



UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2013

Thèse N° 22

Le malade myasthénique : Prise en charge périopératoire à propos de 5 cas avec revue de littérature

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2013
PAR

Mr. Tarik BELGRIRI

Né le 6 Avril 1985 à AGADIR

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Myasthénie – Anticholinestérasique – Thymectomie – Curares

JURY

Mr. A. EL FIKRI

Professeur agrégé de Radiologie

Mr. S.J. ALAOUI

Professeur agrégé d'Anesthésie Réanimation

Mr. M. BOUGHALEM

Professeur agrégé d'Anesthésie Réanimation

Mr. A. ACHOUR

Professeur agrégé de Chirurgie Générale

Mr. A. CHAFIQ

Professeur agrégé de Chirurgie Thoracique

DECIDANT

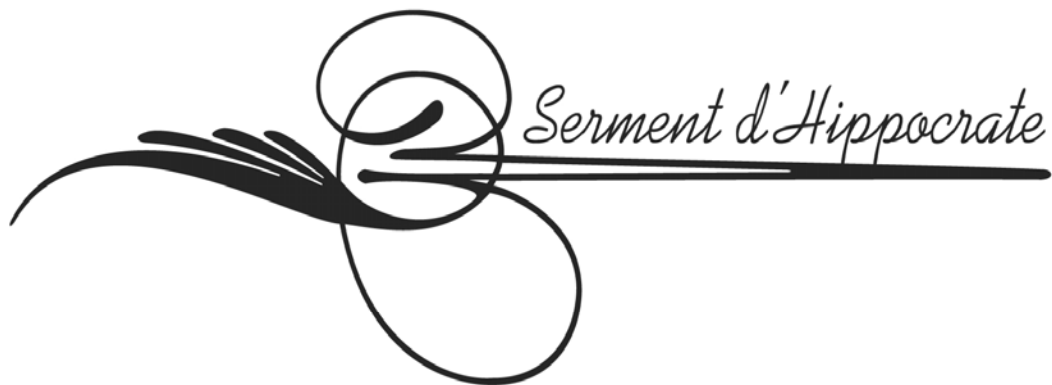
RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ
الرَّحْمَنِ
الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى
وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ
إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ

صدق الله العظيم
سورة الأحقاف الآية 15



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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.

*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr. Badie-Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen à la recherche

: Pr. Badia BELAABIDIA

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Ag Zakaria DAHAMI

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique B
ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
AIT BENALI	Saïd	Neurochirurgie
AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
AKHDARI	Nadia	Dermatologie
ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
AMAL	Saïd	Dermatologie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
ASRI	Fatima	Psychiatrie
BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
BENELKHAIAT BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
CHABAA	Laila	Biochimie
CHOULLI	Mohamed Khaled	Neuropharmacologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne

FIKRY	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique stomatologie et chirurgie maxillo faciale
MANSOURI	Nadia	Urologie
MOUDOUNI	Said mohammed	Ophtalmologie
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Traumato - Orthopédie B
NAJEB	Youssef	Oto-Rhino-Laryngologie
RAJI	Abdelaziz	Traumato - Orthopédie A
SAIDI	Halim	Anesthésie- Réanimation
SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Urologie
SARF	Ismail	Pédiatrie B
SBIHI	Mohamed	Gynécologie-Obstétrique A
SOUMMANI	Abderraouf	Anesthésie-Réanimation
YOUNOUS	Saïd	

PROFESSEURS AGREGES

ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
ADMOU	Brahim	Immunologie
AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
ARSALANE	Lamiaie	Microbiologie- Virologie (Militaire)
BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique (Militaire)
CHELLAK	Saliha	Biochimie-chimie (Militaire)

CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DAHAMI	Zakaria	Urologie
EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie (Militaire)
ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie (Militaire)
LAOUAD	Inas	Néphrologie
LMEJJATI	Mohamed	Neurochirurgie
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABKARI	Imad	Traumatologie-orthopédie B
ABOU EL HASSAN	Taoufik	Anesthésie - réanimation
ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
ADALI	Imane	Psychiatrie
ADALI	Nawal	Neurologie
AGHOUTANE	El Mouhtadi	Chirurgie – pédiatrique
AISSAOUI	Younes	Anesthésie Réanimation (Militaire)
AIT BENKADDOUR	Yassir	Gynécologie – Obstétrique A
AIT ESSI	Fouad	Traumatologie-orthopédie B
ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique (Militaire)

ALJ	Soumaya	Radiologie
AMRO	Lamyae	Pneumo - phtisiologie
ANIBA	Khalid	Neurochirurgie
BAIZRI	Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques (Militaire)
BASRAOUI	Dounia	Radiologie
BASSIR	Ahlam	Gynécologie – Obstétrique B
BELBARAKA	Rhizlane	Oncologie Médicale
BELKHOUE	Ahlam	Rhumatologie
BEN DRISS	Laila	Cardiologie (Militaire)
BENCHAMKHA	Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie
BENHIMA	Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie B
BENJILALI	Laila	Médecine interne
BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo-phtisiologie (Militaire)
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B
BOURRAHOUE	Aicha	Pédiatrie
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
CHAFIK	Rachid	Traumatologie-orthopédie A
DAROUASSI	Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie (Militaire)
DIFFAA	Azeddine	Gastro - entérologie
DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
EL AMRANI	Moulay Driss	Anatomie
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BARNI	Rachid	Chirurgie Générale (Militaire)
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI	Rachid	Chirurgie Cardio Vasculaire
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie-orthopédie A
EL IDRISSE SLITINE	Nadia	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL KARIMI	Saloua	Cardiologie

EL KHADER	Ahmed	Chirurgie Générale (Militaire)
EL KHAYARI	Mina	Réanimation médicale
EL MANSOURI	Fadoua	Anatomie – pathologique
EL MEHDI	Atmane	Radiologie (Militaire)
EL MGHARI TABIB	Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL OMRANI	Abdelhamid	Radiothérapie
FADILI	Wafaa	Néphrologie
FAKHIR	Bouchra	Gynécologie – Obstétrique A
FAKHIR	Anass	Histologie -embryologie cytogénétique
FICHTALI	Karima	Gynécologie – Obstétrique B
HACHIMI	Abdelhamid	Réanimation médicale
HAJJI	Ibtissam	Ophtalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HAROU	Karam	Gynécologie – Obstétrique B
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KADDOURI	Said	Médecine interne (Militaire)
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICHI	Mohamed Amine	Urologie
LAKOUICHMI	Mohammed	Chirurgie maxillo faciale et Stomatologie (Militaire)
LOUHAB	Nissrine	Neurologie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie-orthopédie A
MAOULAININE	Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MARGAD	Omar	Traumatologie – Orthopédie B
MATRANE	Aboubakr	Médecine Nucléaire
MOUAFFAK	Youssef	Anesthésie - Réanimation
MOUFID	Kamal	Urologie (Militaire)
MSOUGGAR	Yassine	Chirurgie Thoracique
NARJIS	Youssef	Chirurgie générale
NOURI	Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie

OUALI IDRISSE	Mariem	Radiologie
OUBAHA	Sofia	Physiologie
OUERAGLI NABIH	Fadoua	Psychiatrie (Militaire)
QACIF	Hassan	Médecine Interne (Militaire)
QAMOUSS	Youssef	Anesthésie - Réanimation (Militaire)
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
RADA	Noureddine	Pédiatrie A
RAIS	Hanane	Anatomie-Pathologique
ROCHDI	Youssef	Oto-Rhino-Laryngologie
SAMLANI	Zouhour	Gastro - entérologie
SORAA	Nabila	Microbiologie virologie
TAZI	Mohamed Illias	Hématologie clinique
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZAQUI	Sanaa	Pharmacologie
ZIADI	Amra	Anesthésie - Réanimation

DEDICACES



Je dédie cette thèse

À mon très cher père

J'ai vécu dans l'admiration de ta grande personnalité et de ta bonté.

Tu es pour moi l'exemple de la réussite et du grand cœur.

*Que cette thèse symbolise le fruit de tes longues années de sacrifices consentis
pour mon éducation et mes études.*

*Que Dieu, le tout puissant, te protège et t'accorde
meilleure santé et longue vie.*

À ma très chère mère

*Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une mère
exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être le fils.*

Ta noblesse et ta bonté sont sans limites.

*Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que tu t'es imposée afin
d'assurer mon bien être, et que Dieu tout puissant, préserve ton sourire et
t'assure une bonne santé et une longue vie.*

{ ربي ارحمها كما ربياني صغيرا }

À mes très chères sœurs et mon très cher frère.

*Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. J'espère
que vous trouviez dans ce travail, mon estime, mon respect et mon amour.*

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

Que Dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et grand succès.

A mes très chers Amis et Compagnons de parcours

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Vous êtes pour moi plus
que des amis ! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des
sentiments de fraternité qu'on partage. Merci pour tous les moments formidables qu'on a
partagés.*

Je vous dédie ce travail en témoignage de notre sincère amitié, que j'espère durera toute la vie.

A la mémoire de mes grands pères et grands mères

A mes très chers oncles et tantes, mes cousins et cousines

J'aurais aimé vous rendre hommage un par un.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection la plus sincère.

Que Dieu tout puissant vous protège et vous procure bonheur et prospérité

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.



REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse

Pr A. ELTKRI

Professeur agrégé de Radiologie

A l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

Vous nous avez fait le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de notre jury de thèse. Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marquées, mais encore plus votre gentillesse et sympathie.

Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de nos sincères remerciements.

A notre maître et rapporteur de thèse

Professeur S.J. ALAOU

Médecin Colonel , Professeur d'Anesthésie Réanimation

A l'Hôpital militaire Avicenne de Marrakech

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier cette thèse. Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail.

Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en moi une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple.

Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A notre maître et juge de thèse
Professeur Med. BOUGHANEM
Professeur agrégé d'Anesthésie Réanimation
A l'Hôpital militaire Avicenne de Marrakech

*Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger
auprès de ce noble jury. Votre présence nous honore.*

Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect.

A notre maître et juge
Professeur A. ACHOUR
Professeur de Chirurgie Générale
A l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

*De votre enseignement brillant et précieux, nous gardons les meilleurs souvenirs. Nous
sommes toujours impressionnées par vos qualités humaines et professionnelles. Nous vous
remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de faire part de cet
honorabile jury*

A notre maître et juge
Professeur A. CHA712
Professeur agrégé en Chirurgie Thoracique

A l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

Vous nous avez fait le grand honneur de bien vouloir accepter d'être membre de cet honorable jury et Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements

Veillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect.

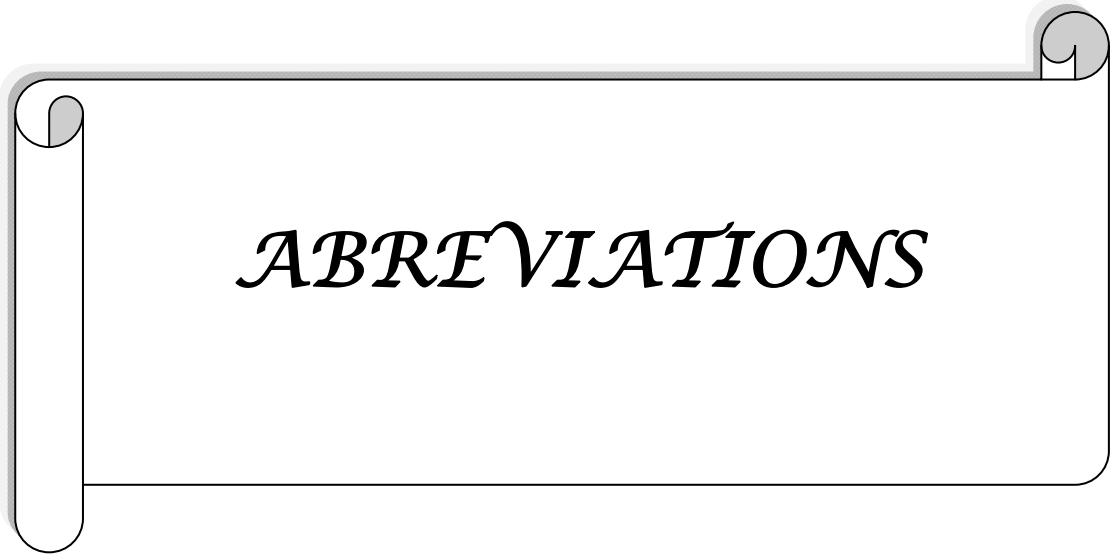
A tout le personnel du service d'anesthésie réanimation et de chirurgie thoracique de

l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech :

Je suis reconnaissant de l'aide apportée tout au long de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.

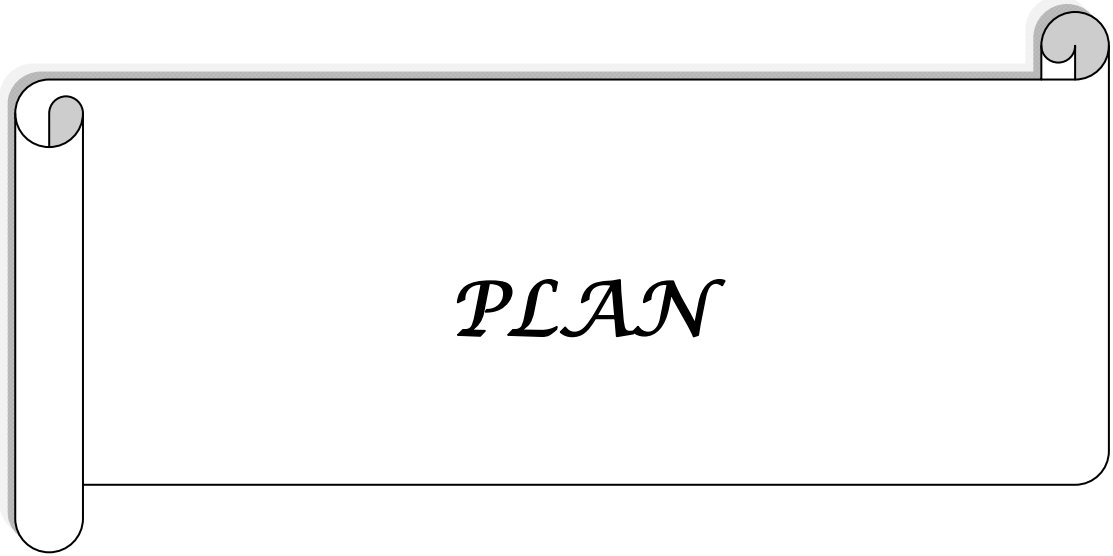
A toute personne qui a contribué à la réalisation de ce travail.



ABBREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

MG	: Myasthénia gravis
ACh	: Acétylcholine
JNM	: Jonction neuro-musculaire
RACH	: Récepteurs d'Acétylcholine
PM	: Plaque motrice
Anti-M	: Anti-tyrosine kinase spécifique du muscle
EMG	: Electromyogramme
EP	: Echange plasmatique
Ig IV	: Immunoglobuline intraveineuse
AZA	: Azathioprine
TDM	: Tomodensitométrie
TTSMG	: Thoracotomie sous mammaire gauche
EFR	: Exploration fonctionnelle respiratoire
ATP	: Adénosine triphosphate
DBS	: Double Brust Stimulation
AINS	: anti inflammatoire non stéroïdien
DSAI	: début des signes avant intervention
TOF	: Train of four ou train de quatre



PLAN

<u>Introduction</u>	01
<u>Patients et méthodes</u>	04
<u>Résumé des observations</u>	07
<u>Résultats</u>	20
I- Données épidémiologiques.....	21
1 –Fréquence de la myasthénie.....	21
2 –Répartition selon l'âge.....	21
3 –Répartition selon le sexe	22
4 –Facteurs de comorbidité.....	22
II- Données cliniques	23
1- Durée d'évolution avant le diagnostic.....	23
2- Tableau clinique.....	23
III- Données des examens paracliniques	24
1 – TDM.....	24
2 – EMG.....	24
3 – Dosage des anticorps anti récepteurs d'acétylcholine.....	25
IV- Données préopératoires.....	25
1 – Traitement préopératoire.....	25
2 – Evaluation préopératoire.....	25
V- Données opératoires.....	26
1 – Stratégie de la prise en charge anesthésique.....	29
2 – Voie	29
d'abord.....	30
3 – Type d'exérèse.....	30
4 –Complications per opératoires.....	31
5 –Durée de l'intervention.....	31
VI- Données post opératoires.....	31

1 – Suite opératoire.....	32
2– Séjour en réanimation.....	32
3– Séjour à l'hôpital.....	32
VI–Anatomie pathologique	33
VII– Données évolutives.....	33
1 – Evolution à court terme..... ;	34
2– Evolution à long terme.....	41
Iconographie.	42
Discussion.	42
..	43
I– Rappel anatomique	45
1–Embryologie du thymus	46
2–Localisation de la loge thymique.....	47
3–Rapports du thymus	48
4–Innervation et vascularisation du thymus.....	49
5–Les fonctions du thymus et auto-immunité.....	50
II– Epidémiologie	
III– Historique	
IV– Etiopathogénie	
1 – Physiologie de la transmission neuromusculaire.....	50
2– Perte en récepteurs de l'acétylcholine.....	64
3– Rôle des anticorps anti-récepteurs d'acétylcholine dans la myasthénie.....	65
4– Rôle du thymus.....	68
5– Myasthénie séronégative.....	70
V–Eléments du diagnostic positif	71
1– L'appareil musculaire.....	71
2– L'appareil respiratoire.....	80

3– Autres appareils.....	84
VI– Formes cliniques.....	84
1– Myasthénie néonatale.....	84
2– Myasthénie juvénile	85
3– Myasthénie du sujet âgé	86
4– Myasthénie et grossesse	86
VII– Diagnostics différentiels.....	87
1–Affections neurologiques ou psychiatriques	87
2–Syndromes myasthéniformes	88
VIII– ASPECTS THERAPEUTIQUES.....	90
1– Traitement médicamenteux.....	90
2– Traitement non médicamenteux.....	92
IX– THYMECTOMIE POUR MYASTHENIE : PRISE EN CHARGE PERIOPERATOIRE.	95
1– Généralités.....	95
....	97
2– Période préopératoire.....	101
3– Période opératoire.....	115
4– Période post-opératoire.....	119
5– Interactions médicamenteuses.....	121
CONCLUSION	124
ANNEXES	134
RESUMES	138
BIBLIOGRAPHIE	



INTRODUCTION

La myasthénie est une maladie neuromusculaire chronique liée à un défaut de transmission de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle. Cette anomalie de la transmission neuromusculaire est limitée aux muscles dont la commande est volontaire, elle atteint les deux sexes et peut toucher toutes les tranches d'âge chez l'adulte.

C'est une maladie relativement rare, de type auto-immun, dont la physiopathologie commence à être mieux connue grâce aux progrès des moyens diagnostics (TDM et le dosage d'auto anticorps). La plupart des sujets myasthéniques sont porteurs d'auto anticorps qui se fixent sur les récepteurs de l'acétylcholine situés sur la membrane post synaptique de la jonction neuromusculaire. Des anomalies du thymus sont fréquemment retrouvées dans la myasthénie.

La myasthénie est caractérisée par une faiblesse musculaire qui s'aggrave à l'effort. Le début est insidieux et la reconnaissance des premiers signes peut être difficile surtout dans les formes frustres où la faiblesse musculaire prête souvent confusion avec asthénie. Ceux-ci sont le plus souvent oculaires. Dans la grande majorité des cas, elle s'étend à d'autres groupes musculaires.

La gravité de la maladie dépend de la topographie et de l'intensité de la faiblesse musculaire. Les formes les plus graves sont celles où il existe une atteinte des muscles de la déglutition et ou des muscles respiratoires, responsable d'une insuffisance respiratoire aigue.

Le traitement symptomatique repose avant tout sur les anticholinestérasiques. On propose aussi les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Le traitement médicamenteux peut être complété, selon les cas, par des échanges plasmatiques ou l'administration des immunoglobulines.

La thymectomie reste un autre aspect thérapeutique de la myasthénie et qui voit ses indications s'élargir de plus en plus. En cas de myasthénie avec thymome l'indication de la

thymectomie est formelle. En l'absence de thymome, elle est fortement recommandée dans les formes généralisées, chez les patients âgés de moins de 60 ans.

A l'instar de toutes les interventions chirurgicales réalisées chez les myasthéniques, la thymectomie pour myasthénie n'est pas dénuée de risque opératoire. Les premières grandes séries faisaient état d'une mortalité péri opératoire élevée, de l'ordre de 10 à 30 % [1]. Actuellement, grâce au progrès accomplis en matière de prise en charge périopératoire, la mortalité est quasi-nulle.

Dans ce travail, nous nous sommes proposés d'analyser 5 cas de thymectomie pour myasthénie réalisée au bloc opératoire central de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, l'objectif principal de l'étude étant d'analyser les modalités de prise en charge périopératoire avec une revue de littérature.

*PATIENTS
ET METHODES*

I. Type d'étude:

Nous avons réalisé une étude rétrospective de 5 cas de chirurgie thoracique ayant bénéficié d'une thymectomie pour myasthénie au bloc opératoire central de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech,

II. Lieu et durée d'étude:

Etude faite au service de réanimation anesthésie à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une durée de 2 ans allant de Janvier 2010 à Décembre 2011.

III. Critères d'inclusion et d'exclusion:

1. Critères d'inclusion:

Ont été inclus dans cette étude, tous les patients, diagnostiqués myasthéniques porteurs de masse thymique et opérés au bloc central de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech entre Janvier 2010 et Décembre 2011.

2. Critères d'exclusion:

Nous avons exclu de cette étude les patients avec des tumeurs thymiques isolées sans myasthénie, ainsi que les dossiers incomplets sur le plan clinique et radiologique.

IV. Méthodes de recueil des données:

Les dossiers cliniques des malades ont été extraits des archives du service puis exploités grâce à une fiche préétablie (annexe I) comprenant l'âge du patient, le sexe, les antécédents, le délai d'évolution avant le diagnostic, les modalités thérapeutiques : médicamenteuses, anesthésiques, et chirurgicales, et éventuel paramètres évolutifs et histologiques.

Il a été difficile de suivre l'évolution de la plupart des patients à long terme, car plusieurs patients ont été perdus de vue. Et pour cette raison nous nous sommes contentés des données évolutives à court et à moyen terme.

V. Méthodes de recherche:

Nous avons effectué une recherche sur les articles traitant la chirurgie de la myasthénie depuis 1960 jusqu'à 2012, sur MEDLINE, Pubmed et science direct en utilisant les mots clés suivants:

- Myasthenia gravis
- Thymectomy for myasthenia gravis
- Anesthesia for thymectomy
- Myorelaxant, Curares

*RESUME
DES OBSERVATIONS*

I. Observation N°1:

1. Données épidémiologiques:

- ❖ Age : 21 ans
- ❖ Sexe : féminin
- ❖ Antécédents médicaux et chirurgicaux : néant

2. Données cliniques:

- ❖ Début des signes avant intervention : 4 mois
- ❖ Classification Osserman : IIb

3. Données paracliniques:

- ❖ TDM : une hypertrophie du thymus sans masse individualisable
- ❖ EMG : un bloc neuromusculaire post-synaptique
- ❖ Recherche des anticorps anti récepteurs d'acétylcholine : positive

4. Données préopératoires:

- ❖ Traitement préopératoire : Mestinon* 6 cp
- ❖ Evaluation préopératoire (E.F.R.): normale

5. Données opératoires:

- ❖ Technique anesthésique: anesthésie générale avec co-induction utilisant Midazolam, Fentanyl et Thiopental
- ❖ Voie d'abord : Thoracotomie sous mammaire gauche
- ❖ Exérèse: thymectomie totale
- ❖ Incident per opératoire : aucun
- ❖ Durée de l'intervention: 90 min

6. Données postopératoires:

- ❖ Suites opératoires: normales
- ❖ Séjour en réanimation: 0
- ❖ Séjour à l'hôpital: 11 jours

7. Résultat anatomopathologique:

Hyperplasie thymique.

8. Données évolutives:

- ❖ **A court terme** : bonne évolution avec rémission complète (Examen neurologique strictement normal).
- ❖ **A long terme** : perdue de vue.

II. Observation N°2:

1. Données épidémiologiques:

- ❖ Age : 37 ans
- ❖ Sexe : féminin
- ❖ Antécédents médicaux et chirurgicaux : néant

2. Données cliniques:

- ❖ Début des signes avant l'intervention : 52 mois
- ❖ Classification Osserman : IIb

3. Données paracliniques:

- ❖ TDM : une hypertrophie du thymus sans masse individualisable
- ❖ EMG : un bloc neuromusculaire post-synaptique
- ❖ Recherche des anticorps anti récepteurs d'acétylcholine : positive

4. Données préopératoires:

- ❖ Traitement préopératoire : Mestinon* 6 cp
- ❖ Evaluation préopératoire (E.F.R.): normale

5. Données opératoires:

- ❖ Technique anesthésique: anesthésie générale avec co-induction utilisant Midazolam, Fentanyl et Thiopental
- ❖ Voie d'abord : Thoracotomie sous mammaire gauche
- ❖ Exérèse: thymectomie totale
- ❖ Incident per opératoire : néant
- ❖ Durée de l'intervention: 180 min

6. Données postopératoires:

- ❖ Suites opératoires: normales
- ❖ Séjour en réanimation: 3 jours
- ❖ Séjour à l'hôpital: 15 jours

7. Résultat anatomopathologique:

Hyperplasie thymique

8. Données évolutives:

- ❖ **A court terme** : bonne évolution avec rémission partielle (Examen neurologique normal).
- ❖ **A long terme** : suivi en consultation de contrôle, patient mène une vie indépendante.

III. Observation N°3

1. Données épidémiologiques:

- ❖ Age : 40 ans
- ❖ Sexe : masculin
- ❖ Antécédents médicaux et chirurgicaux : néant

2. Données cliniques:

- ❖ Début des signes avant l'intervention : 12 mois
- ❖ Classification Osserman : IIb

3. Données paracliniques:

- ❖ TDM : une hypertrophie du thymus sans masse individualisable
- ❖ EMG : un bloc neuromusculaire post-synaptique
- ❖ Recherche des Anticorps anti récepteur de l'acétylcholine : positive

4. Données préopératoires:

- ❖ Traitement préopératoire : Mestinon 10 cp
- ❖ Evaluation préopératoire (E.F.R.): normale

5. Données opératoires:

- ❖ Technique anesthésique: anesthésie générale avec co induction utilisant Midazolam, sufentanyl et propofol
- ❖ Voie d'abord : Thoracotomie sous mammaire gauche
- ❖ Exérèse: thymectomie totale
- ❖ Incident per opératoire : néant
- ❖ Durée de l'intervention: 150 min

6. Données postopératoires:

- ❖ Suites opératoires: détresse respiratoire (crise cholinergique)
- ❖ Séjour en réanimation: 10 jours
- ❖ Séjour a l'hôpital: 30 jours

7. Résultat anatomopathologique:

Hyperplasie thymique.

8. Données évolutives:

- ❖ **A court terme** : bonne évolution avec rémission complète (examen neurologique strictement normal)
- ❖ **A long terme** : suivi en consultation de contrôle, patient mène une vie indépendante

IV. Observation N°4:

1. Données épidémiologiques:

- ❖ Age : 61 ans
- ❖ Sexe : masculin
- ❖ Antécédent médicaux et chirurgicaux : néant

2. Données cliniques:

- ❖ Début des signes avant intervention : 9 mois
- ❖ Classification Osserman : IIa

3. Données paracliniques:

- ❖ TDM : masse thymique
- ❖ EMG : bloc post synaptique
- ❖ Recherche des anticorps anti récepteur d'acétylcholine: positive

4. Données préopératoires:

- ❖ Traitement préopératoire : Mestinon 6 cp
- ❖ Evaluation préopératoire (E.F.R.): normale

5. Données opératoires:

- ❖ Technique anesthésique: anesthésie générale avec co induction utilisant Midazolam, sufentanyl et propofol
- ❖ Voie d'abord : Thoracotomie sous mammaire gauche
- ❖ Exérèse: thymomectomie
- ❖ Incident per opératoire : aucun
- ❖ Durée de l'intervention: 120 min

6. Données postopératoires:

- ❖ Suites opératoires: néant
- ❖ Séjour en réanimation: 4 jours
- ❖ Séjour à l'hôpital: 18 jours

7. Résultat anatomopathologique:

Thymome bénin.

8. Données évolutives:

- ❖ **A court terme** : bonne évolution avec stabilisation de la myasthénie (Examen neurologique normal).
- ❖ **A long terme** : perdu de vue.

V. Observation N°5:

1. Données épidémiologiques:

- ❖ Age : 35 ans
- ❖ Sexe : féminin
- ❖ Antécédents médicaux et chirurgicaux : néant

2. Données cliniques:

- ❖ Début des signes avant l'intervention : 24 mois
- ❖ Classification Osserman : IIa

3. Données paracliniques:

- ❖ TDM : une hypertrophie du thymus sans masse individualisable
- ❖ EMG : bloc neuromusculaire post synaptique
- ❖ Recherche des anticorps anti-récepteur d'acétylcholine : positive

4. Données préopératoires:

- ❖ Traitement préopératoire : Mestinon 10 Cp
- ❖ Evaluation préopératoire (E.F.R.): sd restrictif léger

5. Données opératoires:

- ❖ Technique anesthésique: anesthésie générale avec co induction utilisant Midazolam, sufentanyl et propofol
- ❖ Voie d'abord : Thoracotomie sous mammaire gauche
- ❖ Exérèse : thymectomie totale
- ❖ Incident per opératoire : néant
- ❖ Durée d'intervention : 145 min

6. Données postopératoires:

- ❖ Suites opératoires: normales
- ❖ Séjour en réanimation: 2 jours
- ❖ Séjour à l'hôpital: 16 jours

7. Résultat anatomopathologique:

Hyperplasie thymique.

8. Données évolutives:

- ❖ **A court terme** : bonne évolution avec rémission partielle (Examen neurologique normal).
- ❖ **A long terme** : perdue de vue.

