher de façon prolongée
- monter et descendre des escaliers
- réaliser 5 manœuvres de travail des muscles abdominaux, le patient étant complètement allongé et devant passer à la position assise

Ces mouvements répétitifs seront à l'origine de l'apparition d'une fatigabilité des muscles mis en jeu qui est caractéristique de la maladie.

L'examen recherchera systématiquement une atteinte des muscles respiratoires, pouvant aller d'une faiblesse des muscles inspiratoires se manifestant par une diminution de l'ampliation thoracique avec syndrome restrictif jusqu'à la détresse respiratoire.

L'examen peut être normal d'où la difficulté diagnostique.

Par ailleurs l'examen n'objective pas d'amyotrophie, de fasciculations ou de myalgies provoquées. Les réflexes ostéo-tendineux sont conservés ainsi que la sensibilité. Il n'y a pas de troubles sphinctériens. Les fonctions végétatives, sensorielles et cognitives sont normales.

3) Evaluation de la gravité : Classification MGFA

La classification internationale de la Myasthenia Gravis Fondation of America est unanimement retenue pour classer la gravité et identifier des sous-groupes de myasthénie avec des signes cliniques ou de gravité différents :

Classe I : déficit des muscles oculaires. Peut avoir une faiblesse de l'occlusion des yeux. La force de tous les autres muscles est normale.

Classe II : déficit discret des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité :

- IIa : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux ;
- IIb : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires ;

Classe III : déficit modéré des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité :

- IIIa : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux ;
- IIIb : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires ;

Classe IV : déficit sévère des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité :

- IVa : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux ;
- IVb : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires ;

Classe V : nécessité d'une intubation.

4) Formes cliniques :

a) Selon l'âge :

❖ Myasthénie de l'adulte jeune :

Elle débute avant l'âge de 50 ans avec une nette prédominance féminine. La myasthénie précoce est associée aux gènes HLA-DR3, HLA-B8 et est très souvent associée à d'autres pathologies auto-immunes [15].

Sur le plan clinique, la myasthénie de l'adulte jeune se caractérise, dans la grande majorité des cas, par une atteinte généralisée pouvant être de gravité variable.

La plupart de ces patients sont séropositif aux anti-RACH. Ce groupe est également caractérisé par la présence fréquente d'anomalies thymiques et en particulier d'hyperplasies thymiques, les thymomes étant plus rares pour ce sous-groupe [23].

❖ Myasthénie à début tardif (late onset myasthenia gravis) :

Celle-ci apparaît après 50 ans avec une évidente prépondérance chez les hommes [15]. Au-delà de 80 ans, on parle de « very late onset myasthenia gravis ». Le diagnostic est souvent plus difficile. La myasthénie est rarement évoquée initialement à cet âge. Si l'expression clinique et les tests diagnostiques sont semblables à ceux de la myasthénie classique, la forme tardive présente certaines particularités [46]:

- plus grande fréquence des formes oculaires,
- les formes généralisées sont plus sévère surtout si atteinte bulbaire franche,

- risque de thymome plus important à cet âge, (mais très rare après 70 ans).
- Pour le traitement, les indications et la réponse sont similaires à celles des patients moins âgés, sauf l'absence d'indication de la thymectomie en dehors du thymome. Le risque de décompensation est par contre plus important vu la prise d'autres médicaments dont les associations peuvent être délétères.

❖ **Myasthénie néonatale :**

Cette maladie survient peu de temps après la naissance chez les nourrissons de mères atteintes de myasthénie auto-immune. Les auto-anticorps maternels en circulation traversent le placenta vers le fœtus [18, 59]. Le nourrisson est donc atteint après sa naissance. Les enfants de mères atteintes de myasthénie développent une myasthénie dans environ 5% à 30% des cas [59]. Il n'y a pas de facteur prédictif maternel indiquant qu'un nouveau-né développera ou non les symptômes. En effet, leur apparition ne semble avoir aucune corrélation avec la gravité de la maladie maternelle ou le titres des anticorps [37]. Les symptômes se manifestent chez le nouveau-né précocement, durant les 24 premières heures de vie, parfois un peu plus tardivement, dans les 72h et persistent 2 à 3 semaines puis régressent spontanément sans séquelles [18, 46]. Les nourrissons peuvent présenter une hypotonie généralisée, des cris faibles, une détresse respiratoire, une mauvaise succion et une faiblesse musculaire extraoculaire [18, 35, 59]. Les symptômes sont généralement limités mais un soutien respiratoire peut être nécessaire. Les patients répondent bien au traitement anti cholinestérasique et à la plasmaphérèse. La myasthénie néonatale se distingue de la myasthénie congénitale d'origine génétique par la possibilité de détecter d'auto-anticorps

anti RACH ou MuSK. De plus, elle a la particularité d'être transitoire avec disparition des symptômes une fois que les anticorps sont éliminés [18, 46, 59]. Aucun traitement à long terme n'est alors nécessaire une fois que les auto-anticorps ne sont plus présents. La myasthénie congénitale sera traitée dans le paragraphe du diagnostic différentiel.

❖ **Myasthénie Juvénile :**

La maladie apparaît généralement après l'âge de 10 ans et les manifestations de la maladie apparaissent avant la puberté dans la moitié des cas. La survenue avant 1 an est rare [18, 60]. Le statut pubertaire peut affecter la présentation clinique, avec une incidence plus élevée de MG oculaire chez les patients pré pubères et de MG généralisée chez les patients post pubères [61]. La prédominance féminine n'a été observée qu'après l'âge de 10 ans [18, 62]. Comme dans les cas d'apparition à l'âge adulte, la maladie peut être généralisée au début, mais l'atteinte oculaire isolée est une présentation plus courante suivie d'une généralisation au cours des deux années qui suivent. Oculaire ou généralisée, les signes cliniques sont identiques à ceux constatés chez les myasthéniques adultes [35, 59]. Les anticorps retrouvés peuvent être dirigés contre le RACH, la protéine MuSK ou LRP4. La myasthénie juvénile peut aussi être séronégative. Par contre, contrairement aux formes adultes, la présence de thymome est rare [18, 35, 60]. Sur le plan thérapeutique, la stratégie est similaire à celle de l'adulte.

b) Selon la présentation clinique :

La myasthénia gravis peut avoir deux présentations cliniques distinctes : une forme généralisée et une forme oculaire pure.

❖ **Myasthénie généralisée :**

Elle correspond à la description de la maladie faite ci-dessus. Elle se caractérise par un phénomène myasthénique pouvant atteindre les muscles de différentes parties du corps (muscles oculaires, des membres, axiaux, oro-pharyngés...). C'est une forme très symptomatique qui s'accompagne dans la majorité des cas d'anticorps anti RACH ou MuSK positifs, d'une recherche de bloc neuro-musculaire post synaptique positive et d'une réponse favorable aux anti-cholinestérasiques. Cette forme clinique de myasthénie est aussi souvent associée à une pathologie thymique.

❖ **Myasthénie oculaire :**

Chez l'adulte, si le début est oculaire dans 40 à 50 % des cas, ce n'est que chez 10 à 15 % des patients que l'atteinte restera limitée aux muscles oculaires après deux ans d'évolution [15, 46]. Il est alors consenti de parler de myasthénie oculaire pure, même si la généralisation peut parfois survenir plus tardivement. La myasthénie oculaire, étant localisée, est bénigne mais elle peut être très handicapante par l'importance de la diplopie.

La myasthénie oculaire de l'adulte se caractérise par:

- sexe masculin prédominant,
- âge de début à plus de 40 ans,
- thymome rare.

La variabilité des symptômes, particulièrement celle du ptosis, est le signe le plus caractéristique et qui aide à affirmer le diagnostic. En effet, ce dernier est avant tout clinique dans les formes oculaires car les anticorps anti-RACH sont négatifs dans 50% des cas, l'électroneuromyographie conventionnelle est sans aide (même au niveau des muscles oculaires) et la réponse aux

anticholinestérasiques est souvent faible voire absente. Néanmoins, l'étude en fibre unique du territoire facial est d'une grande aide pour le diagnostic [46].

c) Selon les anticorps :

❖ Myasthénie autoimmune associée aux anticorps anti-MuSK :

La MuSK est une protéine exprimée dans la membrane musculaire postsynaptique qui est fonctionnellement liée au RACH et nécessaire pour maintenir sa fonction. Dans l'ensemble, 1 à 4% des patients atteints de myasthénie auto immune ont des anticorps MuSK sériques [15, 18], mais davantage de cas seront probablement identifiés grâce à des tests de plus en plus sensibles. Les anticorps anti-MUSK et anti-RACH coexistent rarement chez le même patient. La myasthénie grave associée à MuSK est généralement rapportée chez la femme d'âge moyen, et rarement chez l'adulte âgé ou l'enfant [15, 63].

Aucun changement pathologique du thymus n'est signalé et les patients n'ont généralement pas de réponse à la thymectomie. Les anticorps IgG4 ont un rôle important dans la pathogenèse et il existe une association HLA avec HLA-DQ5, contrairement à d'autres sous-groupes de myasthénie [15, 64, 65, 66].

La myasthénie auto-immune associée à des anticorps anti-MuSK se caractérise par une atteinte prédominante des muscles crâniens et bulbaires. Environ un tiers des patients présentent un ptosis et une diplopie [18, 67]. Chez plus de 40% des patients atteints de myasthénia gravis associée à MuSK, la faiblesse des muscles à innervation bulbaire est un premier symptôme, avec une faiblesse faciale, pharyngée et de la langue, souvent associée à une atteinte du

cou et des voies respiratoires. La faiblesse des membres n'est pas courante et les muscles oculaires ne sont souvent pas affectés [18, 67]. On constate peu de variation de la force musculaire au cours de la journée et une atrophie musculaire peut survenir.

Pour cette forme de myasthénie, la réponse aux anticholinestérasiques est le plus souvent décevante, d'où le recours habituel aux immunosuppresseurs. De nombreux patients atteints de MG anti-MuSK nécessitent des doses élevées de corticostéroïdes en combinaison avec un autre immunosuppresseur pour améliorer et maintenir la force musculaire [68, 69]. Le rituximab devient de plus en plus une stratégie de traitement indiquée chez les patients avec anticorps anti-MuSK [18, 68, 70].

La thymectomie ne semble pas être associée à une amélioration significative de l'évolution de la myasthénie à anticorps anti-MuSK [18].

Les possibilités d'atteinte d'une rémission clinique sont plus faibles que dans la MG anti-RACH [36, 71].

❖ **Myasthénie auto-immune associée aux anticorps anti-LRP4 :**

LRP4 est exprimé dans la membrane musculaire postsynaptique ; c'est un récepteur pour l'agrine et un activateur de MuSK. Il est nécessaire pour maintenir la fonction du RACH. Des anticorps LRP4 ont été détectés chez 2 à 27% des patients atteints de myasthénia gravis sans anticorps anti-RACH et MuSK, avec une prédominance féminine [15, 30, 44]. La plupart de ces patients présente une myasthénie oculaire ou généralisée légère, et environ 20% des patients n'ont qu'une faiblesse oculaire depuis plus de 2 ans. L'insuffisance respiratoire se produit très rarement, sauf dans un sous-groupe avec des

anticorps anti-MuSK supplémentaires. Chez les deux tiers des patients atteints de myasthénie auto-immune associée à LRP4, le thymus est atrophique ou normal pour l'âge, mais une hyperplasie a été rapportée chez quelque cas [72]. Les tests commerciaux ne sont pas encore disponibles pour les tests d'anticorps LRP4, ce qui signifie que ce groupe ne peut être identifié que par quelques institutions. Sur le plan thérapeutique, les patients atteints de myasthénie à anticorps anti-LRP4 pure présentent une réponse au traitement anticholinestérasique similaire à celle des patients porteurs d'anticorps anti-RACH [15, 18].

❖ Myasthénie généralisée séro-négative :

La myasthénie sans anticorps anti-RACH, MuSK ou LRP4 détectables représente un groupe hétérogène. Certains patients ont des anticorps à faible affinité ou une faible concentration d'anticorps dirigés contre les cibles d'antigène RACH, MuSK ou LRP4, identifiés uniquement par des méthodes cellulaires, qui ne sont pas détectables dans les tests de routine [15, 73, 74]. Les anticorps à faible affinité sont pathogènes *in vivo*, et les symptômes de la maladie avec de tels anticorps est probablement semblable à ceux du sous-groupe avec des anticorps détectables [15]. Certains patients atteints de myasthénia gravis ont probablement des anticorps pathogènes contre des antigènes encore indéfinis dans la membrane postsynaptique. Le diagnostic est alors plus difficile. Chez ces patients, les syndromes myasthéniques non auto-immuns et d'autres troubles musculaires et non musculaires doivent également être pris en compte et recherchés [75].

d) Selon la pathologie thymique :

❖ Thymome :

Un thymome est habituellement retrouvé chez les myasthéniques de plus de 40 ans, mais des cas plus précoces ont été rapportés [46]. Après soixante-dix ans, le thymome reste exceptionnel [14]. Les deux sexes sont affectés de manière égale et il n'y a pas d'association à un haplotype HLA préférentiel. Les patients porteurs d'un thymome ont quasi constamment des anticorps anti-RACH positifs [47]. Un scanner thoracique devant toute suspicion de myasthénie est obligatoire pour le diagnostic puis la chirurgie au moindre doute. En général, les patients avec thymome ont une forme de myasthénie plus sévère, presque toujours généralisée avec des troubles bulbaires, requérant le plus souvent un traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs [47, 76]. De plus, les chances de rémission sans traitement sont inférieures qu'en absence de thymome. Le caractère invasif du thymome augmente le risque de récurrence et réduit les possibilités de rémission [46].

❖ Hyperplasie thymique :

Elle s'observe dans la myasthénie à début précoce (<40 ans) et en majorité chez le sexe féminin; la myasthénie est souvent généralisée et grave. La thymectomie est indiquée dans ce groupe de patients avec une nette amélioration sur le long cours [15, 46, 47].

5) Évolution :

L'évolution est chronique et capricieuse, par succession irrégulière de poussées et de rémissions, difficile à schématiser ou prévoir. La maladie peut s'aggraver rapidement jusqu'à une faiblesse généralisée. Elle peut également

être marquée par des périodes de rémission (atténuation ou disparition des symptômes), de durée variable, pouvant aller jusqu'à plusieurs années. Des rémissions définitives peuvent même être observées. Dans la plupart des cas, sous traitement, on observe une atténuation, voire une disparition des symptômes rendant alors possible une vie quasi-normale. Ces périodes de rémissions peuvent être entrecoupées de phases d'aggravation de la maladie, pouvant aller jusqu'à la crise myasthénique.

La crise myasthénique est la détérioration rapide de la faiblesse musculaire bulbaire et/ou des muscles respiratoires en quelques jours, de sorte que parler, déglutir, tousser et respirer deviennent de plus en plus limités. Ces troubles peuvent aller jusqu'à l'insuffisance respiratoire aiguë avec encombrement. Elle nécessite de ce fait une prise en charge urgente en milieu de réanimation [78, 79].

L'exacerbation des symptômes myasthéniques doit être comprise comme le prodrome d'une crise et nécessite un diagnostic rapide et un traitement cohérent. Les signes cliniques précurseurs d'une crise imminente sont résumés ci-dessous. L'essentiel ici est l'examen de la faiblesse bulbaire et de l'insuffisance respiratoire, y compris la mesure de la capacité vitale, la saturation en oxygène et l'analyse des gaz sanguins. La transition d'une phase d'aggravation des symptômes à une crise avérée peut être très aiguë. Si l'un ou plusieurs des symptômes se manifestent, l'hospitalisation doit être effectuée en temps utile dans un centre doté d'une unité de soins intensifs spécialisée dans le traitement de la myasthénie pour une surveillance et un traitement plus poussés et adaptés.

Les signes de la crise imminente sont [78]:

- Infection fébrile au cours des deux dernières semaines

- Dysphagie, reflux par le nez (aliments et boissons), toux après déglutition,
- Perte de poids en raison de difficultés d'alimentation
- Capacité vitale <1500 ml (hommes) ou <1000 ml (femmes)
- Insuffisance de la toux
- Dysarthrie ou voix nasonnée
- Chute de la tête
- Menton tombant : la mâchoire inférieure tombe vers le bas
- Faiblesse récente du visage
- Demande croissante d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Il n'est pas rare (environ 20% des cas) que la crise soit aussi la première manifestation d'une myasthénie jusqu'alors inconnue.

La myasthénie peut se détériorer dans son cours naturel, mais il est fréquent que certains facteurs puissent déclencher une crise. Parmi les facteurs de décompensation, on peut citer [46, 58,78] :

- une infection, qu'il est important de rechercher cliniquement et par les examens complémentaires (biologiques et radiologiques)
- des modifications médicamenteuses (réduction ou arrêt du traitement immunosuppresseur, réduction ou augmentation du nombre de glucocorticoïdes)
- une prise médicamenteuse d'un produit figurant sur la liste des médicaments contre-indiqués dans la maladie (Annexe 1)

- une aggravation après une thymectomie ou une autre chirurgie, en particulier si elle se fait sous anesthésie générale
- les variations de climats (canicule, grands froids, humidité...)
- les périodes de stress (deuil, divorce,...)
- les modifications du statut hormonal telles que la grossesse par exemple

Les malades ainsi traités peuvent malgré tout souffrir d'une aggravation sévère de leurs symptômes. Il peut s'agir d'une crise myasthénique, comme vu ci-dessus, par insuffisance ou absence d'efficacité du traitement.

La crise myasthénique doit être distinguée de la crise cholinergique à laquelle il faut systématiquement penser en cas d'aggravation. Elle est due à une dépolarisation excessive de la plaque motrice par excès d'anticholinestérasiques. Elle associe des signes nicotiques, avec fasciculations et crampes des muscles striés, et des signes muscariniques, avec crampes abdominales, diarrhée, pollakiurie, nausées, vomissements, bradycardie, myosis, hypersudation, hypersalivation et hypersécrétion bronchique. Elle impose l'arrêt temporaire du traitement, voire l'injection d'atropine. Le transfert en service de réanimation s'impose pour surveillance et éventuelle ventilation assistée [46, 78].

D) Examens complémentaires :

1) Tests pharmacologiques :

Les tests pharmacologiques sont des tests de réalisation simple qui consistent à injecter au patient une substance anti-cholinestérasique puis de comparer l'examen clinique avant et après injection. Cet inhibiteur de l'acétylcholine-estérase empêche la dégradation de l'acétylcholine dans

la jonction neuromusculaire ce qui conduit à une diminution temporaire du déficit moteur. La positivité du test permet d'évoquer fortement une myasthénie mais prudence car il peut être positif pour d'autres maladies également : la sclérose latérale amyotrophique [80], le syndrome de Lambert Eaton...

Il faut le réaliser en hospitalisation uniquement, par crainte d'un syndrome vagotonique ou d'une crise cholinergique.

Ces tests consistent à donner de l'édrophonium IV ou de la néostigmine (Prostigmine®). La réponse positive se traduit par la régression ou la disparition transitoire des signes neurologiques objectivables, ptosis en particulier [35, 46].

En pratique, le test à la néostigmine consiste à injecter 1,5 à 2 mg associés à 0,4 mg d'atropine par voie intramusculaire. Ceci mène à une amélioration en 20 minutes à 2 heures. Le test à l'édrophonium IV (d'abord 2 mg suivis d'un bolus de 3 mg après 15 secondes, puis 5 mg) conduit à une amélioration en 30 secondes environ mais très courte [35, 46].

2) Recherche d'un bloc neuro-musculaire par électroneuromyogramme :

L'étude électroneuromyographique permet une évaluation globale de la transmission neuro-musculaire et la mise en évidence d'un bloc neuromusculaire post synaptique, y compris dans les territoires cliniquement indemnes. Elle évalue la modification de l'amplitude ou de la surface de la réponse motrice à la stimulation répétée supramaximale à une fréquence fixée (généralement 3 Hz).

Dans la myasthénie, la diminution d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire induit une réduction du potentiel de plaque, et certains

potentiels d'action du nerf ne seront pas suivis d'un potentiel d'action musculaire. La résultante est une réduction progressive d'amplitude lors de stimulations répétées. Lors d'un train de stimulation, une chute (ou décrement) de plus de 10% de la cinquième réponse par rapport à la première est pathologique et indique l'existence d'un bloc neuro-musculaire post-synaptique confirmant la myasthénie [4, 16, 46, 81]. L'importance du décrement renseigne sur la sévérité de l'appauvrissement de la transmission [81].

Il est nécessaire de s'assurer d'abord de l'absence de neuropathie ou myopathie [81].

Sur le plan pratique, l'immobilisation stricte du muscle est nécessaire. La stimulation doit être supra-maximale (valeur d'intensité 30 % au-dessus de celle donnant la réponse maximale). La durée du choc est ajustée et l'intensité doit rester constante durant la salve de 10 stimulations. Plusieurs salves sont habituellement réalisées au repos, puis après un effort d'une minute, toutes les 30 secondes à 1 minute pendant 5 minutes. La mesure s'intéresse à l'amplitude. Le décrement myasthénique doit être régulier, maximum à la 4ème ou 5ème réponse, reproductible, augmentant après effort et réduit par les anticholinestérasiques [81].

Ce test se fait pour de nombreux couples nerf/muscle. On cite : les couples nerfs muscles ulnaire/ hypothénar, radial/anconé, axillaire/deltoïde, péronier/tibial antérieur, crural/quadriceps, accessoire/trapèze supérieur, facial/nasalis, glosso-pharyngien/mylo-hyoïdien... Certains couples nerf/muscle sont peu utilisés du fait des difficultés techniques de réalisation. Ils offrent pourtant accès à des fonctions fréquemment touchées dans la myasthénie comme la mastication, la déglutition, l'oculomotricité extrinsèque et la respiration [81].

Cet examen peut être négatif dans d'authentiques myasthénies surtout si elles sont focalisées, en particulier oculaire [16, 46, 81].

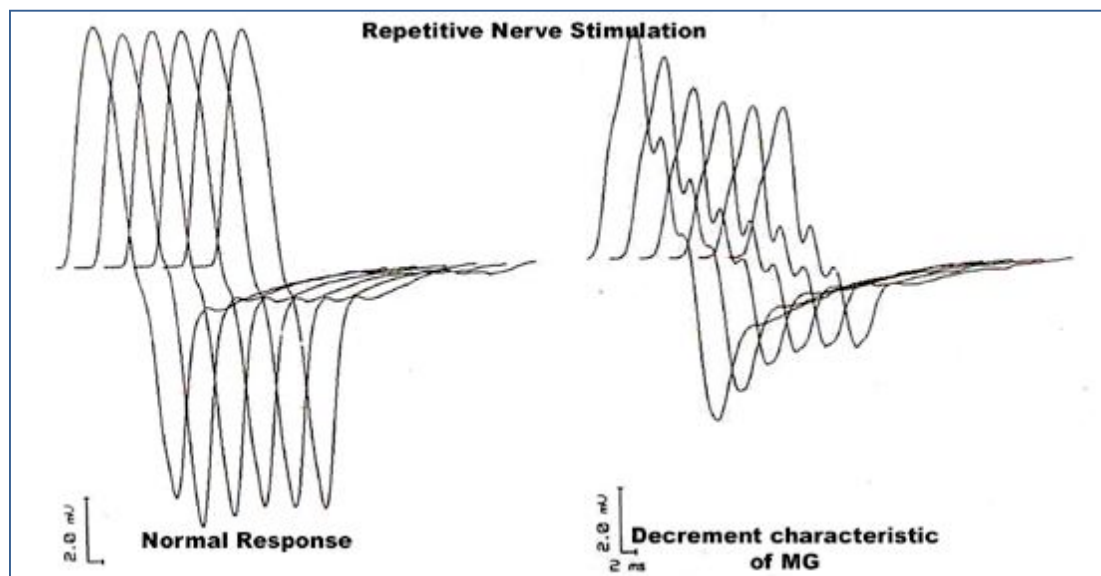


Figure 8 : Comparaison d'un tracé d'ENMG normal (à gauche) et d'un tracé pathologique avec décrétement post synaptique (à droite) suite à une stimulation nerveuse répétitive

L'électromyographie à fibre unique est plus sensible mais moins spécifique pour la myasthenia gravis que la stimulation nerveuse répétitive [4,16, 81]. Cette technique, certes plus compliquée, offre une meilleure analyse de la transmission neuromusculaire au niveau d'une seule unité motrice [81, 82]. L'électromyogramme de fibre unique explore la variabilité de l'intervalle de recrutement de paires de fibres musculaires appartenant à la même unité motrice. Le jitter se définit comme la moyenne des variations consécutives de ces intervalles. Chez le sujet normal, le jitter est compris entre 10 et 50 μ s (valeur moyenne de 17 μ s) pour l'extenseur commun des doigts par exemple. Chez le patient myasthénique, cette valeur est allongée, souvent supérieure à 100 μ s; il s'agit donc de blocs de transmission neuromusculaire [81, 82]. La valeur du jitter dépend de la technique, du muscle exploré ou de l'âge [81]. Cet

examen est extrêmement sensible mais non spécifique, les anomalies pouvant être retrouvées dans d'autres maladies notamment une polyneuropathie ou une sclérose latérale amyotrophique [81].

3) Dosages immunologiques :

La mise en évidence des anticorps anti-RACH et / ou anti-MuSK, présents chez environ 90% des patients présentant une maladie généralisée, fournit une confirmation biologique de la maladie. Chez les patients présentant une myasthénie purement oculaire, les tests permettant de déterminer les auto-anticorps sont beaucoup moins sensibles car ils n'apparaissent que chez environ la moitié des patients.

❖ Anticorps anti récepteur à l'acétylcholine (anti RACH) :

Ils sont présents chez 85 à 90% des malades avec myasthénie généralisée et chez 50% de ceux avec myasthénie oculaire [4, 18, 35].

Le test d'anticorps anti-RACH proposé par la plupart des laboratoires est un dosage radioimmunologique avec une spécificité de presque 100% [4].

Les anticorps anti-RACH sont également détectés par les kits commerciaux ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), qui sont plus faciles à utiliser pour la plupart des laboratoires. Les tests ELISA ont une sensibilité et une spécificité acceptables pour la MG. Cependant, ils sont inférieurs au dosage radio-immunologique en termes de sensibilité et de spécificité [28, 72].

Les taux sont variables et il n'existe pas de corrélation avec la gravité de la maladie d'un patient à l'autre [4, 15].

Un dosage négatif n'élimine pas le diagnostic. Les test faux négatifs sont fréquent si la myasthénie est débutante d'où la nécessité de refaire le dosage

plus tard.

Une sérologie anti-RACH négative amène à rechercher la présence d'autres auto- anticorps (anti-MuSK, anti LRP4) ou des anticorps anti-RACH de faible affinité qui sont souvent trouvés dans le sérum de patients atteints de myasthénie généralisée séronégative [4].

❖ **Anticorps anti MuSK :**

Généralement recherchés chez les patients ne présentant pas d'anticorps anti-RACH.

L'immunoprécipitation avec dosages radioimmunologiques est la technique standard pour la détection des anticorps anti-MuSK. Des tests ELISA sont également disponibles, bien que ni l'un ni l'autre ne soient aussi sensibles que les tests cellulaires. La spécificité du test cellulaire est estimée à 97–98% [4].

❖ **Anticorps anti LRP4 :**

La présence d'anticorps IgG contre LRP4 a été confirmée par plusieurs laboratoires et des tests de diagnostic permettant de détecter ces anticorps pourraient être bientôt disponibles. La détection des anticorps anti-LRP4 n'est pas pathognomonique pour la myasthénie, car ils ont également été détectés chez des patients présentant d'autres troubles.

4) Imagerie :

Tout malade myasthénique doit bénéficier d'une imagerie du médiastin (radiographies simples, TDM thoracique ou IRM) à la recherche d'une éventuelle anomalie de la loge thymique : un reliquat thymique suspect d'hyperplasie thymique ou un thymome (bénin ou malin).

a) Radiographie thoracique de face :

C'est l'examen de première intention.

Le thymus apparaît comme une opacité hydrique homogène du médiastin antérieur, variable avec la respiration et ne comprimant pas les organes de voisinage. Elle est bien visible chez le nouveau-né et le nourrisson, et diminue de taille pour devenir moins évidente entre 2 ans et 8 ans. Au-delà de 8 ans, elle n'est plus visible à la radiographie [83].

Chez l'adulte, la radiographie thoracique permet de mettre en évidence un élargissement médiastinal en cas d'anomalie thymique, indiquant la réalisation d'examens plus élaborés.

b) Tomodensitométrie thoracique avec injection de produit de contraste :

Une tomodensitométrie thoracique (TDM) avec injection de produit de contraste est l'examen de choix pour l'évaluation des masses médiastinales antérieures et en particulier les thymomes. Elle fournit des informations sur la taille, les caractéristiques de densité (présence de calcifications, hémorragie, nécrose), la relation aux organes intra-thoraciques environnants (gros vaisseaux, poumons, péricarde, cœur) et elle sert en outre à identifier les dépôts pariétaux

pleuraux (appelés « métastases gouttelettes»), fréquemment trouvés dans l'espace pleural basilaire postérieur et le diaphragme.

La loge thymique normale chez l'adulte est de contenu homogène, à bord concaves le plus souvent mais pouvant être convexes. Son diamètre antéro-postérieur est inférieur à 15mm. La densité du thymus normal reste tissulaire chez l'adulte jeune (avec une densité de -50 UH en moyenne) mais elle devient grasseuse à un âge plus avancé [84].

À la tomодensitométrie, le thymome apparaît généralement comme une masse ronde ou ovale bien définie située en avant des gros vaisseaux et du cœur, avec rehaussement modéré après injection du produit de contraste. Par ailleurs, il peut être hétérogène avec des hypodensités en rapport avec des foyers de nécrose, d'hémorragie ou parfois contenir des images kystiques ou des calcifications [49].