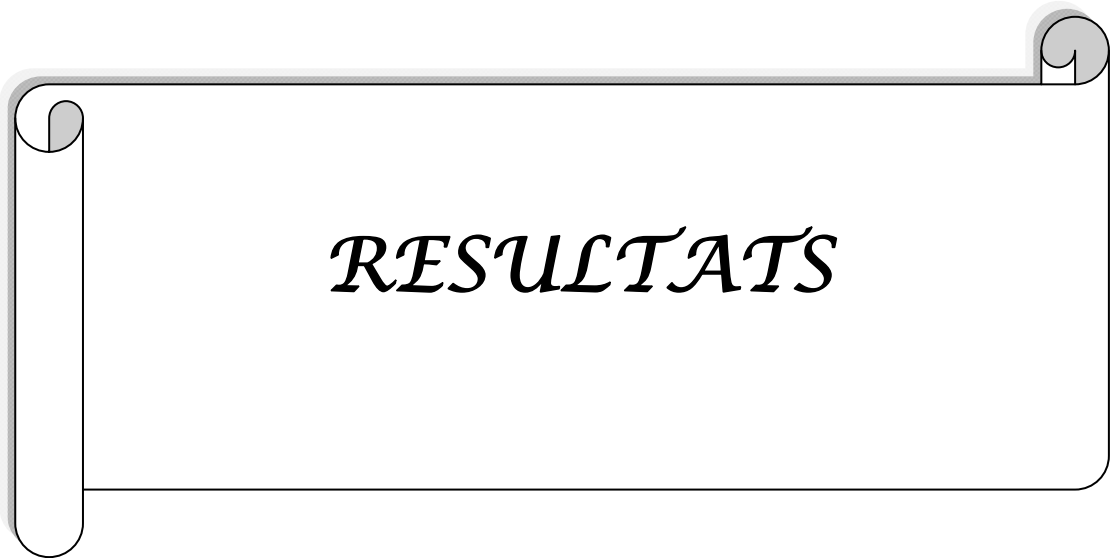
Tableau I : Caractéristiques de nos patients

Patients		1	2	3	4	5
Données démographiques	Age (ans)	21	37	40	61	35
	Sexe	F	F	M	M	F
	antécédents médico chirurgicaux	néant	néant	néant	néant	néant
Données cliniques	Début des signes avant l'intervention (en mois)	4	52	12	9	24
	Classification d'OSSERMAN	IIb	IIb	IIb	IIa	IIa
Données Paracliniques	TDM	hypertrophie du thymus	hypertrophie du thymus	hypertrophie du thymus	masse thymique	hypertrophie du thymus
	EMG	bloc neuromusculaire post-synaptique	bloc neuromusculaire post-synaptique	bloc neuromusculaire post-synaptique	bloc neuromusculaire post-synaptique	bloc neuromusculaire post-synaptique
	Dosage des Ac Anti RACH	+	+	+	+	+
Données préopératoires	Traitement préopératoire	Mestinon 6cp	Mestinon 6cp	Mestinon 10cp	Mestinon 6cp	Mestinon 10cp
	Evaluation préopératoire (E.F.R)	normale	normale	normale	normale	sd restrictif très léger

Malade myasthénique : prise en charge périopératoire

Données opératoires	Technique anesthésique	AG avec co induction par Midazolam fentanyl thiopental	AG avec co induction par Midazolam fentanyl thiopental	AG avec co induction par Midazolam sufentanyl propofol	AG avec co induction par Midazolam sufentanyl propofol	AG avec co induction par Midazolam sufentanyl propofol
	Voie d'abord	TTSMG	TTSMG	TTSMG	TTSMG	TTSMG
	Type d'exérèse	Thymectomie totale	Thymectomie totale	Thymectomie totale	thymomectomie	Thymectomie totale
	Incident per opératoire	néant	néant	néant	néant	néant
	Durée d'intervention en min	90	180	150	120	145
Données post opératoire	Suites post opératoire	normales	normales	Crise cholinergique	normales	normales
	Séjour en réanimation	0 j	3 j	10 j	4 j	2 j
	Séjour intra hospitalier	11 j	15 j	30 j	18 j	16 j
Résultat anatomopathologique		Hyperplasie thymique	Hyperplasie thymique	Hyperplasie thymique	Thymome bénin	Hyperplasie thymique
Données évolutives	A court terme	Rémission partielle	Rémission complète	Rémission complète	Stabilisation de la myasthénie	Rémission partielle
	A long terme	–	Vie indépendante	Vie indépendante	–	–

*TTSMG : thoracotomie sous mammaire gauche



RESULTATS

I. Données épidémiologiques:

Notre série comporte 5 cas de thymectomie pour myasthénie colligés durant une période de 2 ans s'étendant de Janvier 2010 au Décembre 2011 avec une moyenne de 2.5 cas/an.

1 – Fréquence par rapport aux tumeurs thymiques sans myasthénie:

Sur la même période d'étude, le service a reçu 31 cas de processus occupant l'espace médiastinal antérieur, dont 18 cas représentaient des masses médiastinales non thymiques (59%) et 8 cas de tumeurs thymiques mais sans myasthénie (25%), ce qui représente une fréquence de 16% des masses médiastinales antérieures tous âges confondus, et 39 % des tumeurs thymiques avec ou sans myasthénie.

2 – Répartition selon l'âge:

L'âge moyen était de 38,8 ans avec des extrêmes d'âge entre 21 et 61 ans (figure 1).

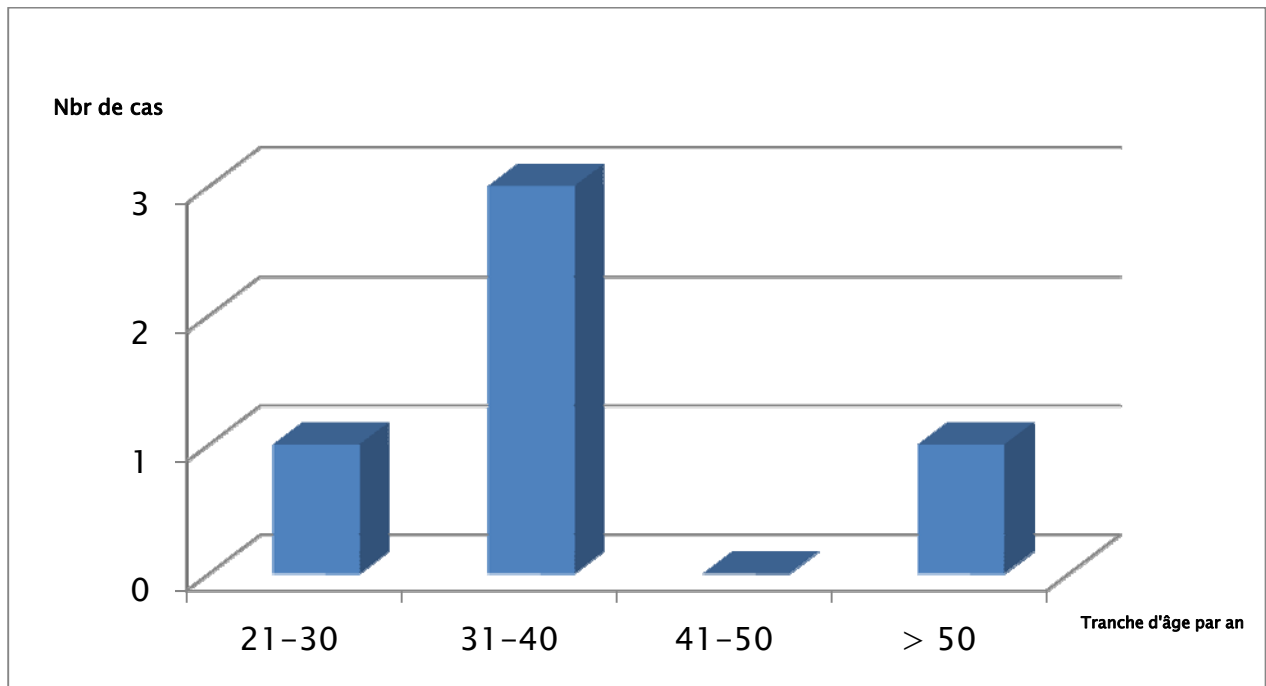


Figure 1: Répartition des cas par tranche d'âge

60% de nos patients étaient âgés de 31 à 40 ans.

Aucun cas n'a été diagnostiqué chez des enfants.

3- Répartition selon le sexe:

Notre série a montré une prédominance féminine, 3 cas étaient de sexe féminin soit 60% et 2 cas de sexe masculin soit 40%, ce qui représente un sexe ratio de 0,75 (figure 2).

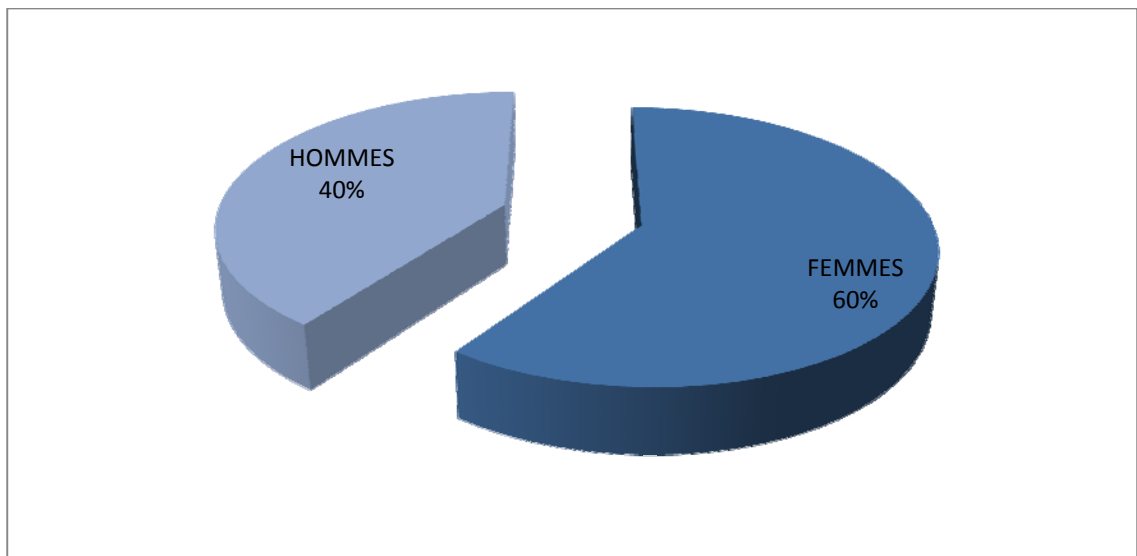


Figure 2: Répartition des cas en fonction du sexe.

4- Facteurs de comorbidité:

On n'a pas trouvé de facteurs de comorbidité notable dans la série, en particulier certains terrains (diabète, hypertension artérielle, broncho-pneumopathie obstructive, insuffisance rénale chronique ou obésité) rendant difficile la prise en charge périopératoire de ces patients.

II. Données cliniques:

1 – Durée d'évolution avant le diagnostic:

Tous nos malades présentaient une myasthénie évoluant en moyenne depuis 20 mois avec des extrêmes s'étendant de 4 mois à 5 ans.

80 % des patients présentaient leur symptomatologie depuis moins de 3 ans et 60% depuis moins d'un an.

2– Tableau clinique:

Selon la classification d'Osserman (Annexe II) modifiée et utilisée pour l'évaluation du type et du stade de la myasthénie, 60% des malades de notre série appartenaient au groupe IIb (myasthénie généralisée avec troubles de déglutition mais sans fausse route), et 40% au groupe IIa (myasthénie généralisée sans troubles de déglutition). Notre série ne compte pas de groupe I III et IV (figure3).

Cette classification a été réalisée chez nos patients à leur arrivée dans le service de chirurgie thoracique juste avant l'intervention chirurgicale.

Le diagnostic de la maladie ayant été posé auparavant par un médecin neurologue.

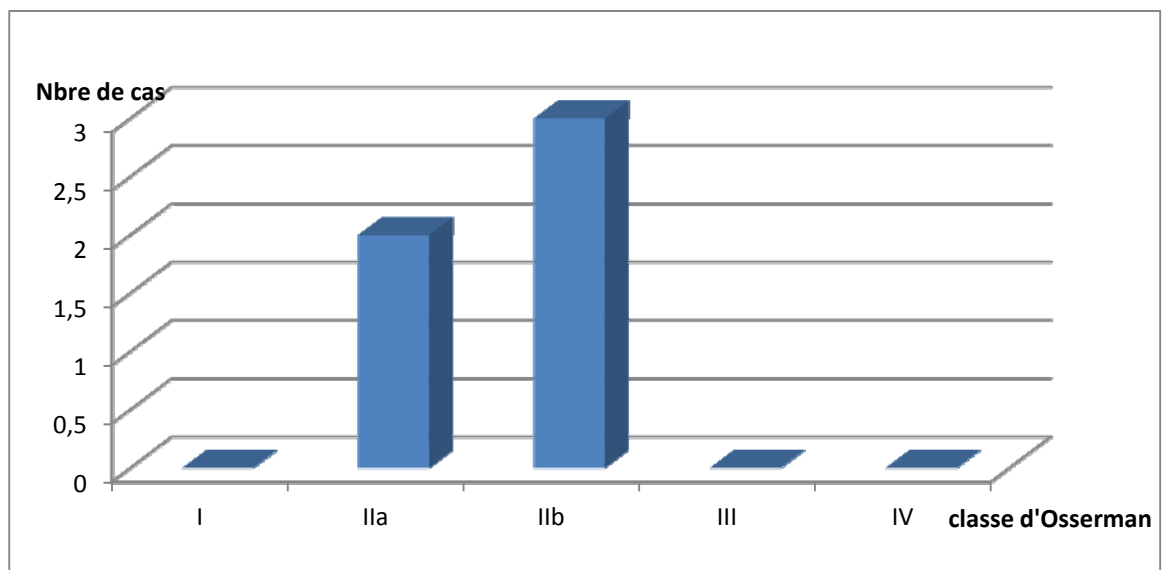


Figure 3: répartition des cas selon la classification d'OSSERMAN

III. Données des examens paracliniques:

La tumeur a été mise en évidence grâce à la réalisation d'un examen d'imagerie médicale en préopératoire.

1-Tomodensitométrie thoracique:

Pour nos patients, 5 TDM thoraciques ont été réalisées, sans et avec injection de produit de contraste. Permettant de mettre en relief la morphologie thymique, elle a objectivé une masse thymique dans 1 cas et une hypertrophie du thymus sans masse individualisable dans 4 cas.

2- Electromyogramme

Outre les manifestations cliniques, le diagnostic de myasthénie a fait appel à l'EMG dans tous les cas, et a objectivé un bloc neuromusculaire post-synaptique chez tous nos patients.

3- Dosage des anticorps anti récepteurs d'acétylcholine

Le dosage des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine était positif chez tous nos patients

IV. Données préopératoires:

1- Traitement préopératoire:

Chez tous les patients après confirmation du diagnostic, le traitement médical a été instauré par les anticholinestérasiques Pyridostigmine (Mestinon* Cp 60mg) ;

- 2 cas sous 10 comprimés
- 3 cas sous 6 comprimés

L'évolution sous traitement symptomatique a été marquée par une amélioration clinique et n'a pas nécessité l'instauration de corticothérapie.

Aucun patient de la série n'a bénéficié en préopératoire d'échanges plasmatiques ou d'immunoglobulines intraveineuses.

Tous nos malades ont pris leur traitement la veille et le matin de l'intervention aux doses habituelles.

2- Evaluation préopératoire:

Tous les patients ont bénéficié en préopératoire d'une exploration fonctionnelle respiratoire qui s'est révélée normale ou en faveur d'un syndrome restrictif modéré.

L'analyse des gaz du sang n'a pas été réalisée.

V. Données opératoires:

L'exérèse chirurgicale d'un thymus anormal constitue l'option thérapeutique optimale. Son but est de décompresser les structures vitales de la région et arrêter le processus auto-immun responsable de la maladie.

1 – Stratégie de la prise en charge anesthésique :

La prise en charge périopératoire de la myasthénie est pluridisciplinaire, elle nécessite une évaluation préopératoire tenant compte de la gravité de la maladie, elle modifie les schémas d'utilisation des agents anesthésiques, et elle impose une surveillance postopératoire en unité de surveillance continue, en réanimation ou à proximité immédiate.

En pratique ceci se traduit par trois niveaux de prise en charge qui ont été bel et bien respecté chez tous nos patients:

1 – Une consultation pré anesthésique CPA à distance de l'intervention,

2 – Une réévaluation neurologique avec ajustement des traitements en étroite collaboration avec le neurologue traitant,

3 – Une stratégie de PEC périopératoire avec la réserve d'un lit de soins intensifs.

Cependant la stratégie de la prise en charge anesthésique commence par l'évaluation préopératoire en estimant la gravité de la myasthénie, celle-ci est évaluée sur la fonction respiratoire qui est présentée par un score fonctionnel sur 100 prenant en compte l'atteinte des différents groupes musculaires, l'échelle américaine de la Myasthenia Gravis Foundation of America qui comporte cinq stades de gravité croissante, et la fonction respiratoire qui est toujours quantifiée avant toute intervention chirurgicale par des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) permettant d'avoir une valeur de référence qui entre dans les scores prédictifs de ventilation mécanique postopératoire, comme a été réalisé chez nos patients.

La discussion de la conduite à tenir concernant les anticholinestérasiques et la prémédication du malade myasthénique font partie intégrante de la stratégie de la prise en charge anesthésique. Plusieurs attitudes sont proposées, si la pathologie est équilibrée, la poursuite du traitement jusqu'à l'intervention est souhaitable. L'autre attitude est d'interrompre le traitement anticholinestérasique au moins le jour de l'intervention, notamment si l'utilisation de curares est envisagée et nécessaire car les anticholinestérasiques diminueraient l'efficacité des curares non dépolarisants et allongeraient la durée d'action du suxaméthonium. La prémédication doit aussi éviter les médicaments ayant un effet déprimeur respiratoire de durée d'action prolongée. De nombreux médicaments interfèrent avec la jonction neuromusculaire et sont susceptibles d'aggraver la maladie, pouvant aller jusqu'à provoquer des crises myasthéniques. Ces interactions doivent être envisagées dès la période préopératoire afin de limiter au maximum le risque d'erreurs en per et postopératoire, d'où l'intérêt d'une consultation d'anesthésie à l'issue de laquelle tous nos malades ont été informés des bénéfices et des risques de la stratégie médicale retenue, et notamment celui de détresse respiratoire postopératoire pouvant nécessiter une assistance ventilatoire (invasive ou non) plus ou moins prolongée. La surveillance de ces patients en réanimation ou en unité de soins postopératoires continus est donc à programmer dès cette étape d'évaluation.

Le schéma d'utilisation des agents anesthésiques chez le malade myasthénique doit être bien planifié notamment pour les curares car ils agissent directement au niveau de la jonction neuromusculaire, leur pharmacodynamie est donc fortement modifiée dans la myasthénie. Pourtant, ils ne sont pas contre-indiqués mais leur utilisation est restreinte à des indications formelles. Il faut connaître les particularités pharmacodynamiques induites par la myasthénie et dans tous les cas évaluer le degré de curarisation à l'aide d'un monitoring quantitatif.

Pour les curares dépolarisants (suxaméthonium) chez le patient myasthénique il est nécessaire d'augmenter les doses, une dose de 1,5 à 2 mg/kg semble suffisante pour l'induction en séquence rapide. Enfin, il faut éviter les réinjections et monitorer la curarisation avant

d'administrer un curare non dépolarisant (si cela est indiqué) afin de s'assurer de l'absence de curarisation prolongée ou bien encore pour détecter un bloc de phase II. Concernant les curares non dépolarisants et compte tenu de la physiopathologie de la myasthénie, la sensibilité aux curares non dépolarisants est augmentée, correspondant à une réduction des besoins variable selon la gravité et l'évolutivité de la myasthénie. Il est donc indispensable de titrer la réponse clinique (par exemple débiter par 1/10e de la DA95) sous couvert d'un monitoring instrumental de curarisation. Classiquement, le monitoring de la curarisation doit être réalisé au muscle sourcilier pour l'induction et à l'adducteur du pouce pour la décuration. L'évaluation chez le myasthénique du rapport de train de quatre (Td4) par EMG au niveau des muscles hypothénars de la main avant l'administration de tout myorelaxant permettrait de prédire la sensibilité aux curares non dépolarisants.

Les agents halogénés interfèrent avec la transmission neuromusculaire en potentialisant l'action des curares dépolarisants et non dépolarisants, cet effet est plus marqué chez le malade myasthénique, alors les agents anesthésiques inhalés peuvent être utilisés pour l'entretien de l'anesthésie chez les patients myasthéniques mais il semble préférable d'éviter l'association aux curares.

Les agents anesthésiques intraveineux le thiopental, le propofol, l'Etomidate et la Kétamine peuvent être utilisés dans la myasthénie. Les opiacés posent le problème de la dépression respiratoire induite. Les opiacés de très courte durée d'action comme le Rémifentanyl semblent être intéressants dans ce contexte de myasthénie.

Les anesthésiques locaux interfèrent également avec la transmission neuromusculaire mais aucune complication à type de diminution de la force musculaire n'a été décrite chez les patients myasthéniques. Par contre la péridurale thoracique a été proposée pour l'analgésie per et postopératoire des thymectomies. Cette technique paraît intéressante en complément d'une anesthésie générale intraveineuse utilisant le rémifentanyl, elle permet en effet de limiter fortement l'utilisation de morphiniques en postopératoire.

Pour la période post opératoire Il faut anticiper une prise en charge en unité de soins intensifs. L'extubation précoce est le plus souvent possible à condition que l'évaluation préopératoire et l'anesthésie aient été bien conduites. La faiblesse musculaire postopératoire présente pose des problèmes diagnostiques, elle peut être liée à un effet résiduel des agents anesthésiques (agent halogéné et curare notamment), à une crise myasthénique ou à une crise cholinergique. La réintroduction du traitement anticholinestérasique est titrée, en débutant le plus souvent à la moitié de la dose en préopératoire. Enfin et en cas de détresse respiratoire, la ventilation non invasive semble une alternative intéressante à l'intubation.

Concernant les patients de notre série, et après évaluation de la gravité de leur myasthénie et réalisation des EFR, tous nos malades ne sont prémédiqués qu'au bloc opératoire par hydroxyzine 50mg et Atropine 0,5mg en intraveineux. L'induction est réalisée dans tous les cas par du thiopental 5mg/kg ou du propofol 3mg/kg qui, associé à une anesthésie topique de la glotte par LIDOCAINE 5%, permet l'intubation, l'entretien de l'anesthésie générale est réalisé sous ventilation contrôlée par un mélange de Protoxyde d'Azote 50%, d'Oxygène 50% et Halothane 0,5% ainsi que par des doses fractionnées de fentanyl ou sufentanyl. Aucun patient de notre série n'a reçu de myorelaxants pour l'anesthésie.

2- Voie d'abord:

Tous les patients ont été opérés au bloc central de l'hôpital militaire Avicenne par l'équipe médicale du service de chirurgie thoracique assistée par l'équipe d'anesthésie.

Tous nos patients ont été abordés par thoracotomie sous mammaire antéro latérale gauche, patient en décubitus dorsal.

3- Type d'exérèse:

Tous les patients ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse totale avec étude histologique de la pièce opératoire.

Dans notre série, 4 patients ont subi une thymectomie macroscopiquement totale avec exérèse de la graisse médiastinale, et un seul cas a subi une thymectomie totale associée à une thymomectomie (figure 4).

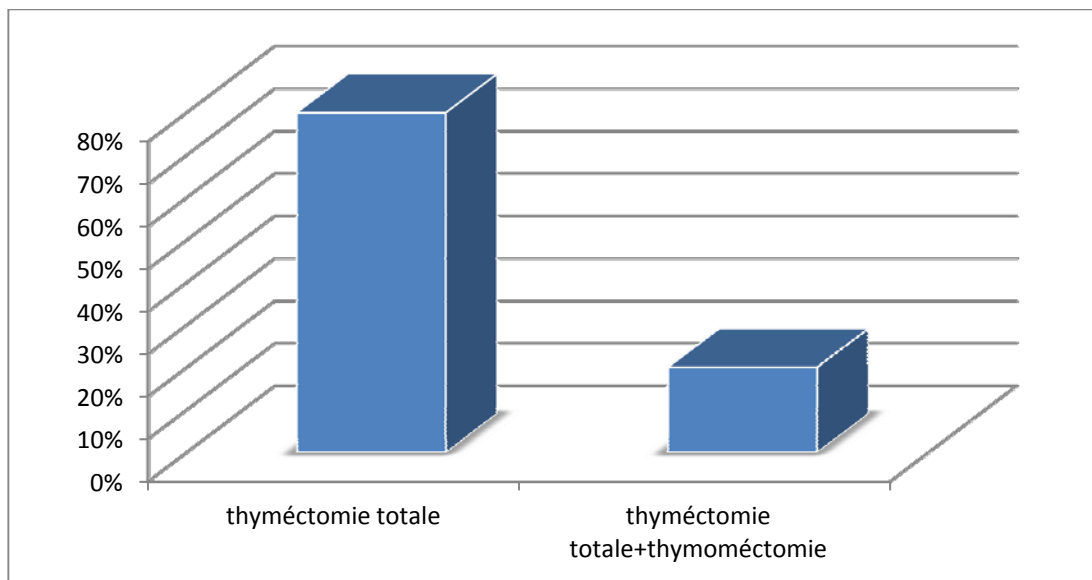


Figure 4: Répartition des cas selon le type d'exérèse chirurgicale.

4- Complications per opératoires:

Aucun incident per opératoire n'a été signalé dans notre étude.

5- Durée de l'intervention:

La durée moyenne de l'intervention chirurgicale était de 137 +/- 29 min avec des extrêmes allant de 90 à 180 min.

VI. Données postopératoires:

1- Suites opératoires:

Des suites post opératoires simples ont été observées chez 04 patients soit 80% des cas. Cette évolution a été élucidée par la stabilité de l'état hémodynamique et respiratoire, l'apyrexie, la reprise de la conscience avec régression progressive des signes respiratoires et neurologiques après réveil complet et extubation.

Cette extubation a été réalisée au bloc opératoire pour tous les malades de la série sur des critères cliniques (coloration des téguments, ampliation thoracique et la fréquence respiratoire) et spirométriques (capacité vitale supérieure à 2000 ml, volume courant supérieur à 5 ml /kg).

La reprise du traitement anticholinestérasique a été démarrée en post opératoire le jour même de l'intervention.

Un seul patient de notre série a été ventilé à J+1 post opératoire suite à une détresse respiratoire probablement due à une crise cholinergique compte tenu de l'évolution spectaculaire après suppression d'anticholinestérasique et réduction par la suite des doses de 10 à 2 comprimés de Prostigmine. Le patient a été sevré de la ventilation mécanique après 4 jours de ventilation contrôlée.

2- Séjour en réanimation:

4 de nos patients ont séjourné au service des soins intensifs en postopératoire. La durée moyenne de séjour était de 3,61 jours avec un maximum de séjour de 10 jours en réanimation dans un seul cas de notre série.

3- Séjour à l'hôpital :

La durée moyenne de séjour intra hospitalier était de 18 jours avec des extrêmes de 11 à 30 jours.

VII. Anatomie pathologique:

Toutes les pièces opératoires de notre série ont été acheminées pour un examen histologique.

Les types histologiques retrouvés sont (figure 5):

- 04 Hyperplasies thymiques
- 01 Thymome bénin

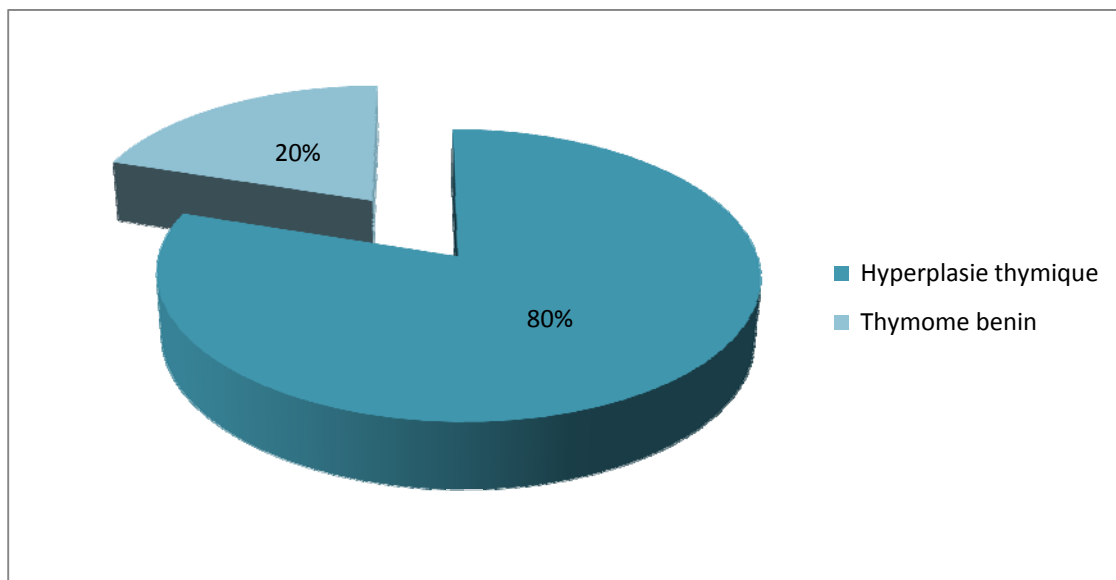


Figure 5: Répartition des cas selon le type histologique.

VIII. Données évolutives:

1 – Evolution à court terme:

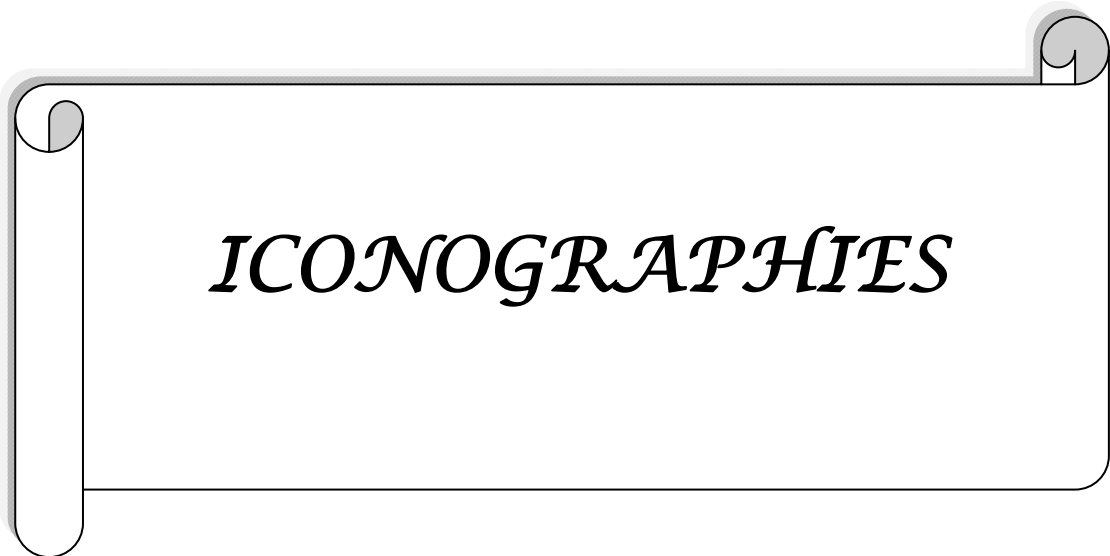
Nos malades sont classés en 3 catégories selon que la thymectomie ait abouti à une rémission, une amélioration ou un échec.

La date d'obtention de l'effet de la thymectomie n'a pas pu être rapporté de façon précise, cependant près de 80% des malades de notre série ont présenté une nette amélioration de leur symptomatologie dans la semaine même qui a suivi la thymectomie :

- Aucun décès n'a été déploré dans notre série
- Une rémission complète dans 2 cas
- Une rémission partielle dans 2 cas
- Une stabilisation de la myasthénie dans 1 cas
- Aucun patient n'a vu sa symptomatologie s'aggraver

2 – Evolution à long terme:

Il a été difficile de suivre l'évolution de la plupart des patients à long terme, vue la bénignité des tumeurs qui n'ont nécessité aucun complément thérapeutique et plusieurs patients ont été perdus de vue. Seulement deux patients (cas N°2 et N°3) viennent aux consultations de contrôle et mènent une vie indépendante. Pour ces raisons nous nous sommes contentés des données évolutives à court terme.



ICONOGRAPHIES

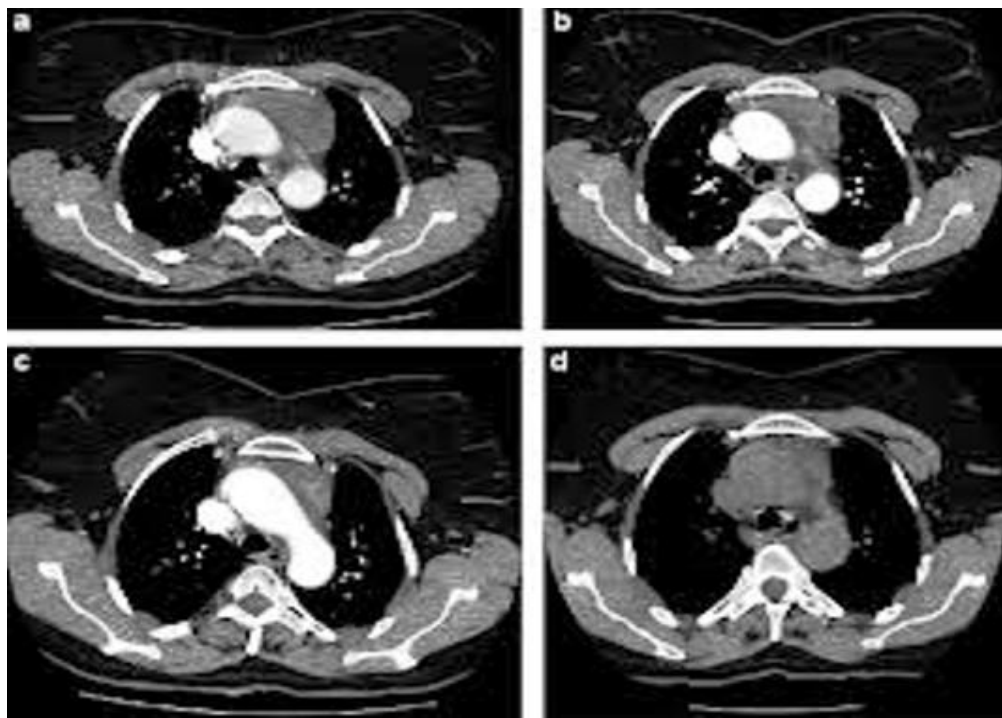


Figure 6 : coupe de TDM pré chirurgicale montrant une hyperplasie thymique sans masse individualisable,

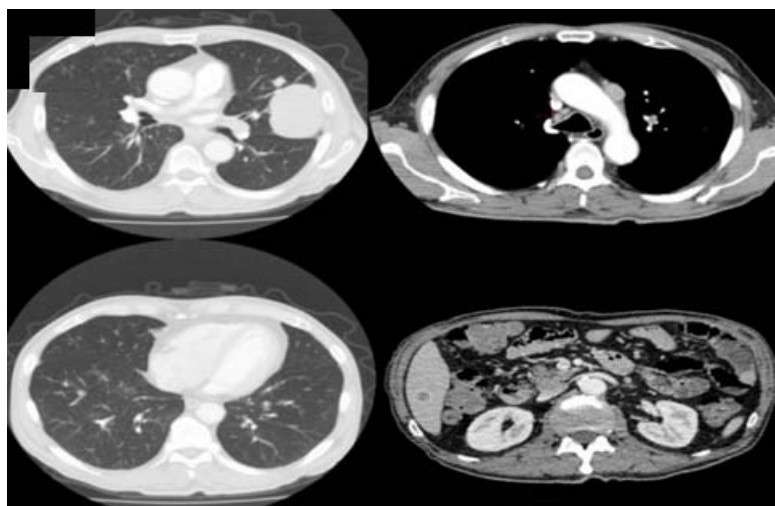


Figure 7 : coupe de TDM pré chirurgicale montrant une masse thymique bien individualisable

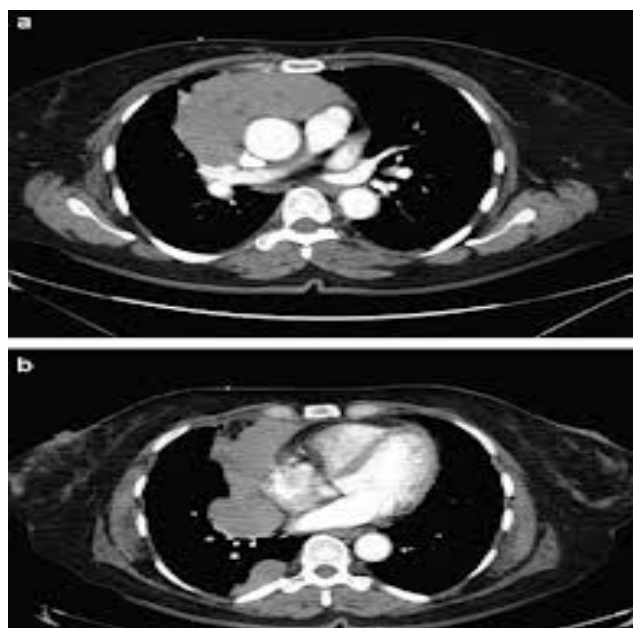


Figure 8 : coupe de TDM pré chirurgicale montrant une hyperplasie thymique sans masse individualisable

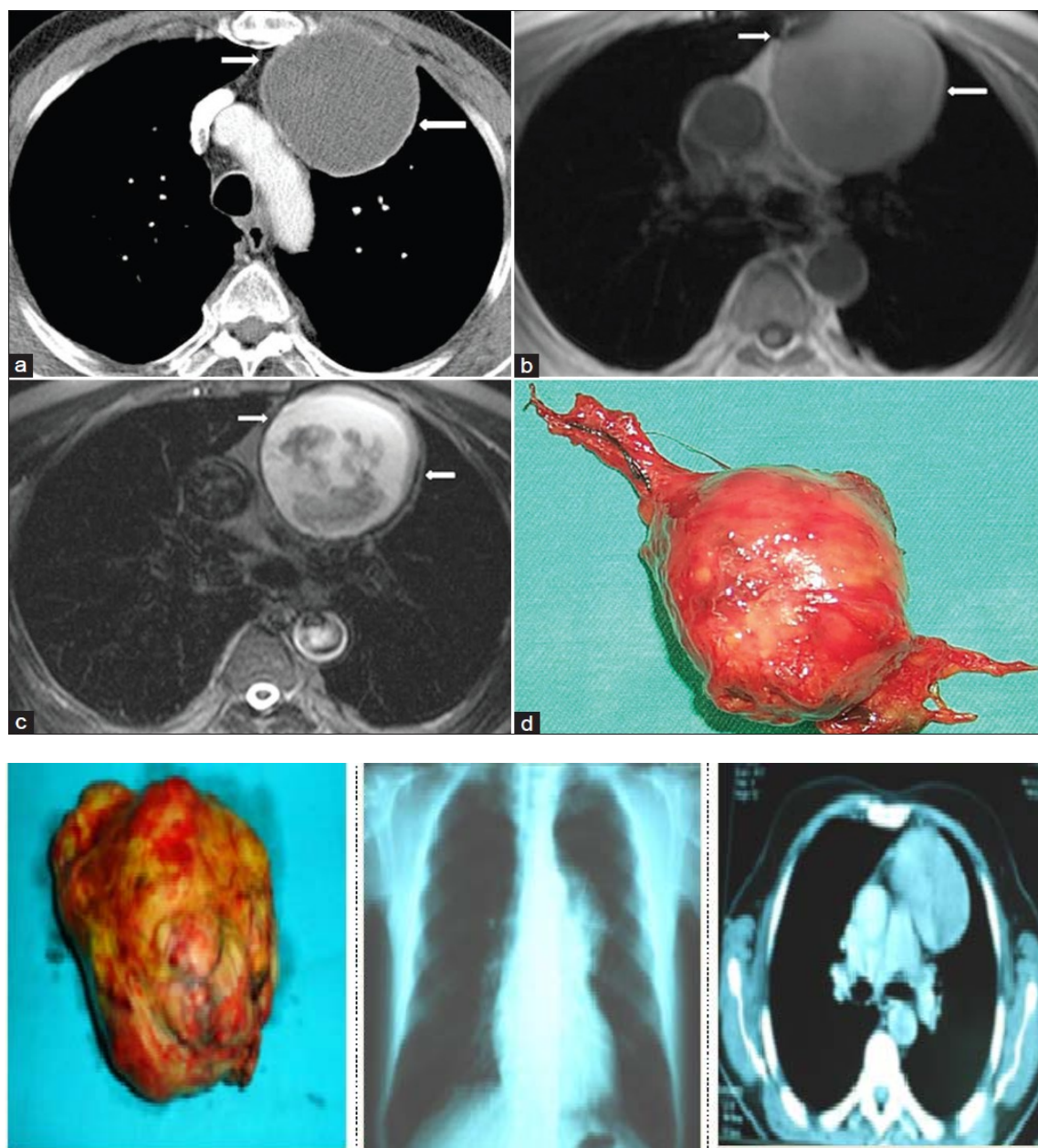


Figure 9 : coupe de TDM pré chirurgicale montrant un thymome bien limité avec la pièce de thymomectomie

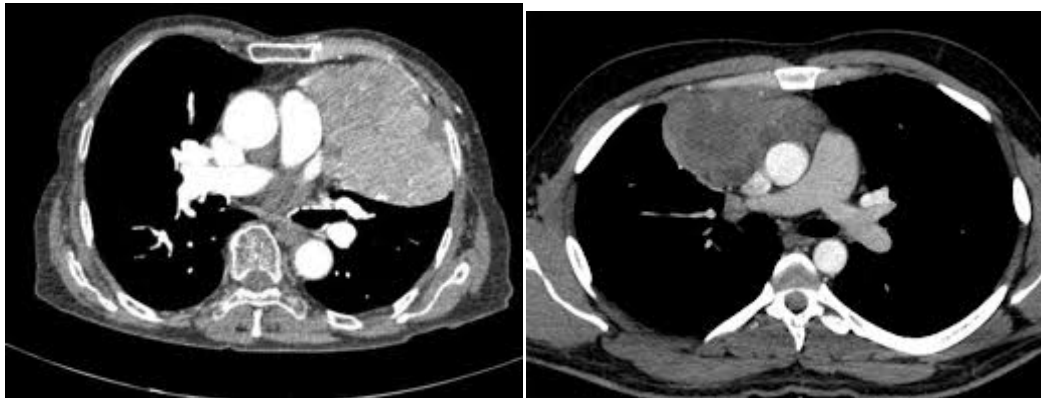


Figure 10 : coupe de TDM pré chirurgicale montrant une hyperplasie thymique

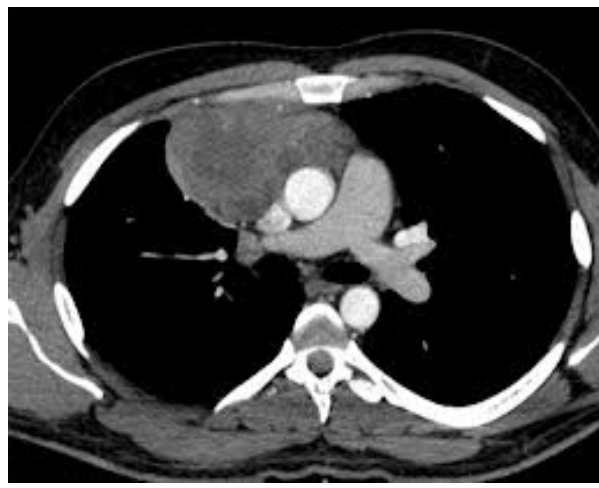
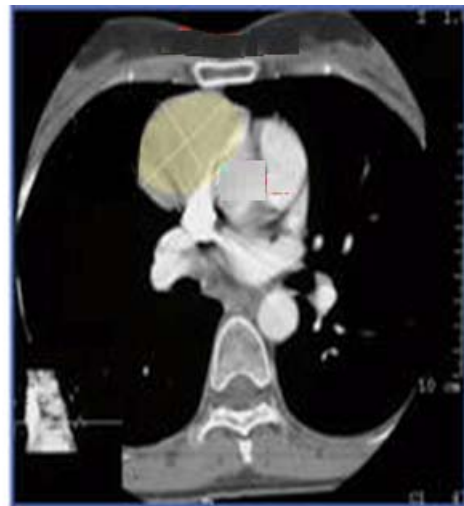


Figure 11 : coupe scanographique pré chirurgicale montrant une hyperplasie thymique sans masse individualisable,



A-thymome de petite taille :
intervention à thorax fermé

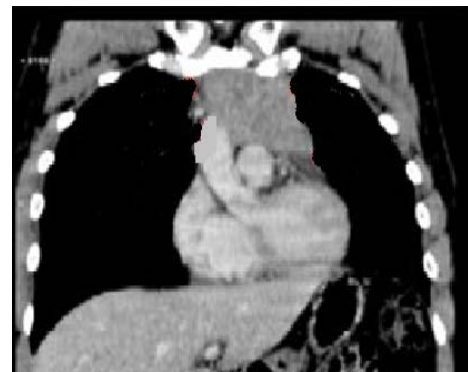


B-thymome de grande taille :
intervention à thorax ouvert

Figure 12 : coupe scanographique montrant le thymome, sa taille, et le type d'intervention chirurgicale adéquat



A-Thymome médiastinal antérieur avec portion tissulaire



B-scanner en coupe coronale : hyperplasie thymique de localisation médiastinale antérieure

Figure 13: coupe de TDM pré chirurgicale montrant une hyperplasie thymique en place avec ses rapports

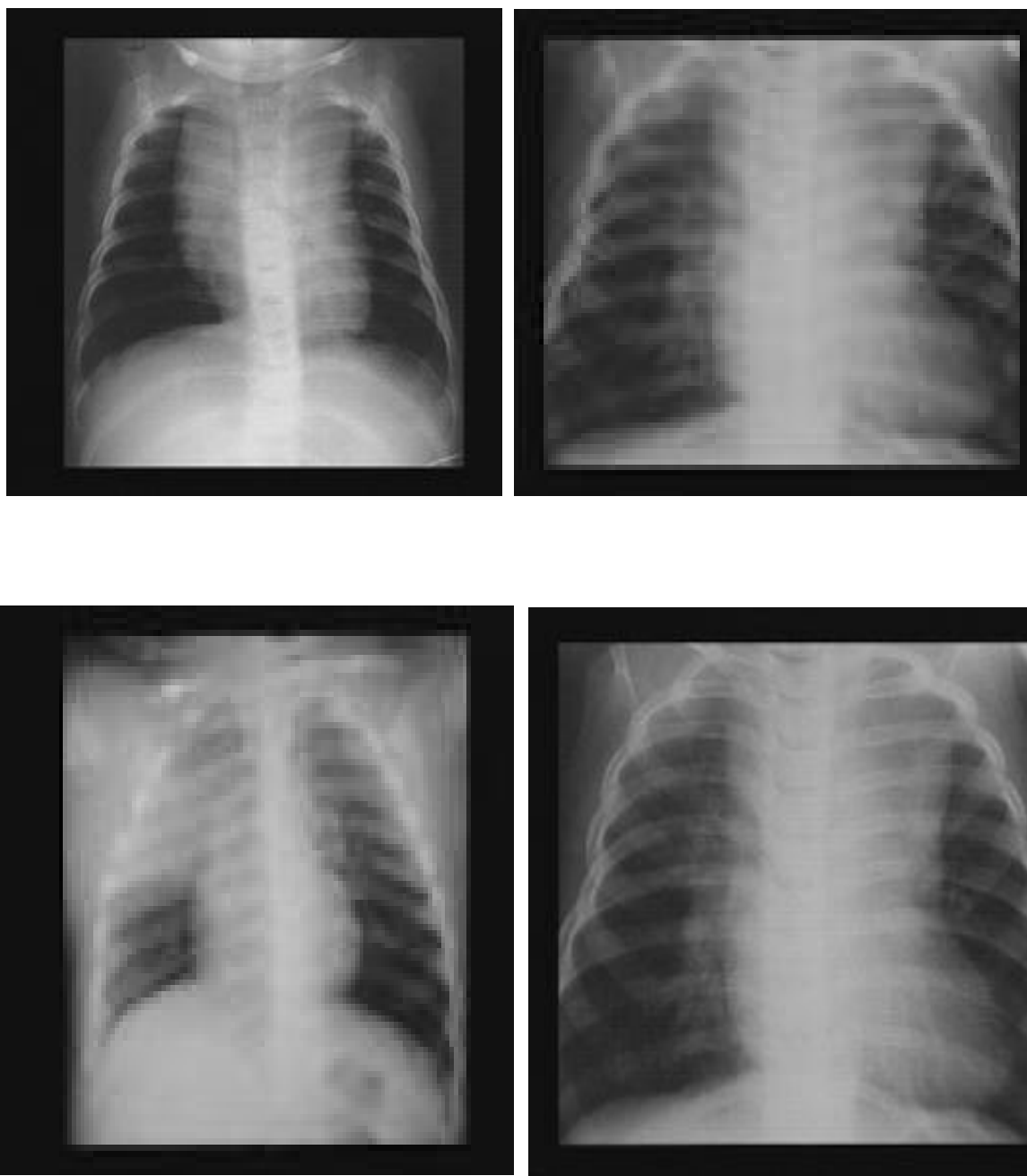


Figure 14: radio de thorax montrant le polymorphisme radiologique d'anomalie thymique chez les patients



DISCUSSION

I. Rappel anatomique du thymus:

Les tumeurs thymiques représentent des problèmes particuliers dans la prise en charge chirurgicale à cause de leur localisation profonde (la charnière cervico-thoracique) et surtout des différentes structures anatomiques impliquées dans cette région, ceci souligne déjà la complexité des voies d'abord chirurgicales.

L'application fréquente de techniques chirurgicales spéciales dans la gestion de ces lésions nous a incité à détailler l'anatomie de cette région.

1- Embryologie:

1-1 Origine:

Le thymus se développe au dépens de la face ventrale de la troisième fente branchiale d'une double ébauche endodermique (figure 15),

Les deux ébauches thymiques se développent puis s'isolent de leur origine et le thymus prend son aspect définitif à la fin du deuxième mois de la vie Intra-utérine (8 SA).

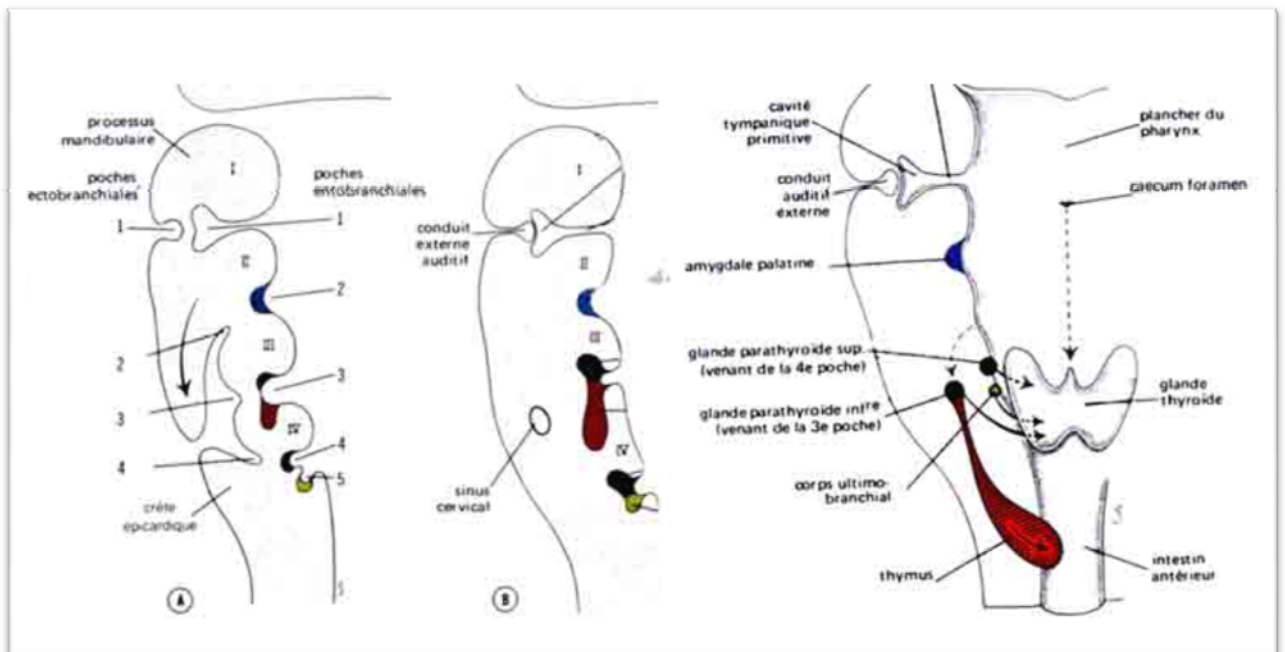


Figure 15 : Schéma explicatif de l'origine embryologique du thymus

1-2 Evolution

De la période fœtale à l'âge adulte, le thymus évolue en 2 périodes :

Une période d'accroissement : pendant laquelle l'organe atteint son poids maximum au cours de la 2^{ème} année.

Une période de régression ou d'involution : qui commence au début de la troisième année, cette involution est lente chez l'individu normal et peut durer toute la vie.

Le thymus n'est donc pas un organe transitoire au sens propre du terme mais un organe en régression lente chez l'adulte.

2- Localisation:

Le thymus est une glande impaire et médiane, se projette entre le 4^{ème} cartilage costal et le bord inférieur de la thyroïde, il est contenu dans la loge thymique. La paroi antérieure de cette dernière est formée par le feuillet profond du facial cervical moyen en haut et le ligament stérno-péricardique en bas. Sa paroi postérieure est constituée par le fascia thyro-péricardique et le péricarde sous jacent. Latéralement la loge thymique est délimitée par les gaines des vaisseaux du cou (figure 16).

Le thymus occupe la partie antéro -inférieure du cou et le médiastin antéro -supérieur

- En avant de la trachée et des gros vaisseaux : Veine brachio-céphalique, veine cave supérieure, Aorte et ses branches à destination cervico -brachial.
- Derrière le sternum, entre les 2 poumons et plèvres médiastinales.

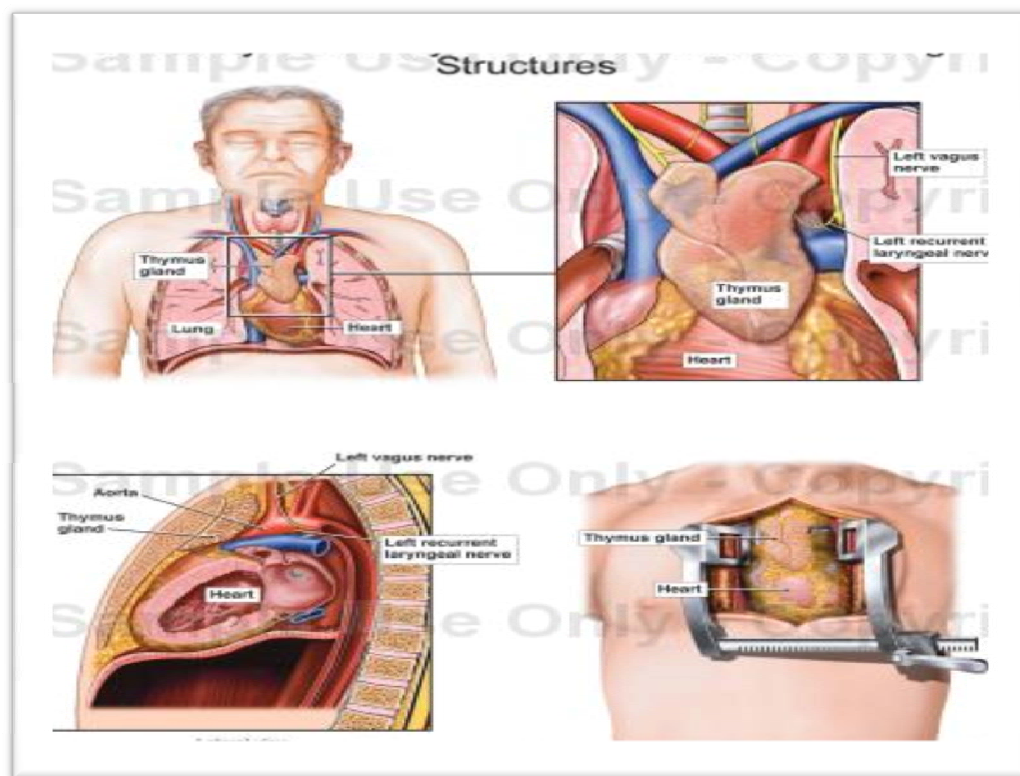


Figure 16 : Thymus normal en place : Localisation et rapports

Il pèse 15 g à la naissance. A la puberté son poids atteint 36 g. Le thymus mesure 5cm de long sur 4 cm de long et 1 cm d'épaisseur.

Classiquement on distingue 2 lobes pour le thymus, les uni lobaires sont plus rares. Des études de dissections réalisées soulignent la grande variabilité morphologique de cet organe compact, à grand axe vertical.

Les formes les plus habituelles correspondent aux thymus « H » dans 35 % des cas, les formes en « V » dans 25 % des cas, et dans 15 % des cas des aspects échappant à toute description.

Dans les cas les plus fréquents, chaque lobe thymique présente l'aspect d'un tronc de cône, à base arrondie large et volumineuse à sommet effilé en regard de chacun des lobes

thyroïdiens. Chaque lobe présente deux bords mousses, le lobe gauche est souvent prédominant.

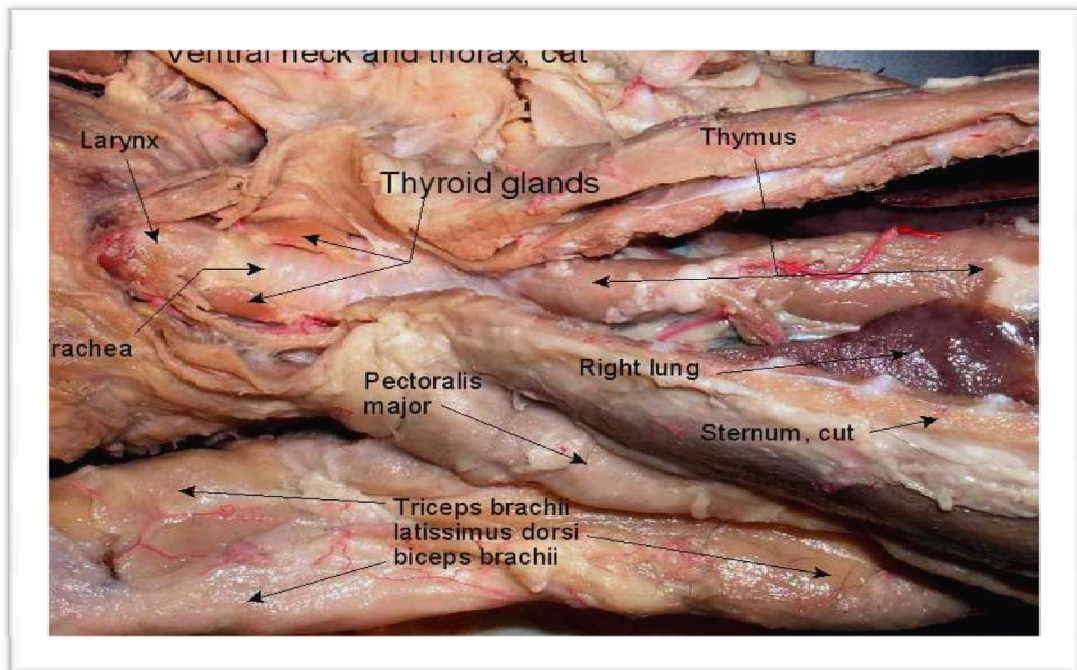


Figure 17 : Coupe anatomique montrant le thymus en place avec ses organes de voisinage (larynx, trachée, thyroïde, glande thymique, le muscle pectoral major, poumon droit, sternum, les muscles : latissimus dorsi, tricipital et bicipital).