L'hyperplasie thymique a un aspect scannographique d'un thymus sain élargi, de manière diffuse ou éventuellement sous forme de masse localisée semblable à un thymome.

Il faut noter que, dans le cadre de la myasthénie, l'injection d'iode pour un examen radiologique peut induire une décompensation aiguë. Elle est donc déconseillée en cas de poussée mais ne constitue pas une contre-indication absolue. C'est pourquoi la TDM reste l'examen de choix à condition que la maladie soit stable.

c) Imagerie par résonance magnétique (IRM) thoracique :

L'IRM thoracique n'est pas l'examen de première intention, elle n'a aucun avantage diagnostique ou pronostique par rapport à la TDM. Toutefois, elle peut être un choix raisonnable pour les patients qui ne peuvent pas recevoir de produit de contraste iodé [49, 85].

Chez l'enfant, le thymus apparaît en T1 en hyposignal homogène comparativement à la graisse, avec une intensité de signal supérieure à celle du muscle et en hypersignal modéré en T2. Cet aspect se modifie après la puberté car l'involution de la glande la rend progressivement peu visible à la face antérolatérale gauche de l'aorte, et elle apparaît en hyposignal sur les deux séquences [83].

Les thymomes encapsulés apparaissent sous la forme d'une masse ovalaire, arrondie ou lobulée homogène bien limitée par la graisse dans tous les plans avec un signal d'intensité intermédiaire en séquence T1 et un hypersignal en T2 proche de celui de la graisse environnante. Le rehaussement après injection de Gadolinium est souvent homogène. Parfois des foyers d'hémorragie, de nécrose ou de dégénérescence kystique sont à l'origine d'un aspect hétérogène.

En ce qui concerne l'hyperplasie thymique, ce sont les phases « in phase » et « opposed-phase » qui permettent de poser le diagnostic. L'hyperplasie se caractérise alors par une chute du signal en « opposed phase » [86].

d) Tomographie par émission de positrons :

Le rôle de la TEP est en cours d'évaluation. Son utilisation est surtout recommandée en cas de thymome. Ce n'est pas une option habituelle, les indications sont discutées au cas par cas. En TEP Scan, la fixation indique la

gravité histologique. En effet, le degré d'absorption sur la TEP est en corrélation avec le type OMS: il y a des rapports de valeur d'absorption standard maximale plus élevée pour les types B2 et B3 par rapport aux types A, AB et B1, mais toujours inférieure à C. La TEP peut démontrer une activité hypermétabolique dans les masses pleurales identifiées au scanner, ce qui serait très évocateur d'une maladie métastatique [49, 87]. La TEP peut également être utilisée pour déterminer la réponse à un traitement non chirurgical. La TEP combinée au scanner peut jouer un rôle pour déterminer si des métastases distantes sont présentes, et elle offre l'avantage de pouvoir corréler l'activité métabolique avec les structures anatomiques par opposition à la TEP seule [49, 88]. Par conséquent, la combinaison de ces modalités peut fournir une valeur diagnostique avant d'envisager une biopsie.

E) Diagnostic positif :

Le diagnostic positif de la myasthénie repose sur une série d'arguments recueillis à l'interrogatoire et à l'examen clinique et sur les examens paracliniques. Ces arguments sont d'ordre [4, 14, 16, 46] :

1) Clinique :

✓ **La présence de signes et symptômes évocateurs :** diplopie, ptosis sans anomalie pupillaire, troubles bulbaires (voix nasonnée, fausses routes, troubles de mastication et/ou de motricité linguale), faiblesse et fatigue des membres et des muscles cervicaux ; la nature exclusivement musculaire de l'atteinte (aucun trouble sensitif, pas d'atteinte neurologique centrale ou périphérique, pas de signes de dysautonomie).

✓ **Le phénomène myasthénique** : variabilité caractéristique du déficit moteur, qui peut manquer au repos et n'apparaître qu'à la suite d'un effort répété ou soutenu ; l'anamnèse retrouve que l'effort et la fatigue de fin de journée l'aggravent (fatigabilité) tandis que le repos l'améliore. Cette double constatation chez un malade suffit, en pratique, à établir le diagnostic.

2) Pharmacologique : la réponse positive aux anticholinestérasiques sur des manifestations objectives (ptosis, voix nasonnée, faiblesse des membres), aux tests pharmacologiques (néostigmine ou l'édrophonium), évoque fortement le diagnostic. Une réponse positive à un traitement d'épreuve par anticholinestérasiques oraux est aussi un critère de forte présomption de la maladie.

3) Electroneuromyographique : la présence d'un décrétement $\geq 10\%$, au minimum sur 2 couples nerf-muscle, lors des stimulations répétitives à 3 cycles/seconde signe le diagnostic de myasthénie. Ce bloc neuromusculaire post synaptique doit être recherché sur plusieurs couples nerfs/muscles au niveau proximal et distal. L'étude en fibre unique révèle un allongement du jitter.

4) Sérologique : Repose sur la recherche d'anticorps anti-RACH et anti-MuSK. Leur positivité confirme le diagnostic. Néanmoins, la séronégativité n'élimine aucunement le diagnostic.

5) Le diagnostic porté, une **pathologie thymique** de type hyperplasie thymique ou thymome, invasif ou non, doit être recherchée d'où la nécessité d'une tomodensitométrie thoracique.

F) Diagnostic différentiel :

1) Affections non myasthéniques :

Le diagnostic est souvent difficile au début de la maladie. Si l'atteinte oculaire est inaugurale, isolée et unilatérale, il est recommandé de faire une imagerie cérébrale (scanner ou IRM) pour écarter la possibilité d'une lésion cérébrale, tumorale (méningiome du sinus caverneux) ou vasculaire (anévrisme artériel).

En cas de déficit des membres, de la face, éventuellement associé à des troubles de déglutition, voire des muscles oculaires, évoluant sur quelques jours le diagnostic de polyradiculonévrite aiguë de Guillain-Barré peut être évoqué. Le diagnostic sera rétabli par: installation ascendante des troubles, topographie à la fois distale et proximale des déficits moteurs, présence de troubles sensitifs, aréflexie ostéo-tendineuse, ralentissement des vitesses de conduction motrices ou bloc de conduction à l'ENMG associé à des signes neurogènes, dissociation albumino-cytologique à la ponction lombaire. Un syndrome de Miller Fisher, variante du syndrome de Guillain-Barré, se discutera si une ophtalmoplégie est au premier plan. En plus de l'ataxie, la mise en évidence d'anticorps anti-gangliosides confirmera le diagnostic [46].

Si des signes bulbaires sont au premier plan, deux diagnostics sont évoqués d'emblée : un **accident vasculaire cérébral** si le début est brutal et une **sclérose latérale amyotrophique** si l'installation est plus progressive. En faveur de ce dernier diagnostic, une amyotrophie linguale et des membres, des fasciculations et crampes, une atteinte pyramidale, une dysarthrie monocorde, une hyperémotivité, une dénervation à l'ENMG au niveau des membres et du plancher buccal orienteront le diagnostic. Un décrétement peut être retrouvé dans

la sclérose latérale amyotrophique. En cas de doute, le suivi clinique et électromyographique permettra de conclure [46].

Devant une diplopie inaugurale chez un jeune adulte, une **sclérose en plaques** est fréquemment évoquée. La recherche d'autres signes orientateurs comme une baisse de l'acuité visuelle évoquant une névrite optique, la présence de signes sensitifs, d'un syndrome vestibulaire, cérébelleux, pyramidal est importante. En effet, ces éléments indiqueront la réalisation d'une IRM du système nerveux central, qui montrera alors des hypersignaux disséminés de la substance blanche sus et sous tentorielle [46].

Si les troubles objectifs sont discrets ou intermittents, le risque est de méconnaître le diagnostic et de conclure hâtivement à une pathologie fonctionnelle [46].

Lorsque l'atteinte de la musculature des membres est au premier plan, isolée ou associée à des troubles de la déglutition, deux diagnostics sont à discuter : un **syndrome de Lambert-Eaton** (*cf. infra*) et une **myopathie inflammatoire**. C'est l'ENMG, fait systématiquement, qui va aider à poser le diagnostic de myasthénie, confirmé par la recherche des anticorps spécifiques [46].

Le principal diagnostic différentiel d'une myasthénie séronégative chronique est représenté par les myopathies oculaires. Devant une atteinte progressive (plusieurs années), non fluctuante, touchant les muscles oculaires ou oculobulbaires, éventuellement les membres, une myopathie oculaire sera évoquée, surtout s'il existe un contraste entre l'importance de l'ophtalmoplégie et la discrétion voire l'absence de diplopie.

2) Autres syndromes myasthéniques :

D'autres syndromes myasthéniques peuvent être rencontrés, dont il faut connaître les caractéristiques cliniques et électriques afin de pouvoir les distinguer d'une MAI.

On décrit ainsi [35, 46] :

a) Syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton :

Le syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton (SMLE) correspond à une atteinte présynaptique d'origine auto-immune, due à des anticorps anti-canaux calciques voltage-dépendants. Ils induisent une réduction importante du nombre de canaux calcium, dont la conséquence est une diminution très significative du nombre de quanta d'acétylcholine libérés par le nerf.

La manifestation initiale la plus fréquente est un déficit moteur des membres inférieurs accompagné d'une fatigabilité excessive (déficit sans amyotrophie), avec des signes oculobulbaires discrets se limitant souvent à un léger ptosis. La force musculaire est réduite au repos mais peut augmenter au début d'un effort musculaire maximal pour se réduire ensuite. Des myalgies et des paresthésies peuvent être décrites. Une faiblesse des membres supérieurs est beaucoup plus rare. Les réflexes sont faibles ou absents, surtout aux membres inférieurs, mais ils apparaissent si on les recherche immédiatement après un effort musculaire. Des signes d'atteinte céphalique évoquant une myasthénie sont parfois présents (ptosis, diplopie, troubles de la phonation et de la déglutition...). L'atteinte des muscles respiratoires est rare, mais une insuffisance respiratoire aiguë peut être révélatrice. Dans près de la moitié des cas, une dysautonomie cholinergique est présente (troubles de la motricité pupillaire, de la sudation, des sécrétions salivaires et lacrymales, avec souvent sécheresse de la

bouche et diminution des sécrétions lacrymales, impuissance sexuelle, hypotension orthostatique...).

Les données électroneuromyographiques sont très évocatrices et associent une réduction des amplitudes motrices, un décrétement à la stimulation répétitive à 3Hz, un incrément significatif > 100% post effort ou après une stimulation à haute fréquence.

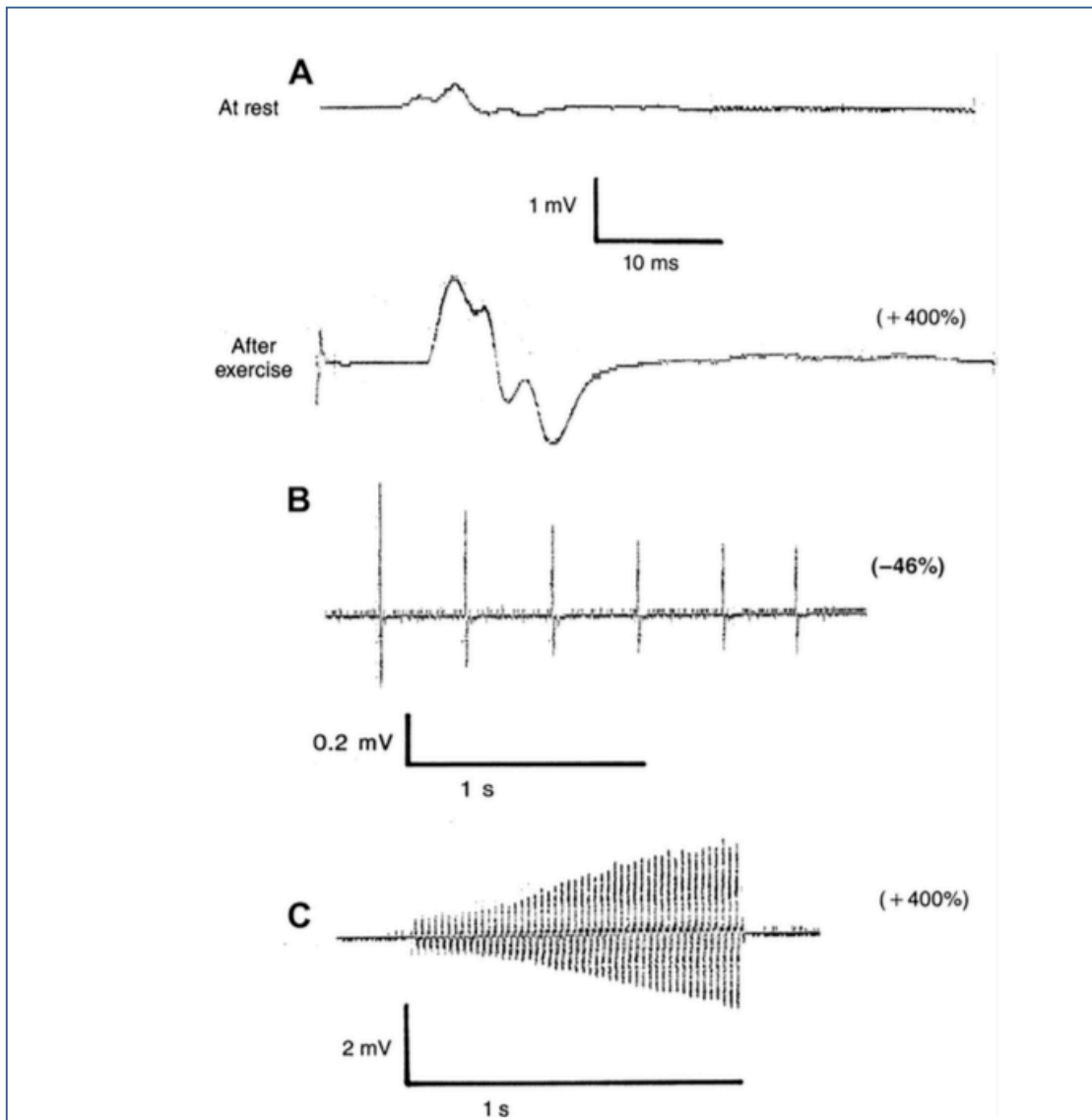


Figure 9 : Schéma de stimulation nerveuse répétitive typique du SMLE dans le muscle abducteur du petit doigt [89]

(A) Faible amplitude du potentiel d'action au repos, réponse incrémentielle marquée (1400 mg) après 30 secondes d'exercice.

(B) Réponse décrémenteielle (46%) à faible stimulation (3 Hz).

(C) Réponse incrémentielle marquée (1400%) à une stimulation à haute fréquence (50 Hz).

La recherche d'anticorps anti-canaux calciques complètera le bilan mais elle peut être négative.

Dans plus de la moitié des cas, le SMLE est paranéoplasique, associé généralement à un cancer bronchique anaplasique à petites cellules. L'absence d'anticorps anti-canaux calcique est en faveur d'une forme non paranéoplasique.

En dehors du SMLE, il existe d'autres syndromes myasthéniques, classés selon leur physiopathologie, toxiques, iatrogènes et génétiques.

b) Syndromes myasthéniques toxiques [35, 46] :

- Le botulisme constitue une forme peu fréquente mais grave de syndrome myasthénique présynaptique. Il est dû au clostridium botulinum. Le diagnostic sera posé par la détection de la toxine dans le sang.

- Parmi les autres étiologies toxiques, on citera les organophosphorés ingérés dans un contexte de tentative suicidaire, les venins de serpents (neurotoxines causant des syndrome myasthénique aigus).

c) Syndromes myasthéniques iatrogènes [35, 46] :

La D-penicillamine, la chloroquine et l'hydroxychloroquine, les interférons α et β et les anti-TNF α sont des molécules à risque. Chez un patient traité par la D-penicillamine pour un rhumatisme inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde,

rhumatisme psoriasique, sclérodermie) ou une maladie de Wilson, une myasthénie induite par la D-pénicillamine (MIP) peut survenir de six mois jusqu'à plusieurs années après le début du traitement, exceptionnellement quelques jours après. La présence d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine est habituelle, attestant d'un mécanisme auto-immun. En définitive, dans plus de 70 % des cas, l'évolution se fait vers la régression après l'arrêt de la D-pénicillamine, soit spontanément, soit sous couvert d'un traitement temporaire par anticholinestérasiques.

Plusieurs observations de syndrome myasthénique induit par la chloroquine ont été rapportées après un traitement débuté dans un délai allant d'une semaine à dix ans. Une rétinopathie est associée dans la moitié des cas. La rémission survient en quelques jours à quelques semaines, mais une récurrence est possible en cas de reprise du traitement. Des anticorps anti-RACH sont inconstamment présents et disparaissent après arrêt du traitement par chloroquine.

Les interférons utilisés pour le traitement de l'hépatite C et de la sclérose en plaque ont été impliqués dans le développement d'une myasthénie auto-immune, l'interféron α semble plus impliqué que le β . Les symptômes myasthéniques surviennent dès la première semaine jusqu'à un an de traitement. L'arrêt de l'interféron, combiné au traitement de la myasthénie, améliore le tableau mais les signes de myasthénie persistent après l'arrêt du traitement causal, ce qui impose une poursuite du traitement. Les taux d'anticorps anti-RACH sont souvent élevés et ne se négativent pas après interruption des injections d'interféron.

d) Syndromes myasthéniques génétiques [35, 46, 90] :

Pour un syndrome myasthénique apparaissant à l'enfance, il faut rechercher

un syndrome myasthénique congénital (SMC), à distinguer d'une myasthénie néonatale, qu'on peut rencontrer chez un nourrisson né de mère myasthénique. Bien que cliniquement très similaire à la myasthénie auto immune, le mécanisme physiopathologique des SMC est très différent et non auto immun. Les SMC constitue un groupe hétérogène de troubles de la transmission neuromusculaire d'origine génétique, répondant à une hérédité autosomique le plus souvent récessive, dus à des mutations dans les protéines impliquées dans l'organisation, le maintien, la fonction ou la modification de la jonction neuro musculaire. Le problème nosologique chez l'enfant se pose particulièrement en cas de myasthénie auto immune séronégative d'où l'importance de refaire les tests immunologiques à plusieurs reprises chez un enfant présentant un syndrome myasthénique avant de poser le diagnostic de SMC.

G) Prise en charge thérapeutique :

1) Buts :

Les buts de la prise en charge thérapeutique sont [4, 46] :

- la réduction maximale des symptômes et de leur impact sur la vie personnelle et professionnelle
- la prise en charge des complications graves qui mettent en jeu pronostic vital
- le contrôle de l'évolutivité de la maladie
- l'évaluation de la tolérance des traitements, des risques thérapeutiques, des effets indésirables, de l'impact socio-professionnel de la maladie et des attentes du patient.

L'objectif thérapeutique est d'obtenir une rémission complète ou au moins un « état de manifestations minimales » dans la classification MGFA et d'assurer le bien-être des patients.

2) Moyens :

Le traitement spécifique de la maladie consiste généralement en l'utilisation combinée de traitements symptomatiques et de traitements à visée immunologique. Les connaissances actuelles sur la physiopathologie de la myasthénie favorisent une stratégie de traitement personnalisée prenant en compte le sous-type de maladie en fonction de la pathologie thymique et des anticorps associés, de la distribution et de la gravité des faiblesses, des caractéristiques du patient et des comorbidités [4].

a) Traitements symptomatiques :

Ils sont représentés par les substances anticholinestérasiques qui prolongent l'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane post-synaptique par blocage réversible de l'acétylcholinestérase et améliorent ainsi la faiblesse musculaire dans tous les sous-groupes de myasthénia gravis. La pyridostigmine est le médicament de choix pour le traitement symptomatique [4, 17, 91]. Il se présente sous forme de comprimés de 60 mg. Sa durée d'action est de 3 à 4 heures. Au Maroc, seul le Mestinon® est disponible. D'autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, tels que la néostigmine (Prostigmine® injectable) et le chlorure d'ambénonium (Mytelase®) peuvent être utilisés mais ils ont des durées d'action différentes et peuvent différer en ce qui concerne les effets secondaires [4]. Au Maroc, le Mytelase® est disponible sous forme de comprimé de 10 mg. Sa durée d'action est de 5 à 6 heures. L'amélioration clinique évidente des

patients grâce à ces molécules est telle qu'elle constitue un critère de diagnostic chez les patients séronégatifs [15].

La réduction de la dégradation de l'acétylcholine par l'inhibition de l'acétylcholinestérase est le traitement symptomatique le plus efficace dans la myasthénie. Elle est préférable à une augmentation de la libération d'acétylcholine de manière présynaptique, bien qu'un effet bénéfique léger de l'éphédrine et de la 3,4-diaminopyridine entre autres puisse être observé [15].

Dans la myasthénie associée à des anticorps anti-MUSK, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont moins efficaces et induisent des effets indésirables fréquents [4]. Une étude récente a rapporté une bonne réponse chez seulement 50% des patients atteints de MuSK-MG, et 10% n'ont pas répondu du tout. Pour ces patients, aucun traitement symptomatique établi n'est disponible, mais la 3,4-diaminopyridine pourrait avoir un effet positif [4, 92].

La dose optimale résulte d'un équilibre entre une augmentation de la force musculaire et les effets secondaires. La dose est donc augmentée de façon progressive avec surveillance. Ces médicaments ont une durée d'action brève, de 4 à 6 heures, nécessitant des prises répétées dans la journée et à heures fixes. L'anticholinestérasique doit être pris par le patient en dehors des repas (la prise d'aliments diminuant l'absorption du principe actif), de préférence 30 minutes à 1 heure avant un repas. En cas de dysphagie, le traitement devra être administré par voie parentérale ou via une sonde nasogastrique [35].

Les effets indésirables sont dus à la stimulation cholinergique du système nerveux autonome. Ils peuvent être contrôlés par adaptation du dosage ou par l'utilisation d'analogues de l'atropine (bromure de glycopyrronium, sulfate d'atropine ou de lopéramide). Les effets indésirables sont de type [4]:

- muscariniques : hypersécrétion bronchique, intestinale, salivaire et sudorale, douleurs à l'estomac, diarrhée, nausées

- nicotiniques : fasciculations, crampes musculaires

Une aggravation de la maladie due à un bloc de dépolarisation peut survenir avec de très fortes doses de pyridostigmine [23, 36].

Le traitement à long terme par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase est sans danger et l'accoutumance ou les effets secondaires cumulatifs n'ont pas été évalués. Cependant, la force musculaire ne peut être rétablie à des niveaux normaux sur de longues périodes que chez quelques patients seulement [15]. Plus fréquemment, la persistance de la faiblesse et des fluctuations cliniques après l'optimisation de la dose de pyridostigmine doit faire indiquer l'ajout d'un traitement modificateur de la maladie comme les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs ou la thymectomie [91].

b) Traitements à visée immunologique :

❖ Immunothérapie à court terme :

Plasmaphérèse :

La plasmaphérèse est une technique de purification sanguine extracorporelle qui permet de séparer le sang complet en plasma et en éléments cellulaires et ainsi d'extraire les molécules nocives (anticorps, cytokines, complément, molécules d'adhésion...) de la circulation sanguine. Le plasma retiré est ensuite remplacé par de l'albumine ou du plasma frais congelé. Dans le cadre de la myasthénie, elle permet une élimination rapide des anticorps et de l'ensemble des molécules circulantes impliquées dans la physiopathologie de la maladie [93].

La plasmaphérèse est habituellement utilisée en cas de crise myasthénique ou au début d'un traitement corticoïde. Elle assure le passage d'un « cap critique

» avant que les traitements immunosuppresseurs n'agissent.

Chez un myasthénique, le nombre et le délai entre les plasmaphèreses dépendra de la sévérité et de la réponse : de 2 à 4, en moyenne sur 1 à 3 semaines [46].

Ils sont contre-indiqués en cas d'infection [46, 93].

Les complications [93, 94] peuvent être:

- liées aux accès vasculaires : toutes les complications associées à la mise en place d'un cathéter central: pneumothorax, embolie gazeuse, hémorragie, thrombose ou fistule artério-veineuse
- métaboliques : la complication la plus fréquente est l'hypocalcémie qui est liée à la présence de citrate utilisé en guise d'anticoagulant dans le plasma frais congelé. L'administration systématique de calcium intraveineux pendant les séances de plasmaphérèse permet de prévenir cette complication. Une hypotension artérielle peut également survenir et elle est liée à l'administration d'un mélange d'albumine et de NaCl 0,9% pouvant alors induire une pression oncotique trop basse.
- liées à l'anticoagulation : il y a aussi bien un risque de saignement en raison de la filtration des facteurs de coagulation qu'un risque thrombotique, entre autres en raison de la perte de l'antithrombine III.
- infectieuses : elles sont directement liées au cathéter qui est une source d'infection en lui même. Le risque infectieux est aussi augmenté en raison de l'élimination des immunoglobulines et des protéines du complément ainsi qu'au risque de contamination virale ou bactérienne des produits de substitution.
- allergiques : liées à l'utilisation de PFC ou d'albumine. Elles peuvent se présenter sous forme d'urticaire, de fièvre, de dyspnée, de

bronchospasme et d'hypotension pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) :

Les IgIV ont de multiples effets, notamment l'inhibition du dépôt de complément, le blocage des récepteurs Fc activants et la neutralisation des cytokines et des anticorps. C'est cet effet qui est recherché dans la myasthénie puisqu'il permettra le blocage des auto-anticorps pathogènes.

Les IgIV ont des indications claires à savoir les poussées aiguës ou encore la préparation à un traitement chirurgical.

Le schéma classique pour les IgIV est une cure de 2g/kg soit 0.4g/kg/jour sur 5 jours, mais le nombre de perfusions peut être réduit à 2 (1g/kg par perfusion) [46].

Les IgIV sont contre-indiquées en cas d'atteinte rénale sévère, de risque thromboembolique élevé et non contrôlé et de déficit en IgA [46].

En ce qui concerne les effets indésirables, des réactions d'intolérance de type frissons, céphalées, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension artérielle et lombalgies modérées peuvent survenir. Rarement, les IgIV peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure [95].

❖ Immunothérapie à long terme :

Corticoïdes :

La prednisone et la prednisolone par voie orale sont les médicaments d'immunothérapie de première ligne pour la myasthénie en raison de leur effet rapide [91]. La dose initial est de 1 mg/kg/jour de prednisone ou prednisolone.

Une aggravation des symptômes peut survenir durant la première quinzaine de jours suivant l'introduction du traitement. Une attention particulière est à accorder si la maladie est déjà sévère (risque de crise myasthénique). Ceci implique que le traitement doit être introduit avec surveillance médicale éveillée [4, 46, 96].

L'introduction de la corticothérapie se fait par faibles doses, suivie d'une escalade progressive sur 2 à 4 semaines pour minimiser les risques d'aggravation.

Après stabilisation des symptômes et obtention d'une amélioration significative, la dose de corticoïdes peut être lentement réduite jusqu'à atteindre la dose minimale efficace. Le protocole habituellement proposé est une décroissance d'environ 10 % de la dose tous les 10 à 15 jours jusqu'à 10 mg/j, puis de 1 mg/mois jusqu'à 7,5 à 5 mg/j [35, 96].

Les faibles doses d'entretien sont généralement bien tolérées dans tous les groupes de patients myasthéniques et ont un effet favorable sur la qualité de vie liée à la santé.

Dès que le patient s'améliore, l'exercice physique (au minimum marche à pied) est recommandé pour réduire les effets négatifs de la cortisone sur le muscle.

Il peut être nécessaire de baisser les doses malgré une efficacité insuffisante si des effets secondaires apparaissent. La diminution posologique doit toujours être progressive.

C'est pourquoi la plupart des patients reçoivent un traitement immunosuppresseur non stéroïdien en association pour prévenir les poussées de maladie pendant la diminution de la dose, minimiser les effets indésirables de chaque médicament et pour optimiser l'amélioration clinique [15, 46].

Immunosuppresseurs :

Les immunosuppresseurs non stéroïdiens ont une réponse tardive, plus longue pour l'azathioprine (plusieurs mois) par rapport à la cyclosporine (1 à 2 mois) [97]. Ces médicaments peuvent être utilisés en monothérapie ou, comme mentionné précédemment, peuvent être administrés en association avec des corticostéroïdes. Le traitement est parfois initié à faibles doses et, en l'absence de toxicité précoce, peut être revu à la hausse jusqu'au régime d'induction. Une thérapie à long terme est recommandée (souvent toute la vie), mais la dose de ces médicaments peut aussi être réduite lentement lorsque le patient est en rémission stable [98]. Le mécanisme d'action et les effets indésirables des agents les plus fréquemment utilisés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Table 2 | Overview of the most commonly used immunosuppressive drugs in MG

Drug	Mechanism of action	Adverse effects (listed in order of frequency)	Contraindications
Azathioprine	<ul style="list-style-type: none"> • Purine analogue • Interferes with DNA synthesis • Reduces T cell and B cell proliferation 	Hepatic enzyme increase, nausea, macrocytosis, leukopenia, thrombocytopenia, pancreatitis, hair loss and idiosyncratic reaction	Impaired liver function, leukopenia, haematological malignancies or low TPMT activity
Mycophenolate mofetil	<ul style="list-style-type: none"> • Prodrug • Inhibits de novo purine synthesis • Reduces T cell and B cell proliferation 	Nausea, diarrhoea, leukopenia, liver enzyme increase and hypertension	Cancer, leukopenia, before conception or during pregnancy
Cyclosporine	<ul style="list-style-type: none"> • Calcineurin inhibitor • Reduces IL-2 transcription • Blocks T cell activation 	Nephrotoxicity, hypertension, tremor, hypertrichosis, gingival hyperplasia, dizziness, headache and encephalopathy	Impaired kidney function, severe hypertension or cancer
Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> • Calcineurin inhibitor • Reduces IL-2 transcription • Blocks T cell activation 	Hypertension, tremor, diabetes mellitus, nephrotoxicity, myocardial hypertrophy and encephalopathy	Impaired kidney function, severe hypertension, congenital long QT syndrome or cancer
Methotrexate	<ul style="list-style-type: none"> • Folate analogue • Interferes with DNA synthesis • Reduces T cell and B cell proliferation 	Stomatitis, nausea, hair loss, leukopenia, macrocytic anaemia, thrombocytopenia, oligospermia and hepatic enzyme increase	Impaired liver function, bone marrow dysfunction, before conception or during pregnancy
Cyclophosphamide	<ul style="list-style-type: none"> • Alkylating agent • Interferes with DNA replication • Suppresses B cells more than T cells 	Nausea, vomiting, fever, hair loss, liver dysfunction, liver enzyme increase, cystitis, oligospermia and myelosuppression	Impaired liver function, bone marrow dysfunction, before conception or during pregnancy
Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD20 monoclonal antibody • Depletes B cells through cytotoxicity and induction of apoptosis 	Infusion reactions, hypotension, leukopenia, minor infections, arrhythmias, dyspnoea, reactivation of HBV, HCV and JCV and heart failure	Neutropenia, ischaemic heart disease, congestive heart failure, before conception or during pregnancy

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; JCV, John Cunningham virus; MG, myasthenia gravis; TPMT, thiopurin-S-methyltransferase.