Contrairement aux idées classiques selon lesquelles le thymus serait réduit à l'état de vestige chez l'adulte, il a été constaté la présence d'îlots thymiques tout à fait fonctionnels et bien structurés jusqu'à l'âge de 90 ans. Le thymus subit une involution progressive dès les premières années de vie, ses fonctions dans la maturation des lymphocytes déclinent lentement mais sans disparaître complètement, avec remplacement du parenchyme par du tissu adipeux.

3- Rapports

- Antérieurs: le thymus répond en avant ; au muscles sterno-hyoïdien et sterno-thyroïdien, au ligament sterno -péricardique supérieur, aux vaisseaux thoraciques et au corps et manubrium du sternum.

- Postérieurs : le thymus répond en haut à la trachée, en bas à la partie inférieure de l'artère carotide commune gauche, au tronc brachio-céphalique artériel droit, à l'artère pulmonaire, à l'arc aortique, à la veine cave supérieure et au cœur.
- Latéraux : le thymus répond à la gaine vasculo-nerveuse du cou, à la plèvre et aux poumons
- Supérieurs : le thymus est en rapport avec le bord inférieur de la thyroïde, accolé ou distant de quelque millimètre. Dans ce dernier cas, la gaine de la thyroïde est reliée à la gaine du thymus par le ligament thyroïdien (figure 17 et 18).

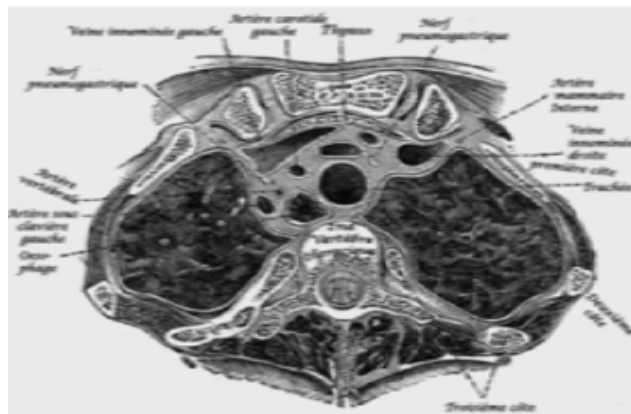


Figure 18 : coupe anatomique montrant les rapports du thymus.

4- Innervation et vascularisation :

L'innervation du thymus est sympathique par le ganglion cervico thoracique, et parasympathique par le nerf vague. Le thymus est vascularisé par l'artère trabéculaire, branche de l'artère thoracique interne et par des bronches de l'artère thyroïdienne inférieure, il existe souvent des anastomoses entre les artères qui vascularisent la thyroïde et le thymus. Le drainage veineux s'effectue par les veines : thyroïdiennes inférieures, thoracique interne et brachio-céphalique gauche. Les lymphatiques du thymus aboutissent aux nœuds des lymphocentres médiastinal antérieur transverse et thoracique interne (figure 19).

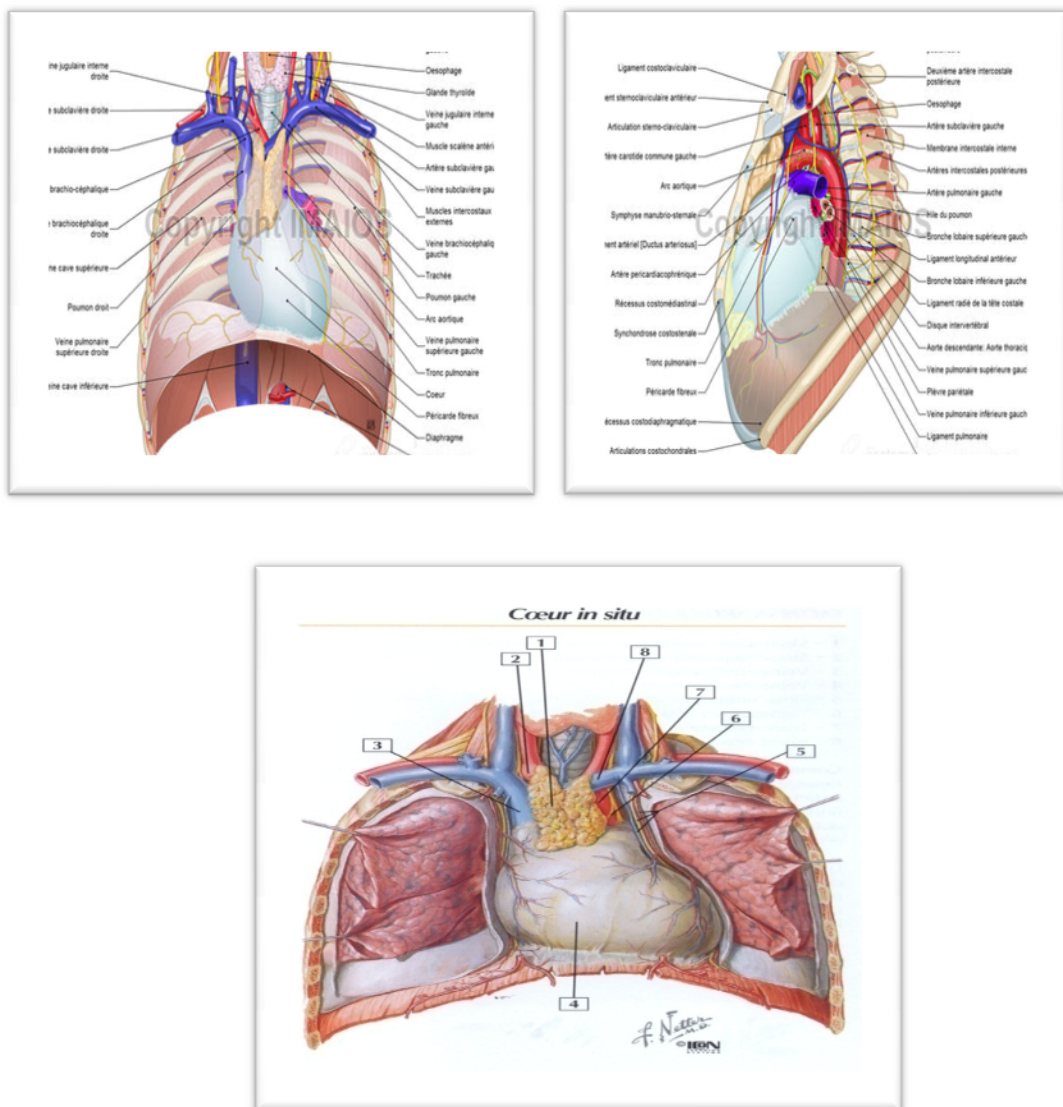


Figure 19 : Coupes anatomiques montrant l'innervation et vascularisation du thyms

5- Les fonctions du thymus et auto-immunité

Le thymus est un organe lympho épithélial, siège de la maturation et de la sélection des lymphocytes T. C'est un organe lymphoïde central, où la prolifération lymphocytaires est indépendante des stimulations antigéniques exogènes, il est dépourvu de follicules lymphoïdes

chez l'individu sain. Il est colonisé par les précurseurs des lymphocytes T et d'autres cellules d'origine hématopoïétique telles que les macrophages, les cellules dendritiques et des cellules épithéliales qui forment, avec le tissu conjonctif, le stroma thymique, qui joue un rôle fondamental dans le développement des Lymphocytes T.

Le thymus a un rôle déterminant dans la maturation des lymphocytes comme elle a été démontrée par plusieurs expériences, il est également un organe endocrine dont les cellules épithéliales secrètent les hormones telles que la Thymosine, la Thymuline et la Thymopoïétine, qui participent à la maturation fonctionnelle des lymphocytes T.

II. Données épidémiologiques:

La myasthénie est une maladie auto-immune rare. Son incidence (fréquence de nouveaux cas) est de deux à cinq nouveaux cas par an et par million d'habitants, sa prévalence (nombre de cas à un moment donné) est de 43 à 64 par million d'habitants, soit environ cinq individus par 100.000 [3]. Le nombre de personnes myasthéniques varie de 3 à 4000 en France et avoisine 25.000 aux Etats-Unis [4]. Au Maroc, d'après les données récentes annoncées par "l'Association des amis des myasthéniques", on dénombre près de 5000 sujets atteints [5].

La myasthénie survient dans toutes les races et à tous les âges, avec deux pics de fréquence : l'un avant 35 ans avec une prédominance féminine, l'autre après 50 ans où l'atteinte des deux sexes est sensiblement la même. Pour les deux sexes confondus, le pourcentage des cas de myasthénie ayant débuté avant 40 ans est nettement plus élevé qu'après. Dans la série de Goulon-Goëau et al [6] à propos de 177 cas de myasthénie, celle-ci a débuté avant 40 ans dans 59,3% des cas (dont 48% de femmes et 11.3% d'hommes), et au-delà de 40 ans dans 40.6% des cas (25.4 % de femmes et 15.2% d'hommes).

Même si la myasthénie n'est pas une maladie héréditaire au sens mendélien du terme, il existe un (ou des) gène(s) de susceptibilité(s) lié(s) au système HLA [7]. L'étude des phénotypes

HLA a montré, en effet, une nette prédominance de HLA-B8 et HLA-DR3 chez les femmes de race blanche sans thymome, dont la myasthénie a débuté avant l'âge de 35 ans. D'autres études [8,9] confirment la présence des types HLA-A1, B8, DR3 et DQ2 dans un groupe de jeunes patientes myasthéniques de type caucasien, tandis qu'un second groupe d'hommes plus âgés serait plutôt de type est HLA A3, B7, DR2. Il existe, de même, une prédominance de HLA-B5 dans la myasthénie à début tardif, de DR4 chez les chinois et de DR5 chez les afro-américains. Il est à noter toutefois que:

Aucune corrélation n'a été trouvée entre les antigènes et la gravité de la myasthénie;

Il n'y a pas non plus de corrélation entre le typage HLA et l'effet de la thymectomie; un gène de susceptibilité pourrait influencer les mécanismes qui modulent la réponse immune; le taux des AC anti RACH chez les myasthéniques HLA-B8 serait plus élevé que chez les non porteurs de ce gène [10,11].

III. Historique

La myasthénie est une maladie auto-immune remarquable par les découvertes successives qui ont marqué son histoire et qui dans des domaines différents ont contribué à nos connaissances actuelles.

Il est probable que THOMAS WILLIS décrivant en 1672 dans des paralysies fluctuantes sous l'appellation de « paralysie spuria non habitus » ait donné description connue de la myasthénie. C'est à HERARD que l'on doit en 1868, la première observation significative de myasthénie ; cette observation était antérieure à celle de GOLDFLAM.

En 1895, JOLLY eut le double mérite de proposer l'appellation « myasthénie gravis pseudoparalytica » et de démontrer l'épuisement de la contraction musculaire sous l'effet de stimulations électriques.

MARIE WALKER préconisa en 1934, l'emploi de la PHYSOSTIGMINE puis de la PROSTIGMINE dans le traitement de cette maladie. OPPENHEIN, fut le premier en 1889 à constater la corrélation existant entre myasthénie et thymome.

En 1912, SAUERBRUCK a réalisé la première tentative, mais sans succès, de traitement de la myasthénie par ablation d'un thymome.

C'est en 1939 que le premier cas de thymectomie pour myasthénie est rapporté par BLALOCK, MASSON et RIVER.

Des séries opératoires de plus en plus importantes ont été publiées. Celles-ci ont permis d'une part de préciser le rôle favorable de la thymectomie chez les myasthéniques lorsqu'elle est pratiquée par des équipes de chirurgiens et d'anesthésistes réanimateurs spécialiste et est devenue un acte chirurgical aux risques péri-opératoires très faibles.

D'autre part, il a pu être démontré de façon statistiquement valable l'avantage de la chirurgie le seul traitement médical.

IV. Etiopathogénie

La myasthénie est une anomalie de la transmission de l'influx nerveux vers la fibre musculaire. Elle résulte du blocage des récepteurs de l'acétylcholine, situés sur la membrane post-synaptique, par des auto-anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.

Avant d'aborder les mécanismes physiopathologiques de la myasthénie, il nous paraît utile de rappeler la physiologie de la transmission neuromusculaire.

1 – Physiologie de la transmission neuromusculaire.

La transmission neuromusculaire comprend l'ensemble des phénomènes permettant la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire et conduisant à la contraction

musculaire. La fixation de l'acétylcholine sur les récepteurs cholinergiques de la plaque motrice entraîne l'ouverture du canal ionique du récepteur et une variation locale brutale du potentiel membranaire. Quand cette modification atteint une valeur critique, il apparaît un potentiel d'action musculaire qui va entraîner une contraction musculaire.

1-1. Anatomie de la jonction neuromusculaire.

1-1-1. Motoneurones et unités motrices :

Les motoneurones ont leur noyau situé dans la substance grise de la corne ventrale de la moelle épinière. Leur axone, est continu jusqu'à la jonction neuromusculaire. Il est entouré d'une gaine de myéline qui assure une bonne isolation électrique et permet la transmission rapide de l'influx nerveux. Cette gaine est interrompue à intervalles réguliers par les nœuds de Ranvier, où la membrane est en contact avec le milieu ionique extérieur. Un seul motoneurone innerve plusieurs fibres musculaires mais une même cellule musculaire n'est innervée que par un seul axone ; l'ensemble constitué par un axone et les fibres musculaires qu'il innerve est appelé « Unité Motrice ». Le nombre de fibres musculaires innervées par un même axone varie de 3 à 1.000 en fonction de la précision du mouvement concerné.

1-1-2. Plaque motrice :

A l'approche de la fibre musculaire, l'extrémité de l'axone perd sa gaine de myéline et gagne une zone spécialisée du muscle, la plaque motrice (Figure 20 et 21). La Fibre nerveuse et le myocyte sont séparés par un espace étroit, d'environ 50 nm, la fente synaptique. L'ensemble représente la jonction neuromusculaire.

La jonction est couverte par des cellules de Schwann. Elle contient une membrane basale et des filaments protéiques qui assurent la stabilité de l'ensemble. Une fraction des molécules d'acétylcholinestérase est contenue au niveau de la membrane basale, ce qui permet de penser qu'une partie de l'acétylcholine puisse être hydrolysée avant même qu'elle n'atteigne la plaque motrice. La partie musculaire de la jonction présente des invaginations primaires et secondaires.

Les récepteurs cholinergiques nicotiniques sont situés essentiellement au niveau des crêtes de ces replis. Le nombre moyen de récepteurs est d'environ 2.10^6 par plaque motrice. Le fond de ces replis est riche en canaux ioniques sodiques qui vont jouer un rôle dans l'apparition des potentiels d'action [12]. La zone périjonctionnelle contient peu de récepteurs cholinergiques mais de nombreux canaux sodiques afin de répondre aux potentiels de plaque et d'assurer la transmission des potentiels d'action.

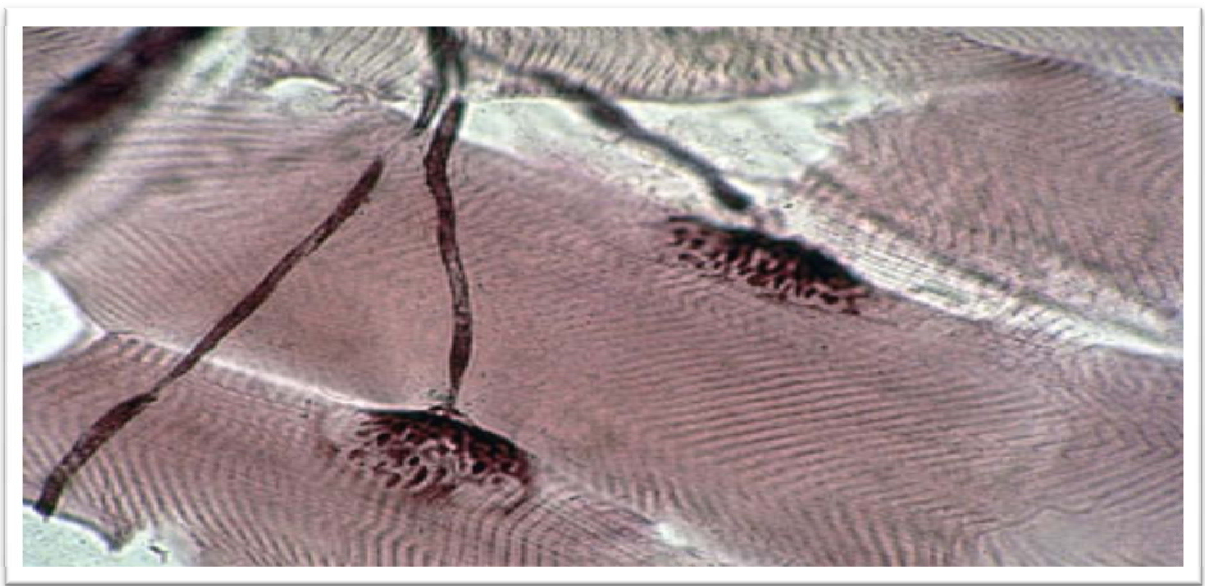


Figure 20 : Image microscopique de la jonction neuromusculaire

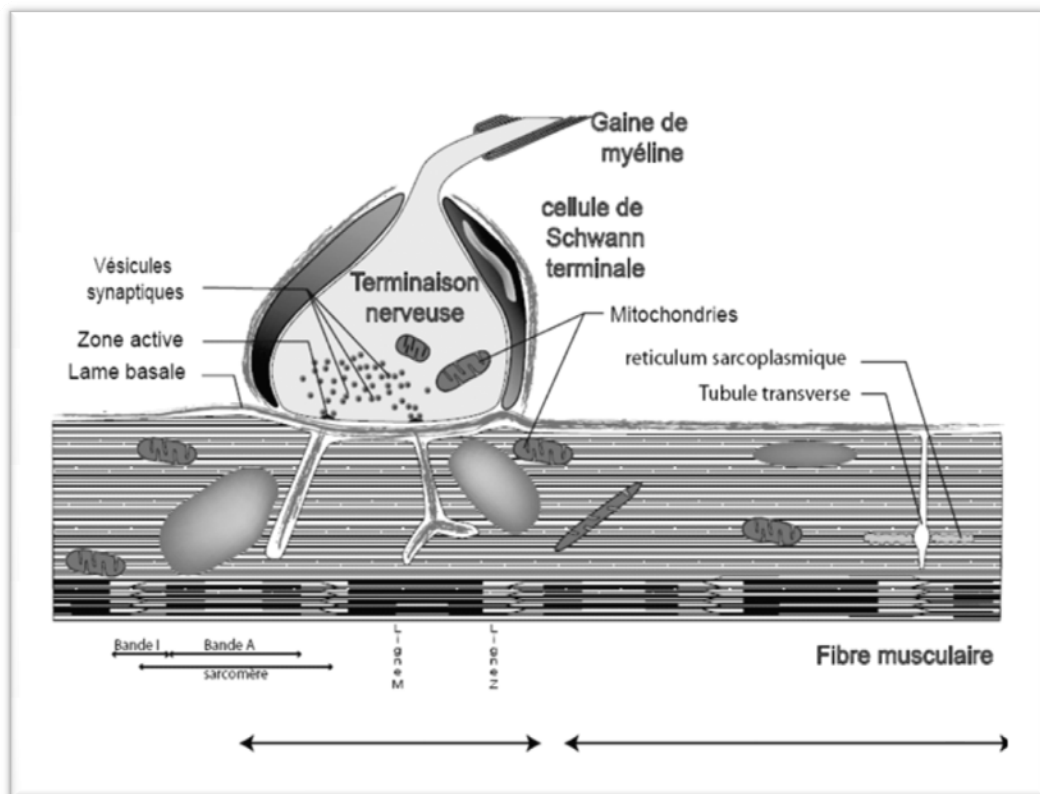


Figure 21 : Représentation schématique de l'aspect microscopique de la jonction neuromusculaire

1-2. Potentiels d'action nerveux

1-2-1. Notion de polarisation membranaire :

Les neurones et les fibres musculaires sont excitables, c'est-à-dire que leur membrane a la propriété de transmettre une impulsion électrique lorsqu'elle reçoit une excitation appropriée, électrique ou chimique. Au repos, les fibres nerveuses et musculaires contiennent plus d'ions potassium que d'ions sodium, alors que l'environnement extracellulaire est riche en ions sodium. L'excès de charges ioniques positives à l'extérieur crée une différence de potentiel à travers la membrane rendant l'intérieur de la cellule négatif (-70 à -90 mV). Le maintien des

gradients ioniques est assuré par une pompe transmembranaire, la $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ dont l'énergie est fournie par l'adénosine triphosphate (ATP).

Les potentiels d'action nerveux sont déclenchés par une commande issue du système nerveux central. Ils correspondent à une inversion du potentiel cellulaire, et se propagent sur toute la longueur du nerf. Ils sont déclenchés par les variations de potentiels intracellulaires qui activent, vers -15mV , un canal sodique spécifique, voltage-dépendant qui s'ouvre et qui est responsable d'un flux entrant de sodium. Les ions sodium sont attirés à l'intérieur de la cellule par la différence de potentiel et le gradient favorable.

1-2-2. Couplage électrochimique :

Lors de la phase ascendante du potentiel d'action, la conductance sodique dépasse la conductance potassique, le flux résultant entraîne une augmentation de potentiel jusqu'à l'obtention d'un pic (figure 22). Ensuite la conductance sodique diminue et le flux potassique sortant devient plus important que le flux sodique entrant, ce qui entraîne la repolarisation membranaire et son retour au potentiel de repos pendant lequel les canaux ioniques transmembranaires ne sont pas activables, la membrane redevient capable d'être dépolarisée par une nouvelle stimulation.

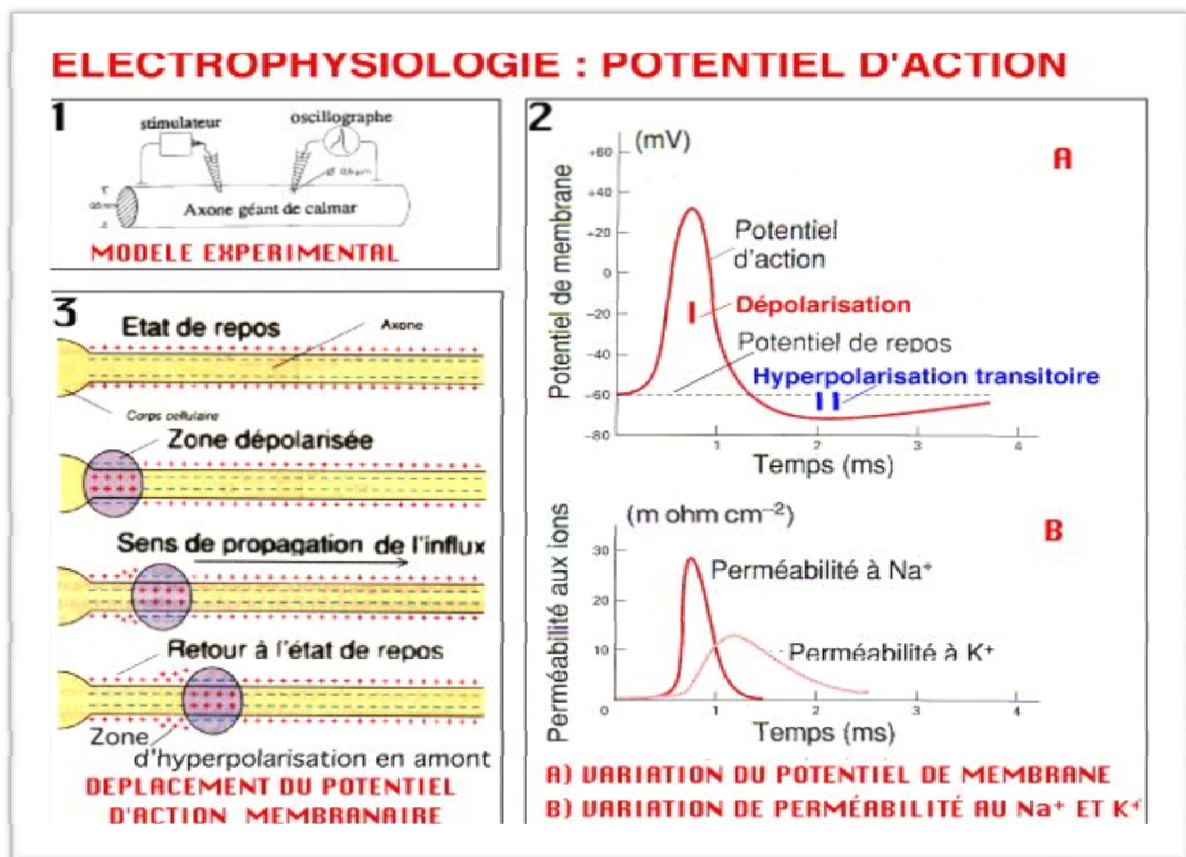


Figure 22 : Electrophysiologie de la propagation du potentiel d'action membranaire

1-2-3. canal sodique :

Le canal sodique des mammifères a été purifié (Figure 23). Il est constitué d'une sous-unité alpha (α) d'environ 260 kDa et de sous-unités plus petites Beta1 (β_1) et Beta2 (β_2), respectivement, 36 et 35 kDa. Il mesure environ 135 nm de haut et 100 nm de diamètre [13]. Les sous-unités α et β_1 sont transmembranaires alors que la sous-unité β_2 , liée à la sous-unité α par des ponts disulfure est positionnée sur le versant extracellulaire [14]. Le canal ionique est formé uniquement par la sous-unité α qui joue un rôle dans l'ouverture et la fermeture du canal ionique ainsi que dans sa stabilisation en position active.

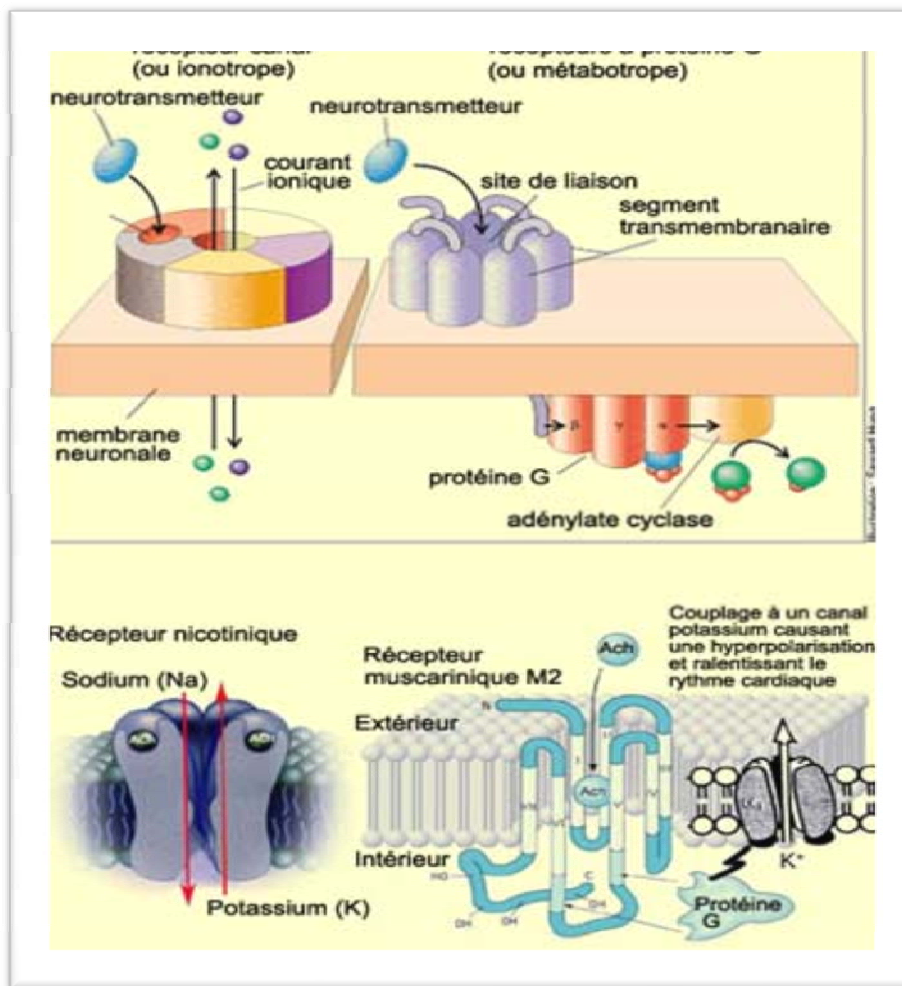


Figure 23 : Représentation schématique de la fonction du canal sodique

1-2-4. Propagation des potentiels d'action :

La durée d'un potentiel d'action est d'environ 1ms. Chez l'homme, la vitesse de conduction dans les fibres myélinisées peut atteindre 120 m/s.

Les potentiels d'action ont la propriété de se propager à la surface de la cellule. Il est probable qu'ils ne franchissent pas le dernier nœud de Ranvier mais que l'activation électrique se propage jusqu'à la terminaison nerveuse par simple diffusion. Son arrivée est responsable de l'activation de canaux calciques voltage-dépendants, permettant l'entrée de calcium dans le nerf

et la poursuite de la dépolarisation. Des canaux potassiques voltage-dépendants, présents dans la terminaison nerveuse, permettent ensuite le retour du potentiel cellulaire à la normale.

1-3. Synthèse et mode d'action de l'acétylcholine.

1-3-1. Biosynthèse de l'acétylcholine :

L'acétylcholine est synthétisée puis stockée dans la terminaison de l'axoplasme à partir de choline et d'acétylcoenzyme A sous l'action d'une enzyme soluble, la choline O-acétyltransférase, synthétisée dans le corps cellulaire avant d'être transportée et présentée sous forme dissoute dans l'axoplasme. La choline provient du milieu extracellulaire ; elle pénètre dans l'axoplasme par l'intermédiaire d'un transporteur de haute affinité, sodium-dépendant présent dans la membrane des terminaisons nerveuses cholinergiques. Approximativement la moitié de la choline utilisée pour la synthèse provient du recaptage de la choline issue de l'hydrolyse de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase. L'acétate est synthétisé, à partir du pyruvate, dans les mitochondries de la terminaison nerveuse avant de se combiner avec le co-enzyme A (figure 24).