Tableau 1 : Aperçu des médicaments immunosuppresseurs

les plus couramment utilisés dans la MG

• **L'azathioprine** constitue l'immunosuppresseur non stéroïdien de premier choix dans la myasthénie auto-immune. Ce médicament est efficace pour tous les sous-groupes de patients. Il est généralement démarré en association avec la prednisolone [15, 99, 100, 101]. Cette combinaison est recommandée comme traitement de premier choix pour les patients myasthéniques qui ont besoin d'une immunosuppression. Elle est, en effet, plus efficace que les corticostéroïdes seuls avec moins d'effets secondaires. Par contre, l'effet de l'azathioprine est retardé et, d'après l'expérience clinique, il est généralement observé au bout de 6 à 15 mois [100]. C'est pourquoi l'azathioprine est d'abord prescrite en association avec la corticothérapie. La dose initiale est de 2 à 3 mg/kg/jour. Puis, dès son effet établi, la dose de prednisolone peut être réduite. Un suivi régulier est nécessaire lors d'un traitement par azathioprine en raison du risque de

leucopénie et d'effets hépatotoxiques, notamment pendant les premiers mois de traitement.

- **Le mycophénolate mofétil** est un médicament qui, après conversion, bloque la synthèse des purines et interfère avec la prolifération des lymphocytes B et T. La plupart des lignes directrices [15, 75, 102] recommandent le médicament pour la myasthénie légère et modérée en cas d'échec du traitement immunosuppresseur de première intention [15, 103]. On sait peu de choses sur les réponses des différents sous-groupes de MG pour ce médicament [104]. La plupart des patients tolèrent bien des doses quotidiennes allant de 1 à 2,5g/j. Les effets secondaires sont rares, les maux de tête légers, les nausées et la diarrhée étant les plus fréquemment rapportés [15].

- Des études prospectives et contrôlées ont montré que la **ciclosporine** et le **méthotrexate** sont efficaces comme médicaments secondaires pour la MG [105, 106, 107]. L'effet se produit dans tous les sous-groupes de myasthénie auto-immune. Bien qu'aucune étude comparative n'ait été entreprise, la ciclosporine et le méthotrexate sont considérés comme aussi efficaces que l'azathioprine [15, 103]. Les patients doivent être surveillés pour détecter les éventuels effets secondaires, en particulier les effets néphrotoxiques et l'hypertension.

- **Le tacrolimus** présente des similitudes avec la ciclosporine. Une petite étude randomisée (34 patients) [108] a montré que la prednisone pouvait être administrée à une dose réduite après 52 semaines lorsqu'elle était associée au tacrolimus. Un nouvel essai comparant le tacrolimus au placebo pour les patients avec une insuffisance de réponse aux glucocorticoïdes est en cours (NCT01325571). Le tacrolimus a un effet supplémentaire sur la libération de calcium médiée par les récepteurs de la ryanodine du réticulum sarcoplasmique,

ce qui pourrait théoriquement conduire à des améliorations de la force musculaire chez les patients atteints de myasthénie [15].

• **Le rituximab** : Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 qui conduit à la déplétion de cellules B en circulation [109]. Un nombre croissant de séries de cas confirme son efficacité chez les patients souffrant de MG réfractaires à de multiples agents immunosuppresseurs [110–115]. De nombreuses études rétrospectives et prospectives non randomisées ont indiqué que l'utilisation du Rituximab améliore nettement la MG et réduit le besoin d'autres immunosuppresseurs [70,120]. Une immunothérapie d'entretien à faible dose est nécessaire au début afin d'éviter des rechutes. [115, 116]. La dose standard de rituximab est de 375 mg/m² de surface corporelle par semaine pendant 4 semaines consécutives (ou 1000 mg toutes les 2 semaines) à administrer chaque 6 mois. Certaines études ont pu montrer qu'une dose plus faible de rituximab peut être efficace dans la MG, avec une amélioration clinique et biologique significative. Mais il n'existe pas encore de consensus. [109, 117,118]. Le rituximab reste détectable dans le sang jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion. Le nombre de lymphocytes CD19 + et CD20 + B périphériques peut être suivi pour guider la poursuite de la perfusion de rituximab. Le nombre cible de lymphocytes B périphériques est généralement atteint en 4 semaines et commence de nouveau à grimper 6 mois après la fin d'un cycle de rituximab [70]. Un minimum de 2 cycles de traitement est considéré comme nécessaire pour atteindre une rémission des symptômes [115, 116, 119].

• **Cyclophosphamide** : agent alkylant, il inhibe la transcription et la réplication de l'ADN. Son action est antiméiotique et antirépllicative et prédomine sur les lymphocytes B. Son utilisation dans la myasthénie est

réservée à des circonstances particulières et plus particulièrement dans la myasthénie réfractaire. En effet, plusieurs études ont pu montrer son efficacité. Drachman et al[77] ont proposé de traiter des patients atteints de MG réfractaire avec de fortes doses de cyclophosphamide pour tenter de «redémarrer» le système immunitaire en éliminant les cellules matures du système immunitaire tout en gardant les cellules souches hématopoïétiques intactes. Dans cette étude, ils ont traité 12 patients réfractaires avec cyclophosphamide à haute dose, à raison de 50 mg/kg par voie intraveineuse par jour pendant 4 jours. L'évolution de ces patients était favorable avec une nette amélioration de leur symptomatologie [77, 121].

c) Thymectomie :

C'est une chirurgie qui permet d'éliminer au moins partiellement les cellules auto-réactives activées qui participent à la réponse anti-RACH.

La thymectomie est indiquée pour la totalité des patients atteints de thymomes, sauf quand il existe une contre-indication comme un âge très avancé ou une pathologie associée grave. Les thymomes dont la croissance envahit les tissus environnants nécessitent un traitement supplémentaire, tel que la radiothérapie et la chimiothérapie. En règle générale, les traitements oncologiques n'ont pas d'impact négatif sur la myasthénie [4].

Chez de nombreux autres patients atteints de myasthénie avec des anticorps anti-RACHet en l'absence de thymome, elle peut être proposée comme un traitement à visée étiopathogénique.

La thymectomie n'est généralement pas recommandée dans les sous-groupes sans anticorps anti-RACH et n'a pas d'effet sur les myasthénies à anticorps anti-MuSK et anti-LRP4 [96, 122].

Auparavant, une approche trans-sternale était utilisée, mais dans de nombreux centres, elle a maintenant été remplacée par une chirurgie moins invasive, telle que la thymectomie thoracoscopique et robotisée [123].

Chez tous les patients éligibles pour une thymectomie, un contrôle stable des symptômes de la maladie devra être obtenu avant l'opération par le biais d'un traitement approprié [96]. La thymectomie doit être faite aussi rapidement que possible, mais ce n'est jamais une urgence; les patients doivent être dans un état stable. La perfusion d'immunoglobulines IV ou la réalisation d'une plasmaphérèse immédiatement avant la chirurgie améliorera les symptômes de la myasthénie, réduira le risque de complications et contribuera à un rétablissement plus rapide [96].

La thymectomie ne guérit pas la myasthénie mais plusieurs études ont permis de montrer son bénéfice à long terme [4, 96]. On note, en effet, une amélioration significative du statut de la maladie et une diminution des besoins en prednisone [96, 124].

Certains rapports indiquent également un bénéfice à long terme de la thymectomie chez les patients atteints de myasthénie oculaire avec des anticorps anti-RACH, avec une réduction du risque de généralisation de la maladie. Toutefois, la thymectomie ne doit pas être considérée comme un traitement de routine pour les formes oculaires [4].

d) Traitement de soutien :

L'activité physique et l'entraînement de faible intensité et d'intensité moyenne procurent des avantages à court et à long termes aux patients atteints de myasthénie et sont donc très fortement recommandés. La faiblesse augmente avec l'exercice musculaire répété, mais les patients atteints de myasthénie peuvent toujours trouver des activités pour lesquelles ils peuvent ajuster

l'intensité et la durée afin d'accroître leur capacité physique à long terme [2, 168, 169]. Le repos après un tel exercice est nécessaire. L'activité physique doit par contre être évitée tant que l'état du patient n'est pas stable.

Le contrôle du poids corporel est important, comme pour les autres troubles avec une faiblesse musculaire. Ce contrôle est particulièrement important chez les patients présentant une atteinte des muscles respiratoires [15, 96].

Les infections chez les patients atteints de myasthénie grave doivent être traitées tôt et avec vigueur, car elles peuvent entraîner une exacerbation de la myasthénie et une aggravation des troubles respiratoires [15, 96].

Les médicaments qui interfèrent négativement avec la transmission neuromusculaire doivent être évités (Annexe 1). La D-pénicillamine et la télithromycine ne doivent pas être administrées aux patients atteints de myasthénie de même que les fluoroquinolones, les aminosides, les macrolides et les médicaments bloquants neuro-musculaires. Les sédatifs susceptibles de retentir sur la fonction respiratoire comme les benzodiazépines doivent être évités dans le traitement des patients atteints de myasthénie.

Si un patient se détériore après l'administration d'un nouveau médicament, ce médicament doit être arrêté.

H) Indications [4, 15, 16, 36, 91]:

1. Les Anticholinestérasiques, en particulier la pyridostigmine constituent le traitement symptomatique de première ligne. Il n'y a pas de dose fixe pour ce médicament. Celle-ci sera adaptée à chaque patient selon l'efficacité et la tolérance à la molécule.

2. Lorsque des symptômes significatifs persistent malgré des doses suffisantes de pyridostigmine ou lorsque des effets indésirables empêchent l'augmentation de la dose, une immunothérapie est nécessaire.

3. Les glucocorticoïdes oraux tels que la prednisone sont les médicaments de choix pour la plupart des myasthéniques qui nécessitent l'immunothérapie. Toutefois, malgré une efficacité importante, ils entraînent des effets indésirables non négligeables et exposent au risque de corticodépendance.

4. Chez les patients qui ne répondent pas ou ne tolèrent pas la thérapie avec les glucocorticoïdes, ou chez les patients qui développent une corticodépendance, l'utilisation d'immunosuppresseurs non stéroïdiens tels que l'azathioprine ou le mycophénolate est indiquée. La ciclosporine ou le tacrolimus sont des alternatives possibles. Le choix de l'un ou de l'autre dépendra des caractéristiques du patient. On peut parfois associer d'emblée traitement glucocorticoïde et immunosuppresseur dans le but de réaliser une épargne cortisonique.

5. Les plasmaphérèses ou les IgIV agissent rapidement après leur administration, mais leur effet est de courte durée. C'est pourquoi elles sont réservées à certaines situations: crise myasthénique, avant des chirurgies telles que la thymectomie ou en tant que thérapie «de transition». Elles peuvent également être utilisées dans les cas de myasthénie réfractaire en tant que traitement adjuvant.

6. La thymectomie est pratiquée chez des patients atteints de myasthénie avec anticorps anti-RACH, présentant une faiblesse qui ne se limite pas aux muscles oculaires et âgés de moins de 50 ans et présentant une courte durée d'évolution(deux à quatre ans). Pour les patients âgés de 50 à 65 ans, ceux qui

présentent une durée d'évolution de maladie plus longue, des symptômes oculaires uniquement ou une rémission complète sous anticholinestérasiques seuls, l'indication de la thymectomie est discutée au cas par cas. Les thymomes de petite taille et à croissance lente chez les patients âgés et les patients fragiles peuvent d'abord être surveillés par des examens radiologiques réguliers avant d'envisager une chirurgie.

7. Traitement de la crise myasthénique [78] :

Le traitement de la crise myasthénique comprend les soins intensifs avec assistance respiratoire, le traitement des infections, la surveillance des fonctions vitales et la mobilisation. Les immunoglobulines intraveineuses et la plasmaphérèse sont les traitements de choix vu leur action rapide. Ces deux alternatives de traitement sont semblablement efficaces et peuvent être données en séquence si nécessaire, car les patients peuvent répondre à l'une mais pas à l'autre. Les protocoles standards incluent un traitement de 3 à 6 jours consécutifs. Les IgIV sont souvent plus pratiques et présentent un risque plus faible d'effets secondaires graves, alors que la plasmaphérèse pourrait avoir un effet légèrement plus rapide. Les procédures de placement de cathéter pour la plasmaphérèse peuvent être complexes car l'accès aux grandes veines est nécessaire. L'effet du traitement est généralement limité à 2-3 mois, en raison de la poursuite de la synthèse des anticorps. Les plasmaphérèses et les immunoglobulines intraveineuses peuvent être répétés lorsque l'effet diminue. Pour assurer une amélioration à long terme, ce traitement est généralement associé à des médicaments immunosuppresseurs standard, à des doses plus élevées qu'avant la crise ou à des médicaments complémentaires. Chez les patients présentant une exacerbation aiguë qui ne répond pas à la plasmaphérèse ou aux immunoglobulines intraveineuses, des corticostéroïdes à fortes doses peuvent être essayés. La crise myasthénique est une maladie réversible. Parfois,

la réponse au traitement est retardée, mais les soins intensifs et une immunosuppression vigoureuse doivent être poursuivis aussi longtemps que nécessaire, parfois pendant plusieurs semaines.

8. Myasthénie réfractaire :

Certains patients sont réfractaires aux médicaments mentionnés. Une myasthénie réfractaire se définit comme un état inchangé ou aggravé après la prise de corticostéroïdes et au moins 2 autres agents immunosuppresseurs, utilisés à des doses adéquates pendant une durée adéquate, avec des symptômes persistants ou des effets secondaires qui limitent l'utilisation.

Ces patients doivent être référés à un médecin ou à un centre spécialisé dans la prise en charge de la MG.

La prévalence exacte de la myasthénie réfractaire est inconnue, mais on estime qu'elle survient chez environ 10% des patients atteints d'une maladie généralisée [121]. Suh et al ont réalisé une étude rétrospective de 128 patients myasthéniques [102]. Parmi les 128 patients, 19 (14,8%) ont été jugé réfractaires. L'âge médian du groupe réfractaire était de 36 ans contre 60 ans dans le groupe non réfractaire. Dans ce même groupe, le sexe féminin était plus fréquent et 47% des patients avaient des anticorps anti-MusK (vs 2% dans le groupe non réfractaire). Les thymomes étaient également beaucoup plus fréquents chez ses patients [4, 102].

Chez ces patients réfractaires, des cures d'Ig IV chroniques ou de plasmaphérèses chroniques peuvent être utilisées [4, 16, 91, 127]. Le Rituximab a montré des résultats prometteurs dans le traitement de la MG réfractaire [110-115]. Le cyclophosphamide à très fortes doses peut également être utilisé (voir supra).

9. Traitement de la femme enceinte :

L'administration orale de pyridostigmine et de prednisone ou de prednisolone est sans danger pendant la grossesse. Les informations actuelles indiquent que le traitement par azathioprine et cyclosporine est également sans danger. Le mycophénolate et le méthotrexate sont contre-indiqués pendant la grossesse en raison des risques tératogènes. Il est conseillé aux femmes d'éviter une grossesse jusqu'à 1 an après la fin du traitement par rituximab. Les IgIV et la plasmaphérèse sont utiles pour soulager la faiblesse pendant la grossesse. La lactation devrait être encouragée. Une myasthénie transitoire néonatale survient chez 15% des enfants à la suite du transfert transplacentaire d'anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine, la kinase spécifique du muscle ou le LRP4. Un nouveau-né de mère myasthénique doit être placé à la naissance en unité de soins intensifs néonatalogiques et surveillé de près afin de pallier à une éventuelle détresse respiratoire ou troubles de la déglutition.

Les symptômes surviennent généralement dans les 48 heures suivant la naissance mais peuvent parfois apparaître de façon plus retardée. Il est important de conseiller les parents par rapport aux symptômes à surveiller. Ces derniers peuvent persister 2 semaines à plusieurs mois [37].

Le traitement dépend de la gravité des symptômes: pour les symptômes légers, la néostigmine est suffisante; pour les cas plus graves avec atteinte respiratoire, la plasmaphérèse doit être considérée. Aucun traitement à long terme n'est requis une fois que les auto-anticorps ne sont plus présents [32, 37].

I) Nouvelles perspectives thérapeutiques [4, 56] :

Avec un traitement spécialisé, la grande majorité des patients atteints de MAI se porte bien. Ils sont capables d'effectuer des tâches quotidiennes et de maintenir une qualité de vie presque normale. Cependant, seuls quelques patients ont une rémission complète. Bien que les anticorps induisant la maladie aient été caractérisés en détail, le traitement est loin d'être immunosécificque.

Un ensemble de nouvelles thérapies est basé sur le développement d'anciennes modalités de traitement existantes. Ces thérapies comprennent :

- le développement d'immunoglobulines sous-cutanées [128]
- la déplétion sélective des auto-anticorps spécifiques à la MG [129]
- la mise en place de nouvelles stratégies de réduction de la prednisone
- l'utilisation de la 3,4-diaminopyridine ou du phosphate d'amifampridine.

D'un autre côté, un grand nombre de nouveaux médicaments sont disponibles ou sont en cours d'évaluation pour la MG [130]. Certains de ces médicaments ont montré un effet bénéfique en oncologie ou dans d'autres maladies auto-immunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis ou le lupus érythémateux disséminé.

- Le complément joue un rôle important dans la physiopathologie de la myasthénie à anticorps anti-RACH. L'utiliser comme cible constitue alors une perspective thérapeutique. L'Eculizumab est un inhibiteur de l'activation du complément par l'inhibition de la protéine C5. Il a récemment été approuvé pour une utilisation dans la myasthénie à anticorps anti-RACH généralisée réfractaire suite à une étude randomisée de phase 3, en double aveugle, contrôlée versus placebo.

Les données globales ont indiqué que l'Eculizumab était cliniquement efficace et bien toléré chez les patients [131]. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle des anticorps fixant les compléments et pour améliorer la sélection des patients afin d'augmenter les chances de succès du traitement par Eculizumab.

- Les essais cliniques d'un autre inhibiteur du complément sont en cours. Il s'agit des antagonistes du récepteur Fc néonatal (FcRn) qui semblent prometteurs pour le traitement de la MG. L'Efgartigimod bloque le FcRn, raccourcissant ainsi la demi-vie des IgG y compris les IgG pathogènes [132]. Une étude double aveugle randomisée de phase 2 contrôlée contre placebo utilisant l'Efgartigimod a été menée chez des patients atteints de myasthénie généralisée avec des résultats positifs. L'administration répétée d'Efgartigimod a entraîné une baisse de 75% de la concentration sérique d'IgG chez des volontaires sains [132]. L'Efgartigimod semble être une nouvelle option thérapeutique intéressante pour l'avenir chez les patients atteints de myasthénie et mérite une évaluation clinique plus poussée avec le potentiel de remplacer d'autres traitements immunosuppresseurs moins spécifiques.
- L'Imlifidase, reposant sur une enzyme dégradant les IgG de façon spécifique, a été testée avec succès chez les patients transplantés rénaux. Ce médicament pourrait également convenir aux patients myasthéniques [133].
- Pour les patients atteints de MG sévère ou potentiellement mortelle malgré l'utilisation continue de thérapies immunosuppressives intensives, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques

autologues peut être une option [134]. Jusqu'à présent, les résultats de la transplantation ont été décrits pour sept patients atteints de MG, qui ont tous atteint une rémission stable, complète et durable sans symptômes résiduels de MG et en l'absence de toute thérapie en cours. Cependant, d'autres études prospectives sont nécessaires pour déterminer les indications de cette intervention.

- Seules quelques études ont examiné la possibilité de renforcer la synapse neuromusculaire. Le salbutamol et l'éphédrine ont montré un effet bénéfique clair dans la myasthénie congénitale [135] et un effet modéré dans un petit essai de patients atteints de MG203 médiée par les anticorps anti-AChR.
- Les médicaments ciblant les TLR (Toll like receptors), y compris les oligonucléotides, les petits inhibiteurs moléculaires et les anticorps, sont en cours d'évaluation préclinique et clinique pour les maladies auto-immunes, et certains d'entre eux ont montré leur efficacité dans des modèles murins [136,137]. Une manipulation soigneuse des voies TLR pourrait être évaluée dans la myasthénie grave comme approche future pour inhiber / atténuer l'auto-immunité chronique.
- Une meilleure compréhension dans le domaine des micros ARN est également prometteuse, car ils pourraient cibler spécifiquement l'immunoactivation aberrante dans la MG[138].

En raison de la pléthore de thérapies en cours de développement pour la MG et des coûts des nouveaux médicaments, la nécessité d'études critiques pour prioriser l'utilisation des futurs médicaments contre la myasthénie auto-immune s'impose.



Materiels et méthodes

Nous avons analysé rétrospectivement tous les dossiers classés « Myasthénie auto-immune » dans les registres d'hospitalisation du service de Neurologie A et Neuropsychologie de l'Hôpital des spécialités de Rabat, colligés depuis le 1^{er} Janvier 2009 jusqu'au 31 Septembre 2019, soit une période d'étude de presque 10 ans.

Seuls ont été retenus les dossiers répondant à nos critères d'inclusion, ce qui correspond à 25 cas.

I. CRITÈRES D'INCLUSION :

1. Patients admis au service entre les 01/01/2009 et 31/09/2019
2. Patients présentant des symptômes neurologique évoquant une atteinte myasthénique (déficits moteurs de type musculaire, fluctuants et aggravés par l'effort), chez lesquels le diagnostic de myasthénie a été retenu sur la présence d'un bloc neuro-musculaire et/ou un taux élevé d'anticorps anti-RACH ou anti-MUSK (myasthénies séropositives et myasthénies séronégatives).

II. CRITÈRES D'EXCLUSION :

1. Patients hospitalisés en dehors de la période d'étude.
2. Dossier clinique incomplet ou non retrouvé.
3. Syndromes myasthéniques non auto-immuns.

III. RECUEIL DES DONNÉES :

Pour l'analyse des dossiers, nous avons établi une fiche d'exploitation. **(Annexe 2)**. Les données ont été collectées sur les observations cliniques, les lettres des médecins généralistes ou spécialistes, les résultats des explorations paracliniques et le suivi noté par les médecins du service sur le dossier médical. Les données de suivi à moyen et long termes ont été recueillies à partir des dossiers de consultation des anciens malades hospitalisés du Service de Neurologie A, provenant des consultations des 3 professeurs du service.

IV. ANALYSE STATISTIQUE :

Les tableaux et les graphiques ont été réalisés par Excel 2016. Les variables qualitatives ont été décrites en effectif et en pourcentage. Les variables quantitatives de distribution symétrique ont été décrites en moyenne et les variables de distribution asymétrique en médiane.

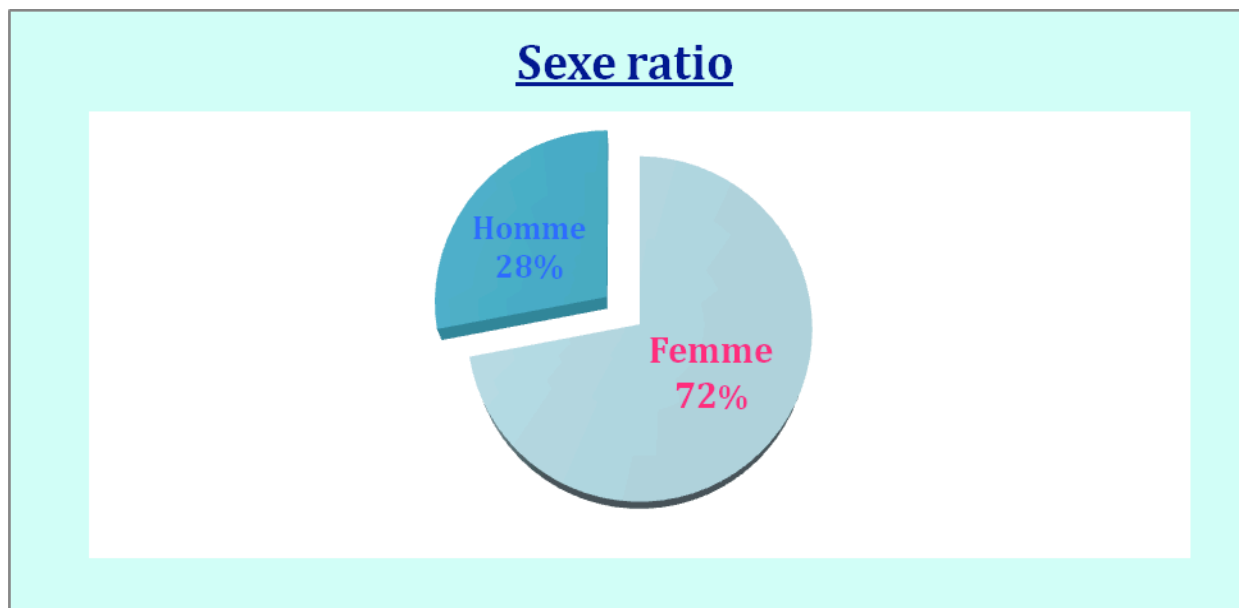


Résultats

I. DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES :

A) Distribution des patients selon le sexe :

L'analyse des 25 cas a montré une prépondérance du sexe féminin : 18 femmes soit 72% des cas et 7 hommes soit 28% des cas. Le sex-ratio femme/homme était de 2,6.



Graphique 1 : Distribution des patients selon le sexe

B) Distribution des patients selon l'âge

1) Âge de début des symptômes :

En moyenne, les patients au moment de l'apparition du ou des symptômes était âgés de **35 ans** : minimum de 19 ans et un âge maximum de 63 ans.

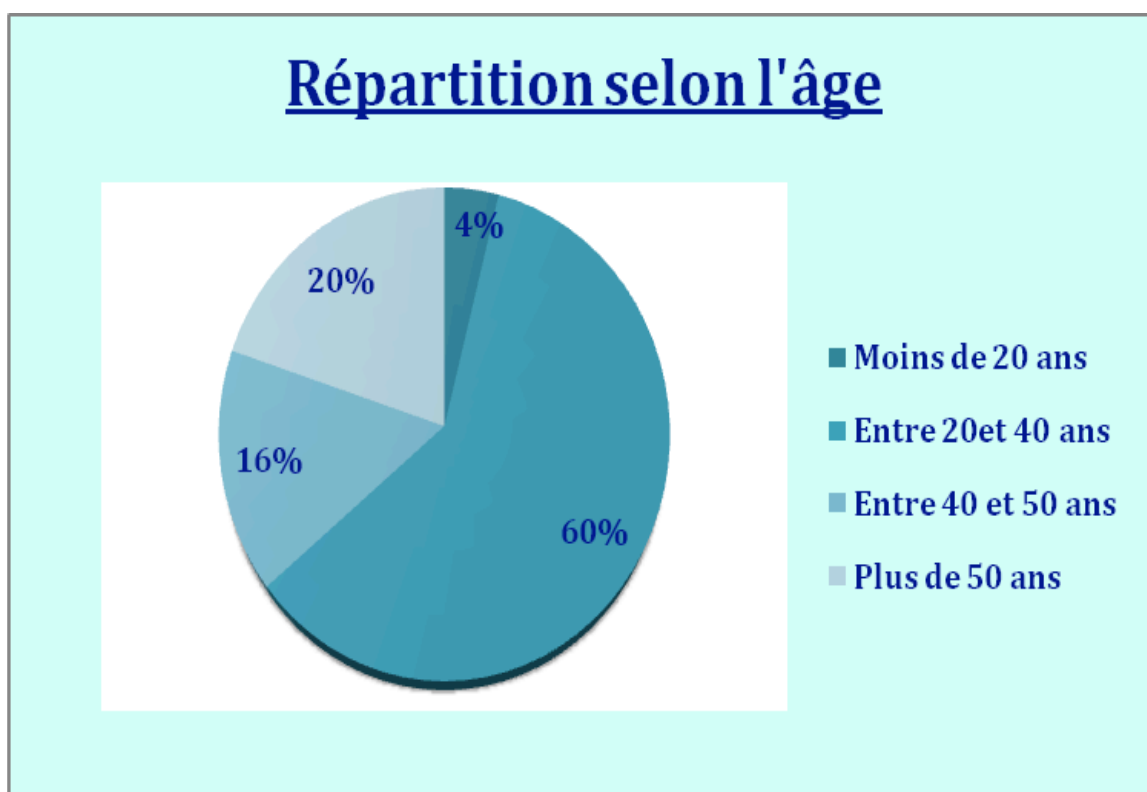
Le groupe âgé de moins de 20 ans n'est représenté que par une seule patiente soit 4% du total de cas.

60% de l'ensemble des patients (15 patients) avaient un âge variant entre 20 et 40 ans dont 66,7% de femmes.

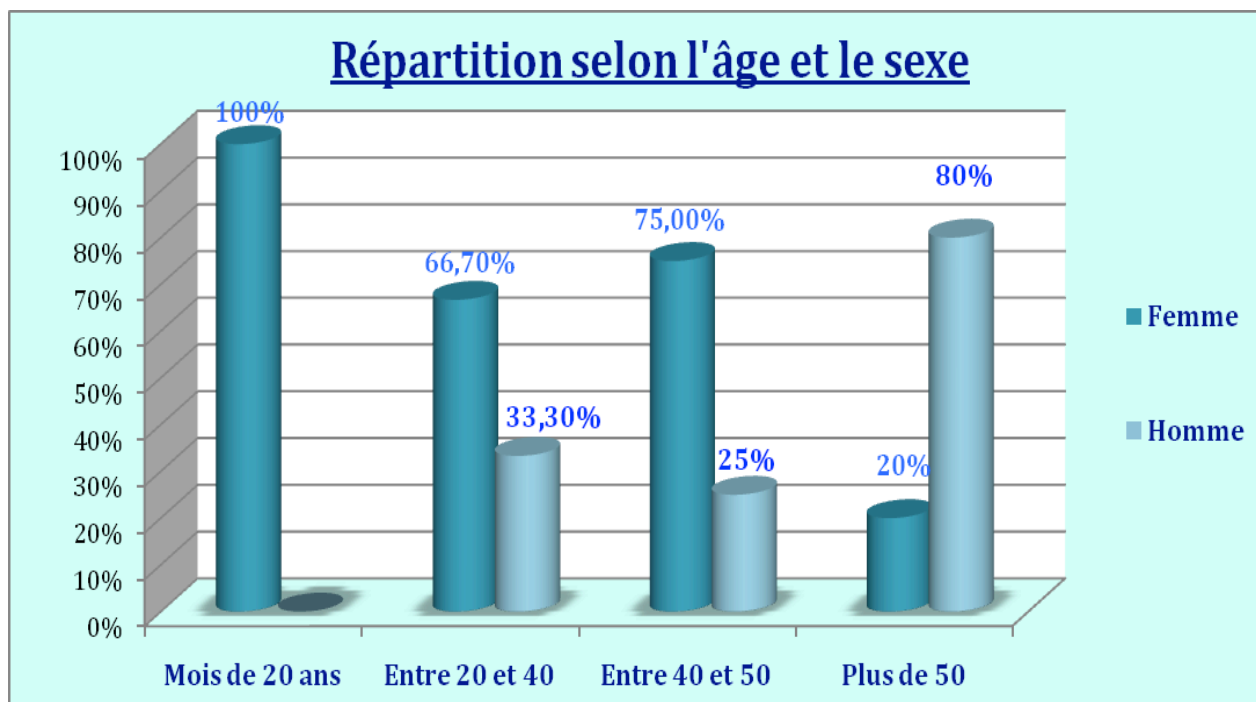
Les patients de la tranche d'âge 40-50 ans représentaient 16 % des cas (4 patients) dont 75% de femmes.

Enfin, le groupe des patients âgés de plus de 50 ans représentait 20% des cas (5 patients) dont 80% d'hommes.

Les graphiques 2 et 3 (ci-dessous) montrent la répartition des cas en fonction de l'âge, puis en fonction de l'âge et du sexe.



Graphique 2 : Distribution des patients en fonction de l'âge de début

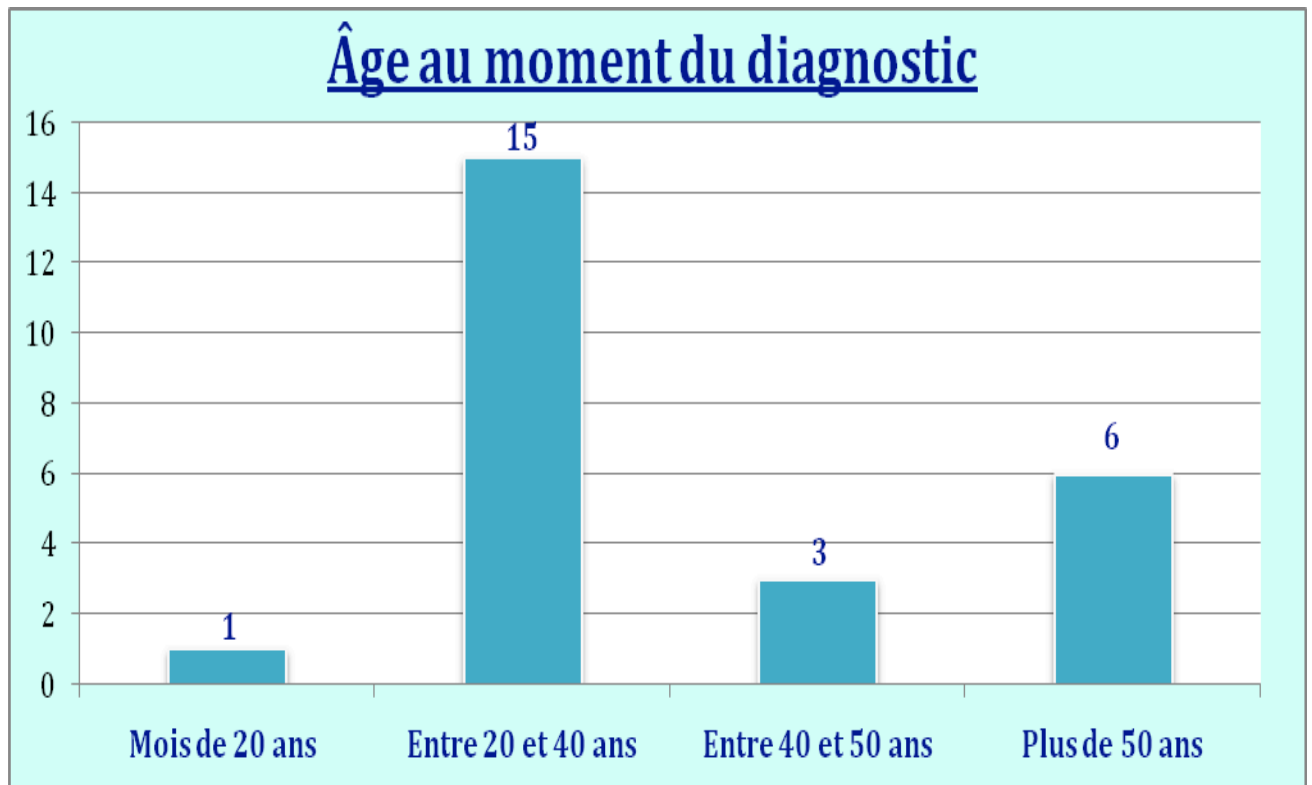


Graphique 3 : Distribution des patients en fonction de l'âge de début des symptômes et du sexe

2) Âge au moment du diagnostic :

L'âge moyen des patients lors du diagnostic est de **36,6** ans avec des limites d'âge de 63 ans pour le plus âgé et de 19 ans pour le sujet le plus jeune.

La tranche d'âge la plus représentée au sein de la série est celle des 20 à 40 ans avec 60% des cas dont 86,7% étaient de sexe féminin.



Graphique 4 : Distribution des patients en fonction de l'âge au moment du diagnostic

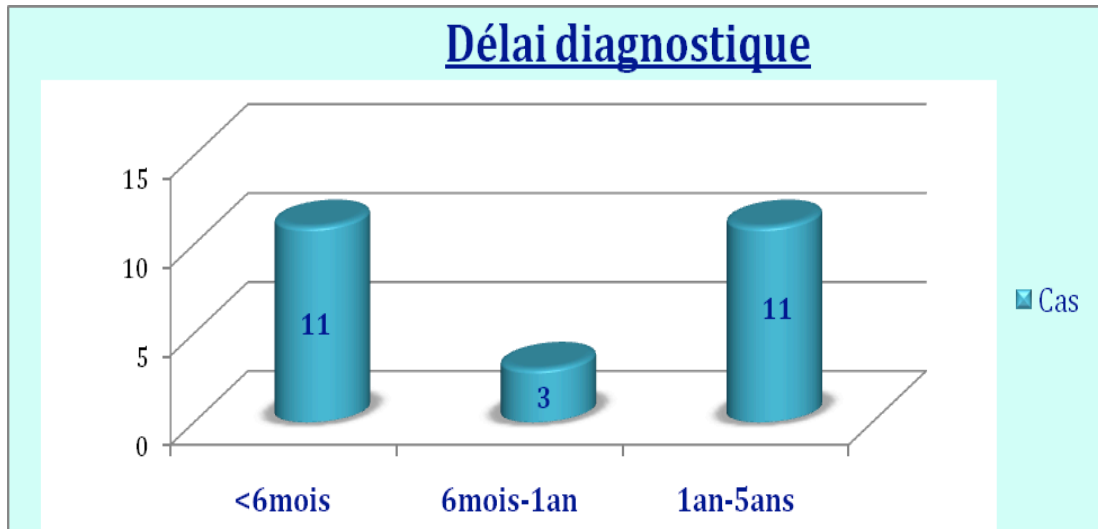
C) Délai diagnostique :

Le délai diagnostique est variable avec un minimum de 15 jours et un maximum de 4 ans. Le délai diagnostique moyen pour notre série est de **11,3 mois** environ.

Pour 44% de nos cas, le délai était inférieur à 6 mois.

Pour 12% de nos cas, il variait entre 6 mois et 1 an.

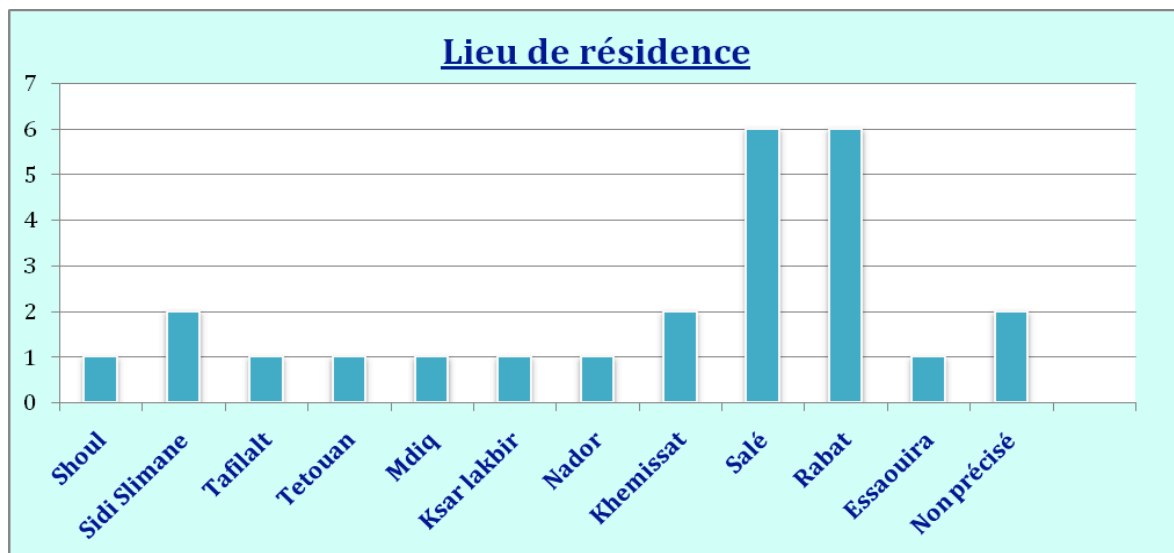
Le délai diagnostique variait entre 1 et 4 ans pour également 44% de nos cas.



Graphique 5 : Distribution des cas selon le délai diagnostique

D) Distribution des patients en fonction du lieu de résidence :

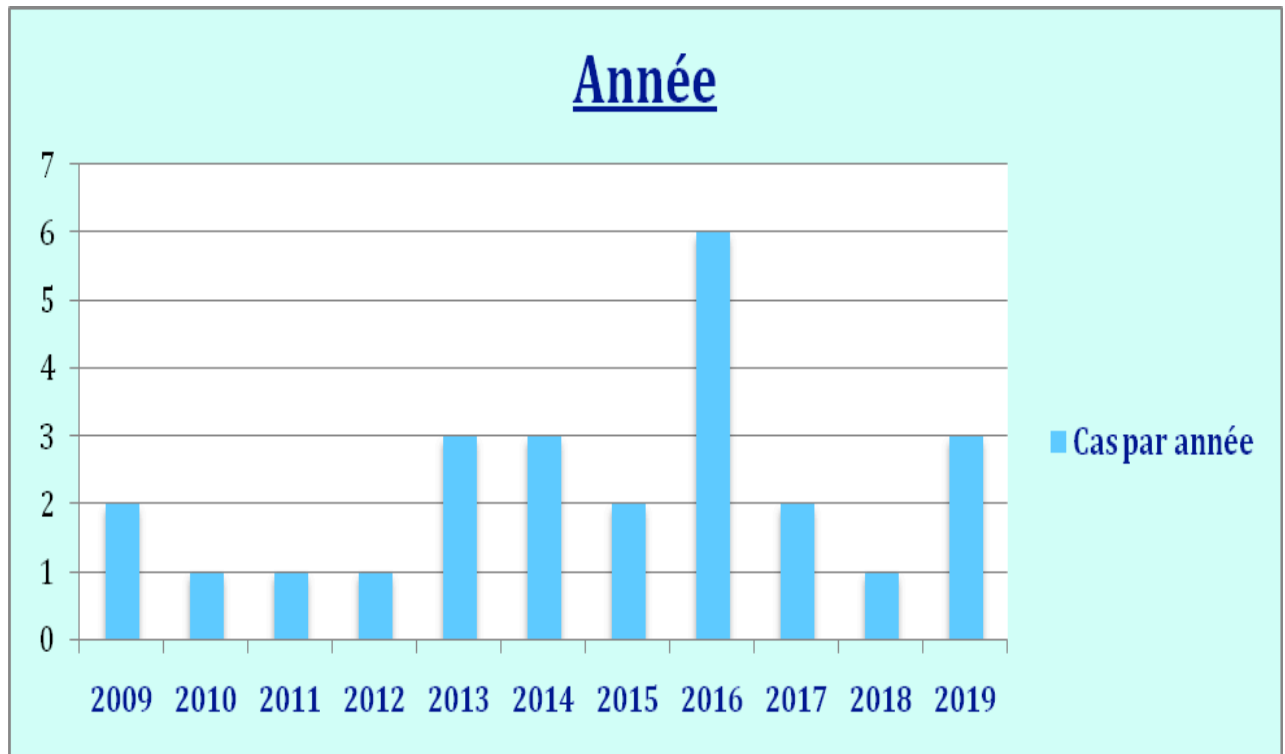
L'origine des patients de l'étude n'a pu être décrite que pour 23 sur 25. La majorité de nos cas étaient originaires de Rabat et de Salé avec 26% pour Rabat et 26% pour Salé.



Graphique 6 : Distribution des cas en fonction du lieu de résidence

E) Distribution des patients en fonction de l'année d'admission :

Le fréquence la plus élevée de cas a été observée en 2016 avec 6 cas. La moyenne annuelle des nouveaux patients myasthénique est de **2,3 cas/ an**.



Graphique 7 : Distribution des cas selon l'année d'admission

II. LES ANTÉCÉDENTS :

A) Antécédents personnels :

Des antécédents personnels ont été retrouvés chez 8 patients. Il s'agit de :

- 3 cas de diabète de type 2
- 2 cas de tabagisme chronique encore actif
- 1 cas d'urticaire suivi en dermatologie
- 1 cas de sécheresse oculaire
- 1 cas d'hypothyroïdie

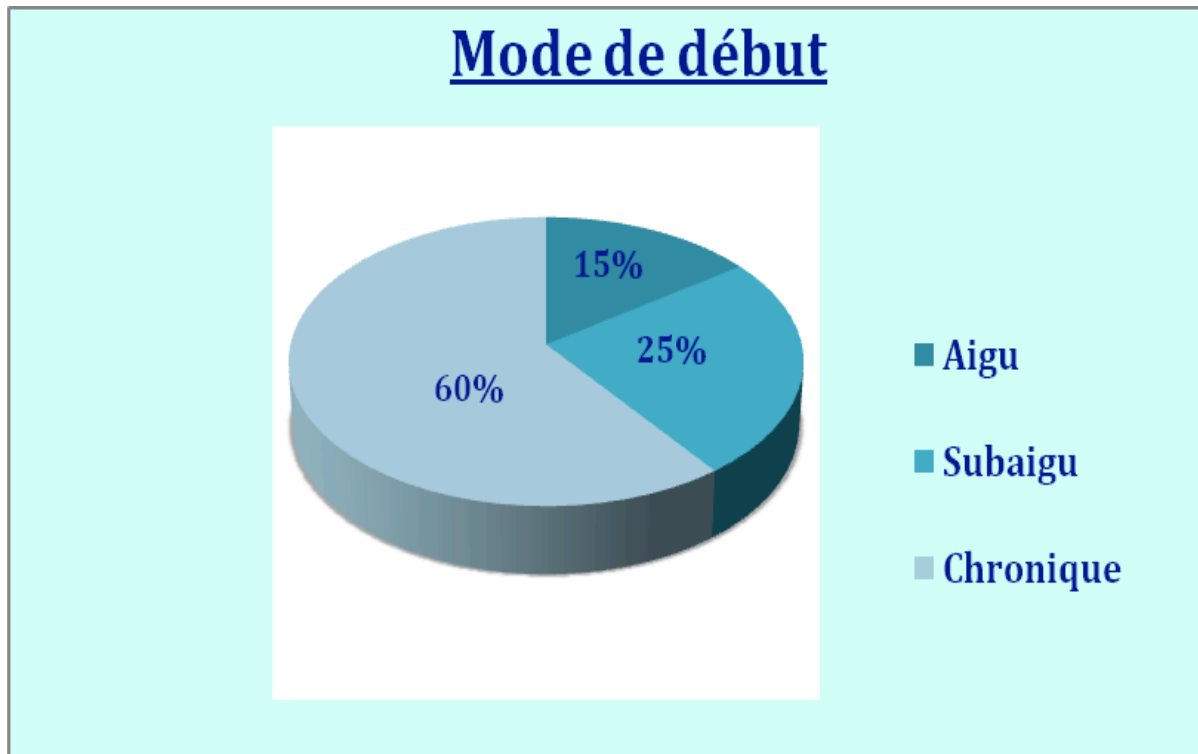
B) Antécédents familiaux :

Il n'y avait pas de myasthénie familiale chez nos patients.

III. SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE :

A) Signes révélateurs :

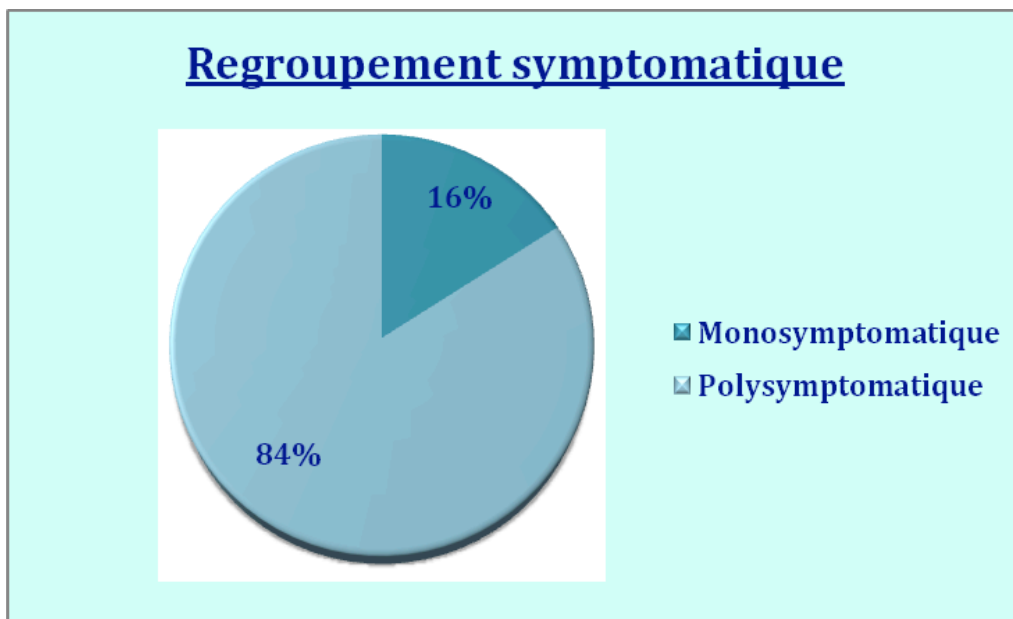
Pour 17 % de nos patients, la maladie est apperue de façon aigue. Le début était subaigu pour 28 % des patients, et chronique pour 68%.



Graphique 8 : Distribution des patient en fonction du mode d'installation clinique

Au premier examen clinique, la plupart des patients, 84% (soit 21 patients)

présentaient déjà plusieurs symptômes, alors que seulement 16% des cas (soit 4 patients) n'avaient qu'une seule manifestation clinique.



Graphique 9: Distribution des patients en fonction de la présentation clinique initiale

Dans notre série, les signes fonctionnels décrit par les patients sont :

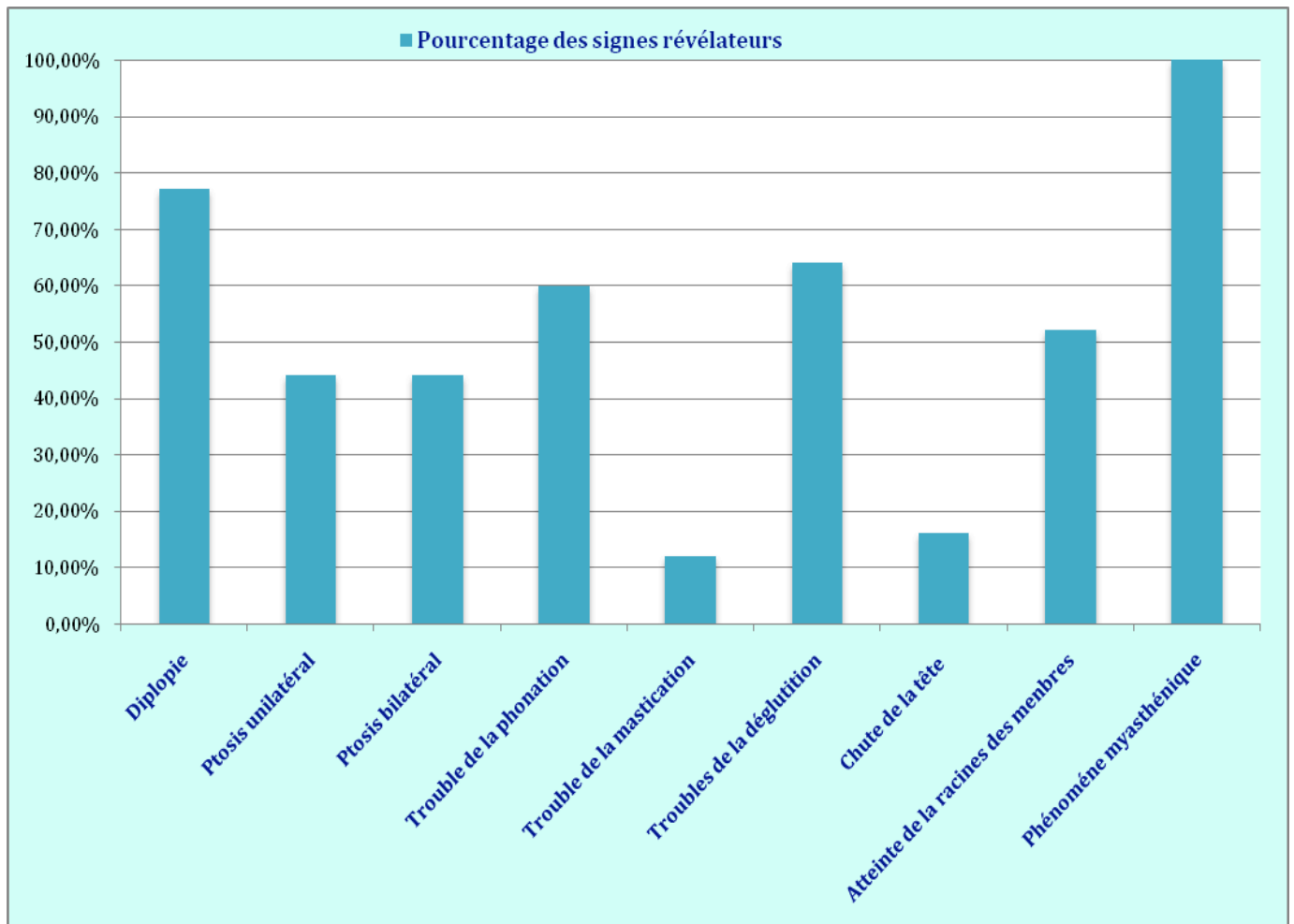
- Une atteinte oculaire dans 88% des cas (22 cas) dont 50% ont rapporté un ptosis unilatéral, 50% un ptosis bilatéral, avec ou sans diplopie. Sur les 22 patients, 17 ont rapporté une diplopie soit 77,2% des cas. Parmi ces 22 cas, 4 cas (soit 16%), dont 3 hommes, avaient présenté des signes oculaires exclusifs.

- Une atteinte pharyngo-laryngée initiale a souvent été rapportée (chez 76% de nos malades) avec des troubles:

- de la phonation chez 60% des cas

- de la mastication chez 12%,
- de la déglutition avec fausses routes chez 16% des cas ou reflux des liquides par le nez chez 36%.
- Une dysphagie haute a également été vue chez 24% de nos malades.

- Une atteinte de la musculature des membres a été rapportée par 52% des patients dont 48% faite de fatigabilité musculaire généralisée et 4% atteignant seulement les membres inférieurs.
- Une chute de la tête en avant chez 4 patients, soit 16%.
- Une atteinte des muscles respiratoires lors de la première hospitalisation a été retrouvée dans un seul cas (soit 4%) faite de dyspnée.
- Le phénomène myasthénique a été rapporté par 100% des malades.



Graphique 10: Fréquence en pourcentage des signes fonctionnels chez nos patients

<u>Signes révélateurs</u>	Diplopie	Ptosis unilatéral	Ptosis bilatéral	Trouble de la phonation	Trouble de la mastication	Troubles de la déglutition	Chute de la tête	Atteinte de la racine des membres	Phénomène myasthénique
Nombre de patients	17	11	11	15	3	16	4	13	25
Pourcentage	77,2%	44%	44%	60%	12%	64%	16%	52%	100%

Tableau 2: Fréquence en pourcentage des signes fonctionnels chez nos patients

B) Examen clinique à l'admission :

Au premier examen clinique hospitalier:

- La ceinture scapulaire et pelvienne était déficitaire pour 28% des patients, soit 7 patients sur 25.
- 12% des patients présentaient une chute spontanée de la tête.
- 32% des patients avaient une voix nasonnée.
- L'examen oculo-orbitaire a montré dans :
 - 60% (15 patients) des cas une occlusion palpébrale incomplète et dans 12% des cas (3 patients) une absence d'occlusion palpébrale.
 - 28% des cas (soit 7 patients) un ptosis.
 - 64% des cas (16 patients) une ophtalmoplégie qui était :
 - + Partielle unilatérale chez 37,5% des cas
 - + Partielle bilatérale chez 18,75% des cas
 - + Complète unilatérale chez 25% des cas
 - + Complète bilatérale chez 18,75% des cas
- 16% des cas une parésie du voile du palais (soit 4 cas) et 4% (1 cas) une paralysie du voile palais.
- Une parésie de la langue a été retrouvée chez 12% des cas (3 patients).

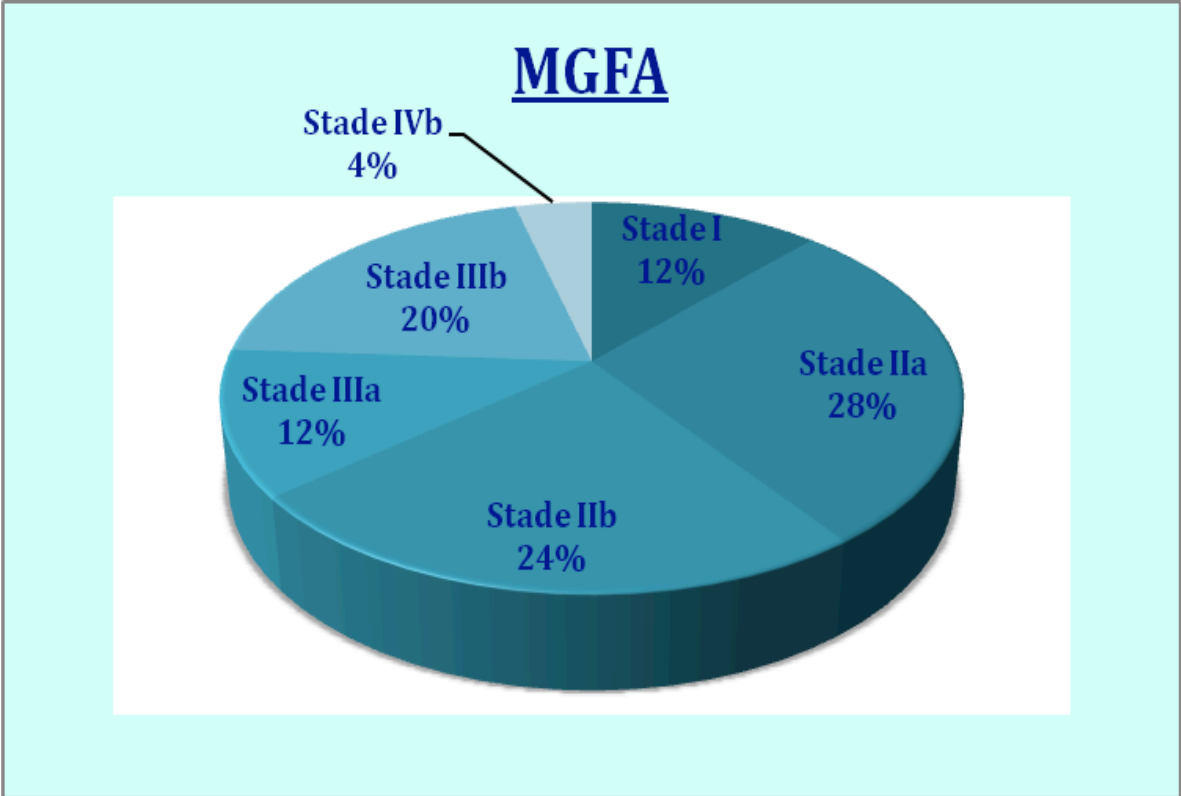
- Aucun signe d'amyotrophie des membres ou d'anomalie des réflexes n'ont été retrouvés lors de l'examen initial des patients.
- L'examen des sensibilités était normal chez tous les malades.