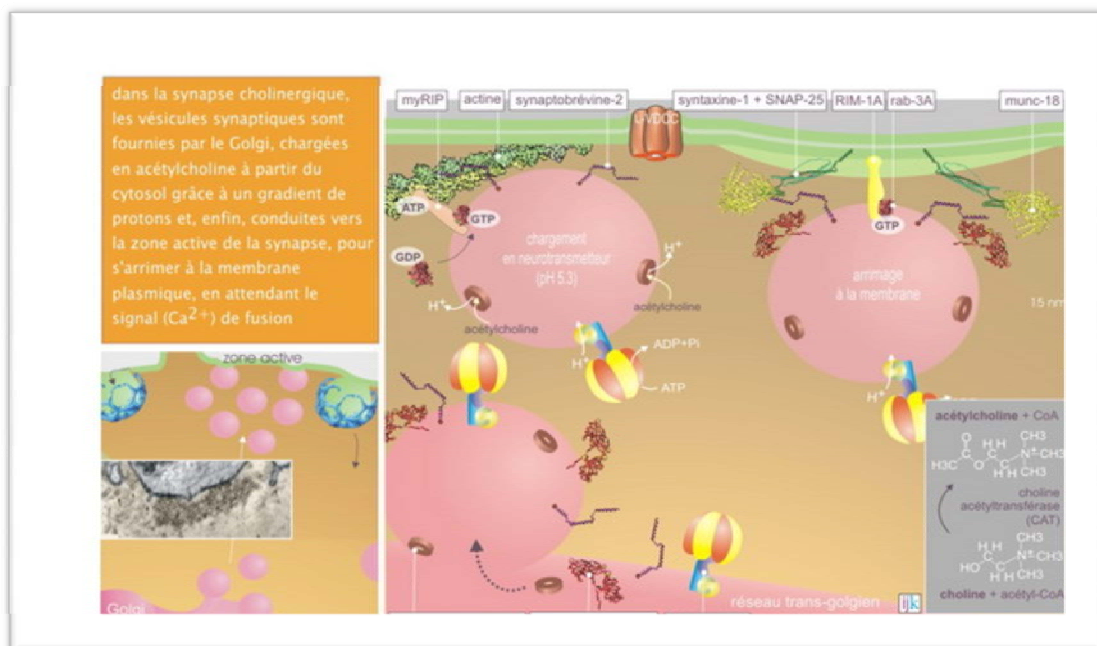


Figure 24 : Schéma représentatif de la formation et transport de l'acétylcholine au niveau synaptique

1-3-2. Stockage de l'acétylcholine :

L'acétylcholine est présente tout au long de l'axoplasme mais sa concentration est beaucoup plus importante au niveau des terminaisons nerveuses. Après sa synthèse dans l'axoplasme, elle est transportée dans des vésicules synaptiques dont le diamètre est d'environ 45 nm. Cinquante à quatre vingt pour cent de l'acétylcholine présente dans la terminaison nerveuse est stockée dans ces vésicules synthétisées par l'appareil de Golgi. Un grand nombre de ces vésicules est concentré dans la terminaison nerveuse à proximité de la membrane située en face des crêtes des plis de la plaque motrice. Chaque vésicule contient 10.000 à 12.000 molécules d'acétylcholine [15].

1-3-3. Libération de l'acétylcholine :

Les vésicules se regroupent à proximité de la membrane présynaptique pour former des bandes orientées parallèlement aux crêtes des plis de la plaque motrice, là où est située la majorité des récepteurs cholinergiques. Seule une petite partie des vésicules (1%) stockées contre la membrane est immédiatement disponible : c'est la zone active. L'acétylcholine récemment synthétisée est stockée préférentiellement dans ce pool immédiatement disponible [12]. Les vésicules restantes, dites « de réserve », ne sont pas libres dans le cytoplasme mais sont amarrées à des filaments d'actine et à des microtubules. La libération de ces vésicules de réserve n'a lieu qu'en cas de stimulation nerveuse répétée.

La Synapsine I est une protéine phosphorylée que l'on retrouve dans les terminaisons nerveuses. Elle a pour rôle de maintenir les vésicules fixées aux filaments d'actine et aux microtubules et de prévenir leur mouvement vers la membrane cellulaire. La synapsine I présente un site de fixation des vésicules couplé à une protéine kinase de type II calcium/calmoduline dépendant [16]. La phosphorylation de la fixation de la synapsine I à l'action et aux vésicules [17]. Cette interaction permet la libération des vésicules et favorise la libération de l'acétylcholine.

Le processus de libération de l'acétylcholine nécessite la présence de calcium intracellulaire. L'entrée massive du calcium extracellulaire, consécutive à l'arrivée d'un potentiel d'action, est suivie de sa fixation sur une protéine liée à la membrane vésiculaire, la Synaptotagmine. Cette fixation induit :

- Un changement de conformation de cette protéine ;
- La fusion de la membrane des vésicules entre elles ;
- La libération de leur contenu (acétylcholine, ATP, calcium) dans la fente synaptique [18].

De plus, l'entrée massive de calcium dans la cellule et sa fixation sur la calmoduline activent la protéine kinase calcium-calmoduline dépendante, ce qui entraîne la phosphorylation de la synapsine et la mobilisation des vésicules de réserve. La libération d'acétylcholine s'arrête quand la concentration intraneuronale de calcium revient à la normale.

L'acétylcholine est libérée dans la fente synaptique de manière continue, spontanément, depuis les terminaisons nerveuses, en l'absence de toute stimulation. Ce phénomène entraîne de discrets changements du potentiel de repos de la plaque motrice. Ces potentiels de plaque miniatures ont la même intensité (0,5 à 1 mV) et la même durée (quelques millisecondes) que les potentiels d'action classiques. Ils sont liés à la libération d'un quantum d'acétylcholine, quantum qui représente probablement le contenu d'une vésicule. Ils surviennent de façon aléatoire à une fréquence d'environ 1 à 2 par seconde et sont abolis par les curares. Le potentiel de plaque miniature est trop faible pour produire une contraction musculaire car il ne peut générer un potentiel de plaque atteignant le seuil nécessaire à l'apparition d'un potentiel d'action [15].

L'arrivée d'un potentiel d'action au niveau de la terminaison nerveuse permet la libération d'environ 200 quanta (1 à $2 \cdot 10^6$ molécules d'acétylcholine) et l'apparition d'un potentiel de plaque d'amplitude suffisante (il passe de -90 mV à plus de -40 mV) pour produire un potentiel

d'action, ce qui va permettre le déclenchement de la contraction musculaire. La libération de l'acétylcholine est calcium-dépendante. L'arrivée du potentiel d'action entraîne l'activation de canaux calciques voltage-dépendants et l'entrée massive de calcium dans la terminaison nerveuse (figure 25). En plus de ces phénomènes de libération par quantum, il est aussi possible à l'acétylcholine extra-vésiculaire d'atteindre la plaque motrice par un processus fuite [19]. Le rôle physiologique de ce phénomène est inconnu.

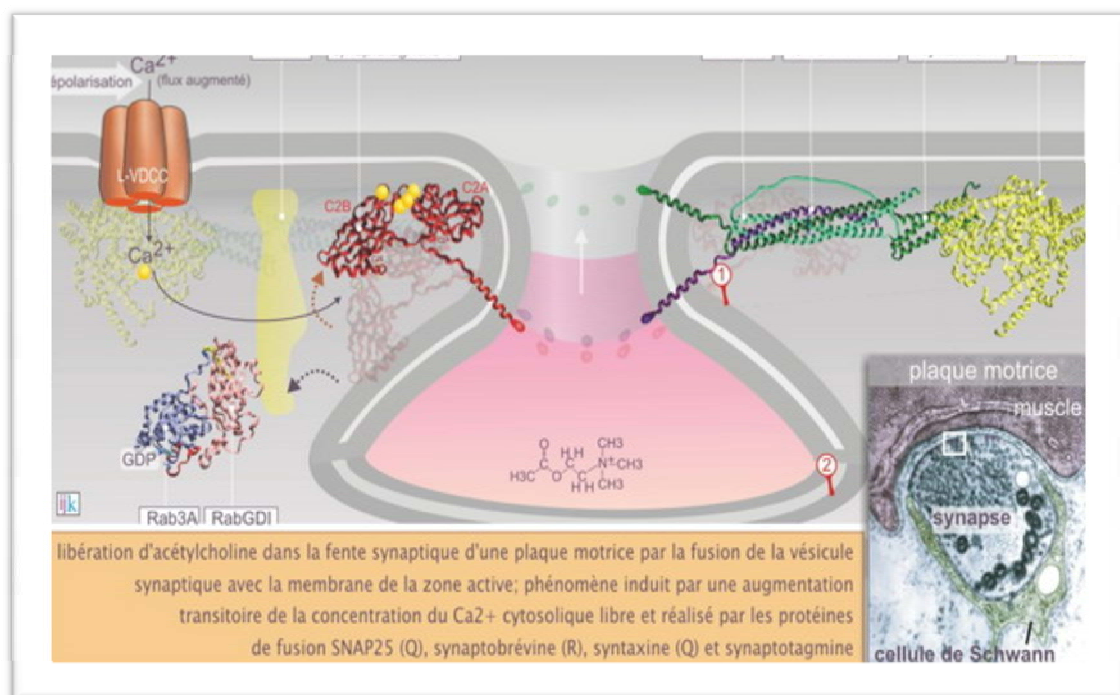


Figure 25 : mécanisme de libération de l'acétylcholine

1-4. Récepteurs post-jonctionnels.

1-4-1. Structure :

Les récepteurs nicotiniques de la jonction neuromusculaire appartiennent à une famille de récepteurs ligand-dépendant qui comporte un canal ionique au sein de leur structure. Ces récepteurs ont la particularité d'être constitués de sous-unités protéiques arrangées en forme de rosette avec un pore central correspondant au canal ionique proprement dit [20]. Ils sont directement activés par la fixation de l'agoniste sur un site spécifique.

Le récepteur cholinergique nicotinique est constitué de cinq sous-unités : 2α , 1β , 1δ ou 1ϵ chez l'adulte, ou γ chez le fœtus (figure 26). Ces trois dernières traversent chacune la membrane post-synaptique, et forment entre elles une rosette entourant un canal à travers lequel se font les échanges ioniques.

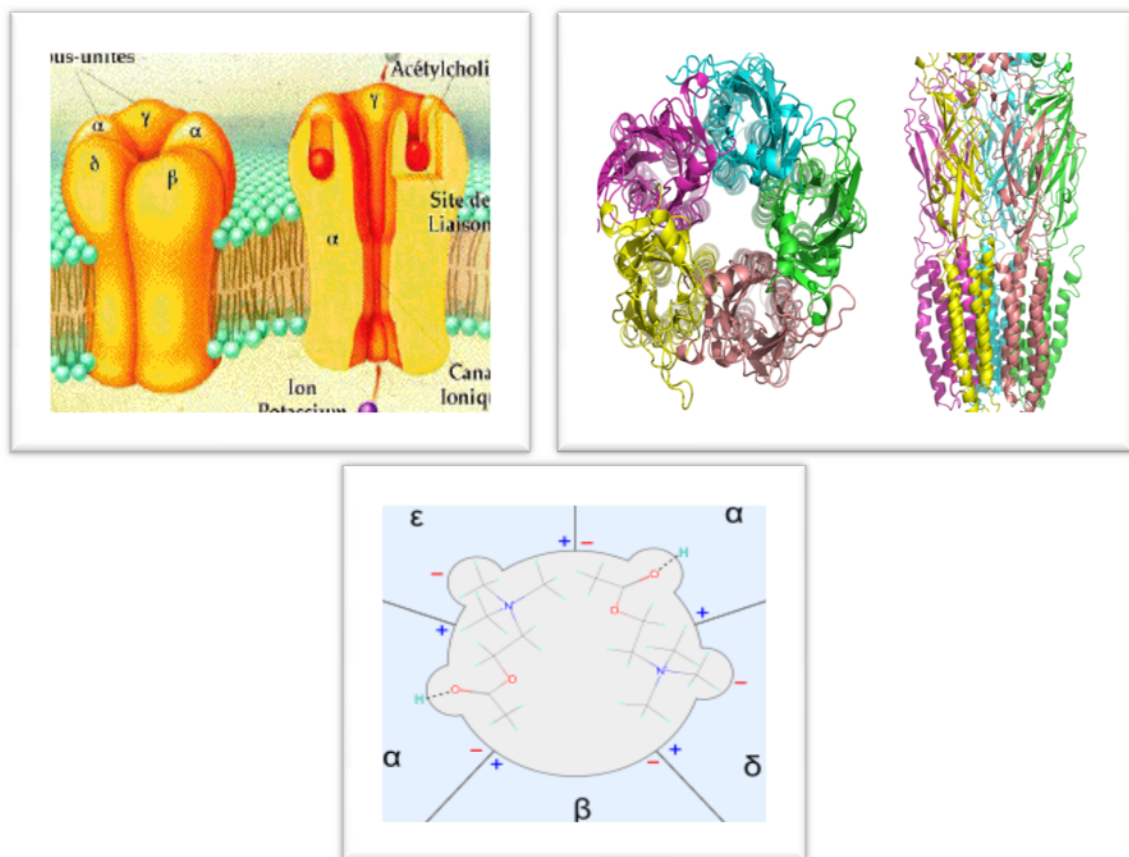


Figure 26 : Représentation schématique du récepteur cholinergique nicotinique

1-4-2. Classification et maturation :

Les récepteurs nicotiniques se répartissent en deux classes selon que la dernière sous-unité est de type Epsilon (ϵ) ou Gamma (γ). Les récepteurs jonctionnels ou matures contiennent une sous-unité Epsilon (ϵ) qui est remplacée par une sous-unité Gamma (γ) pour les récepteurs extrajonctionnels ou immatures. Ces derniers sont retrouvés dans les muscles du fœtus, avant le développement de l'innervation. Ils sont ensuite remplacés, dans les premières semaines de vie

[21], par des récepteurs matures et disparaissent alors presque complètement. Ils sont encore présents en faible nombre (20/ μ m) à la surface de la fibre musculaire, à l'extérieur de la plaque motrice. Leur durée d'ouverture moyenne est de 6 ms contre 1 ms pour un récepteur mature. Ils peuvent réapparaître et être présents sur toute la surface musculaire dans les territoires lésés, dans les suites d'une dénervation [22]. L'immobilisation de longue durée [23] et une curarisation prolongée en réanimation peuvent également favoriser leur prolifération. Ils présentent une sensibilité accrue à l'acétylcholine et à la succinylcholine [24] mais une moindre affinité pour les curares non dépolarisants en comparaison des récepteurs matures. Leur durée de vie est d'environ 20 heures alors que celle des récepteurs matures peut atteindre plusieurs jours ou semaines (six à treize jours en moyenne).

1-4-3. Activation des récepteurs nicotiques :

L'activation du récepteur nicotinique nécessite la fixation d'un agoniste endogène ou d'un agent pharmacologique d'origine exogène. Les deux sous-unités α sont, chacune, porteuses d'un site de fixation spécifique pour les agonistes nicotinique [25] mais aussi pour les antagonistes tels que les curares ou l'alphabungaro-toxine ce qui explique les interactions médicamenteuses en période d'anesthésie.

L'acétylcholine se fixe sur la sous-unité α au niveau d'un site spécifique compris très probablement entre le 172^e et le 201^e acide aminé à partir de l'extrémité N-terminale. Quand deux molécules d'acétylcholine se fixent sur le récepteur, elles entraînent un changement de conformation du récepteur et l'ouverture du canal ionique [26,27].

La combinaison de l'acétylcholine avec son récepteur spécifique entraîne l'ouverture transitoire et sélective des canaux ioniques. Le passage des ions aux travers de ces canaux entraîne ainsi une diminution de la différence de potentiel transmembranaire. Il s'ensuit d'une dépolarisation de la membrane post-synaptique. Le potentiel de plaque motrice dépasse le seuil

critique, engendrant alors un potentiel d'action qui se propage le long de la membrane de la fibre musculaire, provoquant la contraction de celle-ci.

L'amplitude de la dépolarisation dépend du nombre d'interaction entre les molécules d'Acétylcholine et leur récepteur. Normalement, seule une fraction des molécules d'ACh libérées par la terminaison nerveuse se combine avec les sites récepteurs, or le nombre d'interaction est plus grand que celui nécessaire pour déclencher un potentiel d'action. Cet excès représente la "marge de sécurité" de la transmission neuromusculaire. Tout processus qui réduit la possibilité d'interaction, et donc la marge de sécurité, compromet la transmission neuromusculaire notamment les curares.

1-5. Physiologie de la contraction musculaire squelettique.

1-5-1. Rappel histologique :

Les cellules musculaires sont des cellules multinuclées et orientées dans le sens de la longueur. Elles contiennent des filaments qui viennent se chevaucher. Ces myofilaments sont de deux types : des filaments épais, constitués de myosine, et des filaments plus fins composés essentiellement d'actine qui est liée à deux autres protéines, la Troponine et la Tropomyosine. Ces myofilaments sont groupés en structures longitudinales de plus grande taille : les myofibrilles. Le réticulum sarcoplasmique est une structure liée à la membrane cellulaire musculaire dont le principal rôle est de servir de réservoir pour les ions calcium.

1-5-2. Phénomènes électrochimiques impliqués dans la contraction musculaire :

Le potentiel d'action débute au niveau de la plaque motrice avant de s'étendre vers les extrémités de la fibre musculaire. La vitesse de propagation de ce courant électrique dans le muscle (5–10 m/s) est bien inférieure aux vitesses rencontrées dans les fibres nerveuses (50–100 m/s).

La diffusion du potentiel d'action au sein des fibres musculaires entraîne l'ouverture des canaux calciques et l'entrée brutale de calcium normalement stocké dans le réticulum

sarcoplasmique. Ces canaux calciques sont voltage-dépendants et spécifiques pour l'ion calcium. L'entrée de calcium dans la cellule est passive car le milieu intérieur des cellules musculaires (sarcoplasme), possède une concentration de calcium beaucoup plus basse que celle du milieu extérieur et du réticulum sarcoplasmique.

Le calcium se fixe à la Troponine et induit un changement de conformation de cette molécule, ce qui va supprimer l'inhibition de la liaison entre actine et myosine. La contraction musculaire est le résultat de la formation de ponts entre les extrémités globulaires des filaments de myosine et des filaments d'actine [12].

Le retour à la relaxation musculaire nécessite le départ du calcium qui permet au complexe Troponine-Tropomyosine d'exercer de nouveau l'inhibition de la liaison actine-myosine (figure 27).

2- Perte en récepteurs de l'acétylcholine.

Chez les sujets myasthéniques, les éléments de la microscopie électronique ont mis en évidence des anomalies morphologiques de la jonction neuromusculaire. Celles-ci consistent en un élargissement de la fente synaptique, un effacement des replis de la membrane post-synaptique, et une réduction de la densité en RACH.

La réduction du nombre de RACH entraîne une diminution de l'amplitude du potentiel généré au niveau de la plaque motrice, qui ne pourra plus atteindre la valeur minimale requise pour induire un potentiel d'action se propageant le long de la fibre musculaire. La "marge de sécurité" existante chez le sujet normal se trouve ainsi perdue chez le sujet myasthénique, même si les quantas d'acétylcholine libérés dans la fente synaptique sont normaux.

3- Rôle des anticorps anti-récepteurs d'acétylcholine (Ac anti-RACH) :

La myasthénie est d'origine auto-immune, médiée par des anticorps (Ac). Ces derniers sont responsables du défaut de la conduction neuromusculaire. Les arguments en faveur de cette hypothèse sont les suivants :

- La réalisation d'une myasthénie auto-immune expérimentale, après immunisation d'animaux avec du RACH purifié à partir des organes électriques de certains poissons ou du muscle de mammifère ;
- La possibilité de transférer passivement la maladie à des souris par des Ig G purifiées de myasthéniques ;
- L'amélioration immédiate et transitoire de la myasthénie après échange plasmatique ;
- La survenue d'une myasthénie néonatale transitoire chez 12% environ des nouveaux-nés de mère myasthénique.

Des anticorps polyclonaux dirigés contre le RACH sont, en fait, détectés chez 80% environ des patients myasthéniques, ainsi que dans les modèles de myasthénie expérimentale [28]. On en décrit trois types : Ac précipitants, Ac bloquants et Ac modulateurs. Une fraction importante de ces anticorps est dirigée contre une région particulière du RACH, la MIR (Main Immunogenic Region) située au niveau des acides aminés 67-76 de la chaîne alpha (surface extra-cellulaire), et certains anticorps sont dirigés contre le site de liaison de l'Ach également situé sur la sous-unité alpha 5 (Ac bloquants).

Quand aux mécanismes d'action des Ac anti-RACH, ils peuvent être schématisés comme suit [10] :

- Lyse de la membrane post-synaptique, soit dépendante du complément, soit du fait d'une endocytose excessive et prolongée ;

- Modulation antigénique ou augmentation de la vitesse de dégradation des RACH (Ac modulateurs) : en effet, les molécules bivalentes sont capables de se lier à des sites antigéniques identiques de différentes molécules du RACH ;
- Blocage direct du site de liaison de l'ACh, ou effet de type curare (Ac bloquants). Les Ac bloquants sont détectés dans 7 à 90% des sérums de myasthéniques, mais dans la plupart des cas, ils ne représentent qu'une faible partie du total des Ac anti-RACH.

En dépit du rôle joué par les Ac anti-RACH, il importe de rappeler qu'il n'y a pas de corrélation entre le taux de ces Ac et la gravité clinique : il est fréquent que des patients en rémission sans traitement gardent des taux positifs.

A l'inverse, dans 10 à 15% des myasthénies authentifiées sur d'autres critères, le dosage des Ac anti-RACH, quelle que soit la technique employée, est négatif (Myasthénie séro-négative), et l'on peut observer des formes graves séronégatives qui, comme les formes séropositives, s'améliorent de façon spectaculaire après échange plasmatique [29].

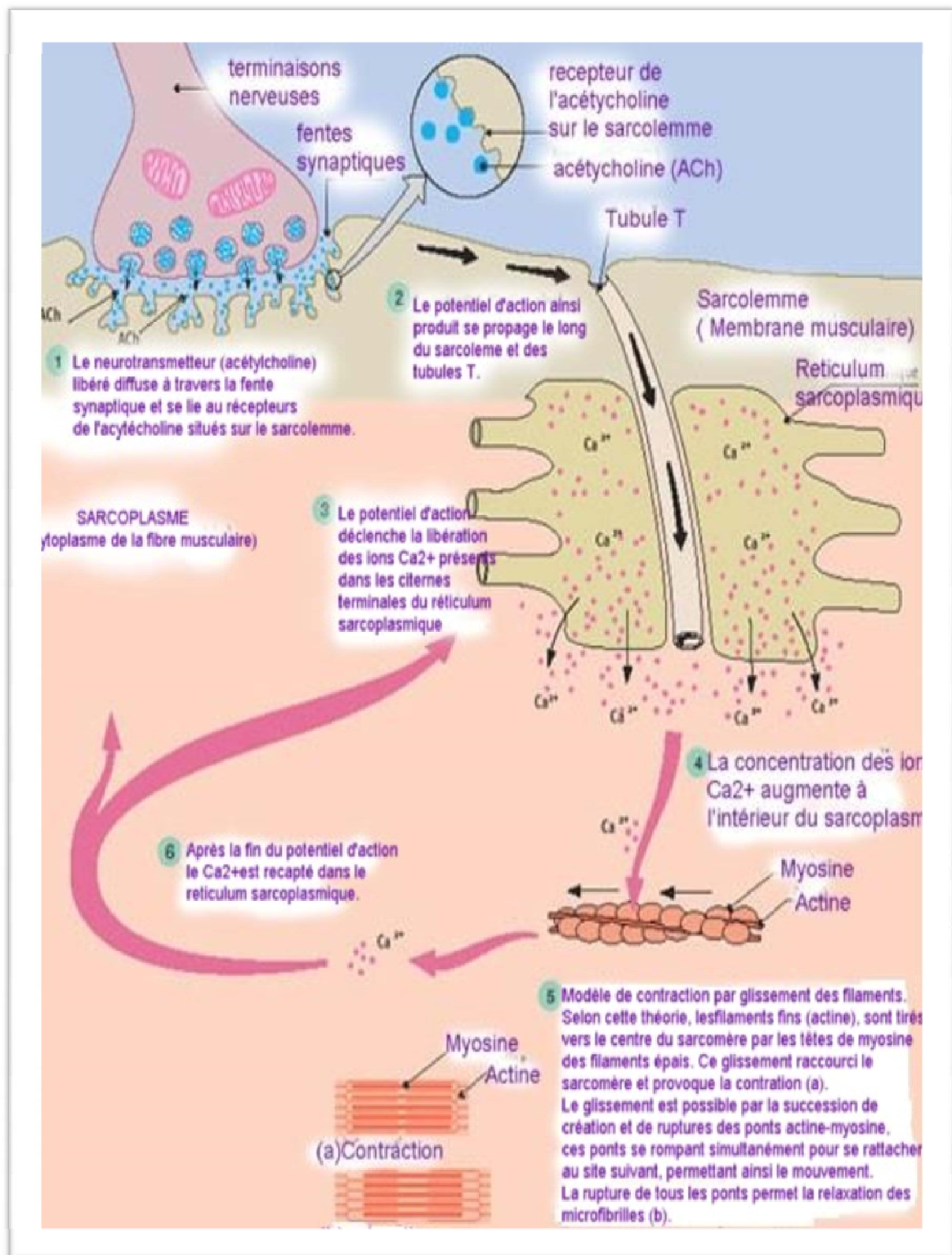
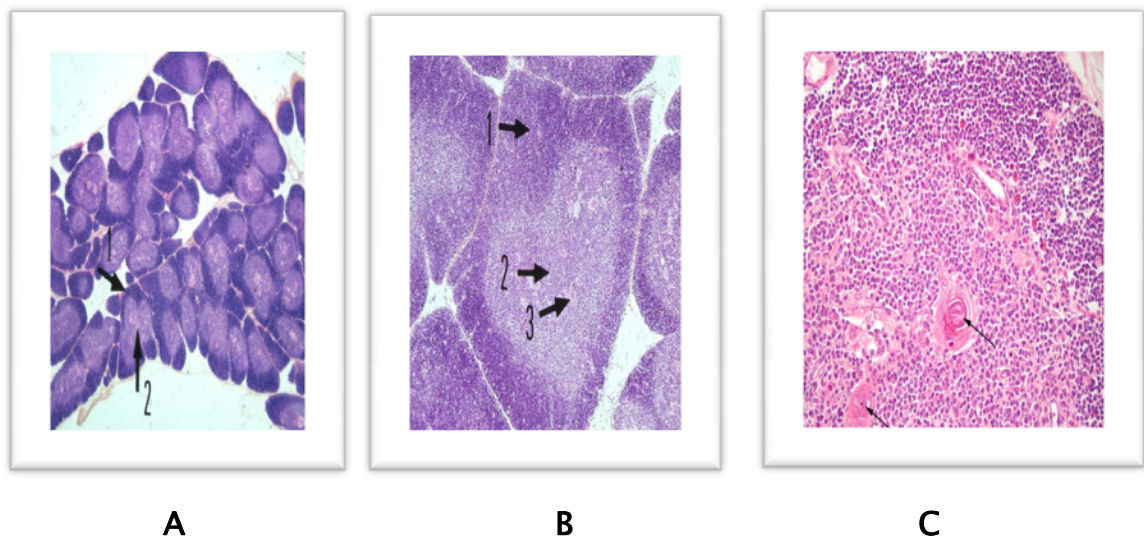


Figure 27 : schéma récapitulatif des mécanismes électrochimiques
impliqués dans la contraction musculaire

4- Rôle du thymus.

Plusieurs arguments tendent à affirmer le rôle du thymus dans la myasthénie :

- La thymectomie peut être suivie d'une amélioration voire d'une rémission de la myasthénie ;
- L'existence, chez les myasthéniques, d'anomalies morphologiques du thymus [30–33]. Le thymus est, en fait, le siège d'une hyperplasie caractérisée par la présence de centres germinatifs de type ganglionnaire, observée chez 50% des patients (de moins de 40 ans dans la grande majorité des cas). Le thymome (prolifération anarchique des cellules épithéliales) affecte 20% des myasthéniques, en règle, plus âgés. L'involution thymique caractérisée par un appauvrissement cellulaire de la glande correspond à l'état anatomique normal du thymus chez l'adulte. la majorité des myasthéniques avec thymus involutif ont plus de 40 ans ;
- Les lymphocytes thymiques de myasthéniques, mis en culture, produisent des Ac anti-RACH, en nombre d'autant plus élevé que le nombre de centres germinatifs dans le thymus est grand ;
- Les cellules myoïdes et épithéliales du thymus portent à leur surface des récepteurs de l'acétylcholine. La coexistence dans le thymus de l'antigène (RACH) et de cellules capables de produire ou de faciliter la production d'anticorps, suggère que la réaction d'auto-sensibilisation des lymphocytes contre le RACH pourrait prendre place dans le thymus ;
- Il existe une bonne corrélation entre l'histologie thymique et le taux d'Ac : les hyperplasies sont associées à des taux élevés d'Ac, les thymomes à des taux intermédiaires et les thymus involutifs à des taux faibles [30].



A : thymus organe lymphoïde où se différencient et se multiplient les lymphocytes.

B : gros plan d'un lobule thymique, organisation en deux zones : une zone 1 externe dense, cortex ; et au centre, en 2, la zone médullaire, plus claire .

C : thymus fort grossissement corpuscule de hassal.

Figure 28 : aspect histologique d'un thymus normal

Cependant, ces aspects ne sont pas spécifiques de la myasthénie. Les centres germinatifs sont retrouvés dans d'autres pathologies auto-immunes ; la présence d'un thymome n'est pas toujours associée à la myasthénie ; les effets bénéfiques de la thymectomie ne sont pas constants et n'entraînent pas toujours une diminution du taux des Ac anti-RACH. Quand c'est le cas, la diminution du taux de ces Ac est lente (figure28).