C) Classification MGFA :

Pour l'évaluation clinique de nos patients, nous avons utilisé la classification de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) [13].

La répartition des malades selon la sévérité était comme suit :

- 3 patients (soit 12 %) : **Stade I**
- 7 patients (soit 28%) : **Stade II A**
- 6 patients (soit 24 %) : **Stade II B**
- 3 patients (soit 12 %) : **Stade III A**
- 5 patients (soit 20 %) : **Stade III B**
- 1 patient (soit 4 %) : **Stade IV B**



Graphique 11: Distribution des patients selon la classification MGFA

IV. LES EXPLORATIONS PARACLINIQUES :

A) Test pharmacologique :

Le test à la prostigmine n'a été réalisé que chez 2 patients chez qui il était positif.

B) Electroneuromyographie :

La recherche du bloc neuromusculaire a été réalisée chez tous les patients sur plusieurs couples nerf/muscle. Seuls ont été pris en considération les décréments $\geq 10\%$, entre le 1er et le 5ème potentiel d'action moteur.

Un **bloc neuromusculaire post-synaptique** a été retrouvé chez **84% des patients** au moment de la prise en charge.

La recherche de bloc neuromusculaire était négative chez 16% des patients.

C) Imagerie thoracique :

Tous nos patients ont bénéficié d'une imagerie thoracique constituée d'une radiographie thoracique et/ou d'une tomодensitométrie thoracique.

La radiographie thoracique de face a été réalisée chez 22 patients de même que la tomодensitométrie (TDM) thoracique qui aussi été faite chez 22 patients.

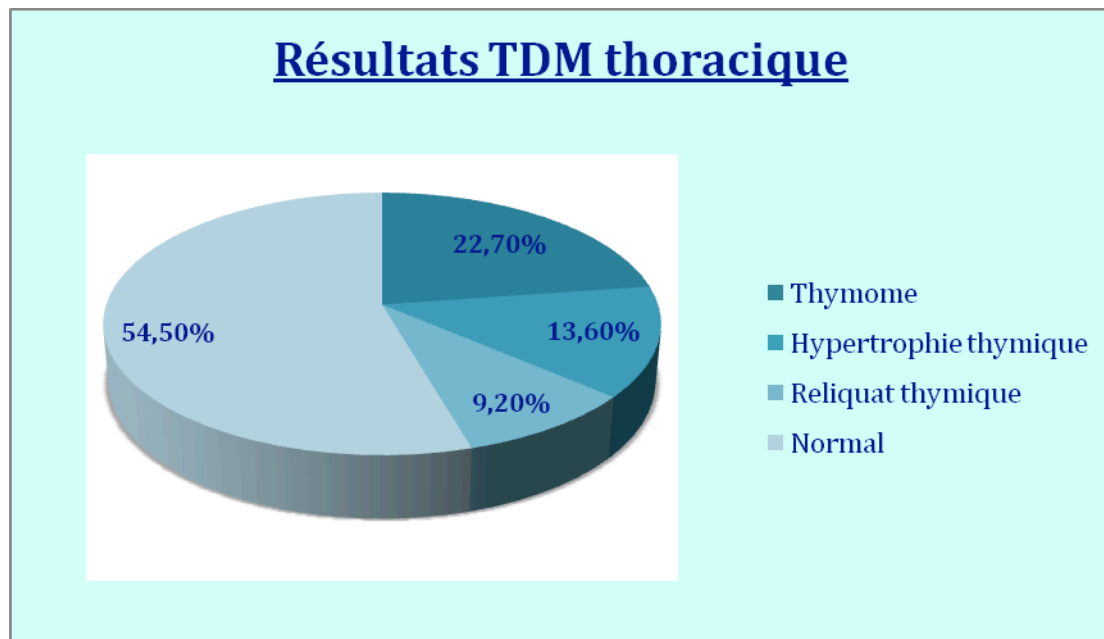
Ainsi, la radiographie et la TDM n'ont pas été réalisées chez 3 patients. A noter que ce sont 3 patients différents pour la radiographie et pour la TDM.

Les radiographies thoraciques étaient normales chez 17 patients. Elles avaient montré **un élargissement médiastinal** chez 5 patients soit **22,7% des cas**.

La TDM thoracique était **normale** dans **54,5% des cas** (soit 12 patients sur

22) et objectiva :

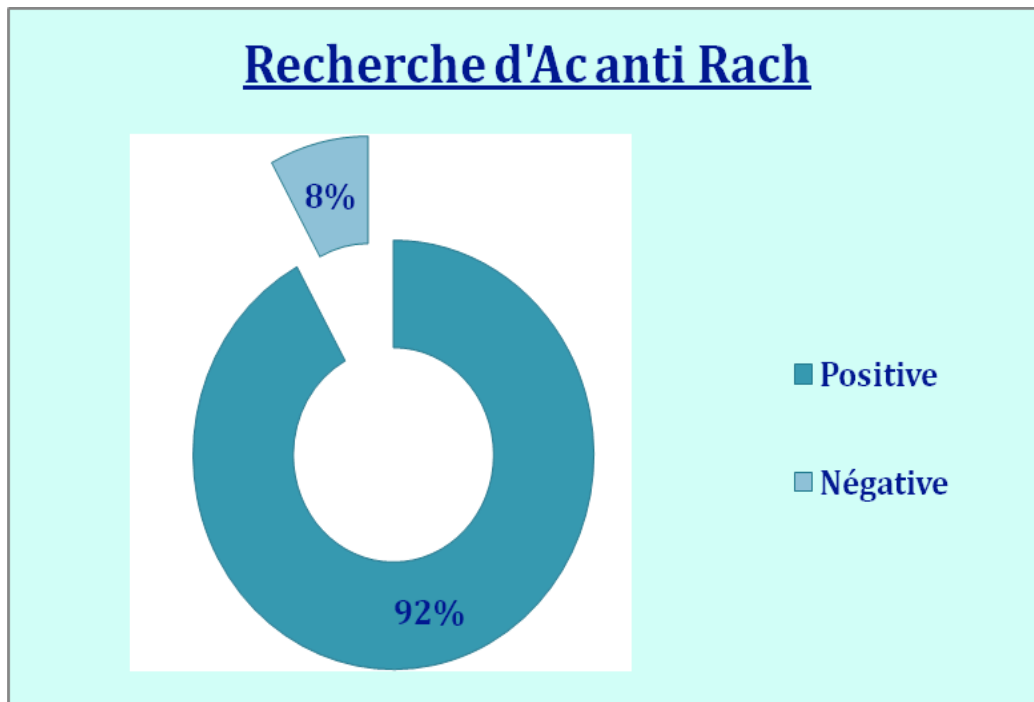
- **Un thymome** chez 5 cas (soit **22,7%**)
- **Une hypertrophie thymique** chez 3 cas, soit **13,6%**
- **Un reliquat thymique** chez 2 patients, soit **9,2%**



Graphique 12: Résultats de la TDM thoracique

D) Bilan immunologique :

Les AC anti-RACH ont été recherché chez tous nos patients. 92% des cas (23 patients) étaient séropositifs et 8% des cas séronégatifs (2 patients).



Graphique 13: Distribution des cas selon le dosage de l'Ac anti-RACH

E) Recherche de comorbidités :

Dans le cadre de la recherche de manifestations auto-immunes associées, différents bilans biologiques ont été réalisés (anticorps anti-thyroperoxydase, anticorps anti-nucléaire, dosage de la vitamine B12 et autres bilans en fonction d'éventuels signes d'appels). Seul un cas présentait des anticorps anti-thyroperoxydase positifs.

La totalité de nos patients a bénéficié d'un bilan biologique complémentaire, comprenant un dosage des hormones thyroïdiennes (TSH, T3, T4), un bilan hépatique et un ionogramme complet. Aucune anomalie majeure n'a été rapportée.

V. FORMES CLINIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC :

A) Selon l'âge :

Nous avons recensé 20 cas, soit 80% de cas de forme de myasthénie de l'adulte jeune (moins de 50 ans), et 20% de cas de myasthénie à début tardif.

B) Selon les anticorps :

Vingt trois patient (92%) avaient une forme séropositive et seulement deux patients (soit 8%) avaient une forme séronégatives.

C) Selon le territoire atteint :

Une myasthénie oculaire isolée a été diagnostiquée chez 4 patients (soit 16 %). Une myasthénie généralisée a été retrouvée chez 21 patients (soit 84%).

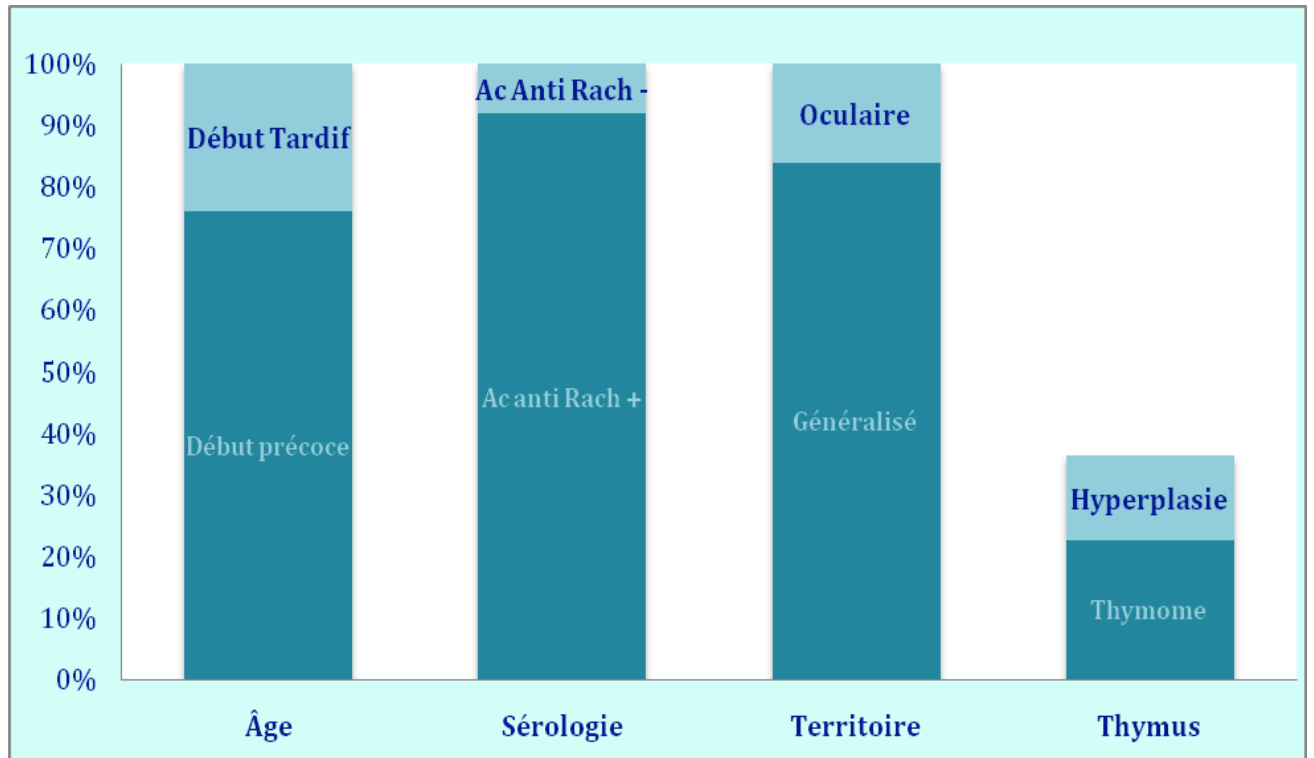
D) Selon les anomalies thymiques :

L'imagerie thoracique a révélé un thymome chez 5 patients (soit 22,7% des cas), et une hyperplasie thymique chez trois patients (soit 13,6%). Pour les 5 patients avec thymome, 4 (3 femmes et un homme) étaient âgés de moins de 40 ans au début des symptômes, et un seul patient (homme) avaient plus de 50 ans. Pour ces 5 patients, la myasthénie était généralisée avec un score MGFA variable :

- IIB : 2 patients
- IIIA : 1 patient
- IIIB : 2 patients

	Sexe	Âge	Délai diagnostique	Signes fonctionnels révélateurs	Examen clinique	MGFA	EMG	RACH	Histologie
1	F	20	3 mois	-Diplopie -Voix nasonnée - Troubles déglutition	-Ophtalmoplégie partielle bilatérale -Occlusion palpébrale incomplète	II b	+	+	
2	F	30	3 ans	-Diplopie -Voix nasonnée -Reflux par le nez	-Déficit musculaire segmentaire avec signe du tabouret - Ophtalmoplégie complète unilatérale - Parésie du voile du palais	IIIb	+	+	
3	F	38	3 mois	-Ptosis bilatéral -Voix nasonnée -Trouble déglutition -Fatigabilité des membres inférieurs et supérieurs	-Ophtalmoplégie unilatérale partielle	IIIb	+	+	B1
4	M	55	5 mois	- Ptosis bilatéral - Voix nasonnée -Reflux des liquides par le nez - Fatigabilité des membres supérieurs et inférieurs	-Ophtalmoplégie partielle unilatérale -Voix nasonnée	IIIa	+	+	B2
5	M	39	3 mois	- Ptosis bilatéral - Troubles de la mastication	-Ophtalmoplégie partielle unilatérale -Occlusion palpébrale incomplète	Iib	+	+	

Tableau 3: Caractéristiques de nos patients ayant un thymome



Graphique 14: Répartition des formes cliniques des patients de notre série selon l'âge, les anticorps, le territoire et les anomalies thymiques

VI. TRAITEMENT :

A) Traitement symptomatique :

Dans notre série, **96%** des patients (**soit 24 cas**) ont été mis sous traitement anti cholinestérasique par voie orale. Chaque patient n'a reçu qu'un seul anticholinestérasique.

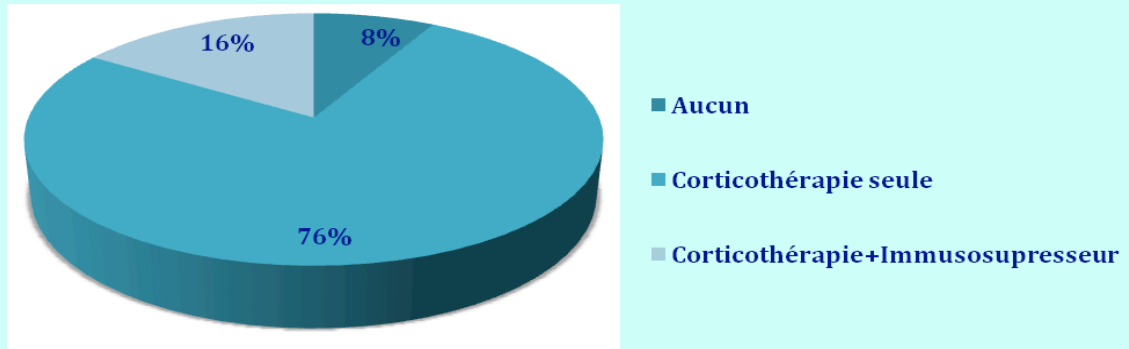
La dose de pyridostigmine (**Mestinon^R**) en début de traitement est variable : allant de 60 mg/j à 360 mg/j, administré en trois à six prises par jour.

La dose de chlorure d'ambénonium (**Mytélase^R**) allait de 10 mg/j à 50 mg/j, administré en une à cinq prises par jour.

B) Traitement de fond :

Sur 25 patients, 92% (soit 23 cas) avaient un traitement de fond dès la première hospitalisation, constitué d'une corticothérapie seule ou d'une association corticothérapie+immunosuppresseur (Azathioprine). Ainsi dans notre série au cours de la première hospitalisation, 19 patients (soit 76%) étaient sous corticothérapie seule, et 4 patients sous association corticothérapie + immunosuppresseur (Azathioprine) (soit 16%) à la sortie de leur première hospitalisation.

Traitement de fond



Graphique 15: Traitement de fond chez nos patients myasthéniques

En ce qui concerne la corticothérapie, les prises allaient de 10mg/j à 80mg/j, l'introduction s'étant toujours faite à de faibles doses avec augmentation progressive.

C) Thymectomie :

Dans notre série, 36% des patients ont bénéficié d'une thymectomie (soit 9 cas).

Nous notons que 77,7 % des patients thymectomisés (soit 7 cas) avaient un thymome ou une hyperplasie thymique et que 22,2% (soit 2 patients) n'avaient pas d'atteinte thymique.

Pour les patients de notre série ayant un thymome, nous avons pu retrouver l'analyse anatomopathologique dans les dossiers pour 3 d'entre eux, 2 avaient un thymome de type B2 et le troisième un thymome de type B1 mixte.

D) Traitement des crises myasthéniques :

En ce qui concerne notre série, **4 patients (soit 16%)** ont eu besoin d'**immunoglobulines** pour des crises myasthéniques.

La dose administrée était en général de 0,4g/kg/j durant cinq jours ou 2g/kg à passer en 2 jours selon la gravité des symptômes.

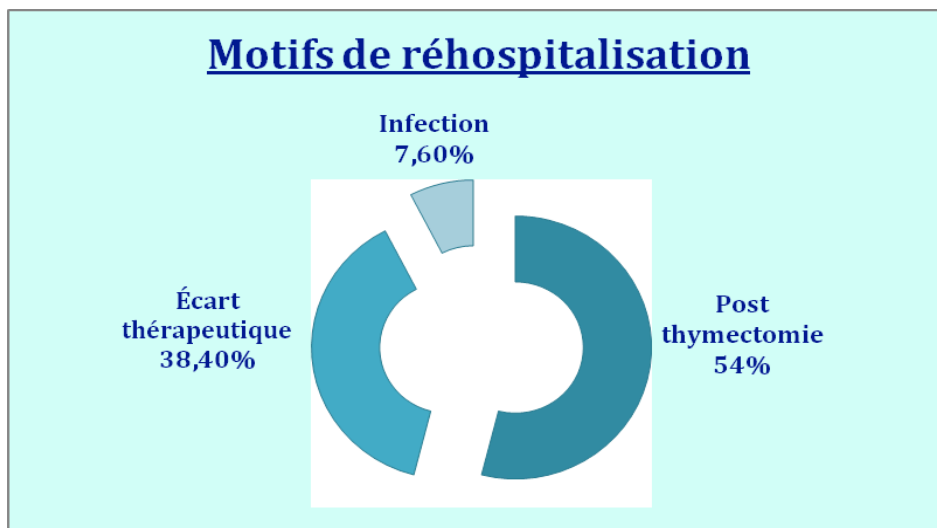
Trois de nos patients (12%) ont nécessité une hospitalisation en réanimation pour crise myasthénique. Pour deux de ces cas, cette hospitalisation en réanimation a eu lieu dès la première hospitalisation. Pour le troisième, elle a eu lieu après deux mois d'évolution. Un de ces 3 patients est décédé.

E) Réhospitalisation :

Dans notre étude, plusieurs de nos patients ont dû être réhospitalisés. Sur les 25 patients :

- 8 cas ont été réhospitalisés une fois
- 1 cas a été réhospitalisé 2 fois
- 1 cas a été réhospitalisé 3 fois

Sur toutes les ré hospitalisations, 54% étaient indiquées pour la surveillance post thymectomie, 38,4% avaient pour motif une crise myasthénique sur écart thérapeutique et 7,6% une crise myasthénique sur infection respiratoire.



Graphique 16: Répartition des cas selon les motifs de ré hospitalisations

F) Suivi évolutif :

Nous avons pu effectuer le suivi évolutif de 19 de nos patients grâce aux consultations régulières réalisées par les 3 enseignants du service.

Pour ces 19 patients :

- ❖ 13 patients étaient sous anti cholinestérasique+ corticothérapie depuis la première hospitalisation. Pour 10 de ces patients, une immunosuppression à base d'azathioprine a été ajoutée parallèlement à une dégression de la dose de corticoïdes et ceci dans des délais variables, soit :
 - dans les six premiers mois d'évolution pour 3 patients
 - entre 6 mois et un an pour 2 patients
 - au cours de la deuxième année d'évolution pour 3 patients
 - au cours de la troisième année d'évolution pour 2 patients

- Pour ces patients, l'introduction de l'azathioprine a eu lieu soit :
 - + à la suite d'une crise et dans le cadre de l'adaptation thérapeutique
 - + au cours de l'hospitalisation en post thymectomie
 - + en ambulatoire, au fil des consultations

A la suite de l'ajout de l'immunosuppression, tous ces patients sont restés stables à ce jour à l'exception d'une patiente. Pour cette dernière, l'ajout de l'azathioprine n'a pas suffi à la stabilisation de la maladie. Elle a nécessité l'introduction du Rituximab après 4 ans de trithérapie ce qui a permis d'obtenir une nette amélioration. La patiente est actuellement asymptomatique après 4 ans de recul.

❖ 4 patients ont été mis d'emblée sous tri thérapie : anticholinestérasique + corticothérapie + immunosuppresseur. Deux de ces patients sont restés stables avec une bonne évolution à ce jour. Pour la troisième malade, elle a présenté au cours de sa première année une détresse respiratoire sévère pour laquelle elle a dû être longuement hospitalisée en réanimation avec cure d'immunoglobuline. L'évolution au cours de la première année était défavorable avec 3 hospitalisations en réanimations pour détresse respiratoire puis décès de la patiente.

Pour la quatrième patiente, malgré un traitement symptomatique et de fond bien conduit, elle a également fait, dans l'intervalle d'une année trois crises nécessitant des cures d'immunoglobulines. Entre les crises myasthéniques, la patiente a gardé une gêne fonctionnelle importante limitant ses activités quotidiennes et l'empêchant de reprendre son travail. Devant la sévérité de la maladie (score MGFA classe IVA, 3 crises myasthéniques en 1 année), la corticodépendance (aggravation de sa maladie en dessous de 20 mg de

corticoïde) et le caractère réfractaire de la maladie, un traitement à base de Rituximab a été indiqué et démarré en 2015. Le protocole thérapeutique proposé était le suivant : Rituximab : 375 mg/m² par semaine pendant 4 semaines, répété chaque 6 mois pendant 24 mois. L'évolution était marquée par une amélioration clinique significative constatée au bout de 3 mois et persistante à ce jour et ceci sous rituximab et anticholinestérasique à la demande.

❖ Un seul patient était sous anticholinestérasique seul après son diagnostic. Ce patient avait une myasthénie oculaire pure. Sa maladie est longtemps restée stable sous traitement symptomatique seul. Après 10 ans d'évolution, le patient a présenté un déficit moteur des 4 membres prédominant en proximal associé à une atteinte de la musculature faciale, oro-pharyngée et respiratoire, ayant nécessité une hospitalisation en urgence et une cure d'immunoglobuline. Il a également été mis sous corticothérapie en association au traitement symptomatique. L'évolution est favorable à ce jour.

❖ Une seule patiente a été mise sous corticothérapie seule sans anticholinestérasique à son diagnostic avec bonne évolution. L'azathioprine lui a été introduit six mois plus tard. Elle est restée parfaitement stable depuis.

En résumé, la répartition des médicaments ayant été utilisés à terme dans notre série est la suivante :

- Anticholinestérasique: 24 patients
- Corticoïdes : 25 patients
- Azathioprine : 15 patients
- Rituximab : 2 patients



I. EPIDÉMIOLOGIE :

Dans notre série nous avons recensé 25 cas de myasthénie auto immune.

A) Répartition selon l'âge et le sexe :

L'âge moyen de nos patients au moment de l'installation des troubles était de 35 ans, ce qui correspond aux données publiées dans d'autres séries, qui ont retrouvé un âge moyen de 33,18 ans pour la série d'Aurangzeb et al [139], 31,9 ans pour celle d'Aguiar et al [140], 31,5 ans pour celle de Wang et al [141]. Par contre dans la série de Li V et al [142], la moyenne d'âge au début des troubles était de 58,2 ans.

Deux pics de fréquence sont retrouvés dans notre série : un pic entre 20 et 50 ans, tranche d'âge dans laquelle on retrouve 60% de nos cas et un pic après 50 ans, où l'on retrouve 20% des cas. Ceci est également retrouvé dans la série de Wang et al qui objective cette distribution en deux pics de fréquence.

Notre série a objectivé une **prépondérance du sexe féminin** avec un sex-ratio de **2,6**. Ceci est comparable à l'étude d'Aguiar et al avec un sex ratio de 2,3 et celle de Serratrice et al [143] avec un sex ratio de 2,1. Par contre, dans l'étude de Wang et al, le sex ratio était de 1 de même que dans l'étude de Durand et al [144].

Cette prédominance féminine dans notre série est plus prononcée dans la tranche d'âge de moins de 50 ans (13 femmes pour 2 hommes, soit un sexe ratio de 6,5), alors qu'elle s'inverse chez les plus de 50 ans (4 hommes pour 1 femme). Ceci est également retrouvé dans les autres études, notamment celle de Li et al et celle de Wang et al. Ainsi, dans l'étude de Wang, on retrouve une distribution semblable avec une prédominance féminine chez les myasthéniques

de moins de 50 ans (sex ratio : 1,2) et une prédominance masculine chez les plus de 50 ans (sex-ratio : 0,8). Par contre, dans la série de Durand et al, on retrouve un sex ratio de 1 chez les plus de 50 ans. Dans la série de Blum et al[145], il y avait 82 patients de moins de 50 ans, 22 hommes et 60 femmes et 78 patients de plus de 50 ans dont 50 hommes et 28 femmes.

Toutes les études se rejoignent sur la répartition bimodale de la maladie avec **deux pics** de fréquence : un vers l'âge de 30 ans avec une prédominance féminine et un deuxième vers l'âge de 50 ans avec une prédominance masculine. Après 50 ans, l'incidence augmente de façon linéaire [23].

B) Répartition géographique :

Nos patients sont majoritairement des habitants de Rabat, Salé et de quelques villes de la région Nord. Etant donné que le recrutement hospitalier des patients marocains est assujéti à la carte sanitaire nationale, il est difficile de statuer sur la répartition géographique de la myasthénie dans notre pays. Il serait de ce fait nécessaire de réaliser une étude épidémiologique en population générale sur l'ensemble du territoire visant à définir une incidence et une prévalence de la maladie au Maroc et dans ses différentes régions.

II. LES ANTÉCÉDENTS :

Dans notre série, huit patients avaient des antécédents personnels médicaux, mais seul 1 cas avait une pathologie auto immune pré existante. Il s'agissait d'une hypothyroïdie. Tous les autres cas étaient porteurs de maladies non auto immunes (Diabète de type 2, urticaire).

La myasthénie peut s'associer à d'autres pathologies, essentiellement les pathologies auto immunes [144]. Parmi ces maladies, on cite la polyarthrite rhumatoïde, l'anémie de Biermer, le lupus érythémateux disséminé, le purpura thrombopénique ou l'anémie hémolytique auto-immune et d'autres encore [146].

Cependant les maladies auto-immunes les plus fréquemment associées à la myasthénie restent les dysthyroïdies auto-immunes. En effet, plusieurs études dont notamment l'étude de Zaddouq et al (CHU Ibn Sina de Rabat) et l'étude de Poulas et al ont signalé l'association entre myasthénie et dysthyroïdies auto-immunes [147, 148]. Il a bien été admis que la prévalence de l'hyperthyroïdie est plus élevée chez les patients avec MAI que dans la population générale [149,150, 151]. Les dysthyroïdies qui coexistent le plus couramment avec la MG sont la maladie de Basedow et la thyroïdite de Hashimoto, avec une fréquence de 7 et 3% respectivement [152]. Dans une étude polonaise, des dysthyroïdies ont été diagnostiquées chez 26,8% des patients myasthéniques, dont 4,4% avec une maladie de Basedow, 9% avec une maladie de Hashimoto et 13,4% avec des anticorps anti-thyroïdiens [153]. Dans les populations britannique et allemande sur une étude muticentrique, des anticorps anti-thyroperoxydase ou anti-thyroglobuline ont été retrouvés chez 16% des myasthénies à début précoce, 9% des myasthénie à début tardif et 17% des

patients atteints de thymome. Environ 0,2% des patients atteints d'une maladie thyroïdienne présentent une myasthénie associée. La MG peut être oculaire ou généralisée mais les dysthyroïdies sont plus fréquemment associées aux myasthénies oculaires [154-156].

Ainsi, un bilan thyroïdien (T3, T4, TSH, Ac anti-thyroperoxydase, Ac anti-thyroglobuline) sera systématique devant toute myasthénie. Et devant toute anomalie de ce bilan, le scanner cervico-thoracique réalisé à la recherche d'une anomalie thymique s'efforcera également d'éliminer un goitre thyroïdien.

III. DÉLAI DIAGNOSTIQUE :

Dans notre étude, le délai diagnostique varie entre 15 jours et 4 ans avec un délai moyen de 11,3 mois.

Ceci rejoint la série de Serratrice et al où le délai diagnostique variait entre quinze jours et cinq ans et en moyenne 16,4 mois [143]. Dans la série de Durand et al, le délai moyen était de 31 mois [144].

	Serratrice et al [143]	Durand et al [144]	Li et al [142]	Notre série
Délai diagnostique	16,4 mois	31 mois	3,39 mois	11,3 mois

Tableau 4: Délai diagnostique des patients myasthéniques dans la littérature

Ce délai est long et peut être expliqué par :

- Le polymorphisme clinique de la maladie sollicitant plusieurs autres spécialistes avant que le malade ne soit redirigé vers le neurologue.
- L'insuffisance de connaissance de la maladie par le reste du corps médical vu sa rareté et le caractère non spécifique et déroutant des

troubles, le faisant souvent prendre à tort pour des symptômes d'origine psychogène

- Le manque de sensibilisation envers cette maladie
- Le manque de moyens financiers des patients, quoiqu'une petite amélioration ait pu être notée depuis l'apparition du RAMED.
- L'inégalité de répartition des ressources humaines et techniques sur la région.

Dans notre série, plusieurs de nos patients ont consulté chez d'autres médecins avant d'arriver dans notre structure. Il s'agit de médecins ophtalmologues en première position, suivi des médecins généralistes. Certains patients ont été alors référés pour avis neurologique. D'autres patients se sont présentés d'eux-mêmes après aggravation sans avoir été adressés par le ou les premiers médecins qu'ils avaient consultés.

Dans les autres séries, ce délai diagnostique est surtout expliqué par le manque de sensibilisation envers cette maladie rare et plus particulièrement chez le sujet âgé chez qui les symptômes font d'abord évoquer d'autres pathologies plus fréquentes [144].

III. SIGNES CLINIQUES :

L'apparition des symptômes était généralement progressive et insidieuse. Pour nos patients 68% ont eu un mode progressif d'installation de leur maladie sur quelques mois. Cependant, le mode d'installation était subaigu dans 28% des cas et aigu dans 4%.

Dans la littérature, les premiers signes étaient oculaires (ptosis et diplopie) pour près de la moitié des patients. Après une année, d'autres atteintes apparaissent chez 80 % à 90% des patients: les muscles pharyngo-laryngés, les muscles des membres et axiaux (nuque tombante) ou les muscles respiratoires : c'est alors une myasthénie généralisée [34].

Séries	Li et al [142]	Aurangzeb et al [139]	Aguiar et al [140]	Wang et al [141]	Zhang et al [158]	Notre série
Manifestation						
Oculaire (ptosis/diplopie)	69,7%	91%	57,1%	84,7%	73%	88%
Oro-pharyngée	31,8%	46,4%	24%	8%	18%	54%
Membres	24,2%	57%	33,3%	3,8%	9%	52%
Cervicale	19,7%	/	/	/	/	16%
Respiratoire	3,6%	2,8%	/	0,45%	/	4%

Tableau 5: Répartition des symptômes initiaux selon les séries dans la littérature

A) Atteinte oculaire :

Dans notre étude, 88% des patients rapportaient une atteinte oculaire au début de la maladie. Il s'agissait le plus souvent d'un ptosis, uni ou bilatéral, associé à une diplopie, ce qui est à l'image des études menées par d'autres

équipes. En effet, dans les séries de Aurangzeb et al et Zhang et al, les manifestations oculaires sont présentes chez 91% et 73% des cas respectivement [139, 158]. Pour la série de Durand et al, 74% des patients avaient des symptômes oculaires [144]. Dans la série de Wang, 84,7% des patients avaient une perturbation motrice oculaire.

	Aurangzeb et al [139]	Zhang et al [158]	Durand et al [144]	Wang et al [141]	Li V et al [142]	Notre série
Atteinte oculaire	91%	73%	74%	84,7%	69,7%	88%

Tableau 6: Fréquence des signes oculaires dans la littérature

Dans notre série, une atteinte oculaire initialement isolée a été retrouvée chez 16% des patients. Cinquante pour cent d’entre eux ont gardé une forme oculaire pure. Pour les autres, la maladie s’est généralisée. Ceci concorde avec les données de la littérature où en moyenne 15% des patients atteints de myasthénie ont des symptômes se limitant aux muscles oculaires. Le ptosis et la diplopie sont des symptômes initiaux courants, mais la maladie reste limitée aux muscles oculaires chez seulement une minorité de patients. Chez 90% des patients qui continuent de souffrir de myasthénie purement oculaire après 2 ans d’évolution, la maladie ne se généralisera que très rarement [4].

B) Atteinte oropharyngée:

Soixante-seize pour cent de nos patients présentaient une atteinte oropharyngée lors du diagnostic, alors qu’elle n’était constatée que chez 46,4 % des patients de Aurangzeb et al [139], 31,8% dans la série de Li et al [142], 18% des patients de Zhang et al [158] et seulement 8% dans la série de Wang et al [141].

L'atteinte pharyngolaryngées peut faire parler d'elle par une dysphonie avec voix nasonnée ou par des troubles de la déglutition à type de dysphagie, fausses routes alimentaires, reflux des liquides par le nez ou sensation de stasesalivaires [159]. Ils constituent l'un des éléments de gravité de la maladie car les fausses routes peuvent mettre en jeu le pronostic vital par le biais de pneumopathies d'inhalation ou de mort subite.

C) Atteinte de la musculature axiale et des membres :

Elle touche principalement les muscles proximaux des membres et ceux du tronc principalement les extenseurs de la nuque.

Cinquante-deux pour cent des patients de notre étude ont présenté une fatigabilité musculaire des membres et 16% de la musculature axiale.

Mais cette atteinte des membres n'a été rapportée comme premier symptôme que chez 12% des patients.

Ces résultats sont concordants avec l'étude d'Aurangzeb et al [139] où une fatigabilité générale a été rapportée chez 57 % des patients. Li et al [142] ont constaté que 24,2% de leurs patients avaient une atteinte des membres. Dans la série de Durand et al [144] et dans celle de Zhang et al [158], la fatigabilité musculaire axiale ou des membres était retrouvée initialement chez 8 % et 26% des patients. Par contre, seulement 3,8% des cas avaient une faiblesse des membres dans la série de Wang et al [141].

D) Atteinte respiratoire :

La fatigabilité peut aussi concerner les muscles respiratoires et constitue la gravité de la maladie avec une indication à la ventilation mécanique lors des crises myasthéniques. Cependant cette atteinte est rarement inaugurale [160].

Dans notre étude, 4% des patients ont présenté des signes respiratoires au début de la maladie allant d'une simple gêne respiratoire à une détresse respiratoire. Ce résultat est supérieur à celui d'Aurangzeb et al où 2,8% des patients ont présenté des signes respiratoires initiaux [139]. Seuls 0,5% des patients dans l'étude de Wang et al ont présenté des signes respiratoires au début [141].

Seize pour cent de nos cas ont présenté des signes respiratoires avec l'évolution, ceci est plus faible que dans l'étude d'Aurangzeb et al où 46% des patients ont présenté ces signes.

IV. LES FORMES CLINIQUES :

On distingue plusieurs formes cliniques de myasthénie auto-immune que nous pouvons classer selon différents critères :

- l'âge de début,
- les signes cliniques,
- les anticorps anti-RACH,
- les anomalies thymiques.

A) Selon l'âge :

▪ Myasthénie de l'adulte jeune :

Dans notre étude, la myasthénie de l'adulte jeune représente 80 % des cas, dont 70% sont de sexe féminin. Chez 89,4% d'entre eux la myasthénie est généralisée avec des anticorps anti-RACH positifs chez tous les patients. D'autre part 56,25 % des cas ont une atteinte thymique.

Ceci concorde avec les données de la littérature où l'on trouve que la myasthénie de l'adulte jeune, qui débute avant l'âge de 50 ans, se caractérise par une fréquence plus élevée du sexe féminin. Dans la littérature, la majorité de ces patients ont des anticorps anti-RACH et des atteintes thymiques [4, 15, 23, 35], comme ce que nous avons retrouvé dans notre série.

▪ **Myasthénie à début tardif:**

Notre étude, tout sexe confondu, a recensé 5 cas de myasthénie survenue au-delà de 50 ans dont 80% étaient des hommes et dont 33,3% avaient une forme oculaire. Pour les autres, l'atteinte était initialement oculaire pour la plupart, mais s'est rapidement généralisée. Un thymome n'a été retrouvé que chez un patient parmi ces sujets de plus de 50 ans.

Cette forme de la maladie, définie par un début après l'âge de 50 ans, se caractérise par une nette prédominance masculine, comme ce que nous avons retrouvé dans notre série et dans les séries de Wang et al [141] et Li et al [142]. Cette forme est décrite dans la littérature comme étant caractérisée par une atteinte oculaire pure plus fréquente que les formes généralisées. Ces dernières sont généralement graves dans cette tranche d'âge avec une atteinte bulbaire et de la musculature axiale particulièrement sévère [15, 35, 161]. Dans ce groupe, les anticorps sériques RACH sont présents et un thymome est plus souvent retrouvé que chez l'adulte jeune. L'hyperplasie thymique est rare [15, 18].

B) Selon la présentation clinique :

Il existe des myasthénies oculaire pure qui se caractérisent par une atteinte isolée des muscles oculaires. Elle se voit plus volontiers chez l'homme après 40 ans. La myasthénie devient généralisées dans les 2 à 3 ans après diagnostic dans plus de 60% des cas [4, 35, 168], ce qui démontre qu'il faut attendre une certaine durée d'évolution pour pouvoir parler de myasthénie oculaire. A noter que l'un de nos patients a gardé une forme oculaire pure pendant près de dix ans d'évolution avant de généraliser sa maladie.

Dans notre étude, 16% des patients avaient une myasthénie oculaire pure et 84% une forme généralisée.

Forme clinique	Aguiar et al. [140]	Singhal et al. [163]	Zhang et al. [158]	Durand et al. [144]	Li et al. [142]	Notre série
Oculaire	5,10%	26,30%	58,50%	35%	19,7%	16%
Généralisée	94,90%	73,69%	41,50%	65%	80,3%	84%

Tableau 7: Répartition des formes cliniques de myasthénie dans la littérature

C) Selon les anomalies thymiques :

Environ 90% des patients atteints de MG ont un thymus pathologique [34].

▪ Thymomes :

Dans la littérature, la fréquence des thymomes avoisine les 15 à 20 % et survient surtout au delà de quarante ans. Dans notre étude, 22,7% des patients présentaient un thymome. Ce résultat est légèrement inférieur à celui rapporté dans la série de Singhal et al [163] et RastenYTE et al où un thymome a été objectivé chez 31,69% et 27,8% respectivement. Dans la série de Lai et al, on le retrouve chez 12% des cas [165].

Par contre, pour nos patients, la majorité était âgée de moins de 40 ans. L'explication se trouve très certainement dans le faible échantillon de nos cas de plus de 50 ans ce qui ne permet pas vraiment de comparer notre série avec les autres quant à cette idée classique de prédominance de thymomes après 40 ans.

- **Hyperplasie thymique :**

Elle s'observe chez 70 % des patients myasthéniques, le plus souvent avant 45 ans, et en majorité chez la femme jeune. Le dosage des anti-RACHs trouve souvent un titre élevé dans ces forme [35, 18, 166].

Thymus	Lai et al [165]	Agiuar et al [140]	Kharchi et al [164]	Wang et al [141]	Singhal et al [163]	Li V et al [142]	NOTRE SÉRIE
THYMOME	12,00%	31,20%	45,50%	60,40%	31,69%	18,1%	22,70%
HYPERPLASIE THYMIQUE	/	50%	41%	35%	28,41%	/	13,60%
RELIQUAT THYMIQUE		/	13,6%	2,2%	24,5%		9,2%

Tableau 8: Répartition des anomalies thymiques dans la littérature

Dans notre série, seulement 13,6% des cas, principalement de sexe féminin, avaient une hyperplasie thymique . Cette prédominance féminine est également retrouvée dans la série de Wang et al et celle de Singhal et aloù 59,6% des patients ayant une hyperplasie thymique étaient de sexe féminin.

D) Selon les anticorps :

- **Myasthénie séropositive à anticorps anti-RACH:**

Les formes de myasthénia gravis séropositives sont les plus fréquentes. Dans notre série, 92% des patients avaient une myasthénie séropositive à anticorps anti-RACH. Dans la série de Li et al [142], 73,3% des patients avaient des RACH positifs et 84,7% dans la série de Singhal et al [163]. Dans notre série, deux patients sur les quatres ayant une forme oculaire pure avaient des anticorps anti-RACH positifs. Ceci concorde avec les données de la littérature :

80 à 90 % des myasthénies généralisées sont séropositives et 50 à 60 % des myasthénies oculaires séronégatives [14, 15, 18, 33].

- **Myasthénie séronégative pour les anticorps anti-RACH :**

Dans notre étude, 8 % des patients présentent une forme séronégative.

Dans la littérature, on trouve qu'environ 7% des patients MG généralisés sont séronégatifs, contre 50 à 60% des patients porteurs de MG oculaires [18, 50, 167].

Le diagnostic dépend alors des manifestations cliniques, pharmacologiques et l'ENMG [18, 168].

Parmi ces cas de myasthénie séronégative, on retrouve des cas porteurs d'anticorps anti-MuSK. Dans notre série, aucun de ces patients n'a pu bénéficier d'un dosage des anticorps anti-MuSK. Ces derniers sont retrouvés dans la littérature dans 1 à 10% des cas de myasthénie généralisée et presque jamais dans les myasthénies oculaires. Sur une série de 24 patients avec une myasthénie séronégative, 70% avaient des anticorps anti-Musk [169]. Dans une autre série plus récente de 32 patients séronégatifs, les anticorps anti-MuSK étaient retrouvés dans 12 cas [170]. Par contre, dans une série chinoise, seulement 10 % des myasthénies séronégatives avaient des anticorps anti-MuSK [171].

De façon plus récente, des anticorps dirigés contre la molécule LRP4, qui active le MuSK, ont été retrouvés chez des patients séronégatifs avec une forme généralisée. Le dosage de ces anticorps reste du domaine de la recherche et n'est pas de réalisation courante. Il n'a pas pu être réalisé dans notre série. Ils sont retrouvés chez 2% à 27% des patients myasthéniques sans anticorps anti-RACH ou MuSK. La MG LRP4 est associée à une prédominance féminine jeune, à un

phénotype de MG de gravité modéré et à une réponse au traitement similaire à celle des patients atteints de MG à anticorps anti-RACH [18, 27].

V. CLASSIFICATION MGFA :

La gravité de la myasthénie est différente d'un myasthénique à l'autre et, chez un même myasthénique d'un moment à un autre. Les atteintes graves se manifestent par une fatiguabilité des muscles thoraciques et diaphragmatiques et les troubles sévères de la déglutition pouvant mettre en péril le patient.

La sévérité de la myasthénie chez les patients de notre série a été évaluée par la classification MGFA. Ainsi, 12% des patients avaient un stade I, 28% IIa, 24% IIb, 12% IIIa, 20% IIIb et 4% IVb.

Dans la série de Singhal et al ainsi que dans celle de Zhang et al, le stade le plus fréquent était le stade II.

Stades	Singhal et al [163]	Zhang et al [158]	Notre série
Stade I	26,31%	58,5%	12%
Stade II		26,65%	
IIa	50,36%	13%	28%
IIb		13,65%	24%
Stade III		10,04%	
IIIa	17,3%	1,28%	12%
IIIb		8,76%	20%
Stade IV		2,57%	
IVa	4,6%	1,03%	0%
IVb		1,54%	4%
V	1,32%	2,3%	0%

Tableau 9: Répartition des patients myasthéniques selon la gravité dans la littérature

VI. EXAMENS PARACLINIQUES:

A) Tests pharmacologiques :

Dans notre série, le test pharmacologique n'a été fait que chez 2 patients, chez qui il était positif. Ce résultat n'est certainement pas significatif pour être comparé aux données de la littérature. Toutefois, il est intéressant de voir que la majorité des résultats des différentes séries s'accordent. En effet, dans la série d'Aguiar et al et Robertson et al, le test était positif dans 85,7% et 93% des cas respectivement [140,173]. Il était positif chez tous les patients de la série d'Aurangzeb et al [139]. Dans la série de Serratrice et al, il a été fait chez 6 patients sur 23 et était positif chez 4 patients[143]. Dans la série de Durand et al, il a été réalisé chez 16 patients sur un total de 24 et était positif chez tous ces patients [144].

B) Éléctroneuromyographie :

L'éléctroneuromyographie est l'examen clés pour le diagnostic de la myasthénie, en objectivant la présence d'un bloc post synaptique.

Pour ceci, il existe 2 possibilités: la stimulation répétitive et l'étude en fibres uniques.

1) La stimulation répétitive:

Dans notre étude, l'ENMG a été réalisé pour la totalité des malades, il a montré un bloc neuromusculaire post synaptique chez 84% des patients. Ce constat est similaire à celui de l'étude de Singhal et al et d'Aguiar et al où un décrémentation a été trouvé chez 76,52% et 79% des patients respectivement [163, 140]. De même, l'étude de Wang et al a révélé qu'une réponse décrémentielle positive à la stimulation répétitive à basse fréquence a été observée chez 77,4%

des patients (525 patients) [142]. Pour les patients de notre série ayant une forme oculaire pure, tous avaient un ENMG négatif.

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 est en revanche très élevée et avoisine les 94% en cas de myasthénie oculaire et 97% en cas de myasthénie généralisée [174].

ENMG	Singhal et al [163]	Aguiar et al [140]	Wang et al [141]	Durand et al [144]	Notre série
Bloc post synaptique	76,52%	79%	77,4%	52,5%	84%

Tableau 10: Fréquence du bloc neuromusculaire post synaptique chez les patients myasthéniques dans la littérature

2) L'étude en fibre unique :

L'étude en fibre unique est beaucoup plus sensible pour l'étude de la JNM, mais sa réalisation est délicate. Elle est, de ce fait, rarement réalisée. Aucun patient de notre série n'a d'ailleurs pu en bénéficier.

Suivant les études, cette technique est sensible à 97% et spécifique à 92% dans les cas de myasthénie oculaire, et de 98% pour les myasthénies généralisées [174].

C) Les auto- anticorps :

Les tests sérologiques sont d'une importance cruciale pour le diagnostic.

1) Dosage des auto-anticorps anti- RACH :

Dans notre série, 88% des patients ayant une myasthénie généralisée ont des anticorps anti-RACH positif et 50% des patients pour la forme oculaire. Ce résultat est proche de celui de l'équipe de Zhang et al qui a constaté des anticorps anti-RACH positifs chez 85% des patients ayant une myasthénie généralisée et 59% des patients avec myasthénie oculaire [158].

Dans la série de Wang et al, 74 à 88% des patients atteints de MG généralisée ont une sérologie positive pour les anticorps anti-RACH, de même que 50 à 60% des patients avec une MGoculaire [141].

Sérologie	Singhal et al [163]	Aguiar et al [140]	Zhang et al [158]	Durand et al [144]	Wang et al [141]	Li V et al [142]	Notre série
Ac anti RACH POSITIF	84,70%	80%	60%	82,50%	74-88%	73,3%	88%

Tableau 11: Fréquence des patients myasthéniques avec anticorps anti-RaCh positifs dans la littérature

La positivité du dosage sanguin des anticorps anti-RACH pose le diagnostic. Ce dosage n'est pas réalisé dans notre pays ; ainsi dans notre série, la recherche de ces auto-anticorps a été envoyée à des laboratoires étrangers.

La concentration totale d'anticorps anti-RACH n'est pas corrélée à la sévérité des symptômes lorsque les patients sont comparés. La gravité des signes clinique dépend surtout des propriétés fonctionnelles des anticorps. C'est la perte de RACH fonctionnels, et non la concentration d'anticorps anti-RACH, qui est à l'origine des symptômes. Toutefois, des fluctuations de la concentration en anticorps anti-RACH chez un même patient seraient corrélées à l'évolutivité de la maladie et au risque d'exacerbations. En pratique, il n'y a aucun intérêt à doser le taux d'anticorps anti-RACH de façon itérative [50, 175].

2) Dosage des anticorps anti- MuSK :

Dans notre série, aucun de nos patients n'a pu bénéficier de la recherche d'anticorps anti-MuSK. Dans la série australienne de Li et al [142], ces anticorps ont été retrouvés chez 2 patients et dans la série de Blum et al [145] chez 6 patients (3,6%).

Les anticorps anti-MuSK peuvent être détectés chez 1 à 10% des patients atteints de myasthénie généralisée et chez 38 à 50% des patients séronégatifs aux auto- anticorps anti-RACH. Ces anticorps sont plus souvent retrouvés chez les patients de la région méditerranéenne que chez ceux d'Europe du Nord, probablement en raison d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Les anticorps anti-MuSK sont exceptionnellement retrouvés dans les myasthénie oculaires pures [15, 50, 75, 103].

Chez les patients atteints de MuSK-MG, les concentrations d'anticorps anti-MuSK ont tendance à être en corrélation avec la gravité de la maladie, et les changements de concentration d'anticorps au fil du temps reflètent l'activité de la maladie [50, 176].

MuSK-MG et RACH-MG sont des entités pathologiques distinctes et surviennent rarement chez le même patient. Néanmoins, quelques rapports portant sur un seul patient ont démontré l'existence à la fois d'anticorps RACH et MuSK chez le même patient, en particulier lorsque les techniques de détection d'anticorps les plus sensibles sont utilisées [50, 177].

3) Dosage des anticorps anti LRP4 :

Environ 20% des patients n'ayant ni anticorps anti-RACH, ni anticorps anti-MuSK, ont des anticorps contre la protéine LRP4 (low-density lipoprotein

(LDL) receptor related protein 4) [17, 50].

En 2013, une étude réalisée sur 800 sérums provenant de personnes atteintes de myasthénie séronégatives sur 10 pays a révélé 18,7% de cas de myasthénie liée à LRP4 [45].

4) Dosage des anticorps anti-titine :

La recherche de ces anticorps n'est pas encore de pratique courante et ce dans l'ensemble des centres à travers le monde.

La présence d'anticorps anti-titine est surtout observée chez les sujets avec myasthénie tardive (plus de 50 ans), et indiquent chez les patients plus jeunes la présence d'un thymome. Elle est aussi fortement corrélée au développement d'une myosite associée [50, 178, 179].

D) L'imagerie thoracique :

Dans notre étude tous les patients ont bénéficié d'une imagerie thoracique. Dix-neuf patients ont bénéficié d'une radiographie thoracique et d'une TDM thoracique : 3 patients ont eu une radiographie thoracique seule et 3 autres une TDM thoracique seule. Nous avons objectivé dans **22,7% des cas un thymome**, dans **13,6 % des cas une hyperplasie thymique** et dans **9,2% des cas un reliquat thymique**. Dans la série de Li et al, sur 48 patients, 12 avaient un thymome, un patient avait une hyperplasie thymique et un patient un reliquat thymique [142]. Dans celle de Singhal et al, une hyperplasie est retrouvée chez 28,41% des cas et un thymome dans 31,69% des cas [163].

VI.TRAITEMENT :

A) Anticholinestérasiques :

Dans notre série, les anticholinestérasiques ont été introduits en première intention chez 96% des patients. Dans les autres séries, les anticholinestérasiques sont prescrits au début chez la plupart des patients, mais ils sont souvent insuffisants et l'indication d'un traitement de fond est alors posée [139, 140, 142, 158, 163]. Ce fut également le cas dans notre série où 96% des patients ont nécessité une immunosuppression pour la stabilisation de leur maladie. Cependant, il existe un biais puisque notre étude est une cohorte hospitalière et porte donc sur des patients ayant une maladie relativement sévère ce qui explique ce recours fréquent à l'immunothérapie.

Dans notre série, la pyridostigmine est l'anticholinestérasique habituellement prescrit. La dose initiale dépend de la sévérité des symptômes du patient. En général, il est débuté à une dose de 60 mg toutes les 4 heures. Cette dose sera ensuite réajustée au cas par cas. Au cours de l'évolution, la plupart des patients apprennent à adapter d'eux-mêmes les doses en fonction de leurs symptômes et de leurs besoins.

Les anticholinestérasiques constituent effectivement le traitement de première intention de la myasthénie [91]. Il en existe 3, prescrit dans cet ordre de fréquence: la pyridostigmine (Mestinon), le chlorure d'Ambénonium (Mytélase) et la néostigmine (Prostigmine).

La dose de pyridostigmine repose sur un équilibre entre l'amélioration de la force musculaire et l'apparition d'effets secondaires. Dans la littérature, nous retrouvons aussi que la plupart des patients sont capables d'ajuster leurs propres doses de traitement, avec des variations possibles d'un jour à l'autre [4, 16]. Ce médicament est en général commencer à la dose de 30 à 60 mg trois fois par jour et est augmentée progressivement jusqu'à 90 à 120 mg toutes les 4 heures si il se révèle efficace avec peu d'effets indésirables. La dose maximale étant de 600 mg/j.

Fréquemment, la persistance de la faiblesse et des fluctuations cliniques après optimisation de la dose de pyridostigmine est une indication pour l'ajout d'un traitement de fond [4, 91].

B) Immunothérapie :

Tous les patients présentant des symptômes persistants sous traitement optimal par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase devraient recevoir une immunothérapie à base de stéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs. L'immunosuppression peut comprendre des anti-métabolites (comme l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, le méthotrexate ou le cyclophosphamide) et des inhibiteurs de la calcineurine (tels que la cyclosporine et le tacrolimus).

1) Corticostéroïdes :

Dans notre série, sur 25 patients, 96% (soit 24 cas) avaient un traitement de fond, constitué soit d'une corticothérapie seule, soit d'une association corticothérapie avec immunosuppresseur. Le taux élevé de patients sous traitement de fond dans notre série est probablement dû à un biais de sélection; en effet, ce sont les cas les plus graves qui sont hospitalisés et les myasthénies oculaires sont sous-représentées.

Sur ces 24 patients, 18 (soit 75%) étaient initialement sous corticothérapie seule et 6 sous association corticothérapie + azathioprine (soit 25%).

Dans la série de Rastenyte et al, 4,9 % des patients étaient sous corticothérapie seule et 75,6% des patients sous corticothérapie+anticholinestérasique [149].

Dans les séries de Mantegazza et al et Robertson et al, les corticoïdes étaient prescrits à 54% et 40 % des patients respectivement [180, 173].

Selon la littérature, la prednisone orale et la prednisolone sont des médicaments d'immunothérapie de première intention pour la myasthénia gravis en raison de leur effet rapide qui est particulièrement important chez les patients avec atteinte sévère.

Les corticostéroïdes constituent le traitement le plus efficace mais sont compromis par de nombreux effets indésirables. Le dosage optimal des corticostéroïdes n'est pas fixe, et les avis d'experts et les investigations varient considérablement. Les lignes directrices consensuelles internationales fournissent certaines recommandations [4, 91] :

- Le traitement à fortes doses (supérieur à 1mg/kg) est associé à une réponse plus rapide (généralement dans les 2 à 4 semaines) et est utilisé chez les patients atteints d'une maladie sévère.
- Les glucocorticoïdes doivent être démarrés à de faibles doses avec une escalade progressive en raison du risque d'aggravation initiale et sont généralement prescrits chez les patients souffrant d'une maladie légère à modérée.

Dans la littérature on retrouve que des doses modérées de glucocorticoïdes permettent une rémission totale des symptômes chez environ 30% des patients et une nette amélioration dans plus de 50% des cas [16, 181].

L'essai EPITOME [183] a démontré une nette supériorité de la prednisone sur le placebo chez les patients atteints de MG oculaire. En effet, en ce qui concerne les formes de myasthénie purement oculaire, l'introduction d'une corticothérapie précoce retarde l'évolution vers la généralisation.

Le traitement à long terme aux stéroïdes est associé à plusieurs effets indésirables et toucheraient, d'après certains auteurs, 38 à 67 % des patients. En raison des effets indésirables, du degré de réponse et des non-répondants, les corticostéroïdes sont le plus souvent combinés avec une immunosuppression supplémentaire.

2) Immunosuppresseurs non stéroïdiens :

Dans notre étude, l'azathioprine est l'immunosuppresseur qui a été utilisé en première intention. Il a été introduit d'emblée avec la pyridostigmine et la corticothérapie chez 16% des patients. Pour les autres, soit 40% des patients, il a été introduit après un délai variable d'évolution sous bithérapie (pyridostigmine+ corticothérapie) allant de quelques semaines à plusieurs années. Il a permis la stabilisation de la maladie chez tous nos patients à deux exceptions : deux de nos patientes ont nécessité l'introduction de rituximab.

Une vaste expérience clinique a démontré l'efficacité des immunosuppresseurs non stéroïdiens dans la myasthénie, avec un taux de réponse de 70 à 80% pour l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, la cyclosporine [184] [104] et le tacrolimus [185]. Les résultats des études contrôlées restent plus ambigus. L'efficacité de la cyclosporine en monothérapie et de l'azathioprine lorsqu'elle est associée à la prednisolone a été démontrée dans des études prospectives bien contrôlées [100, 105]. Deux études à court terme n'ont pas démontré des avantages supplémentaires du mycophénolate associé à la prednisone par rapport à la prednisone seule en tant qu'immunosuppression initiale dans ces essais [186, 187]. Les essais évaluant l'effet d'épargne cortisonique du tacrolimus [108, 188] et du méthotrexate [107, 189] ont donné des résultats contradictoires, mais la direction du changement était en faveur d'un effet bénéfique de l'ajout de ces deux médicaments car ils pourraient alors permettre d'utiliser des doses de stéroïdes plus faibles. De plus, récemment publiée, une étude récente a montré que le méthotrexate est aussi efficace et mieux toléré que l'azathioprine [107].