Ces réserves ne remettent pas toutefois en cause le rôle du thymus dans la pathogénèse de la myasthénie, mais laissent ouvertes les discussions quand aux mécanismes de l'atteinte thymique. Ceux-ci peuvent être schématisés comme suit [30] :

- Le thymus pourrait représenter un site unique d'auto-sensibilisation envers les déterminants antigéniques du RACH, en raison d'une expression spécifique des épitopes du RACH ;

- Le thymus contribuerait de façon significative à la production d'Ac anti-RACH par l'intermédiaire d'une proportion anormale de cellules B thymiques ;
- Le thymus produirait certains sous-groupes de cellules T en proportion anormale, déséquilibrant des cellules T (on observe une modification du rapport T4/T8 chez environ un tiers des patients) ;
- Enfin, le thymus pourrait intervenir dans la pathogénèse de la myasthénie par la production d'hormones thymiques, en particulier la Thymopoeïtine qui se lie avec une grande affinité aux RACH.

Le lien entre ces mécanismes immunologiques et les manifestations cliniques de la myasthénie n'est cependant pas toujours évident. Bien que ces mécanismes aient été démontrés à plusieurs reprises, on comprend mal pourquoi les effets de la thymectomie (amélioration clinique, diminution du taux des Ac anti-RACH) sont retardés, voire inconstants. Ces études ont eu, toutefois, le mérite d'avoir porté certitude quant à l'effet bénéfique de la thymectomie, en particulier chez les femmes jeunes avec hyperplasie thymique et les sujets âgés avec thymome.

5- Myasthénie séronégative [33, 34-40].

Dans 10 à 15% des myasthénies authentifiées sur d'autres critères, le dosage des Ac anti-RACH est négatif et ce quelque soit la technique utilisée. On parle de myasthénie séro-négative (MSN) qui se distingue des formes séropositives par plusieurs particularités :

- Fréquence élevée des formes oculaires pures (50% des myasthénies oculaires sont séro-négatives) ;
- Fréquence des formes infantiles ;
- Caractère involutif du thymus.

Les myasthénies séro-négatives généralisées ont une expression clinique, une sévérité et une réponse aux traitements (corticoïdes, immunosuppresseurs) identiques à celles des myasthénies séro-positives.

L'effet bénéfique des échanges plasmatiques est en faveur d'un mécanisme auto-immun à médiation humorale [29].

La myasthénie séro-négative trouverait des explications dans les faits suivants :

- Liaison de tous les Ac sur les récepteurs, et par conséquent, absence d'Ac circulants ;
- Incapacité de détecter les Ac en raison de leur faible affinité, ou de leur incapacité à reconnaître l'antigène employé dans la réaction ;
- Formation de complexes immuns ;
- Anticorps dirigés vers d'autres constituants de la jonction neuromusculaire que le récepteur lui-même [36-41].

V. Eléments du diagnostic positif

La myasthénie est une affection le plus souvent déroutante par sa symptomatologie et par son évolution. Le tableau clinique est dominé par l'atteinte de l'appareil musculaire se traduisant par un déficit de la force musculaire et une fatigabilité musculaire qui varient dans la journée en intensité et en topographie.

La myasthénie peut intéresser, bien entendu, d'autres organes (appareil cardio-vasculaire, appareil digestif, glandes endocrines ...) mais dans ce qui va suivre, nous allons axer l'attention essentiellement sur l'atteinte de l'appareil musculaire et respiratoire qui fait toute la gravité de l'affection.

1 – L'appareil musculaire

1-1. Description clinique.

L'atteinte musculaire concerne exclusivement la musculature striée. Habituellement, les signes musculaires apparaissent ou s'aggravent à la fatigue et à l'effort physique, sont plus remarqués le soir que le matin, disparaissent ou s'atténuent après un temps de repos, de manière toutefois relative.

L'atteinte musculaire intéresse essentiellement :

- Les muscles oculomoteurs, notamment les muscles convergents et ceux du regard vertical. Cette atteinte entraîne une diplopie, une ophtalmoplégie plus ou moins complète sans anomalie pupillaire et un ptôsis uni ou bilatéral, en règle asymétrique et variable d'un moment à l'autre : ce ptôsis à bascule est évocateur. Les muscles oculaires intrinsèques sont toujours respectés (figure 29).
- Les muscles de la face, entraînant une diplégie faciale marquée par une diminution de l'occlusion des paupières, une incapacité de siffler, un effacement des rides donnant un aspect inexpressif du visage,
- Les muscles masticateurs, entraînant une difficulté à la mastication, la fermeture de la bouche est quelque fois impossible sans l'aide de la main,
- Le triple sillon longitudinal au niveau de la langue, sans fasciculations, est très caractéristique de la maladie. Il signe l'atrophie linguale (observée principalement dans les formes prolongées) (figure 30) ;
- Les muscles laryngés avec atteinte des cordes vocales, entraînant une dysphonie, parfois même un stridor [42] ;
- Les muscles pharyngés, entraînant des troubles de la déglutition, avec reflux des liquides par le nez,
- Les muscles extenseurs du cou, entraînant une chute de la tête en avant, que le patient compense par le soutien du menton par la main ;
- Les muscles des membres, entraînant une paralysie qui prédomine habituellement aux racines et aux membres inférieurs,
- Enfin, point sur lequel nous reviendrons (appareil respiratoire), la myasthénie peut concerner les muscles respiratoires, déterminant une réduction plus ou moins marquée de la capacité vitale et entraînant une dyspnée au moindre effort.

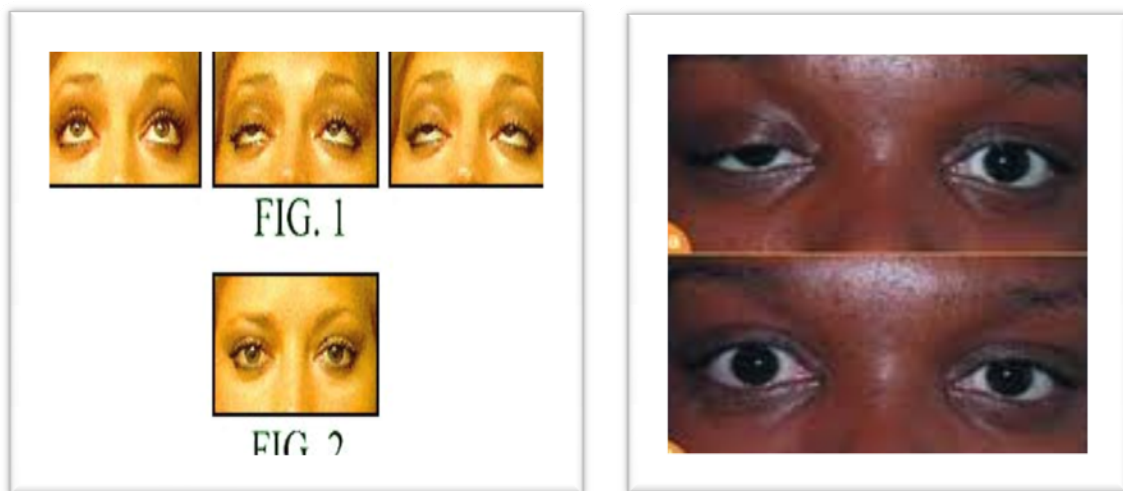


Figure 29 : Myasthénie oculomotrice

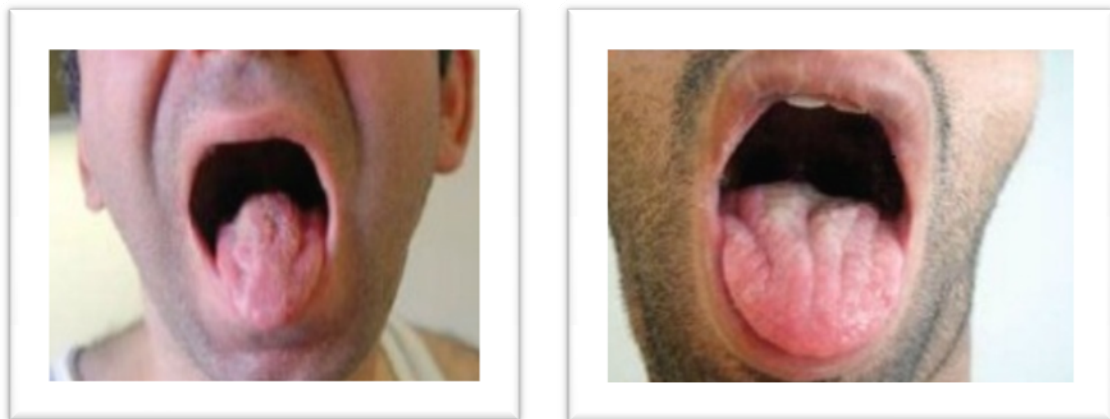


Figure 30 : Atrophie linguale chez le myasthénique

1-2. Evolution de l'atteinte musculaire.

L'évolution de la myasthénie est imprévisible. Dans la très grande majorité des cas, les premiers signes intéressent les muscles oculomoteurs. La myasthénie peut y rester localisée dans 10 à 15% des cas [6]. Le plus souvent, elle s'étend à d'autres groupes musculaires et se généralise dans les deux années suivantes.

Sur le plan topographique, la faiblesse musculaire s'étend des muscles oculaires aux muscles faciaux puis aux muscles innervés par les nerfs bulbo-protubérantiels, enfin aux muscles thoraciques et aux muscles des membres.

Cependant, cette séquence peut varier : des muscles différents peuvent être impliqués, soit ensemble, soit les uns après les autres.

Le mode évolutif de la myasthénie se fait habituellement par poussées, qui, en quelques jours, voire en quelques heures, peuvent mettre la vie en danger du fait des paralysies des muscles respiratoires et de la déglutition.

Ces formes graves sont, généralement, l'apanage des trois premières années suivant le début de la maladie. Le délai entre les signes de début et l'état le plus grave a été inférieur à 54 mois dans la série de Goulon et al. [6], et inférieur à 36 mois dans 83% des formes généralisées colligées par Grob et al [43] ; ces mêmes auteurs ont constaté que plus de 50% des décès dus à la myasthénie surviennent dans les trois ans qui suivent son début. Dans le même ordre d'idées, selon la série de Cohen et al [44] à propos de 447 myasthéniques dont 61 nécessitant une ventilation mécanique ; la première défaillance respiratoire apparaissait chez 36% des malades dans la première année, chez 64% dans la deuxième année et chez 76% dans la troisième année.

Après cinq à dix ans d'évolution, les troubles finissent, en général, par être à peu près stables [45]. Néanmoins, des rechutes tardives, parfois graves, sont toujours à craindre.

Les poussées évolutives de la maladie peuvent être déclenchées par de nombreux facteurs, dont :

- L'infection, bactérienne ou virale ;
- Les interventions chirurgicales (dont la thymectomie) ;
- La grossesse, déséquilibrant la myasthénie dans plus de la moitié des cas ;
- L'administration de corticoïdes et de certains médicaments bloquant la conduction neuromusculaire ;
- La diminution du traitement en cours (anticholinestérasiques, immunosuppresseurs ...).

Dans 20% des cas environ, la myasthénie réagit mal, ou ne réagit plus aux différents traitements et aboutit à un état d'impotence motrice plus ou moins étendu, à peine marqué par les fluctuations de la symptomatologie ; c'est dans ces formes devenues chroniques qu'on observe des atrophies musculaires souvent très importantes intéressant les racines des membres, la ceinture scapulaire, le cou et la face [43].

Dans le cas particulier des myasthénies avec thymome, l'évolution est moins favorable : mortalité plus élevée, gravité clinique plus grande, moins bonne réponse aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs. Les maladies associées y sont également plus fréquentes.

1-3. Evaluation.

Compte tenu des fluctuations qui caractérisent l'évolution de la myasthénie, il s'impose de l'évaluer de façon objective et reproductible afin de prendre en temps utile les décisions thérapeutiques appropriées. Ainsi, plusieurs scores ont été proposés pour quantifier la force musculaire. Nous retenons essentiellement le score musculaire avec un maximum de 100 points (Annexe III), et le bilan fonctionnel qui permet de distinguer cinq classes :

* Classe 1 :	absence d'autonomie et/ou insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique.
* Classe 2 :	Symptômes importants entraînant l'arrêt de l'activité.
* Classe 3 :	Symptômes modérés laissant une activité partielle.
* Classe 4 :	Symptômes mineurs permettant la reprise d'une activité normale pour l'âge du malade.
* Classe 5 :	Rémission complète.

La myasthénie peut être également évaluée selon la classification d'Osserman, qui constitue une bonne base d'appréciation clinique. Il est à rappeler que cette classification distingue quatre stades [2] (Annexe III) :

❖ <i>Stade I :</i>	Myasthénie localisée à un seul groupe musculaire, le plus souvent oculaire ;
❖ <i>Stade II :</i>	Myasthénie généralisée. • IIA : sans trouble de la déglutition, • IIB : avec troubles de la déglutition, mais sans fausses routes.
❖ <i>Stade III :</i>	Myasthénie généralisée d'apparition récente (quelques semaines à quelques mois), avec fausses routes et troubles de la déglutition.
❖ <i>Stade IV :</i>	Myasthénie généralisée, grave, ancienne, avec troubles de la déglutition, troubles respiratoires et très souvent amyotrophie.

1-4. Examens complémentaires.

Trois tests ou examens complémentaires de confirmation peuvent être pratiqués :

1-4-1. Électromyogramme (EMG) :

L'EMG consiste en l'analyse visuelle et sonore des potentiels d'action musculaires, recueillis à l'aide d'une aiguille-électrode (forme, amplitude, durée) implantée dans le muscle. Le critère diagnostique de myasthénie est représenté par l'obtention d'un décrétement, c'est-à-dire

une diminution de l'amplitude des potentiels d'action, d'au moins 10% lors d'une stimulation répétitive supramaximale de 2 à 5 Hz (figure 31).

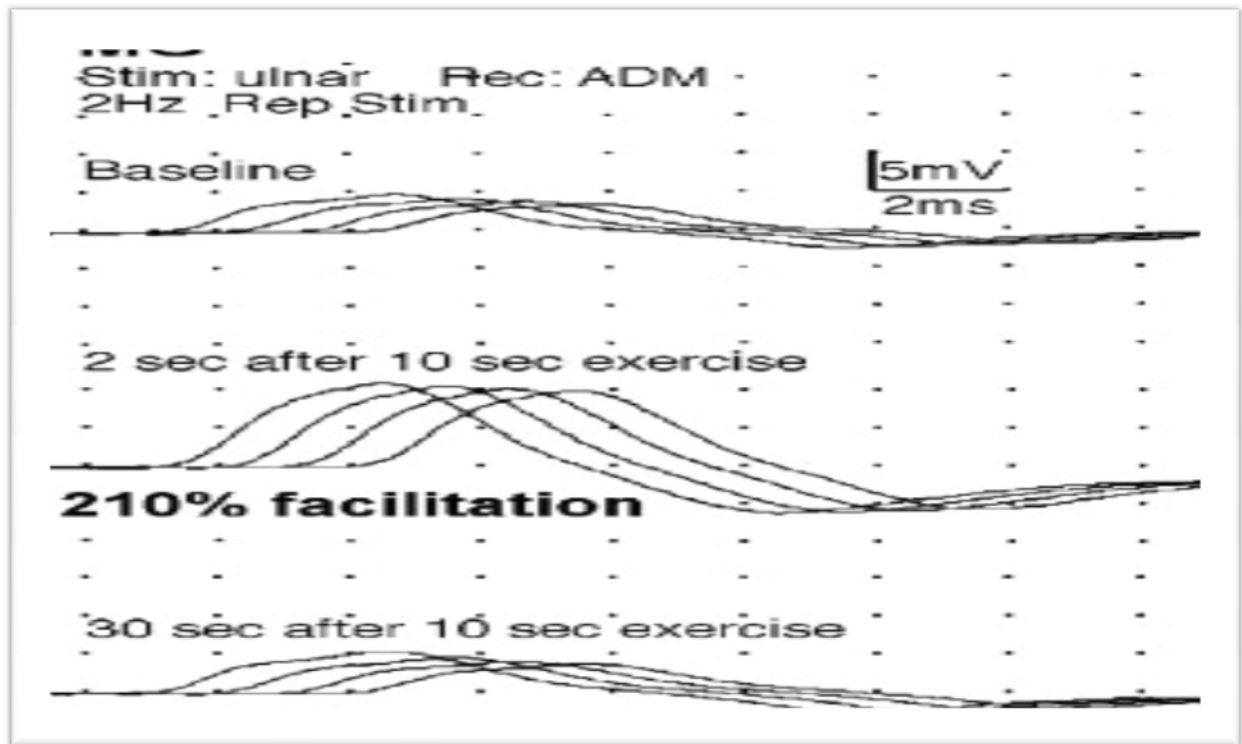


Figure 31 : Stimulation répétitive du nerf cubital à 2 Hz enregistrement sur le muscle abducteur du petit doigt chez un patient atteint de myasthénie.

La réponse décrémente peut, cependant, être absente chez les sujets myasthéniques en particulier ceux avec une myasthénie oculaire ou une myasthénie généralisée discrète. Ainsi, l'on propose la pratique de l'EMG sur fibre musculaire unique. Cette technique, paraissant plus sensible, repose sur l'enregistrement, avec une fine électrode intra-musculaire, des potentiels d'action générés par deux fibres musculaires appartenant à la même unité motrice (ou Jitter) est normalement inférieur à 55 microsecondes. Dans la myasthénie, le Jitter est augmentée, dépassant 100 ms chez 72% des sujets [2] (figure 32).

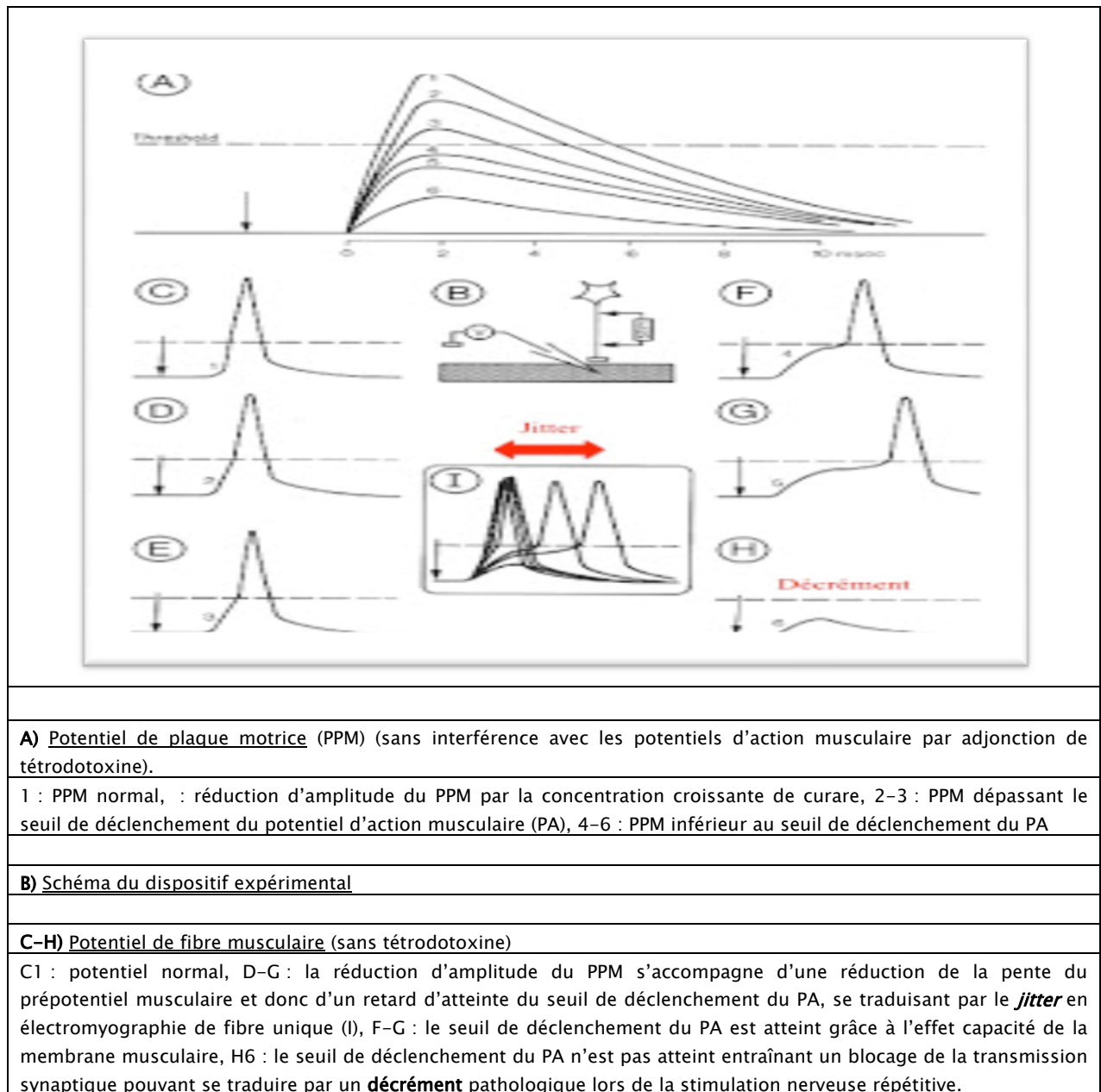


Figure 32 : Effet, sur la jonction neuro-musculaire, d'une augmentation de la concentration en curare (stimulation nerveuse et enregistrement par microélectrode au niveau de la plaque motrice)

1-4-2. dosage des anticorps :

Notamment des Ac anti-RACH dont le taux est supérieur à celui des témoins dans 85 à 90% [6]. En plus de son intérêt diagnostique, le dosage répété des Ac anti-RACH permet d'apprécier les effets des différentes thérapeutiques.

Les dosages immunologiques peuvent concerner d'autres Ac :

- Ac anti-thymus : détectés, presque exclusivement, chez les patients myasthéniques présentant une hyperplasie thymique [46]. Ils ne disparaissent pas après thymectomie.
- Ac anti-muscle strié (Ac anti-MS) : présents dans 25 à 70% des cas de myasthénie [47]. Leur fréquence est encore plus grande en cas de thymome. Chez un patient non myasthénique porteur d'un thymome, il est intéressant de doser les Ac anti-MS dans un but pronostique : en effet, leur présence est fortement corrélée à la survenue ultérieure d'une myasthénie [48]. L'absence de ces anticorps est un argument pour penser qu'il n'y a pas de thymome chez un sujet myasthénique. Ces Ac anti-MS ne sont toutefois pas propres aux myasthéniques, ils ont été détectés chez des porteurs de thymome non myasthéniques, et chez des malades atteints de polymyosite.

1-4-3. Tests aux anticholinestérasiques :

- Ils sont réalisés essentiellement en cas de doute diagnostique, ces tests reposent sur l'injection d'un anticholinestérasique d'action rapide. En effet, une réponse favorable avec amélioration nette de la force musculaire d'un patient à l'administration d'un anticholinestérasique, apporte un argument diagnostique important en faveur de la myasthénie. On utilise préférentiellement :
- Le test au Tensilon* qui consiste en l'injection intra-veineuse de 0.2 ml d'une solution de Tensilon* à 10 mg/ml (soit 2 mg) en 15 secondes. S'il n'y a pas de réponse dans les 30 secondes, on injecte le reste (0.8 ml). Le Tensilon*, inhibiteur de l'acétylcholinestérase, agit en 1 à 2 minutes.

L'amélioration de la force musculaire qu'il induit persiste 2 à 3 minutes. La rapidité d'action et la courte durée de ce test rendent son évaluation difficile, à moins d'une modification clinique franchement évidente, un test Tensilon négatif n'élimine pas le diagnostic.

- Le test à la prostigmine* qui consiste en l'injection intra-musculaire ou sous-cutanée de 1 à 1.5 mg de prostigmine. Celle-ci agit au bout de 15 à 30 minutes, son effet maximum est atteint au bout de 40 minutes environ, et dure près de deux à trois heures. L'action plus prolongée de cet inhibiteur de la cholinestérase permet une évaluation plus mesurée des changements cliniques, ce qui peut être très utile chez les patients pour lesquels le test au Tensilon* était douteux.

Cependant, il est à noter que les tests cités plus haut peuvent être positifs dans des pathologies autres que la myasthénie : Sclérose latérale amyotrophique, poliomyélite, neuropathies périphériques, syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, syndromes myasthéniques congénitaux...

1-4-4. Biopsie musculaire :

Cet examen n'a pas, en fait, d'autre intérêt que d'apporter des éléments nécessaires à la compréhension de la physiopathologie et de la pathogénie de la maladie. Si elle aide parfois au diagnostic d'une myasthénie cliniquement douteuse et/ou séronégative, c'est plus en permettant d'éliminer un diagnostic différentiel (notamment une myopathie mitochondriale) qu'en permettant d'affirmer celui de la myasthénie. Les lésions constatées sont en effet peu abondantes et peu spécifiques [45]. Celles-ci se résument en la présence d'une atrophie de topographie fasciculaire de type neurogène secondaire à la lésion de la membrane post-synaptique.

2- Appareil respiratoire.

L'apparition ou l'aggravation brutale d'une paralysie des muscles respiratoires (muscles intercostaux externes, diaphragme et autres muscles respiratoires accessoires) peut être à

l'origine d'une décompensation respiratoire aiguë. Celle-ci complique 10 à 15% des myasthénies [49] et représente la première cause de mortalité. En général, la survenue d'une décompensation respiratoire aiguë au cours de la myasthénie reconnaît deux mécanismes principaux : la crise myasthénique et la crise cholinergique.

2-1. La crise myasthénique.

Rarement inaugurale (moins de 5%), elle complique le plus souvent l'évolution de la myasthénie à l'occasion d'un facteur déclenchant (infection, traumatisme, intervention chirurgicale, grossesse, médication ...) [50]. Elle est en général annoncée par une aggravation de tous les phénomènes myasthéniques, en particulier des troubles de la phonation, de la mastication, de la déglutition et des troubles respiratoires.

2-2. La crise cholinergique

Elle est en rapport avec un surdosage en anticholinestérasiques. Elle traduit une paralysie musculaire par bloc nicotinique (dépolarisation irréversible de la plaque motrice par inhibition excessive de l'acétylcholinestérase).

Elle se manifeste par une paralysie respiratoire brutale avec polypnée, cyanose, hypersudation, fièvre, encombrement bronchique, hypoxémie et hypercapnie. Elle est parfois précédée de signes d'intoxication aux anticholinestérasiques : myosis, nausées, sueurs, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée.

Faire la distinction entre les deux entités est, toutefois secondaire, car souvent intriquées et imposent la même prise en charge avec arrêt temporaire des anticholinestérasiques et mis du patient sous ventilation artificielle.

2-3. Les infections respiratoires.

Les patients myasthéniques présentent, en fait, une susceptibilité accrue aux infections respiratoires du fait de l'encombrement facilité par l'affaiblissement de la musculature

respiratoire et des troubles de la déglutition entraînant des pneumopathies d'inhalation à répétition. Ces infections peuvent être responsables d'une décompensation respiratoire de la maladie.

2-4. Les examens complémentaires.

2-4-1. Radiographie pulmonaire

Elle trouve son intérêt en cas d'infection, de décompensation respiratoire aiguë ou dans le cadre d'un bilan préopératoire (Figure 33).



**Figure 33 : Opacité hilaire gauche, à limites externe nettes
se noyant en dedans le médiastin**

2-4-2. Explorations fonctionnelles respiratoires :

Elles sont d'un apport précieux dans le suivi d'une décompensation respiratoire aiguë ou dans le cadre d'un bilan préopératoire afin d'évaluer le retentissement de la myasthénie sur l'atteinte des muscles respiratoires.

2-4-3. Gaz du sang :

En cas de décompensation respiratoire, les gaz du sang artériel sont normaux dans un premier temps (il ne faut donc en aucun cas attendre la modification de la gazométrie pour

affirmer la décompensation). Dans un second temps, l'hypoxie-l'hypercapnie témoigne d'une hypoventilation alvéolaire et de la gravité de la décompensation respiratoire.

2-4-4. Scanner thoracique :

Surtout réalisé à la recherche d'une anomalie thymique (Figures 34, 35).

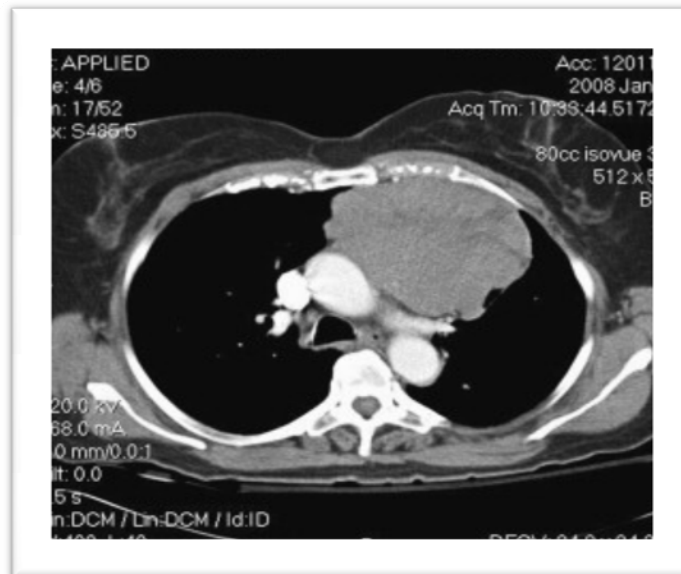


Figure 34 : Masse médiastinale antérieure diffuse, bien limitée (thymome probable)

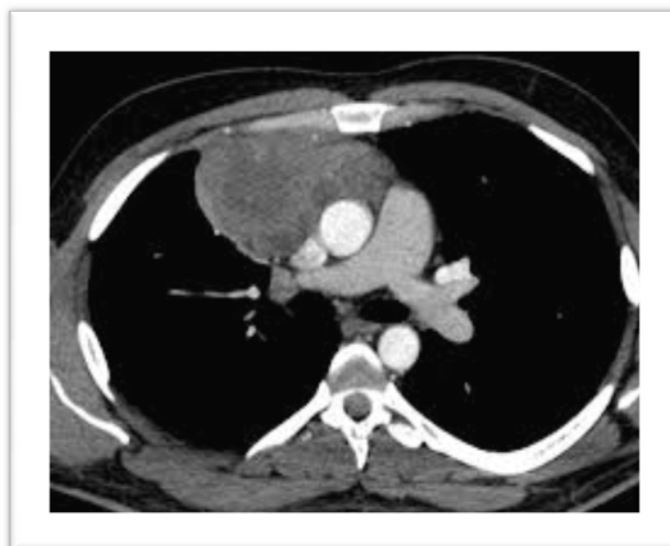


Figure 35 : Masse médiastinale antérieure diffuse, mal limitée

3– Autres appareils.