L'association des corticoïdes à un immunosuppresseur non stéroïdien, notamment l'azathioprine, permettrait de diminuer la corticothérapie et donc ses effets secondaires tout en prolongeant les durées de rémission. L'arrêt des immunosuppresseurs est lié à un risque élevé de rechute d'où la nécessité de les utiliser pendant au moins 5 ans avant de les arrêter [97].

Dans notre étude, deux patientes ayant une myasthénie réfractaire ont été mises sous Rituximab avec une amélioration spectaculaire des symptômes. La dose dont elles ont bénéficié était de 375 mg/m² de surface corporelle par semaine pendant 4 semaines consécutives qui leur a été administré chaque 6 mois.

En ce qui concerne le Rituximab, il semble prometteur pour la MG. Un nombre croissant de séries de cas confirme son efficacité chez les patients souffrant de MG réfractaires à de multiples agents immunosuppresseurs [110–115,119]. De nombreuses études rétrospectives et prospectives non randomisées ont indiqué que l'utilisation du Rituximab améliore nettement la MG et réduit le besoin d'autres immunosuppresseurs [70, 119, 120]. Une immunothérapie d'entretien à faible dose est nécessaire au début afin d'éviter des rechutes [115]. La dose standard de rituximab est de 375 mg/m² de surface corporelle par semaine (ou 1000 mg toutes les 2 semaines) pendant 4 semaines consécutives à administrer chaque 6 mois. Certaines études ont pu montrer qu'une dose plus faible de rituximab peut être efficace dans la MG, avec une amélioration clinique et biologique significative, mais il n'existe pas encore de consensus [109, 117, 118].

Le bénéfice clinique est surtout noté dans les MG à anticorps anti-MuSK [14, 190].

L'effet du Rituximab n'est pas immédiat (2 à 6 mois), l'administration est simple, la tolérance est généralement bonne, mais son usage se doit d'être pesé, vu le risque d'immunodépression sévère [113, 119, 191].

C) Cures à long terme d'Immunoglobulines et/ ou par plasmaphérèse :

L'utilisation des immunoglobulines (Ig) ou de la plasmaphérèse au long cours peut être considérée chez les patients ayant une maladie réfractaire ou en cas de contre-indications aux traitements immunosuppresseurs habituels [91].

Dans notre série nous n'avons pas eu recours à ce type de thérapeutique.

Achiron a mené une étude ouverte sur 10 personnes atteintes de myasthénie auto immune généralisée ne répondant pas au traitement conventionnel avec des stéroïdes et des médicaments immunosuppresseurs. Les IgIV ont été administrées à une dose de charge de 2 g/kg sur cinq jours, avec traitement d'entretien par IgIV à 0,4 g/kg une fois toutes les six semaines. La gravité moyenne de la maladie a considérablement diminué sur l'échelle d'Osserman après un an avec une réduction parallèle des doses de prednisone et d'azathioprine [192].

Hilkevich (2001) a traité 11 personnes avec une myasthénie grave. Les immunoglobulines ont été initiées à une dose de 2 g/kg sur cinq jours, suivi de 0,4 g/kg une fois par mois pendant une période moyenne de 20 mois. Tous les participants se sont améliorés. Le grade Osserman était de 4,0 avant les IgIV et de 2,0 à la fin du suivi. En même temps, la posologie de la prednisone a été réduite mais sans tenter la réduction de la dose d'azathioprine [192].

En résumé, malgré le fait que des études à long terme contrôlées fassent encore défaut, le choix des médicaments est basé sur le rapport bénéfices/risques chez chaque patient et sur l'accessibilité de chaque médicament dans différents pays. L'azathioprine est l'immunosuppresseur non stéroïdien de premier choix dans la MG dans la plupart des centres européens, tandis que le mycophénolate

est souvent l'immunosuppresseur non stéroïdien de premier choix aux Etats-Unis [4]. Le mycophénolate est généralement préféré à la cyclosporine, car il présente un profil d'innocuité plus favorable. L'utilisation de cyclophosphamide est réservée aux patients qui ne répondent pas aux autres agents en raison d'effets indésirables potentiellement graves. L'azathioprine est particulièrement favorable chez les femmes en âge de procréer, alors que le mycophénolate doit être évité dans ce groupe.

Dans notre série, le protocole thérapeutique était similaire aux recommandations internationales. Les anticholinestérasiques, la pyridostigmine plus particulièrement, ont toujours été le traitement de première intention. Dans 92% des cas, la pyridostigmine a été associée à une corticothérapie. À cette dernière a été ajoutée une immunosuppression non stéroïdienne faite d'azathioprine chez 60% des patients, dans des délais variables. L'ajout de l'azathioprine s'est toujours fait parallèlement à une dégression de la corticothérapie réduisant ainsi ses effets indésirables. L'évolution était favorable avec une stabilisation nette pour la majorité de nos cas. Par contre, pour deux de nos patientes, la trithérapie était insuffisante et leur état a nécessité l'introduction du rituximab avec un résultat très favorable.

D) Thymectomie :

Dans cette série, 36% (9 cas) des patients ont été thymectomisés (dont 4 cas de thymome et 2 cas d'hyperplasie thymique) avec une bonne évolution chez tous les patients. Six étaient âgés de moins de 50 ans et deux de plus de 50 ans. Par contre, tous avaient une maladie généralisée et étaient séropositifs. Deux des patients thymectomisés n'avaient pas d'anomalies thymiques et l'un d'eux avait un reliquat thymique. Dans les suites évolutives, nos patients

thymectomisés ont gardé un traitement de fond similaire aux patients non thymectomisés.

Dans la série de Li et al [142], quatorze patients (21,2%) ont bénéficié d'une thymectomie. Pour ces patients, l'imagerie avait montré un thymome dans dix cas (76,9%), une hyperplasie thymique chez un patient (7,14%) et était inconnue chez deux patients (15,4%). Un patient n'avait pas d'anomalie thymique radiologique mais était jeune avec une maladie généralisée. Quatre des six patients qui ont arrêté complètement la prednisolone ont eu des thymectomies en moyenne 3 ans auparavant. Il n'y avait pas de différence significative dans la dose moyenne minimale de prednisolone par rapport à celles des patients non thymectomisés (4,5 vs 5 mg).

La thymectomie figure parmi l'arsenal thérapeutique de la MG vu le rôle joué par le thymus dans la survenue de la MG et de la fréquence des atteintes de cet organe chez les myasthéniques. Chez les patients atteints d'un thymome, une thymectomie doit être réalisée pour retirer la tumeur. Un bénéfice après thymomectomie totale a été rapporté pour ce sous-groupe ; un bénéfice encore plus important de la thymectomie totale a été rapporté chez des patients atteints de MG à début précoce sans thymome.

De nombreuses études ont comparé les résultats pour les patients qui bénéficient d'une thymectomie avec les résultats de ceux qui n'en bénéficient pas, et presque toutes les études ont montré un meilleur résultat dans le groupe thymectomie [4, 17, 91, 122, 124].

Un récent essai multicentrique (36 centres dans 15 pays), randomisé et contrôlé impliquant 126 patients atteints de myasthénie précoce ou tardive a confirmé un avantage évident de la thymectomie précoce, soutenant la

thymectomie chez les patients atteints d'une maladie généralisée, avec une durée d'évolution de moins de 5 ans, un âge de moins de 60 ans et des symptômes qui ne sont pas complètement soulagés par les médicaments anticholinestérasiques [122]. Les patients qui ont bénéficié d'une thymectomie, par rapport à ceux qui n'ont pas reçu de traitement chirurgical, ont eu des réductions significatives de leurs symptômes, du traitement immunosuppresseur et des exacerbations pendant les 3 ans d'observation. Les différences ont été considérées comme cliniquement significatives [122].

Des lignes directrices et des déclarations consensuelles recommandent une thymectomie pour les patients atteints de myasthénie précoce. Ces patients ont le plus souvent une hyperplasie thymique. La thymectomie doit également être envisagée chez les patients atteints de myasthénie généralisée qui ont des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine et dont les symptômes se sont développés entre 50 et 65 ans. Elle n'est pas recommandée chez les patients de plus de 65 ans [4, 91].

Les preuves actuelles ne soutiennent pas la thymectomie chez les patients atteints de myasthénie avec anticorps anti-MuSK ou anticorps anti-LRP4 [4, 17, 91]. La thymectomie n'est pas non plus recommandée pour les patients atteints de myasthénie oculaire, car il n'y a pas suffisamment de preuves que la chirurgie empêche la généralisation. Cependant, il a été soutenu que la thymectomie devrait être envisagée pour le traitement de la myasthénie oculaire lorsque le traitement médicamenteux a échoué, que le patient a des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine et que les tests neurophysiologiques indiquent un risque de maladie généralisée.

La thymectomie n'est généralement pas recommandée pour les patients chez lesquels tous les tests d'anticorps sont négatifs. Cependant, certains de ces patients ont des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine qui ne sont pas détectés par des tests de routine. Par conséquent, chez les patients avec des tests d'anticorps négatifs qui ont une maladie généralisée similaire à ceux des patients avec une maladie à début précoce, la thymectomie peut être envisagée si la maladie ne répond pas aux médicaments immunosuppresseurs [91].

E) Traitement des crises myasthéniques:

1) Plasmaphérèses et immunoglobulines intraveineuses (Ig IV):

Dans notre étude, quatre patients ont bénéficié d'Ig IV suite à des crises myasthéniques et aucun patient n'a bénéficié d'une plasmaphérèse (vu la non disponibilité à l'hôpital des spécialités de Rabat). Dans la série d'Aguiar et al, 32,7% des patients ont bénéficié de plasmaphérèses et 7,4% d'IgIV [140].

Les plasmaphérèses et l'administration d'Ig IV sont les traitements de choix en cas de crises myasthéniques, et ce, qu'il s'agisse de forme bulbaire ou respiratoire, mais également dans toutes les aggravations des symptômes ne répondant pas aux autres traitements ou encore en pré opératoire, en particulier en préparation à la thymectomie. Leur principal atout est la rapidité d'action.

La comparaison de la plasmaphérèse versus IgIV a fait l'objet de plusieurs études, qui ont montré une efficacité comparable aussi bien concernant le délai d'action que le pourcentage de patients répondeurs. Toutefois, la tolérance est meilleure dans les groupes traités par IgIV [127, 195, 196].

Les effets secondaires plus importants dans la plasmaphérèse et la grande disponibilité des IgIV dans les centres hospitaliers font que ces dernières sont le

plus souvent privilégiées. Mais ce sont des traitements qui coûtent cher ce qui limite leur prescription vu l'absence de couverture sociale chez la plupart de nos patients.

2) Mesures de réanimation :

Les progrès majeurs en ce qui concerne les mesures de réanimation ont permis la nette amélioration du pronostic de la myasthénie, en particulier grâce à la ventilation assistée qui assure l'hématose et permet aux muscles de se reposer. [198].



La myasthénia gravis est une maladie auto immune qui touche la jonction neuromusculaire.

C'est une maladie rare qui se voit dans toutes les populations et à tout âge. Toutefois, elle a une répartition particulière selon l'âge et le sexe. Dans la littérature comme dans notre étude, elle se caractérise par deux pics de fréquence : entre 20-40 ans avec une prédominance féminine et au delà de 50 ans avec une nette tendance masculine.

La myasthénia gravis est liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre le RACH (le plus fréquemment), la MuSK, la LRP4 ou d'autres protéines de la membrane post synaptique induisant une faiblesse musculaire. Localisée ou généralisée, cette dernière constitue le maître symptôme de la maladie et répond à des caractères sémiologiques spécifiques, en particulier une aggravation à l'effort représentant le phénomène myasthénique. Comme nous l'avons vu dans notre série, il n'existe pas de tableau clinique unique. Les formes cliniques sont nombreuses et sont liées à plusieurs facteurs étiopathogéniques. Les patients sont alors classés en fonction de l'âge d'apparition de la maladie, la localisation des symptômes, l'anticorps impliqué et les anomalies thymiques. Les symptômes sont de gravité variables et évalués par le score MGFA. Tout le danger réside dans l'atteinte des muscles respiratoires pouvant entraîner une détresse engageant le pronostic vital.

L'évolution de la myasthénie auto immune est particulière, constituée de périodes de rémissions entrecoupées par des crises au cours desquelles les symptômes réapparaissent ou s'exacerbent.

Le diagnostic de MAI repose sur un faisceau d'arguments cliniques (syndrome myasthénique), immunologiques (dosage des auto-anticorps), électroneuromyographiques (présence d'un bloc neuromusculaire post synaptique) et radiologiques (mise en évidence d'anomalies thymiques).

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge doit être adaptée individuellement à chaque patient. La définition du sous groupe de patient myasthénique est une étape essentielle dans le choix du protocole thérapeutique.

Le traitement de la MAI comprend des médicaments symptomatiques représentés par les anticholinestérasiques, une immunothérapie comportant des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs, des mesures de soutien et une chirurgie thymique si indication. Un suivi spécialisé est nécessaire pour adapter la thérapie aux symptômes et prévenir de nouvelles exacerbations. La plupart des patients myasthéniques ont une maladie bien contrôlée avec des symptômes minimes ou modérés, l'objectif du traitement étant d'obtenir une rémission de la maladie avec le minimum de moyens thérapeutiques et aux doses minimales efficaces.

Les progrès dans le sous-typage des anticorps, une meilleure connaissance de l'immunopathogenèse, la stratification des patients atteints de myasthénie et une meilleure compréhension des facteurs génétiques et moléculaires modulant la réponse au traitement permettront une amélioration significative de la prise en charge de la MAI, et ce grâce au développement de thérapies plus spécifiques.



RÉSUMÉ

Titre : Myasthénie auto-immune: aspects cliniques et thérapeutiques sur une cohorte hospitalière

Auteur : Essadni Yasmine

Rapporteur : Pr Benabdeljlil

Mots clés : myasthénie auto-immune (MAI), anticorps anti-RACH, bloc neuro-musculaire, anticholinestérasique, traitement immunologique, thymectomie

La myasthénia gravis est une maladie rare, auto-immune, caractérisée par un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire entraînant une fatigabilité musculaire y compris des muscles respiratoires, d'où sa gravité. Les anticorps anti-récepteurs d'acétylcholine (anti-RACH) sont les plus fréquents. Notre travail est une étude rétrospective, descriptive et comparative ayant pour objectif d'évaluer le profil clinique, thérapeutique et évolutif des patients présentant une MAI admis en Neurologie A durant les dix dernières années, soit 25 cas. L'âge moyen au début des symptômes était de 35 ans reflétant le pic de fréquence décrit entre 20 et 40 ans. La prédominance féminine était nette (sexe-ratio : 2,6). L'installation des symptômes était progressive chez 68% des patients. La présentation clinique initiale était majoritairement multisymptomatique avec des signes oculaires (88%), pharyngo-laryngés (76%), une atteinte de la musculature axiale et des membres (52%) et des signes respiratoires (4%). La myasthénie était généralisée chez 84% des patients et oculaire chez 16%. Les stades IIa, IIb et IIIb de la MGFA étaient les plus fréquents lors du diagnostic. L'ENMG a objectivé un bloc neuromusculaire post-synaptique chez 84% des patients et 92% avaient des anticorps anti-RACH positifs. Un thymome a été diagnostiqué dans 22,7% des cas et une hyperplasie thymique dans 13,6%. Sur le plan thérapeutique, 96% des patients ont été mis sous anticholinestérasiques et 92% d'emblée sous traitement de fond également (corticothérapie +/- immunosuppresseurs). Ce traitement a été adapté suivant l'évolution notamment chez deux patientes mises sous Rituximab après échec du traitement initial. Certains patients (36%) ont bénéficié d'une thymectomie. L'évolution était favorable pour la majorité des patients excepté un décès suite à une crise myasthénique.

ABSTRACT

Title: Myasthenia Gravis: clinical and therapeutic aspects in a hospital cohort

Author: Essadni Yasmine

Keywords: myasthenia gravis, acetylcholine receptors, postsynaptic block, acetylcholinesterase inhibitors, immunotherapy, thymectomy

Myasthenia gravis (MG) is a rare autoimmune disease characterized by a dysfunction of the neuromuscular transmission leading to muscle weakness and fatigability, including respiratory muscles which can be life-threatening. The most common antibodies detected in MG are antibodies against acetylcholine receptors (AChRs). Our work consists of a retrospective, descriptive and comparative study to evaluate the clinical, therapeutic and evolving profile of patients with MG admitted to the Neurology A department during the past ten years. We collected a total of 25 patients. Their average age at the onset of symptoms was 35 years, reflecting the peak in frequency between 20 and 40 years. The female predominance is clear (SR: 2.6). The onset of symptoms was gradual for 68% of patients. The initial clinical presentation was mainly multisymptomatic with ocular functional signs (88% of cases), pharyngolaryngeal (76%), limb muscles fatigability (52%) or respiratory signs (4%). Generalized myasthenia gravis was seen in 84% of patients and ocular in 16%. MGFA stages IIa, IIb and IIIb were the most common at diagnosis. Neurophysiological testing showed a postsynaptic block in 84% of the patients. Anti-AChR antibodies were positive in 92% of patients. The chest CT revealed a thymoma in 22.7% of cases and thymic hyperplasia in 13.6%. From a therapeutic standpoint, 96% of patients were treated by acetylcholinesterase inhibitors. Immunotherapy (corticosteroid alone or combined with immunosuppressants) was also started in 92% of patients. This treatment was then adapted according to the evolution, in particular in two patients treated by Rituximab after failure of the initial treatment. Some patients (36%) underwent a thymectomy. The outcome was positive for most of patients except of one death after a severe myasthenia crisis.

ملخص

العنوان: الوهن العضلي الوبيل المناعي الذاتي: الأعراض و العلاجات لدى مجموعة مرضى المستشفى

المؤلف: الساذني ياسمين

الكلمات الأساسية: الوهن العضلي الوبيل، الأجسام المضادة ضد مستقبلات الأسيتيل كولين، إحصار عصبي عضلي، أدوية مضادات الأسيتيل كولين استراز، استئصال الغدة الزعترية

الوهن العضلي الوبيل هو مرض نادر من أمراض المناعة الذاتية يتميز بخلل في النقل العصبي العضلي مما يؤدي إلى إجهاد العضلات بما في ذلك عضلات الجهاز التنفسي، ومن ثم حدوثه. الأجسام المضادة ضد مستقبلات الأسيتيل كولين (anti-RACH) هي الأكثر شيوعاً. عملنا عبارة عن دراسة وصفية ومقارنة تهدف إلى تقييم الأعراض و العلاجات وكذا تطور حالة المرضى الذين يعانون من وهن عضلي وبيبل الذين تم استئصالهم في جناح طب الأعصاب خلال السنوات العشر الماضية ، أي 25 حالة. كان متوسط العمر عند ظهور الأعراض 35 عامًا ، مما يعكس ذروة التردد الموصوفة بين 20 و 40 عامًا. كانت أغلبية الحالات عند الإناث (نسبة الجنس: 2.6). كانت بداية الأعراض تدريجية لدى 68% من المرضى. كانت الحالات في المرحلة الأولية غالباً متعددة الأعراض مع وجود علامات ضعف عضلات العين (88%) ، علامات بلعومية (76%) ، تلف في العضلات المحورية والأطراف (52%) وعلامات تنفسية (4%). كان الوهن العضلي الوبيل معممًا في 84% من المرضى و يقتصر على عضلات العين في 16%. كانت مراحل IIa و IIb و IIIb من الـ MGFA الأكثر شيوعاً في التشخيص. كشفت الفسيولوجيا العصبية إحصاراً عصبياً عضلياً بعد المشبكي في 84% من المرضى و 92% لديهم أجسام مضادة ضد مستقبلات الأسيتيل كولين. تم تشخيص ورم الغدة الزعترية في 22.7% من الحالات وتضخم الغدة الزعترية في 13.6%. من جهة العلاج ، تم وضع 96% من المرضى على أدوية مضادات الأسيتيل كولين استراز و 92% يخضعون أيضاً للعلاج المناعي مباشرة (العلاج بالكورتيكوستيرويد +/- مثبطات المناعة). تم تكييف هذا العلاج وفقاً للتطور ، ولا سيما عند مريضين عُلجو بريتكوسيماب بعد فشل العلاج الأولي. خضع بعض المرضى (36%) لعملية استئصال الغدة الزعترية. كانت النتيجة إيجابية لغالبية المرضى باستثناء حالة وفاة واحدة بعد أزمة الوهن العضلي.



ANNEXE 1

Contre-indications absolues :

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

Contre-indications relatives :

- Curarisants: l'usage de molécules non dépolarisantes de dégradation rapide, comme l'atracurium, est possible mais nécessite d'un monitoring précis
- Benzodiazépines
- Neuroleptiques (phénothiazine)
- Carbamazépine
- Lithium

Cas particuliers :

- L'allopurinol potentialise l'effet de l'azathioprine: il faut réduire la dose des 2/3 et surveiller étroitement la NFS.
- L'injection d'iode pour examen radiologique de contraste peut induire une décompensation aiguë. Elle est déconseillée en cas de poussée.
- Vaccinations : le retentissement sur la myasthénie est mal documenté. La vaccination contre la poliomyélite, le tétanos et la grippe n'entraîne pas d'aggravation lorsque la myasthénie est bien contrôlée. Les vaccins vivants (par exemple polio buccal) sont formellement contre-indiqués chez les patients sous corticoïdes ou immunosuppresseurs.
- L'interféron alpha et bêta peuvent aggraver voire induire une myasthénie.
- L'utilisation de patch de nicotine pour le sevrage de l'intoxication tabagique peut aggraver la myasthénie.
- Toxine botulique à des fins esthétiques
- -Statines, effet négatif dans la myasthénie rapporté mais discuté.

Annexe 2 : FICHE D'EXPLOITATION

Nom :				S E X E	♀
Prénom :					♂
Âge au moment de l'installation des troubles		Origine :		Profession	
Statut marital :			Couverture sociale :		

Antécédents personnels :

Hta Diabète 1/2 :
 Antécédent de tuberculose : non oui date : _____ localisation : _____
 Maladie auto-immune : non oui Si oui, laquelle et depuis quand ? _____
 Aphtes à répétition : non oui buccaux génitaux Chancres : oui non
 Autres : _____

Histoire de la maladie :

Date de début des troubles : _____ Date du diagnostic : _____

Durée d'évolution des troubles avant le diagnostic : _____

Mode d'installation des troubles : Aigue Subaigue Progressif

SIGNES FONCTIONNELS :

Oculaire : ptosis unilatéral ptosis bilatéral diplopie
 Troubles de la mastication :
 Troubles de la phonation :
 Troubles de la déglutition :
 Dysphagie aux solides : Fausses routes aux liquides : Reflux des liquides par le nez :
 Parésie faciale : Chute de la tête en avant :
 Troubles de la marche : Myalgies :
 Fatigabilité des membres supérieurs Fatigabilité des membres inférieurs
 Troubles respiratoires : Phénomène myasthénique :

L'EXAMEN à l'admission :

- Tenue du Barré : oui non - Tenue du Mingazzini : oui non
- Déficit musculaire segmentaire :
Membres supérieurs Membres inférieurs Signe de tabouret Chute de la tête
- Relever de la position couchée : sans appui avec aide impossible
- Oculomotricité : normale ptosis ophtalmoplégie : partielle complète
unilatérale bilatérale
- Occlusion palpébrale : complète incomplète nulle
- Mastication : normale faible nulle
- Voile du palais : mobilité normale parésie paralysie complète
- Phonation : voix normale voix nasonnée Dysphonie Aphonie
- Langue : mobilité normale parésie paralysie totale
- Fonction respiratoire : Ampliation thoracique : normale diminuée dyspnée
DR
- Score musculaire moteur à l'admission :

Classification MGFA :

- Test à la prostigmine : positif négatif Non fait

Examens para cliniques :

Recherche de bloc neuro-musculaire : positive négative Si oui, à quel niveau ?

Radiographie thoracique : Normale élargissement médiastinal
Autre si oui, préciser :

TDM thoracique : Normale Hypertrophie thymique Thymome

Recherche d'anticorps :

- Anti RACH : positive négative non fait
- Anti MUSK : positive négative non fait
- TSH : T3, T4 :
- Maladie auto-immune associée : *Ac anti TG : + - *Ac anti FI : + -
*Ac anti cellules pariétale : + - *Ac anti DNA : + -

Traitement :

- Anti cholinestérasique : oui non Date de début :
- Corticothérapie : oui non Date de début : Dose :
- Immunosuppresseurs : Imurel Endoxan Méthotrexate Date de début :
- Thymectomie : faite non faite
- Immunoglobulines : Plasmaphérèse :

Evolution :

Amélioration sous traitement ? oui non

Observance thérapeutique : Bonne mauvaise

Corticodépendance : oui non Si oui, à quelle dose :

Nombre d'hospitalisation :

➤ MOTIFS :
.....
.....
.....



Bibliographie

- [1] **Hirsch N. P**, « Neuromuscular junction in health and disease », *British Journal of Anaesthesia* 99 (1): 132–8, 2007
- [2] **Perkin D**, *NEUROLOGIE*, manuel et atlas.
- [3] « Les muscles », *Atlas d'anatomie et physiologie du corps humain*.
- [4] **Gilhus NE et al**, « Myasthenia gravis », *Nature Reviews Disease Primers*, 5:30,2019
- [5] **Senouci F**, « Physiologie de la jonction neuromusculaire », service de neurophysiologie et d'exploration fonctionnelle du système nerveux, Oran
- [6] **Koneczny I et al**, « The role of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis », *Journal of Anatomy*, 224(1), 29–35, 2013
- [7] **Zhang W, Coldefy AS, Hubbard SR et al**, « Agrin binds to the N-terminal region of Lrp4 protein and stimulates association between Lrp4 and the first immunoglobulin-like domain in muscle-specific kinase (MuSK) », *J Biol Chem* 286, 40624–40630, 2013
- [8] **Bergamin E, Hallock PT, Burden SJ et al**, « The cytoplasmic adaptor protein Dok7 activates the receptor tyrosine kinase MuSK via dimerization », *Mol Cell* 39, 100–109, 2010
- [9] **Cartaud J, Cartaud A**, « LRP4 : le co-récepteur de l'agrine enfin identifié ? », *Médecine/sciences*, 25(3), 215–216, 2009
- [10] **Gautam M, Noakes PG, Moscoso L et al**, « Defective neuromuscular synaptogenesis in agrin-deficient mutant mice », *Cell*, 85 : 525-35, 1996

- [11] **Glass DJ, Bowen DC, Stitt TN et al**, « Agrin acts via a MuSK receptor complex », *Cell*, 85(4): 513-523, 1996
- [12] **Kim N, Stiegler AL, Cameron TO et al**, « Lrp4 is a receptor for agrin and forms a complex with MuSK », *Cell*, 135: 334-42, 2008
- [13] **Zhang B, Luo S, Wang Q et al**, « LRP4 serves as a co-receptor of agrin », *Neuron*, 60: 285-97, 2008
- [14] **Eymard B**, « Syndromes myasthéniques », *La lettre du neurologue*, Vol. XIX - n° 1-2, Février 2015
- [15] **Gilhus NE, Verschuuren JJ**, « Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies », *The Lancet Neurology*, 14(10), 1023–1036, 2015
- [16] **Martínez Torre.S et al**, « Puesta al día en la miastenia gravis », *Medicina de Familia, SEMERGEN*, 44(5), 351, 2018
- [17] **Shuhui Wang, Iva Breskovska, Shreya Gandhi, Anna Rostedt Punga, Jeffery T. Guptill & Henry J Kaminski**, « Advances in autoimmune myasthenia gravis management », *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2018
- [18] **[Hehir MK, Silvestri NJ**, « Generalized Myasthenia Gravis », *Neurologic Clinics*, 36(2), 253–260, 2018
- [19] **Lawrence H, Phillips II**, «The epidemiology of myasthenia gravis », *Annals of the New York Academy of Sciences*, 998:407–12, 2003

- [20] **McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS**, « The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review », *Neuroepidemiology*; 34:171–83, 2010
- [21] **Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al**, « A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis », *BMC Neurol*; 10:46, 2010
- [22] **Phillips LH 2nd, Torner JC, Anderson MS et al**, « The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia », *Neurology*; 42:1888–93, 1992
- [23] **Oh SJ, Morgan MB, Lu L et al**, « Racial differences in myasthenia gravis in Alabama », *Muscle Nerve*; 39:328–32, 2009
- [24] **Matthew N Meriggioli and Donald B Sanders**, «Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity », *Lancet Neurol*, pp. 475-490, 2009
- [25] **Evoli A et al**, « Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. », *Ann. NY Acad. Sci.* 1412, 82–89, 2018
- [26] **Hong Y. et al**, « Autoantibody profile and clinical characteristics in a cohort of Chinese adult myasthenia gravis patients », *J. Neuroimmunol*, 298, 51–57, 2016
- [27] **Hong Y, Li H. F, Romi F, Skeie G. O & Gilhus N. E**, « HLA and MuSK-positive myasthenia gravis: a systemic review and meta-analysis. », *Acta Neurologica Scandinavia*, 138, 219–226, 2018

- [28] **Zisimopoulou P et al**, «A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. », *J. Autoimmun.*, 52, 139–145, 2014. This large, multinational study establishes the presence, frequency and some clinical characteristics of anti-LRP4 MG.
- [28] **Hong Y et al**, « Multiple antibody detection in ‘seronegative’ myasthenia gravis patients. », *Eur. J. Neurol.*24, 844–850, 2017
- [29] **Yan M, Xing G.L, Xiong W.C & Mei L**, « Agrin and LRP4 antibodies as new biomarkers of myasthenia gravis. », *Ann. NY Acad. Sci.* 1413, 126–135, 2018
- [30] **Zhang B et al**, « Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. », *Arch. Neurol.* 69, 445–451, 2012
- [31] **Pakzad Z, Aziz T, Oger J**, «Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada », *Neurology*, p.526–1528, 2011.
- [32] **Peragallo J.H**, « Pediatric Myasthenia Gravis. », *Seminars in Pediatric Neurology*, 24(2), 116–121, 2017
- [33] **Eymard B**,« Anticorps dans la myasthénie. », *Rev Neurol, Paris*; 165:137-43, 2009
- [34] **Chenevier F, Gervais-Bernard H, Bouhour F, Vial C**, « Myasthénies et syndromes myasthéniques. », *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie*, 17-172-B-10, 2011

- [35] **Goulon-Goeau C et Gajdos P**, « Myasthénie et syndromes myasthéniques », *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Neurologie*, 17-172-B-10, 2002
- [36] **Sieb J.P**, « Myasthenia gravis: an update for the clinician », *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology*, 175: 408–418, 2013
- [37] **Hamel J & Ciafaloni E**, « An Update, Myasthenia Gravis and Pregnancy. », *Neurologic Clinics*, 36(2), 355–365, 2018
- [38] **Plomp JJ, Huijbers MG, Van der Maarel SM, Verschuuren JJ**, « Pathogenic IgG4 subclass autoantibodies in MuSK myasthenia gravis », *Ann NY Acad Sci*;1275:114-22, 2012
- [39] **Huijbers MG, Vink AF, Niks EH et al**, « Longitudinal epitope mapping in MuSK myasthenia gravis: implications for disease severity. », *J Neuroimmunol*; 291:82-8, 2016
- [40] **Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, et al**, « Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis », *Neurology*; 68:609-11, 2007
- [41] **Huijbers M.G et al**, « MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4 », *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 110, 20783–20788, 2013
- [42] **Koneczny I et al**, « IgG4 autoantibodies against muscle-specific kinase undergo Fab-arm exchange in myasthenia gravis patients », *J. Autoimmun.*77, 104–115, 2017

- [43] **Shen C, Lu Y, Zhang B et al**, « Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis », *J Clin Invest*; 123:5190-5202, 2013
- [44] **Higuchi O, Hamuro J, Motomura M& Yamanashi Y**, « Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor- related protein 4 in myasthenia gravis », *Ann. Neurol.* 69, 418–422, 2011
- [45] **R. Le Panse**, « Avancées dans la myasthénie auto-immune », AFM Téléthon, Institut de Myologie Hôpital La Pitié- Salpêtrière, Paris, Juin 2019
- [46] **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Myasthénie auto-immune**, Centre de références de pathologie neuromusculaire Paris Est, Juillet 2015
- [47] **Cavalcante P, Le Panse R, Berrih-aknin S, Maggi L, Antozzi C, Baggi F, Mantegazza R**, « The thymus in myasthenia gravis: Site of “innate autoimmunity”? », *Muscle & Nerve*, 44(4), 467–484, 2011
- [48] **Filaire M**, « Bases anatomiques de la chirurgie du thymus et problématiques impactant l’analyse pathologique », Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, 2018
- [49] **Scorsetti M, Leo F, Trama A, D’Angelillo R, Serpico D, Macerelli M, Garassino M.C**, « Thymoma and thymic carcinomas. Critical Reviews in Oncology/Hematology », 99, 332–350, 2016
- [50] **Gilhus Nils E**, «Myasthenia Gravis», *The New England Journal of Medicine*, 375, 2570–2581, 2016

- [51] **Drachman D**, « Myasthenia Gravis », *Seminars in Neurology*, 36(05), 419–424, 2016
- [52] **Marx A et al**, « The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes », *Autoimmun Rev*;12, 875–884, 2013
- [53] **Carr A.S, Cardwell C.R, McCarron P.O & McConville J.A**, « Systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis », *BMC Neurol*. 10, 46, 2010
- [54] **Boldingh M.I et al**, « Increased risk for clinical onset of myasthenia gravis during the postpartum period », *Neurology* 87, 2139–2145, 2016
- [55] **Berrih-Aknin S & Le Panse R**, « Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. », *J. Autoimmun*;52, 90–100, 2014
- [56] **Mantegazza R, Bernasconi P & Cavalcante P**, « Myasthenia gravis : from autoantibodies to therapy », *Curr Opin Neurol*, 31:517–525, 2018
- [57] **Cavalcante P et al**, « Epstein-Barr virus persistence and reactivation in myasthenia gravis thymus », *Ann. Neurol*. 67, 726–738, 2010
- [58] **Bouhour F, Confavreux C**, « Myasthénie », *La revue du praticien*,55(17);1927-32, 2005
- [59] **Peragallo Jason H**,« Pediatric Myasthenia Gravis», *Semin Pediatr Neurol*, May;24(2):116-121, 2017
- [60] **Andrews PI**, « Autoimmune myasthenia gravis in childhood », *Semin Neurol*; 24: 101–10, 2004

- [61] **Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E et al**, « Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. », *Neuromuscular Disorders*; 8:561–7, 1998
- [62] **Haliloglu G, Anlar B, Aysun S et al**, « Gender prevalence in childhood multiple sclerosis and myasthenia gravis », *J Child Neurol*; 17:390–2, 2002
- [63] **Skjei KL, Lennon VA, Kuntz NL**, « Muscle specific kinase autoimmune myasthenia gravis in children: a case series », *Neuromuscular Disorder*; 23: 874–82, 2013
- [64] **Bartoccioni E, Scuderi F, Augugiaro A et al**, « HLA class II allele analysis in MuSK-positive myasthenia gravis suggests a role for DQ5 », *Neurology*; 72: 195–97, 2009
- [65] **Klooster R, Plomp JJ, Huijbers MG et al**, « Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in mice », *Brain*; 135: 1081–101, 2012
- [66] **Alahgholi-Hajibehzad M, Yilmaz V, Guisen-Parman Y et al**, « Association of HLA-DR131*14-DR131*16 and –DQB1*05 with MuSK-myasthenia gravis in patients from Turkey », *Hum Immunol*; 74: 1633–35, 2013
- [67] **Evoli A, Padua L**, « Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase », *Autoimmun Rev*; 12:931–5, 2013

- [68] **Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S et al**, « Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience », *Muscle Nerve*; 41:370–4, 2010
- [69] **Guptill JT, Sanders DB, Evoli A**, « Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts », *Muscle Nerve*; 44:36–40, 2011
- [70] **Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W et al**, « Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review », *Muscle Nerve*; 56(2): 185–96, 2017
- [71] **Baggi F, Andreetta F, Maggi L et al**, « Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis », *Neurology*; 80:188–95, 2013
- [72] **Zisimopoulou P, Brenner T, Trakas N, Tzartos SJ**, « Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens », *Autoimmun Rev*; 12: 924–30, 2013
- [73] **Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al**, « IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in "seronegative" myasthenia gravis », *Brain*; 131: 1940–52, 2008
- [74] **Cossins J, Belaya K, Zoltowska K et al**, « The search for new antigenic targets in myasthenia gravis », *Ann NY Acad Sci*; 1275: 123–28, 2013
- [75] **Querol L, Illa I**, « Myasthenia and the neuromuscular junction », *Curr Opin Neurol* ; 26: 459–65, 2013

- [76] **Maggi L, Andreetta F, Antozzi C, Baggi F, Bernasconi P, Cavalcante P et al**, « Thymoma-associated myasthenia gravis: outcome, clinical and pathological correlations in 197 on a 20-year experience », *J Neuroimmunol*; 15:202:237–244, 2008
- [77] **Drachman DB, Adams RN, Hong R et al**, « Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis », *Ann N Y Acad Sci*; 1132:305–314, 2008
- [78] **Stetefeld H.R & Schroeter M**, « Myasthene Krise. », *Fortschritte Der Neurologie · Psychiatrie*, 86(05), 301–307, 2018
- [79] **Roper J, Fleming ME, Long B & Koyfman A** « Myasthenia Gravis and Crisis: Evaluation and Management in the Emergency Department », *The Journal of Emergency Medicine*, 53(6), 843–853, 2017
- [80] **Forgues M.L, Gerard S, Astudillo L, Balardy L**, « Un test à la prostigmine révélant une sclérose latérale amyotrophique (SLA) », *La Revue de médecine interne* 30, S126, 2009
- [81] **Vial C**, « Intérêt de l'électroneuromyographie dans le diagnostic et le suivi des myasthénies », *Revue Neurologique*, 165(2), 144-148, 2009
- [82] **Bouhour F**, « EMG de fibre unique », *Neurophysiologie Clinique*, 49(3), 199–200, 2019
- [83] **Hammoune N, Elhaddad S, Jamaledine Z, Chat L, Allali N, Dafir R, Chellaoui M**, « Atlas d'imagerie normale et pathologique du thymus chez l'enfant » Service de radiologie hôpital d'enfants HER Rabat – Maroc

- [84] **Gaubert JY**, « Loge thymique normale de l'adulte et TDM : des statistiques a la radio-anatomie, a propos de 572 patients », Journal de radiologie vol 88, 2007
- [85] **Marom EM**, « Imaging thymoma », J Thorac Oncol; 5(10) Suppl 4: S296-303, 2010
- [86] **P Bonnette**,« Prise en charge des tumeurs de la loge thymique », Hôpital Foch
- [87] **Kubota K, Yamada S, Kondo T et al**, « PET imaging of primary mediastinal tumours », Br J Cancer; 73(7): 882-6, 1996
- [88] **Sung YM, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Shim YM, Yi CA**, « 18F-FDG PET/CT of thymic epithelial tumors: usefulness for distinguishing and staging tumor subgroups », J Nucl Med; 47(10): 1628-34, 2006
- [89] **Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM& Barohn RJ**,«Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome », Neurologic Clinics, 36(2), 379–394, 2018
- [90] **Finsterer J**, « Congenital myasthenic syndromes », Orphanet Journal of Rares Diseases, 14(1), 2019
- [91] **Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Narayanaswami P**, « International consensus guidance for management of myasthenia gravis », Neurology, 87(4), 419–425, 2016
- [92] **Bonanno S et al**, «Amifampridine phosphate in the treatment of muscle-specific kinase myasthenia gravis: a phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled, double crossover study », Sage Open Med. 6, 2050312118819013, 2018

- [93] **Pruijm M.T, Cherpillod A, Vogt B, Burnier M**, « La plasmaphérèse : technique, complications et indications », Rev Med Suisse; 4 : 581-8, 2008
- [94] **Kuks JB, Skallebaek D**, « Plasmapheresis in Myasthenia Gravis.A survey. », Transfusion Science, 19(2), 129–136, 1998
- [95] « Immunoglobulines intraveineuse dans le myasthénie (crises ou poussées sévères) », Avis HAS, mars 2010
- [96] **Skeie GO, Apostolski S, Evoli A et al**, « Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders », Eur J Neurol; 17: 893–902, 2010
- [97] **Gotterer L, Li YB**, « Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis », J. Neurol. Sci. 369, 294–302, 2016
- [98] **Hobson-Webb LD et al**, « Can mycophenolate mofetil be tapered safely in myasthenia gravis? A retrospective multicenter analysis », Muscle Nerve 52, 211–215, 2015
- [99] **Bromberg M, Wald J, Forshew D, Feldman E, Albers J**, « Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis », JNeurol Sci; 150: 59–62, 1997
- [100] **Palace J, Newsom-Davisck J, Ley B**, « A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis », Neurology; 50: 1778–83, 1998

- [101] **Marinkovic G, Kroon J, Hoogenboezem M et al**, « Inhibition of GTPase rac1 in endothelium by 6-mercaptopurine results in immunosuppression in non-immune cells; new target for an old drug », *J Immunol*; 192: 4370–78, 2014
- [102] **Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ**, « Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients », *Yale J Biol Med*; 86: 255–60, 2013
- [103] **Verschuuren JJ, Huijbers MG, Plomp JJ et al**, « Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4 », *Autoimmun Rev*; 12: 918–23, 2013
- [104] **Hehir MK, Burns TM, Alpers J et al**, « Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis; outcomes in 102 patients », *Muscle Nerve*; 41: 593–98, 2010
- [105] **Tindall RS, Philips JT, Rollins JA et al**, « A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis », *Ann N Y Acad Sci*; 681: 539–51, 1993
- [106] **Pasnoor M, He J, Herbelin L et al**, « Phase II trial of methotrexate in myasthenia gravis », *Ann N Y Acad Sci*; 1275: 23–28, 2013
- [107] **Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K et al**, « A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis », *BMC Neurol*; 11: 97, 2011
- [108] **Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D et al**, « Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of myasthenia gravis; a randomized pilot study », *Eur Neurol*; 53: 146–50, 2005

- [109] **Lu J, Zhong H, Jing S, Wang L, Xi J, Lu J, Zhao C**, «Low dose rituximab every 6 months for the treatment of acetylcholine receptor positive refractory generalized myasthenia gravis», *Muscle &Nerve*; 61:311–315, 2019
- [110] **Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Pradas J, Rey A, Blesa R, Juarez C, Gallardo E**, « Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive Myasthenia Gravis patients », *J. Neuroimmunol.* 201–202 90–4, 2008
- [111] **Nowak R.J, Dicapua D.B, Zebardast N, Goldstein J.M**, « Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study », *Ther. Adv. Neurol. Disord*, 4; 259–66, 2011
- [112] **J Díaz-Manera, E Martínez-Hernández, L Querol, R Klooster, R Rojas-García, X Suárez-Calvet, JL Muñoz-Blanco, C Mazia, KR Straasheijm, E Gallardo, C Juárez, JJ Verschuuren, I Illa**, « Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia », *Neurology*, 78:189–93, 2012
- [113] **N Collongues, O Casez, A Lacour, C Tranchant, P Vermersch, J de Seze, C Lebrun**, «Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study », *Muscle Nerve*, 46, 687–91, 2012

- [114] **O Landon-Cardinal, D Friedman, M Guiguet, P Laforêt, N Heming, E Salort-Campana, F Jouen, Y Allenbach, O Boyer, L Chatenoud, B Eymard, T Sharshar, O Benveniste**, « Efficacy of Rituximab in Refractory Generalized anti-AChR Myasthenia Gravis », *J. Neuromuscul Dis*, 5, 241–249, 2018
- [115] **KR Robeson, A Kumar, B Keung, DB DiCapua, E Grodinsky, HS Patwa, PA Stathopoulos, JM Goldstein, KC O'Connor, RJ Nowak**, « Durability of the Rituximab Response in Acetylcholine Receptor Autoantibody-Positive Myasthenia Gravis », *JAMA Neurol*, 74, 60–66, 2017
- [116] **Keung B, Robeson KR, DiCapua DB et al**, « Long-term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients », *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 84(12):1407-1409, 2013
- [117] **S Blum, D Gillis, H Brown, R Boyle, R Henderson, D Heyworth-Smith, P Hogan, P Kubler, C Lander, N Limberg, P Pillans, K Prain, C Staples, M Walsh, P McCombe, R Wong**, « Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis », *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82,659–63, 2011
- [118] **F Chan, A Swayne, D Gillis, M Walsh, RD Henderson, PA McCombe, RC Wong, S Blum**, « Long-term follow-up of patients with myasthenia gravis treated with low-dose rituximab », *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90, 955–956, 2019
- [119] **Morren J, Li Y**, « Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis, an update », *Journal of the Neurological Sciences*, 116648, 2019

- [120] **L Adcock, S Banerjee**, « Rituximab for the treatment of myasthenia gravis: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines », Canadian agency for drugs and technologies in health; CADTH Rapid Response Reports, 2018
- [121] **Silvestri N J, Wolfe GI**, « Treatment-Refractory Myasthenia Gravis », *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 15(4), 167–178, 2014
- [122] **Wolfe GI et al**, « Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis », *N. Engl. J. Med*, 375, 511–522, 2016
- [123] **Keijzers M et al**, « Robotic thymectomy in patients with myasthenia gravis: neurological and surgical outcomes », *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 48, 40–45, 2015
- [124] **Gronseth G.S, Barohn R.J**, « Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review) », Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology* 55, 7–15, 2000
- [125] **Rahbek MA et al** « Exercise in myasthenia gravis: a feasibility study of aerobic and resistance training », *Muscle Nerve* 56, 700–709, 2017
- [126] **Westerberg E, Molin C.J, Lindblad I, Emtner M & Punga A.R**, « Physical exercise in myasthenia gravis is safe and improves neuromuscular parameters and physical performance-based measures: a pilot study », *Muscle Nerve* 56, 207–214, 2017
- [127] **Gajdos P, Chevret S, Toyka K**, « Intercambio de plasma para la miastenia gravis. Base de datos », *Cochrane Syst Rev*: CD002275, 2002

- [128] **Sala T.P et al**, « Efficacy and patient satisfaction in the use of subcutaneous immunoglobulin immunotherapy for the treatment of autoimmune neuromuscular diseases », *Autoimmun. Rev*, 17, 873–881, 2018
- [129] **Lazaridis K, Dalianoudis I, Baltatzidi V & Tzartos S.J**, « Specific removal of autoantibodies by extracorporeal immunoadsorption ameliorates experimental autoimmune myasthenia gravis », *J. Neuroimmunol.* 312, 24–30, 2017
- [130] **Behin A & Le Panse R**, « New pathways and therapeutic targets in autoimmune myasthenia gravis », *J. Neuromuscul Dis*5, 265–277, 2018
- [131] **Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M et al**, « Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. », *Lancet Neurol*; 16:976 – 986, 2017

This phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study assessed safety and efficacy of Eculizumab in AChR-MG patients with generalized disease and showed no significant changes in the MG-ADL score between the drug and placebo.

- [132] **Ulrichts P et al**, « Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans », *J. Clin Invest*128, 4372–4386, 2018

This article describes a class of drugs that may offer a new therapeutic approach in IgG-driven autoimmune disease.

- [133] **Lonze BE et al**, « IdeS (Imlifidase): a novel agent that cleaves human IgG and permits successful kidney transplantation across high-strength donor-specific antibody. », *Ann Surg*, 268, 488–496, 2018
- [134] **Bryant A et al**, « Myasthenia gravis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation », *JAMA Neurol.* 73, 652–658, 2016
- [135] **Lee M, Beeson D & Palace J**, « Therapeutic strategies for congenital myasthenic syndromes », *Ann. NY Acad. Sci.* 1412, 129–136, 2018
- [136] **Wu YW, Tang W, Zuo JP**, « Toll-like receptors: potential targets for lupus treatment », *Acta Pharmacol Sin*; 36:1395 – 1407, 2015
- [137] **Elshabrawy HA, Essani AE, Szekanecz Z, et al**, « TLRs, future potential therapeutic targets for RA », *Autoimmun Rev*; 16:103 – 113, 2017
- [138] **Yin W, Ouyang S, Luo Z, et al**, « Immature exosomes derived from microRNA-146a overexpressing dendritic cells act as antigen-specific therapy for myasthenia gravis », *Inflammation*; 40:1460 – 1473, 2017
- This study demonstrated that exosomes derived from dendritic cells overexpressing mir-146a have antigen-specific therapeutic effects, by suppressing myasthenia gravis in experimental autoimmune myasthenia gravis animals, and altering T- cell profiles in serum and spleen.
- [139] **Aurangzeb S, Tariq M, Irshad M, Badshah M, Suhail RY**, « Relationship between Anti-Acetylcholine Receptor Antibody Titres and Severity of Myasthenia Gravis », *JPMA* 59:289; 2009

- [140] **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* ; 68(6):843-848, 2010
- [141] **Wei Wang, Yu-Ping Chen, Zhong-Kui Wang, Dong-Ning Wei, Ling Yin**, « A cohort study on myasthenia gravis patients in China », *Neurol Sci* 34:1759–1764, 2013
- [142] **Li V, Jasinarachchi M, Butler E**, « Epidemiology, symptomatology and treatment of patients with myasthenia gravis in an Australian hospital », *Internal Medicine Journal* 49, 1537–1540, 2019
- [143] **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*: 20, Suppl 6, 1999
- [144] **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; 924–930, 2005
- [145] **Blum S, Lee D, Gillis D, McEniery D.F, Reddel S& McCombe P**, « Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients.», *Journal of Clinical Neuroscience*, 22(7), 1164–1169, 2015
- [146] **Soliven BC, Lange DJ, Penn AS, Younger D, Jaretzki**, « Seronegative Myasthenia Gravis », *Neurology*, 38(4):514-7, 1988.
- [147] **H. Zaddouq**, « Myasthénie et maladie de basedow chez un diabétique de type 1 : Quel lien de causalité ? », *CHU Avicenne, Rabat; Diabetes & Metabolism*, p. 88, 2013.

- [148] **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*; 71:352–356, 2001
- [149] **Rastenytė D, Vaitkus A, Neverauskas R, Pauza V**, « Demographic-clinical profile of the patients with Myasthenia gravis », *MEDICINA*, Vol. 38, No. 6, 2002
- [150] **Trabelsi L, Charfi N, Triki C**, « Myasthénie et hyperthyroïdie : à propos de deux observations », *Annales d'endocrinologie*, 2006.
- [151] **Lopomo A& Berrih-Aknin S**, « Autoimmune Thyroiditis and Myasthenia Gravis », *Frontiers in Endocrinology*, 8, 2017
- [152] **Mao ZF, Yang LX, Mo XA, Qin C, Lai YR, He NY et al**, « Frequency of auto-immune diseases in myasthenia gravis: a systematic review », *Int J Neurosci* 121:121–9, 2011
- [153] **Kubiszewska J, Szyluk B, Szczudlik P, Bartoszewicz Z, Dutkiewicz M, Bielecki M et al**, « Prevalence and impact of autoimmune thyroid disease on myasthenia gravis », *courseBrain Behav*,6(10):e00537, 2016
- [154] **Tellez-Zenteno JF, Cardenas G, Estanol B, Garcia-Ramos G, Weder-Cisneros N**, « Associated conditions in myasthenia gravis: response to thymectomy », *Eur J Neurol*; 11:767–73, 2004
- [155] **Nakamura H, Usa T, Motomura M, Ichikawa T, Nakao K, Kawasaki E et al**, « Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders », *J Endocrinol Invest*, 31:861–5, 2008

- [156] **Chen YL, Yeh JH, Chiu HC**, « Clinical features of myasthenia gravis patients with autoimmune thyroid disease in Taiwan », *Acta Neurol Scand*; 127:170–4, 2013
- [157] **Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala ML**, «Lifetime course of myasthenia gravis », 37:141–49, *Muscle Nerve*, vol. 37, pp. 49-141, 2008
- [158] **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*; 78:386–390, 2007
- [159] **Gadjos P**, « Myasthenia gravis », *Rev Prat*, vol. 52, pp. 71-7, 2002
- [160] **Gadjos P**, « Myasthénie », In *CNERM Eds. Réanimation médicale*, pp. 1286-90, 2010.
- [161] **A. El Midaoui, O Messouak, Mf Belahsen**, « La myasthénie », *Annales de médecine et de thérapeutique*, vol. 2, n°11, pp. 54 - 65, 2010.
- [162] **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.
- [163] **Singhal BS, Bhatia NS, Umesh T, Menon S**, « Myasthenia gravis: A study from India », *Neurol India*, Jul-Sep;56(3):352-5, 2008
- [164] **Kharchi S, Belkada S, Laiche A, Abada-Bendib M, Abdannaceur M**, « Myasthénie et anomalies thymiques (étude rétrospective de 22 cas) », *Revue neurologique*, 169, A48-A49, 2013

- [165] **Lai CH, Tseng HF**, « Nationwide Population-Based Epidemiological Study of Myasthenia Gravis in Taiwan », *Neuroepidemiology*; 35:66–71, 2010
- [166] **Eymard B**, « La myasthénie du coté de l'interniste », *La revue de médecine interne*, (35)7, 421-429, 2013.
- [167] **Juel VC, Massey JM**, « Myasthenia gravis », *Orphanet J Rare Dis*; 2:44, 2007
- [168] **Gajdos P**, « Myasthénie séro-négative », *Rev Neurol*; 160: 2, 159-162, 2004
- [169] **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*; 7: 365-8, 2001
- [170] **Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A**, « Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG », *Neurology*; 60:1978-80, 2003
- [171] **Yeh JH, Wei –Hung C, Chiu HC, Vincent A**, « Low frequency of MuSK antibody in generalized myasthenia gravis among Chinese », *Neurology*; 62:2131, 2004
- [172] **Rodriguez Cruz PM, Huda S, Lopez-Ruiz P et al**, « Use of cell-based assays in myasthenia gravis and other antibody-mediated diseases », *Exp Neurol*; 270:66–71, 2015

- [173] **Robertson NP, Deans J, Compston DAS**, « Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire », England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 65:492–496, 1998
- [174] **Benatar M**, « A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis », *Neuromuscul Disord*, 16(7): p.459-67, 2006
- [175] **Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heininger K, Hohlfeld R, and Fateh-Moghadam A**, «Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity », *Neurology*, vol. 83, pp. 21-1316, 1983.
- [176] **Kawakami Y et al**, « Anti-MuSK autoantibodies block binding of collagen Q to MuSK », *Neurology* 77, 1819–1828, 2011
- [177] **Tsonis AI et al**, « MuSK autoantibodies in myasthenia gravis detected by cell-based assay: a multinational study », *J. Neuroimmunol*, 284, 10–17, 2015
- [178] **Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M, Ryniewicz B, Kubiszewska J, Dutkiewicz M, Gilhus NE, Kostera-Pruszczyk**, « Antititin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis », *A.Acta Neurol Scandinavia*, 2014 (Juin)
- [179] **Chen XJ, Qiao J, Xiao BG, Lu CZ**, « The significance of titin antibodies in myasthenia gravis–correlation with thymoma and severity of myasthenia gravis », *J Neurol*; 251:1006–11, 2004

- [180] **Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C, Confalonieri P, Morandi L, Bernasconi P et al**, « Myasthenia gravis: Epidemiological data and prognostic factors. », *Ann NY Acad Sci*;998:413-23, 2003
- [181] **Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR**, « Costicosteroides para la miastenia gravis », *Base de datos Cochrane Syst Rev*: CD002828, 2005
- [182] **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
- [183] **Benatar M, McDermott MP, Sanders DB et al**, « Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (epitome): a randomized, controlled trial », *Muscle Nerve*; 53:363-9, 2016
- [184] **Sathasivam S**, « Current and emerging treatments for the management of myasthenia gravis », *Ther Clin Risk Manag*,7, 313–323, 2011
- [185] **Cruz JL, Wolff ML, Vanderman A.J & Brown J.N**, « The emerging role of tacrolimus in myasthenia gravis », *Ther Adv Neurol Disord*,8, 92–103, 2015
- [186] **Sanders DB et al**, « A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. », *Neurology* 71, 394–399, 2008
- [187] **Sanders DB et al** « An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. », *Neurology* 71, 400–406, 2008

- [188] **Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T & Takamori M**, « Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis », *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*,82, 970–977, 2011
- [189] **Pasnoor M et al**, « A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis », *Neurology*, 87, 57–64, 2016
- [190] **Stein B, Bird SJ. J**, « Rituximab in the treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis », *Clin Neuromuscul Dis*, vol. 12, p. 163–164, 2011
- [191] **Kerkeni S, Marotte H & Miossec P**, « Improvement with rituximab in a patient with both rheumatoid arthritis and myasthenia gravis », *Muscle Nerve*, vol. 38, p. 343– 1345, 2008
- [192] **Gajdos P, Chevret S& Toyka K**, « Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. No.: CD002277, 2003
- [193] **Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA**, « Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis », *Cochrane Database Syst Rev*; 10: CD008111, 2013
- [194] **Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE**, « EFNS/ENS guidelines for the treatment of ocular myasthenia », *Eur J Neurol*; 21:687-93, 2014
- [195] **C Tranchant**, « Stratégie thérapeutique dans la myasthénie », *Revue neurologique* 165; 149-154, 2009

- [196] **Chad Heatwole, Johnson N, Holloway R, Noyes K**, « Plasma Exchange vs. Intravenous Immunoglobulin for Myasthenia Gravis Crisis: An Acute Hospital Cost Comparison Study », *J Clin Neuromuscul Dis*; 13(2):85-94, Dec 2011
- [197] **Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S**, « Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis », *Artif Organs*; 25: 967-73, 2001
- [198] **Orlikowski D, Prigent H, Raphaël JC & Sharshar T**, « L'insuffisance respiratoire aiguë du syndrome de Guillain-Barré et de la myasthénie auto-immune. De la détection au sevrage de la ventilation mécanique », *Réanimation*, 14(2), 118–125, 2005

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me sont confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins sont mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم ابقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2021
أطروحة رقم: 81
الوهن العضلي الوبيل المناعي الذاتي: الأعراض و
العلاجات لدى مجموعة مرضى المستشفى

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2020//

من طرف

السيدة الساذني ياسمين
المزداة في 1994/10/30

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الوهن العضلي الوبيل، الأجسام المضادة ضد مستقبلات الأسيتيل كولين،
إحصار عصبي عضلي، أدوية مضادات الأسيتيل كولين استراز، استئصال
الغدة الزعترية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيدة نزهة بيروك
أستاذة في طب الأعصاب

مشرف

السيدة مرية بنعبدالجليل
أستاذة في طب الأعصاب

عضو

السيدة السعدية عايدي
أستاذة في طب الأعصاب

عض

السيدة ليلى الرقيق
أستاذة في طب الأعصاب

عضو

السيدة مونية الرماني
أستاذة في طب الأعصاب