A coté de l'appareil musculaire et respiratoire, d'autres atteintes peuvent se voir au cours de la myasthénie. Il s'agit notamment de :

- *Troubles psychologiques* : existant chez près de la moitié des patients, et traduisent le plus souvent la difficulté de l'adaptation à la maladie ;
- *Troubles digestifs* : représentés essentiellement par les troubles de la déglutition secondaires à une atteinte des muscles pharyngés ;
- *Anomalies endocriniennes* : dont une atteinte thyroïdienne en plus des anomalies thymiques.

VI. Les formes cliniques :

1 – Myasthénie néonatale :

Il s'agit d'une maladie auto-immune survenant chez le nouveau-né de mère myasthénique, par passage transplacentaire des anticorps maternels. Environ 12% des nouveau-nés de mère myasthénique présentent une myasthénie néonatale [30].

Elle se révèle, après un intervalle libre de quelques heures à quelques jours après la naissance, par une hypotonie, une faiblesse du cri et de la succion, des troubles de déglutition, une mimique pauvre. Le risque de la sévérité de la myasthénie néonatale est corrélé aux taux d'anticorps maternel mais pas à la sévérité de la maladie chez la mère. La myasthénie néonatale peut apparaître chez un enfant de mère asymptomatique, voire révéler la maladie chez la mère [30].

Le diagnostic est posé devant le tableau clinique, la présence d'anticorps chez la mère et l'enfant. Toutefois, 80 % des enfants nés de mère myasthénique présentent des anticorps circulants alors qu'ils sont indemnes de tout symptôme ou signe clinique [30].

L'évolution est régressive dans un délai de 15 jours à 5 semaines [30], sous traitements symptomatiques, tels que la ventilation assistée ou les anticholinestérasiques. L'efficacité de la plasmaphérèse et des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) n'est pas prouvée dans cette population. Dans des cas graves, des exsanguino-transfusions ont été réalisées.

Le risque d'aggravation de la maladie pendant la grossesse et le risque de survenue d'une myasthénie néonatale chez l'enfant, nécessitent un suivi neurologique régulier pendant la grossesse et le post-partum.

L'accouchement par voie basse sous analgésie péridurale reste privilégié, Programmé avec les obstétriciens et les anesthésistes, à proximité d'un service de néonatalogie, compte tenu du caractère imprévisible de la survenue d'une myasthénie néonatale [31].

2- Myasthénie juvénile

Il s'agit de myasthénie auto-immune débutant dans l'enfance.

Les cas les plus précoces rapportés débutent dès la première ou deuxième année de vie [32]. La myasthénie peut apparaître à tout âge dans l'enfance, sans pic de fréquence.

En revanche, le statut pubertaire modifie le profil de la myasthénie, puisque avant la puberté les myasthénies oculaires pures sont les plus fréquentes, alors qu'après la puberté ce sont les formes généralisées qui prédominent [32].

Il existe une prépondérance féminine de 50 % à 86 % [32]. Enfin, il existe des disparités ethniques : les formes juvéniles restent rares dans la population caucasienne, représentant 10 % à 15 % des myasthénies auto-immunes, contre 43 % dans la population asiatique [33].

Les rémissions spontanées sont plus fréquentes que chez l'adulte [32, 33]. On retrouve volontiers une hyperplasie thymique. Les thymomes sont très rares, mais rapportés dès l'âge de 4 ans. Peu de données sont disponibles sur l'intérêt de la thymectomie, qui semble être associée

à un taux de rémission plus important. La prise en charge thérapeutique est la même que celle de l'adulte ; on préconise d'éviter les corticoïdes, ou de les utiliser à la dose minimale efficace [32].

3– Myasthénie du sujet âgé

Elle est un peu plus fréquente chez l'homme que chez la femme avec un ratio homme/femme de 1 / 3 avant 40 ans et 1,1 / 1 après 40 ans [34],

Les symptômes sont ceux de la forme classique, avec des signes bulbaires volontiers marqués.

Ces signes qui font plus volontiers évoquer d'autres diagnostics chez le sujet âgé : accident vasculaire cérébral [AVC], maladie du motoneurone, concourent au retard du diagnostic [35]. Le thymus est le plus souvent involutif et la thymectomie n'est pas indiquée, sauf en présence d'un thymome qui est moins fréquent que chez les adultes.

4– Myasthénie et grossesse

La plupart des auteurs estiment que l'évolution de la myasthénie pendant la grossesse n'est pas prévisible. Des patientes resteraient asymptomatiques, autres s'aggravaient, et pour d'autres patientes s'amélioreraient.

La fécondité des femmes myasthéniques est normale si la myasthénie est bien équilibrée, la grossesse doit être autorisée sans restriction et au contraire, la grossesse doit être déconseillée en cas d'atteinte myasthénique sévère.

Le muscle utérin étant un muscle lisse, son fonctionnement n'est pas perturbé dans la myasthénie. En effet, les récepteurs de l'acétylcholine des muscles striés sont nicotiniques alors que ceux des muscles lisses sont muscariniques. La durée du travail n'est donc pas modifiée.

Certains auteurs ont préconisé l'extraction instrumentale pour diminuer les efforts expulsifs et diminuer la fatigue maternelle.

Dans la littérature les poussées semblent plus fréquentes chez les patientes n'ayant pas eu de thymectomie, mais l'efficacité de ce traitement n'est pas prouvée par des études contrôlées. De plus, la thymectomie ne semble pas influencer la survenue de myasthénie néonatale. Les poussées peuvent être favorisées par de nombreux médicaments tels que les inhibiteurs calciques, les aminosides et le magnésium en intraveineux, d'utilisation fréquente pendant la grossesse, qui sont formellement contre-indiqués. Les médicaments anticholinestérasiques ne doivent pas être interrompus, même et surtout pendant le travail.

L'anesthésie locorégionale par péridurale ou rachi-anesthésie classique ne pose pas de problème.

Il est reconnu que les anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine et les médicaments anticholinestérasiques passent dans le lait maternel. Ces derniers peuvent avoir des effets secondaires de type muscariniques chez l'enfant, sans pour autant avoir des effets tératogènes. L'allaitement maternel est controversé, certains auteurs pensent qu'une patiente en rémission avec des taux d'anticorps faibles et sans médicaments dangereux peut allaiter sans risque, et qu'il faut préférer l'allaitement artificiel dans les autres cas.

VII. Diagnostic différentiel

Plusieurs affections peuvent donner le change avec la myasthénie (figure 36) :

1 – Affections neurologiques ou psychiatriques.

1-1. La sclérose en plaque :

Évoquée devant la survenue d'un ptôsis, d'une diplopie, de troubles de la mastication, de la déglutition, et de la phonation, associés ou non, et d'évolution fluctuante.

1-2. La sclérose latérale amyotrophique (SLA) :

Évoquée devant une faiblesse musculaire avec des troubles de la déglutition d'installation progressive. La sclérose latérale amyotrophique s'accompagne parfois d'une altération de la transmission neuromusculaire suffisamment sévère pour induire une fatigue excessive et une réponse positive aux anticholinestérasiques. Néanmoins, il n'y a pas d'atteinte oculaire et l'EMG met en évidence un processus de dénervation partielle avec réinnervation.

1-3. Les neuropathies périphériques :

Elles sont évoquées devant toute faiblesse musculaire des membres, en association avec des troubles sensitifs, une aréflexie ostéo-tendineuse et une oculo-motricité normale. Un ralentissement de la vitesse de conduction, des signes électromyographiques de dénervation et une augmentation des protéides dans le liquide céphalorachidien peuvent être retrouvés.

1-4. Les paralysies périodiques :

Elles sont responsables d'accès de faiblesse sévères généralisée à l'occasion d'une dyskaliémie.

2- Syndromes myasthéniformes

2-1. Les myopathies :

Dont la myopathie mitochondriale, la dystrophie musculaire progressive et la myopathie secondaire à l'hyperthyroïdie. Dans la plupart des myopathies, on peut retrouver des taux élevés d'enzymes musculaires avec des critères de dystrophie musculaire à l'EMG et à la biopsie musculaire.

2-2. Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton :

Il s'agit d'un bloc de la jonction neuromusculaire d'origine auto-immune de type pré-synaptique, avec sécrétion d'Ac anti-canaux calciques voltage-dépendant, responsable d'une

diminution de la libération des vésicules d'acétylcholine. C'est une affection rare, souvent associée à un carcinome pulmonaire à petites cellules.

La présentation clinique est caractérisée par une fatigabilité musculaire volontiers prédominante aux membres inférieurs, en particulier dans les régions proximales. Le déficit peut s'étendre aux membres supérieurs et également au niveau de l'extrémité céphalique avec dysphagie ou ptôsis. Cependant, les troubles oculomoteurs sont beaucoup moins fréquents que dans la myasthénie.

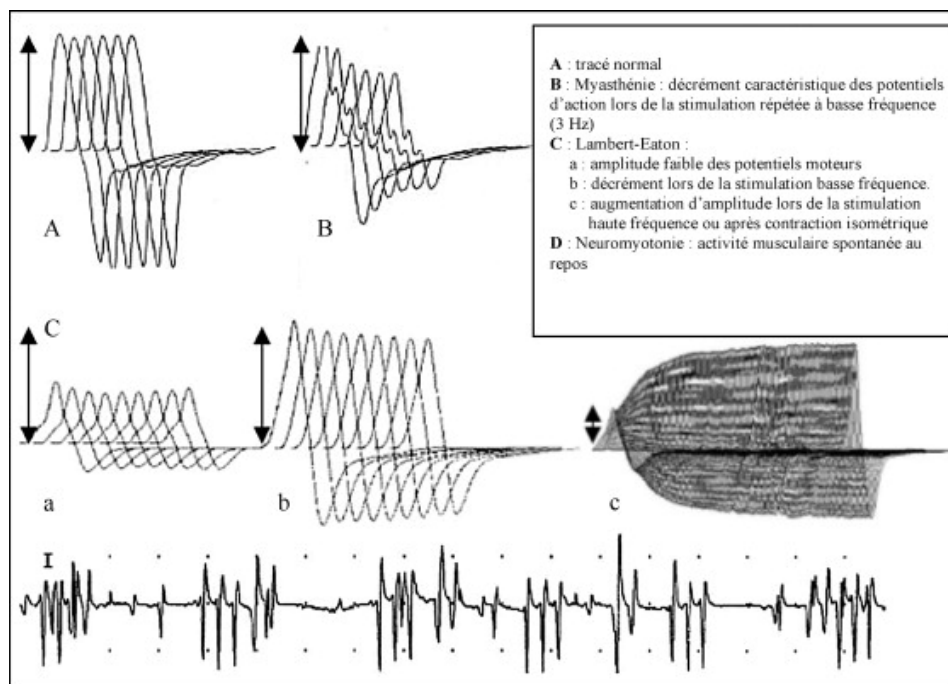


Figure 36 : Aspects électromyographiques : myasthénie auto-immune, syndrome de Lambert-Eaton, neuromyotonie.

2-3. Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) :

Ils correspondent à un groupe d'affections héréditaires non auto-immunes, entraînant un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire [29]. Ces syndromes apparaissent le plus souvent chez des enfants nés de mères myasthéniques. Leur survenue devient cliniquement évidente est prolongée tout au long de l'enfance, mais bénigne, stable, sans poussées [51].

2-4. Intoxication :

En particulier, le botulisme devant un épisode de paralysie musculaire aiguë, avec notion d'intoxication alimentaire et un tableau clinique évocateur (nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles de la vision, et dysfonctionnement du système nerveux autonome).

L'EMG retrouve une réponse décrémente à basses fréquences de stimulation, et un tracé croissant à la stimulation nerveuse dans les hautes fréquences.

Cependant, les anomalies EMG peuvent être tardives ou inexistantes. Le diagnostic se fait par la recherche et l'identification de la toxine botulinique dans le sérum et/ou dans les selles.

2-5. Endocrinopathies :

Des syndromes myasthéniformes peuvent se voir dans l'hyperthyroïdie, l'insuffisance surrénale, l'hypercorticisme. Ils sont peu ou pas sensibles à la néostigmine.

VIII. Aspects thérapeutiques

En plus du traitement symptomatique (sonde gastrique en cas de trouble de la déglutition, ventilation artificielle en cas de décompensation respiratoire, contrôle d'un éventuel facteur déclenchant ...), des thérapeutiques « spécifiques » médicamenteuses ou non peuvent être proposées. Les traitements médicamenteux font appel aux anticholinestérasiques ; aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs ; les traitements non médicamenteux font essentiellement appel aux échanges plasmatiques, aux immunoglobulines et à la thymectomie.

1- Traitements médicamenteux

1-1. Les anticholinestérasiques.

Les anticholinestérasiques demeurent en toute circonstance un traitement de base de la myasthénie. Ils agissent par inhibition réversible de l'hydrolyse de l'acétylcholine par la cholinestérase, prolongeant ainsi l'action du neurotransmetteur au niveau de la membrane post-synaptique, et favorisant la transmission neuro-musculaire. Les anticholinestérasiques agissent

également à tous les niveaux où l'ACh sert de médiateur : système nerveux central, ganglions végétatifs, organes innervés par système para-sympathique.

Trois anticholinestérasiques sont utilisés en thérapeutique :

- La Néostigmine (Prostigmine*).
- Le chlorure d'Ambémonium (Mytélase*).
- La Pyridostigmine (Mestinon*).

Ils se distinguent entre eux par leur délai et leur durée d'action (annexe IV) : la Pyridostigmine (Mestinon*) agit après environ 30 minutes, et sa durée d'action est de 4 heures. Elle existe également sous forme retard agissant pendant 8 heures. La Pyridostigmine a, par ailleurs, l'avantage d'avoir moins d'effets muscariniques que les autres cholinestérasiques.

Ces médicaments doivent être répartis sur l'ensemble du nycthémère en commençant par des doses faibles, progressivement augmentées et réparties en 3 à 5 prises par jour. La dose thérapeutique et l'intervalle entre chaque prise seront ajustés sur la clinique et l'apparition des effets secondaires.

Sachant que l'ingestion simultanée d'aliments diminue la résorption intestinale des anticholinestérasiques, ceux-ci doivent être pris à distance des repas. De même, en l'absence d'amélioration, il n'y a pas d'indication à associer plusieurs anticholinestérasiques, la prise orale simultanée de Mestinon* et de Prostigmine* limite l'absorption de cette dernière.

1-2. Les corticoïdes

L'indication des corticoïdes n'est pas clairement définie. En pratique, la corticothérapie est proposée en association ou non avec un traitement immunosuppresseur dans les formes généralisées graves lorsqu'il persiste des signes moteurs, ou qu'il apparaît des troubles de la déglutition ou des troubles respiratoires malgré le traitement anticholinestérasique.

La stratégie d'introduction des corticoïdes est discutée : soit à doses progressives (en commençant en général par 1 mg/kg/j de prednisone), soit d'emblée par un bolus de 2 g de méthylprednisolone [52]. Secondairement, la dose de corticoïdes sera progressivement diminuée, habituellement à partir du deuxième mois, afin de trouver la dose efficace la plus faible.

Le démarrage du traitement corticoïde s'accompagne fréquemment d'une aggravation transitoire de la symptomatologie clinique, ainsi une haute surveillance doit toujours être mise au début.

1-3. Les immunosuppresseurs.

L'azathioprine (Imurel*) est l'immunosuppresseur le plus souvent utilisé, habituellement à la dose de 2 à 3 mg/kg/j. L'effet maximal n'est observé que plusieurs mois après le début du traitement. Il a également été proposé de traiter avec d'autres immunosuppresseurs, dont le cyclophosphamide (2mg/kg/j) et la Ciclosporine [53,54,55] . L'hypertension artérielle et la toxicité rénale secondaires à la Ciclosporine limitent, toutefois, l'utilisation de celle-ci. Enfin, le mycophénolate mofetil (Cellcept®) apparaît efficace comme thérapeutique adjuvante dans les myasthénies réfractaires aux corticoïdes ou corticodépendantes [56].

2- Traitement non médicamenteux :

2-1. Echanges plasmatiques (EP) :

Les échanges plasmatiques permettent d'épurer les Ac anti-RACH. Ils ont été essayés avec succès à la fin des années 70, leur effet bénéfique a été mis en évidence par plusieurs études [57, 58, 59].

L'amélioration est habituellement assez rapide (dès le deuxième ou troisième échange plasmatique), mais transitoire (dure environ deux à trois semaines). Elle est corrélée avec la

réduction du titre des AC anti-RACH, des patients sans anticorps peuvent toutefois être améliorés par les échanges plasmatiques [60]. La possibilité d'effet rebond avec synthèse accrue d'anticorps après échange plasmatique, justifie en l'absence de cause déclenchant, d'adjoindre un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs [61].

Quand aux indications des échanges plasmatiques, elles sont représentées principalement par les poussées aiguës de la maladie avec troubles de la déglutition, insuffisance respiratoire ou aggravation aiguë du déficit moteur. Les échanges plasmatiques peuvent, également, être proposés avant la thymectomie ou toute autre intervention chirurgicale, surtout en cas d'état respiratoire incertain.

Dans le registre français des échanges plasmatiques, la myasthénie occupe le deuxième rang des indications des échanges plasmatiques en nombre de patients, et le premier rang en nombre d'échanges plasmatiques [49].

Il est habituellement recommandé de pratiquer trois à cinq échanges plasmatiques, sur une période de 3 à 15 jours. Le volume à extraire lors de chaque séance d'échange plasmatique est, en général, de 1.5 masse plasmatique calculée ($\text{poids (kg)} \times 70 \text{ ml} \times (1 - \text{HTC})$). La compensation du plasma extrait comporte de l'albumine à 4% et en partie des colloïdes de synthèse.

2-2. Immunoglobulines intraveineuses :

Les immunoglobulines humaines à fortes doses pourraient constituer une bonne alternative aux échanges plasmatiques. Les premiers essais ont été réalisés au milieu des années 80 grâce aux travaux de Gadjos et al. [62] et ceux de Arsura et al. [63]. Dans ces deux protocoles, la posologie des immunoglobulines était de 0.4/kg/j pendant cinq jours. Le mécanisme d'action des immunoglobulines est inconnu, il pourrait impliquer une amélioration de la réponse lymphocyte T anti-idiotype [64].

Bon nombre d'études ont essayé de comparer l'efficacité des immunoglobulines par rapport à celle des échanges plasmatiques dans le traitement de la crise myasthénique. Dans un essai thérapeutique randomisé comparant chez 87 patients : soit trois échanges plasmatiques, soit des immunoglobulines intraveineuses à raison de 0.4 g/kg/j pendant trois jours ou pendant cinq jours, il n'y avait pas de différence entre les groupes en terme de l'amélioration clinique [65]. Les effets secondaires étaient, toutefois, plus fréquents chez les patients traités par échanges plasmatiques. Ceci a été corroboré par une étude multicentrique, randomisée, menée par Gajdos et al. [66], comparant immunoglobulines et échanges plasmatiques. Cette étude n'a montré aucune différence d'efficacité entre les deux thérapeutiques, avec une morbidité moindre pour les immunoglobulines intraveineuses.

2-3. Thymectomie :

Compte tenu de l'implication du thymus dans la pathogénie de la myasthénie, il n'est pas étonnant de voir la thymectomie figurer parmi les moyens thérapeutiques de la maladie. Cependant, il est à rappeler qu'il n'existe pas d'étude randomisée et contrôlée permettant d'établir avec certitude et avec le recul nécessaire, l'efficacité de la thymectomie. En revanche, un certain nombre d'étude tend à montrer qu'on observe plus de rémissions après thymectomie. Même si la thymectomie peut être bénéfique à tout moment, elle l'est davantage quand elle est pratiquée précocement. La thymectomie réalisée dans les cinq ans qui suivent le début de la maladie chez les patients myasthéniques sans thymome, améliore le pronostic par rapport aux patients non opérés [68], le bénéfice de la thymectomie dépend des facteurs suivants :

- absence de thymome ;
- âge inférieur à 34 ans ;
- durée de la myasthénie avant thymectomie inférieur à 23 mois.

Actuellement, il existe un consensus pour opérer toute forme de myasthénie généralisée, survenant chez un adulte entre la puberté et 60 ans. L'ablation doit être chirurgicale et la plus complète possible, car les résultats à distance dépendent du caractère complet de la résection [69].

En cas de thymome, la thymectomie s'impose, bien entendu, quelque soit la répartition de l'atteinte et l'ancienneté de la maladie à cause du risque d'extension locale.

Enfin, une aggravation provisoire de la myasthénie peut se voir à l'occasion de la thymectomie. Ainsi, une prise en charge préopératoire adéquate s'avère t-elle indispensable. Ce sont les modalités de cette prise en charge qui seront détaillées dans le chapitre suivant.

IX. Thymectomie pour myasthénie:

PRISE EN CHARGE PERIOPERATOIRE

1 – Généralités

Les progrès accomplis dans la prise en charge thérapeutique des patients myasthéniques ont permis de réduire de façon notable la mortalité. Celle-ci, proche de 40% il y a une vingtaine d'années, est presque nulle actuellement [1].

Parmi les aspects thérapeutiques de la myasthénie, figure la thymectomie en raison du rôle joué par le thymus dans la genèse de la maladie et la fréquence élevée de l'association myasthénie-anomalies thymiques. On retrouve, en effet, 85% d'hyperplasie et 10 à 15% de thymome chez les patients myasthéniques [70]. Blalock et al. [71] ont été les premiers à réaliser et à décrire la thymectomie pour myasthénie vers la fin des années 30. Actuellement la chirurgie d'exérèse thymique fait partie intégrante du traitement, même si, à notre connaissance, aucune étude prospective, randomisée la comparant au traitement médical ou à l'histoire de la maladie n'a été réalisée. De larges séries publiées dans la littérature ont, en revanche, fait état de l'intérêt et du bénéfice de la thymectomie [4,72-77].

- Bénéfice clinique dans 70 à 80% des cas
- Rémissions prolongées
- Rémissions complètes (33%)

- Réduction des doses nécessaires d'anticholinestérasiques
- Prolongation de survie

Quand aux indications de la thymectomie pour myasthénie, elles font l'objet de nombreuses controverses et varient en fonction de l'existence ou non d'un thymome.

En cas de thymome, l'indication opératoire est formelle sauf contre-indications liées à la dissémination de la tumeur, aux tares associées ou à l'âge du patient. Le pronostic dépend davantage de l'extension de la tumeur que du type histologique. Une approche multimodale (Radiothérapie, chimiothérapie) peut s'avérer indispensable, et parfois le seul recours. Elle dépend du stade anatomique du thymome et des possibilités d'exérèse (annexe V). Cela dit, l'évolution de la myasthénie est moins favorable chez les malades thymomectomisés que chez ceux thymectomisés pour hyperplasie ou reliquats thymiques. Une étude menée par Gajdos et al. Portant sur 47 cas de thymome, concorde avec les données de la littérature : 49% de rémission ou d'amélioration, et 30% de décès dans le groupe de malades avec thymome ; contre 59,9% et 6,5% respectivement chez les myasthéniques opérés pour hyperplasie ou reliquats thymiques. Des rémissions ont été signalées en cas de thymomes non opérés.

Ainsi la découverte d'un thymome conduit à son ablation quand elle est possible, plus dans le but d'éviter l'extension locale de la tumeur que d'influencer le cours de la myasthénie. En revanche, le problème continue de se poser.

Encore en l'absence de thymome. La tendance actuelle est de faire opérer toutes les formes de myasthénie généralisée avant l'âge de 60 ans [78]. Selon Czaplinski et al. [56], la thymectomie est recommandée chez les personnes âgées de moins de 55-60 ans, et dans les six à douze mois suivant le début de la maladie. Dans une étude rétrospective menée par Masoka et al. [68] à propos de 375 cas de myasthénie (dont 89 cas associés à un thymome), le bénéfice de la thymectomie dépendait des facteurs suivants :

- Absence de thymome ;

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

Selon la même étude, la thymectomie était bénéfique même dans les formes oculaires pures de la myasthénie, et l'instauration d'une corticothérapie préopératoire n'améliorait pas l'évolution de la maladie. Dans l'étude de Frist et al. [73], la thymectomie serait bénéfique chez les myasthéniques de sexe féminin, âgées de moins de 45 ans.

Par ailleurs, il est à noter que l'effet de la thymectomie peut n'être évident que plusieurs mois après l'intervention [79] et que ce bénéfice dépend en grande partie du caractère complet de la résection [69]. En effet, l'ablation du thymus doit être chirurgicale et la plus complète possible. Dans une revue récente, Jaretski [80] met l'accent sur la nécessité d'une résection thymique aussi complète que possible en vue de l'obtention de meilleurs résultats.

Enfin, à l'instar de toutes les interventions chirurgicales réalisées chez le patient myasthénique, la thymectomie peut être émaillée par la survenue de dysfonctions respiratoires et/ou bulbaires. Ce qui implique une prise en charge appropriée aux différents temps opératoires.

2- Période préopératoire.

Outre le recueil des informations habituelles, l'évaluation préopératoire doit permettre de répondre à plusieurs questions.

La prise en charge périopératoire de la myasthénie est pluridisciplinaire, elle nécessite une évaluation préopératoire tenant compte de la gravité de la maladie, elle modifie les schémas d'utilisation des agents anesthésiques, et elle impose une surveillance postopératoire en unité de surveillance continue, en réanimation ou à proximité immédiate.

En pratique ceci se traduit par trois niveaux de prise en charge :

1. Une consultation pré anesthésique CPA à distance de l'intervention
2. Une réévaluation neurologique avec ajustement des traitements en étroite collaboration avec le neurologue traitant
3. Une stratégie de PEC périopératoire avec la réserve d'un lit de soins intensifs

2-1 Evaluation de la gravité de la myasthénie.

Cependant la stratégie de la prise en charge anesthésique commence par l' évaluation préopératoire en estimant la gravité de la myasthénie, celle-ci est évaluée sur la fonction respiratoire qui est présentée par un score fonctionnel sur 100 prenant en compte l'atteinte des différents groupes musculaires, l'échelle américaine de la Myasthenia Gravis Foundation of America qui comporte cinq stades de gravité croissante, et un bilan paraclinique de la fonction respiratoire qui est toujours et systématiquement quantifiée avant toute intervention chirurgicale par des épreuves fonctionnelle respiratoires (EFR) permettant d'avoir une valeur de référence qui entre dans les scores prédictifs de ventilation mécanique postopératoire. En cas de myasthénie récente et bien équilibrée, on ne décèle aucune atteinte ventilatoire ou tout au plus, un émoussement de la courbe débit-volume en phase expiratoire. Dans les formes sévères, on relève une diminution de la capacité vitale et de la pression inspiratoire maximale.

L'analyse des gaz du sang artériel ne doit, en aucun cas, être un indicateur de la fonction respiratoire, une gazométrie peut être normale à un stade avancé de la maladie. Un bilan métabolique et biologique est également réalisé à la recherche d'anomalies hydro-électrolytiques (hypokaliémie, hyperglycémie...) secondaires aux thérapeutiques immunosuppressives.

2-2 Conduite à tenir vis-à-vis des thérapeutiques en cours.

La discussion de la conduite à tenir concernant les anticholinestérasiques et la prémédication du malade myasthénique font partie intégrante de la stratégie de la prise en charge anesthésique. Plusieurs attitudes sont proposées, si la pathologie est équilibrée, la poursuite du traitement jusqu'à l'intervention est souhaitable. L'autre attitude est d'interrompre le traitement anticholinestérasique au moins le jour de l'intervention, notamment si l'utilisation de curares est envisagée et nécessaire, car les anticholinestérasiques diminueraient l'efficacité des curares non dépolarisants et allongeraient la durée d'action du suxaméthonium.

Ces conduites controversées vis-à-vis des thérapeutiques anticholinestérasiques ont leurs justifications selon les auteurs.

D'après certains, il serait souhaitable d'interrompre le traitement anticholinestérasique quelques jours (1 à 4 jours) avant l'intervention chirurgicale [81,82,83], cette attitude se justifierait par :

- L'inhibition du métabolisme des curares dépolarisants et peut être du mivacurium débouchant sur la prolongation de leurs effets,
- L'inhibition des effets des curares non dépolarisants,
- L'impact néfaste des effets muscariniques des anticholinestérasiques en per et post-opératoire immédiat (hypersudation, encombrement, bronchospasme, bradycardie ...).

Cependant, et selon d'autres auteurs, l'approche actuelle tend de plus en plus vers le maintien du traitement anticholinestérasique jusqu'au jour de l'intervention [84]. Les suites opératoires dépendent en grande partie de la qualité de la préparation préopératoire, laquelle inclut, autres, les thérapeutiques anticholinestérasiques [80].

Quand à la conduite à tenir vis-à-vis des autres thérapeutiques notamment immunosuppressives, elles doivent être poursuivies tout en sachant que l'introduction ou la

réintroduction de corticoïdes est susceptible d'entraîner une aggravation transitoire de la maladie.

2-3 Optimisation de la préparation préopératoire.

Il est actuellement bien établi que la qualité de la préparation préopératoire conditionne largement les suites de la thymectomie. La survenue de complications respiratoires serait liée à une préparation préopératoire inadéquate [80]. L'objectif de la préparation étant d'obtenir un statut respiratoire optimal (objectivé par les tests appropriés d'évaluation de la fonction respiratoire) et une fonction des muscles oropharyngés aussi normale que possible [80,85,86]. Ceci passe par l'ajustement des doses d'anticholinestérasiques et d'immunosuppresseur, et l'usage, si besoin, d'échanges plasmatiques ou d'immunoglobulines IV [87,88].

Par ailleurs, même en l'absence d'une atteinte majeure de la fonction respiratoire, il est souhaitable d'assurer une kinésithérapie respiratoire dans les jours précédant l'intervention.

2-4 Prémédication et antibioprophylaxie

La prémédication doit éviter les médicaments ayant un effet dépresseur respiratoire de durée d'action prolongée. De nombreux médicaments interfèrent avec la jonction neuromusculaire et sont susceptibles d'aggraver la maladie, pouvant aller jusqu'à provoquer des crises myasthéniques. Ces interactions doivent être envisagées dès la période préopératoire afin de limiter au maximum le risque d'erreurs en per et postopératoire.

Le choix se porte le plus souvent sur l'utilisation d'hydroxyzine. L'antibioprophylaxie est celle de toute chirurgie thoracique, reposant sur l'utilisation d'une céphalosporine de 1° ou 2° génération.

À l'issue de la consultation d'anesthésie, le patient doit être informé des bénéfices et des risques de la stratégie médicale retenue, et notamment celui de détresse respiratoire postopératoire pouvant nécessiter une assistance ventilatoire (invasive ou non) plus ou moins

prolongée. La surveillance de ces patients en réanimation ou en unité de soins postopératoires continus est donc à programmer dès cette étape d'évaluation.

Rappelons que pour les patients inclus dans notre étude, l'évaluation préopératoire de la gravité de la myasthénie reposait essentiellement sur le score d'Osserman et les tests spirométriques. Quand à notre conduite vis-à-vis des anticholinestérasiques, elle consistait à la poursuite de ceux-ci jusqu'au jour de l'intervention.

De même, compte tenu de l'absence de formes graves de myasthénie dans notre série, la pratique d'EP et l'administration d'immunoglobulines IV n'ont pas été jugées nécessaires.

3- Période opératoire.

3-1. Conduite de l'anesthésie.

3-1-1. agents anesthésiques et myasthénie :

Le schéma d'utilisation des agents anesthésiques chez le malade myasthénique doit être bien planifié notamment pour les curares car ils agissent directement au niveau de la jonction neuromusculaire, leur pharmacodynamie est donc fortement modifiée dans la myasthénie. Pourtant, ils ne sont pas contre-indiqués mais leur utilisation est restreinte à des indications formelles. Il faut connaître les particularités pharmacodynamiques induites par la myasthénie et dans tous les cas évaluer le degré de curarisation à l'aide d'un monitoring quantitatif. Les modifications rapportées dépendent de la classe pharmacologique des curares et de la sévérité de l'atteinte. Dans tous les cas la technique anesthésique adoptée doit permettre une récupération rapide de l'autonomie ventilatoire du malade.

Les curares dépolarisants

Pour les curares dépolarisants (suxaméthonium) et à l'inverse de ce qui est décrit pour les maladies musculaires (myopathie), le suxaméthonium n'est pas contre-indiqué en cas de myasthénie. Le suxaméthonium est un agoniste partiel du RnACh, c'est-à-dire qu'il possède une partie des propriétés pharmacologiques de l'agoniste naturel, l'acétylcholine (le suxaméthonium

est composé de deux molécules d'acétylcholine disposées bout à bout). Ainsi, la réduction du nombre de RnACh observée dans la myasthénie entraîne une diminution de la puissance du suxaméthonium c'est-à-dire une augmentation des besoins pour observer le même effet. La dose active 95 % (DA95 ou dose entraînant 95 % de dépression de la force musculaire évaluée à l'adducteur du pouce) du suxaméthonium chez le patient myasthénique est ainsi 2,6 fois plus élevée que chez le sujet normal : 0,8 mg kg⁻¹ vs 0,3 mg kg⁻¹. La sévérité de la pathologie influe sur ce résultat. Ainsi, chez un patient en rémission complète, un cas clinique rapporte l'absence de résistance au suxaméthonium (DA50 = 0,08 mg kg⁻¹ et DA90 = 0,2 mg kg⁻¹). En revanche, les patients myasthéniques présentent un risque accru de bloc neuromusculaire de phase II suite à l'injection itérative de suxaméthonium. Les traitements anticholinestérasiques, s'ils sont poursuivis en préopératoire immédiat, peuvent réduire le métabolisme du suxaméthonium et entraîner un allongement de sa durée d'action. Au total, chez le patient myasthénique il est nécessaire d'augmenter les doses de suxaméthonium. Une dose de 1,5 à 2 mg kg⁻¹ semble suffisante pour l'induction en séquence rapide qui reste la règle en cas de suspicion d'estomac plein ou de situation à risque, même en cas de myasthénie. Enfin, il faut éviter les réinjections et monitorer la curarisation avant d'administrer un curare non dépolarisant (si cela est indiqué) afin de s'assurer de l'absence de curarisation prolongée ou bien encore pour détecter un bloc de phase II [116].

Les curares non dépolarisants

Compte tenu de la physiopathologie de la myasthénie, la sensibilité aux curares non dépolarisants est augmentée, correspondant à une réduction des besoins variable selon la gravité et l'évolutivité de la myasthénie. Il est donc indispensable de titrer la réponse clinique (par exemple débiter par 1/10^e de la DA95) sous couvert d'un monitoring instrumental de la curarisation. Pour le vécuronium, la DA95 chez le myasthénique est réduite de 45 % à 60 % par rapport à celle du sujet normal (annexe VII). L'atracurium est 1,7 à 1,9 fois plus puissant chez le sujet myasthénique que chez le sujet normal. La sensibilité des patients myasthéniques est

également augmentée pour le cisatracurium et le mivacurium. Comme pour la succinylcholine, les anticholinestérasiques peuvent interférer avec le métabolisme du mivacurium et augmenter sa durée d'action. Le sugammadex, nouvel agent décurarisant, est une gamma cyclodextrine encapsulant spécifiquement et uniquement les curares stéroïdiens (rocuronium, vécuronium) pourrait présenter un intérêt dans cette pathologie neuromusculaire du fait de l'absence d'effet sur le métabolisme de l'acétylcholine. Mais aucune donnée dans cette indication n'est actuellement disponible.

Classiquement, le monitoring de la curarisation doit être réalisé au muscle sourcilier pour l'induction et à l'adducteur du pouce pour la décurarisation. L'évaluation chez le myasthénique du rapport de train de quatre (Td4) par EMG au niveau des muscles hypothénars de la main avant l'administration de tout myorelaxant permettrait de prédire la sensibilité aux curares non dépolarisants (Chapitre monitoring de la curarisation) [117].

Agents anesthésiques inhalés

Les agents halogénés interfèrent avec la transmission neuromusculaire. Cet effet est plus marqué chez le patient myasthénique avec là encore une variabilité en fonction de la gravité de la maladie. Il a de plus été démontré (chez le sujet sain) que l'hypothermie et les agents anesthésiques inhalés potentialisent l'action des curares dépolarisants et non dépolarisants. Les agents anesthésiques inhalés peuvent être utilisés pour l'entretien de l'anesthésie chez les patients myasthéniques mais il semble préférable d'éviter l'association aux curares [118].

Agents anesthésiques intraveineux

Le thiopental, le propofol, l'étomidate et la kétamine peuvent être utilisés dans la myasthénie. Les opiacés posent le problème de la dépression respiratoire induite. Les opiacés de très courte durée d'action comme le rémifentanyl semblent intéressants dans ce contexte. Des cas cliniques rapportent l'utilisation de rémifentanyl chez des patients myasthéniques pour différents types de chirurgie sans complications respiratoires. Un cas clinique rapporte un retard de réveil de 12

heures après utilisation de rémifentanil chez une patiente myasthénique opérée d'une thymectomie mais sans prouver de relation de cause à effet [119].

Anesthésie locorégionale

Les anesthésiques locaux interfèrent également avec la transmission neuromusculaire. Ils peuvent donc théoriquement être à l'origine d'une diminution de la force musculaire si les concentrations plasmatiques sont importantes. Mais aucune complication de ce type n'a été décrite chez les patients myasthéniques. Quand l'intervention le permet, l'anesthésie locorégionale semble préférable à l'anesthésie générale en raison de son moindre retentissement respiratoire. Il est conseillé de diminuer les doses d'anesthésiques locaux par rapport au sujet sain. La péridurale thoracique a été proposée pour l'analgésie per-et postopératoire des thymectomies. Cette technique paraît intéressante en complément d'une anesthésie générale intraveineuse utilisant le rémifentanil, elle permet en effet de limiter fortement l'utilisation de morphiniques en postopératoire. Comme tout bloc périmédullaire, le rapport bénéfice (fonction respiratoire)/risque (complication de la technique et surveillance dans un environnement adapté) doit être correctement évalué. Dans le contexte de la myasthénie, les séries publiées sont trop faibles, peu ou pas comparables dans le temps pour pouvoir faire des recommandations de grade élevé [120,121]. .

Au total deux protocoles sont actuellement proposés :

- Anesthésie par inhalation sans curare ;
- Anesthésie intraveineuse totale avec ou sans curare [89,90].

Les anesthésiques halogénés restent les agents d'entretien les plus utilisés, mais ils ont un effet propre sur la transmission neuromusculaire. Ils possèdent un effet dépresseur sur la transmission neuromusculaire plus marqué dans la myasthénie que chez le sujet normal. Pour

une CAM (Concentration alvéolaire minimale) d'halothane ou d'isoflurane, une réduction de la valeur du twitch simple et une fatigue au train-de-quatre sont observées [91]. Cet effet, indépendant de la fatigabilité musculaire préopératoire et du taux sanguin des Ac anti-RACH [92], est peu prévisible. Il s'accroît, cependant, avec la posologie [93,94] et l'utilisation concomitante d'autres produits dont les curares. Aussi, l'utilisation de ces derniers en association avec les halogénés ne semble telle pas appropriée.

En ce qui concerne l'usage de l'anesthésie intraveineuse totale sans curare, le propofol constitue l'hypnotique de choix. Il allie plusieurs propriétés intéressantes dans ce contexte :

- Intubation dans de bonnes conditions sans curare ;
- Possibilité d'entretien d'anesthésie en perfusion conventionnelle ou selon le mode AIVOC (anesthésie intraveineuse à objectif de concentration) ;
- Réveil rapide, de bonne qualité après l'arrêt ;
- Absence d'interférence connue avec la fonction neuromusculaire.

Le choix des morphiniques est guidé par leurs caractéristiques pharmacologiques, les caractéristiques du geste opératoire (voies d'abord, durée d'intervention) et les habitudes anesthésiques.

3-1-2. administration des curares, monitoring de la curarisation :

La physiopathologie de la myasthénie explique ses manifestations cliniques, mais aussi les effets particuliers des curares sur ce terrain, puisqu'ils agissent sur le siège même des anomalies : le récepteur nicotinique à l'ACh [22,81,95]. De leur usage adapté dépend la possibilité de restaurer rapidement une ventilation autonome efficace en fin d'anesthésie. L'usage des curares ne constitue pas en soi une contre indication, mais leur pharmacodynamique est profondément modifiée dans la myasthénie. Il existe, en effet, une résistance (puissance diminuée) aux curares dépolarisants, notamment la succinylcholine (annexe VI), en raison de la diminution du nombre de récepteurs disponibles. Cependant un bloc

de phase 2 (de type non dépolarisant), peut se développer rapidement allongeant le temps de récupération. Le risque de bloc de phase 2 semble important même après une administration unique. Il semble être en rapport avec l'administration préopératoire des anticholinestérasiques. Ainsi, devant ce risque et la difficulté de prévoir la réponse individuelle aux curares dépolarisants, leur utilisation doit être restreinte à leurs indications formelles (anesthésie des patients à estomac plein notamment).

Pour les curares non dépolarisants, quelles que soient leurs classes chimiques et leurs durées d'action, il existe une augmentation de la sensibilité à ces produits, réduisant ainsi les besoins en période préopératoire. Une réduction de 50 à 75% des doses usuelles est habituelle [89,90]. La diminution du nombre et de la fonction des récepteurs à l'acétylcholine explique la possibilité d'une curarisation complète avec de faibles doses des curares non dépolarisants. Par ailleurs, la variabilité interindividuelle est telle qu'il est difficile d'évaluer les besoins en curares pour un sujet donné. L'ensemble de ces données impose le monitoring de la curarisation pour tirer la dose administrée et éviter tout surdosage qui pourrait provoquer une curarisation prolongée et nécessiter une ventilation postopératoire, souvent néfaste dans ce contexte de maladie neuromusculaire.

De façon générale, le monitoring de la curarisation repose sur le principe de la stimulation nerveuse en amont de la jonction neuromusculaire et la mesure de la réponse en aval au niveau musculaire. Le plus souvent, on utilise deux sites de stimulation (figure 37 et 38).

- Le nerf cubital dont la stimulation provoque la flexion des quatre derniers doigts de la main et l'adduction du pouce (on utilise parfois le nerf tibial postérieur dont la stimulation provoque la flexion du gros orteil, celui-ci a des profils de curarisation comparables à ceux de l'adduction du pouce) ;
- Le nerf facial dont la stimulation provoque la contraction du muscle sourcilier et l'élévation de la partie la plus interne du sourcil.

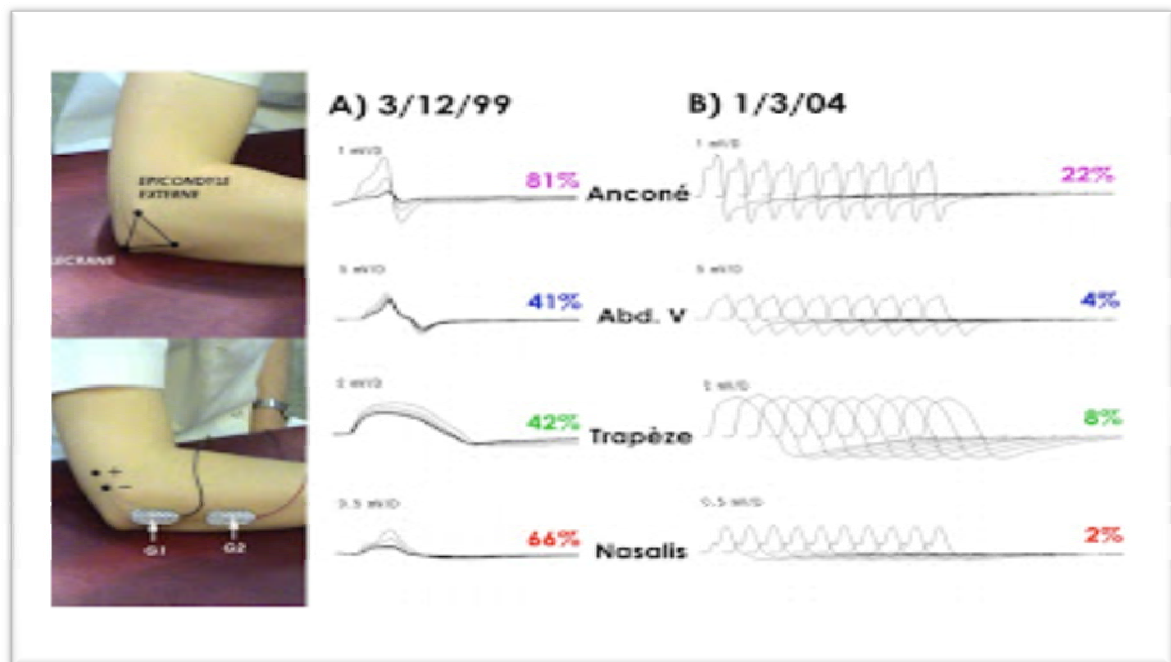


Figure 37 : Résultats de la stimulation nerveuse répétitive chez une patiente myasthénique avec illustration de la technique de stimulation nerveuse répétitive pour le couple radial/anconeus

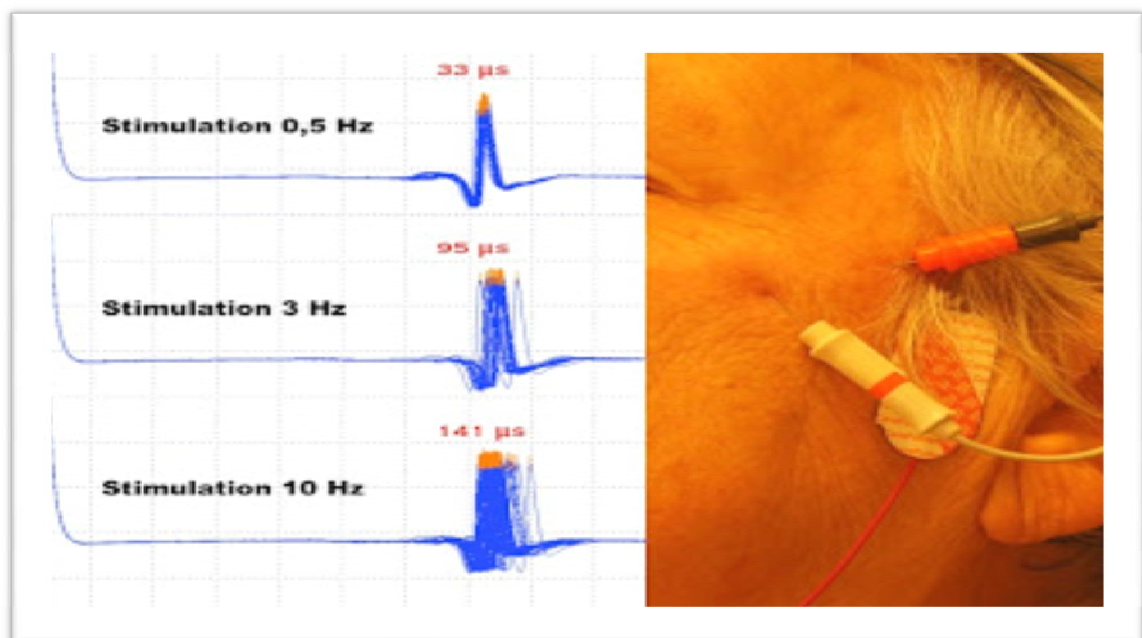


Figure 38 : Enregistrement en électromyographie de fibre unique

chez un patient présentant une myasthénie oculaire (stimulation nerveuse du nerf facial
par une aiguille mono polaire, détection au niveau du muscle orbicularis
oculi par une aiguille concentrique)

Quand aux modes de stimulation utilisés pour le monitoring clinique de la curarisation, ils reposent essentiellement sur :

- Le train-de-quatre (TOF des anglo-saxons), qui comprend quatre stimulations brèves (durée 0.2 ms) réparties sur deux secondes (soit une fréquence de 2 HZ). Il permet de mesurer le nombre de réponses (zéro à quatre) et de préciser le rapport entre la réponse de la quatrième et la première stimulation (rapport T4/T1) dès que les quatre réponses sont présentes (figure 39).
- Le compte post-tétanique : proposé pour explorer la curarisation profonde quand aucune réponse au TOF n'est détectable à l'adducteur du pouce. Il associe une stimulation tétanique de fréquence 50 HZ pendant cinq secondes, suivies de dix stimulations en simple twitch à la fréquence de 1 HZ (soit une stimulation par seconde). L'absence de réponse détectable après le téтанos signifie que le bloc est trop profond et la présence de plus de cinq réponses à l'adducteur du pouce témoigne de la proximité de la décurarisation spontanée.

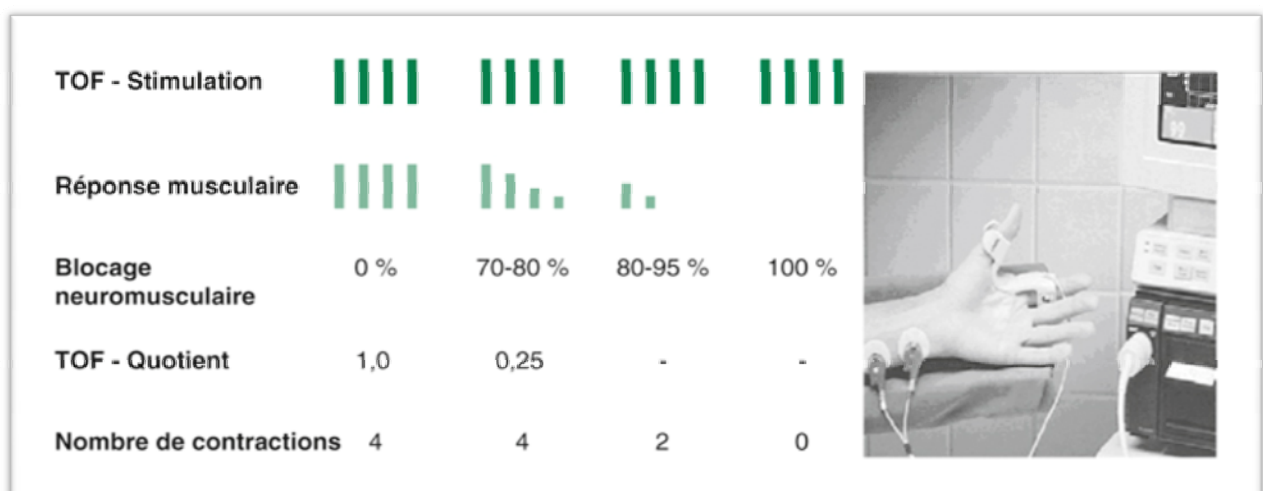


Figure 39 : le train de quatre (TOF) chez un malade myasthénique

- La double-burst stimulation (DBS) utilisé surtout au réveil afin de détecter les curarisations résiduelles. Il est constitué de deux brèves stimulations téaniques séparées par un intervalle de 750 ms, la réponse étant constituée de deux contractions musculaires bien individualisées.

Sur le plan pratique, le monitoring clinique de la curarisation est utilisé dans la perspective d'ajuster les doses de curares aux différentes phases d'anesthésie :

- Induction anesthésique : en appliquant un train-de-quatre au niveau du muscle sourcilier (qui a le même profil de curarisation que le diaphragme et les muscles adducteurs laryngés commandant l'ouverture des cordes vocales). L'intubation peut être pratiquée dans d'excellentes conditions en l'absence de toute contraction au niveau du sourcilier.
- Phase chirurgicale : durant laquelle le choix du mode et du siège de stimulation nerveuse dépend du niveau de curarisation souhaité. Sachant qu'une curarisation profonde est nécessaire en chirurgie thoracique, le monitoring porte sur l'application d'un compte post téanique au niveau de l'adducteur du pouce ou d'un train-de-quatre au niveau du muscle sourcilier. On considère que le bloc est compatible avec la chirurgie quand le nombre des contractions est inférieur ou égal à 5 à l'application du compte post téanique et inférieur ou égal à 2 à l'application du train-de-quatre.
- Période de réveil : le monitoring est utilisé dans ce cas pour savoir si le bloc est antagonisable. On applique le train-de-quatre au niveau de l'adducteur du pouce, et l'on considère que le bloc est antagonisable dès qu'il existe au moins deux réponses en cas d'utilisation d'un curare de durée d'action intermédiaire (vécuronium, rocuronium, atrcurium ...) et quatre réponses en cas d'utilisation d'un curare de longue durée d'action (pancuronium). De même, durant cette phase de réveil, il est souhaitable d'appliquer un double burst-stimulation au niveau de l'adducteur du pouce pour détecter une curarisation

résiduelle. La décurarisation est jugée partielle quand la seconde contraction musculaire est plus faible que la première.

Il est à noter, cependant, que les recommandations citées ci-dessus à propos des modes et des sites de monitoring selon les différentes phases d'anesthésie, peuvent induire en erreur chez le patient myasthénique. Ceci trouverait explication dans l'atteinte quasi-constante de la musculature oculaire chez les patients myasthéniques, ce qui rend le monitoring de la curarisation au niveau du sourcilier très aléatoire. Bon nombre d'études ont montré le bien fondé de cette hypothèse. Devys et al. [96] ont rapporté l'observation d'un patient souffrant d'une myasthénie oculaire, chez qui le monitoring de la curarisation au niveau du sourcilier du coté sain a conduit à une erreur d'appréciation du degré de paralysie des cordes vocales et des conditions d'intubation. A travers cette observation, les auteurs concluent à la mauvaise appréciation des conditions d'intubation par le monitoring de la curarisation au niveau des muscles sourciliers, cliniquement atteints ou non. Dans le même ordre d'idées, à travers une étude portant sur 20 patients, Hironari et al. [97] ont montré que le degré du bloc musculaire était surestimé quand le monitoring de la curarisation intéressait le muscle orbiculaire de l'œil. Celui-ci étant très sensible à l'action du curare (vécuronium dans l'étude) et son monitoring ne permettait pas d'évaluer les conditions d'intubation trachéal, ce monitoring serait en revanche très utile en phase de réveil puisque l'extubation doit avoir lieu quand le muscle le plus sensible aux curares (sourcilier en l'occurrence chez le myasthénique) aura récupéré.

Au total, il n'y a pas de conduite « standard » dans l'anesthésie pour thymectomie chez le patient myasthénique. Elle peut faire appel à :

- Une anesthésie intraveineuse totale utilisant, le plus souvent, le propofol en association aux morphiniques (fentanyl, sufentanyl, rémifentanyl). L'association propofol-rémifentanyl permettrait une extubation précoce après l'intervention et une amélioration des fonctions respiratoires postopératoires [98], ou à une ;

- Une anesthésie général balancée associant agents par inhalation, anesthésiques intraveineux (propofol, thiopental, morphiniques ...) avec ou sans curares. Quand ceux-ci sont utilisés, il est préférable d'utiliser les curares non dépolarisants de courte durée d'action, à doses réduites et sous contrôle d'un monitoring approprié de la curarisation.

Dans des études récentes [99,100], on a rapporté d'excellents résultats avec l'utilisation d'halogénés (sévoflurane) pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie en association avec l'administration intraveineuse ou intrathécale de morphiniques, l'extubation a été précoce et les suites opératoires étaient simples.

En ce qui concerne les patients de notre série, l'induction anesthésique était assurée par l'administration de fractions inspirées élevées d'halothane en association aux hypnotiques (propofol ou thiopental) et aux morphiniques (sufentanyl ou fentanyl). Les conditions d'intubation étaient bonnes, si bien que le recours aux myorelaxants n'a pas été jugé indispensable. Les curares n'ont pas été utilisés, non plus, pour l'entretien de l'anesthésie.

3-2. Les voies d'abord chirurgical.

La meilleure approche chirurgicale pour thymectomie reste controversée. Des abords variables ont été proposés. Schématiquement, deux types de situations peuvent se présenter :

- Il s'agit d'une hyperplasie thymique ou d'un thymome bien encapsulé ; l'abord par cervico-manubriotomie est possible. Le malade est installé en décubitus dorsal, baillot sous les épaules, tête défléchie en arrière et bras le long du corps (figure 40).
- Il s'agit d'une tumeur volumineuse et/ou invasive. L'abord se fait, dans ce cas, par sternotomie médiane ou par thoracotomie (Figure 41) surtout lorsque la tumeur s'étend aux plèvres ou lorsqu'une résection pulmonaire est nécessaire.

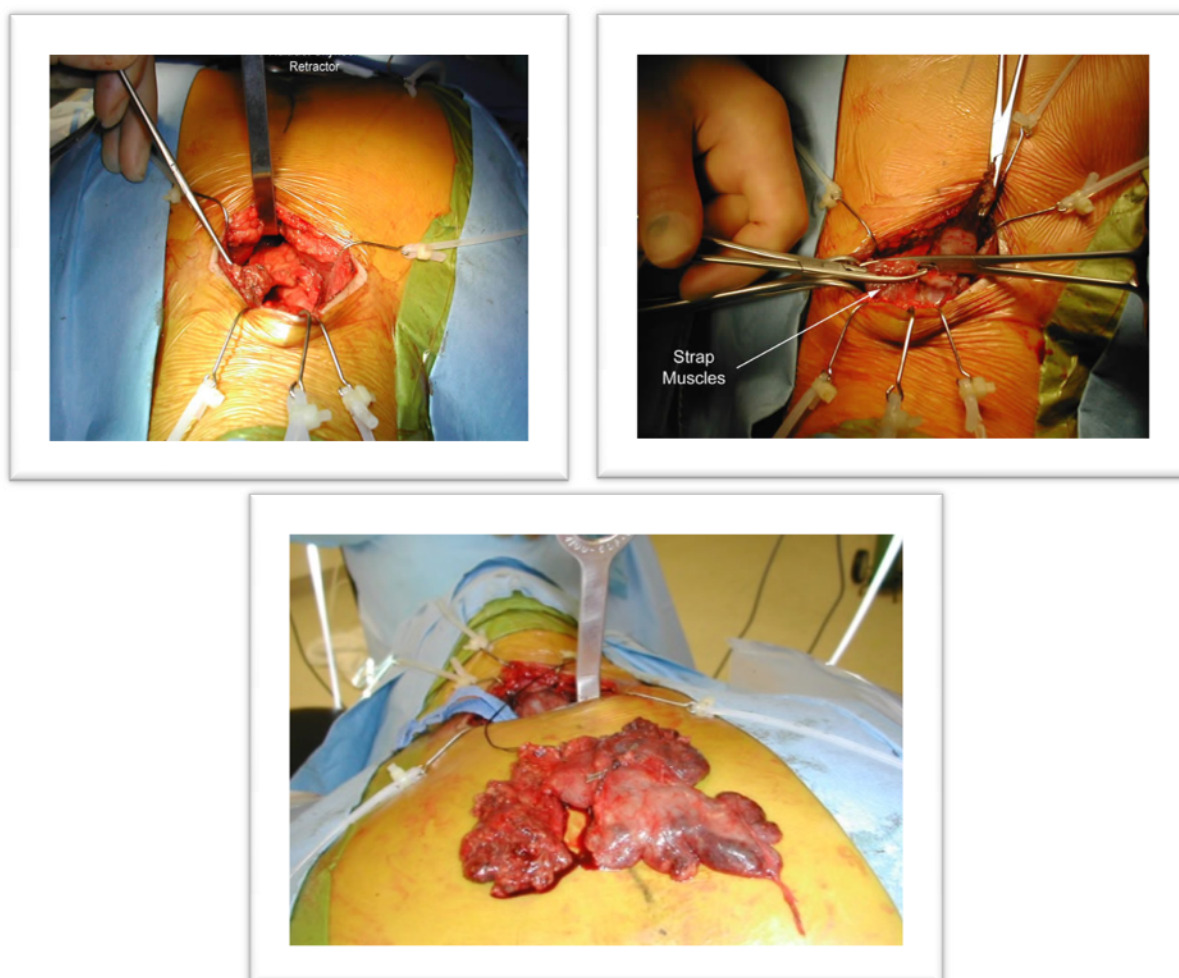
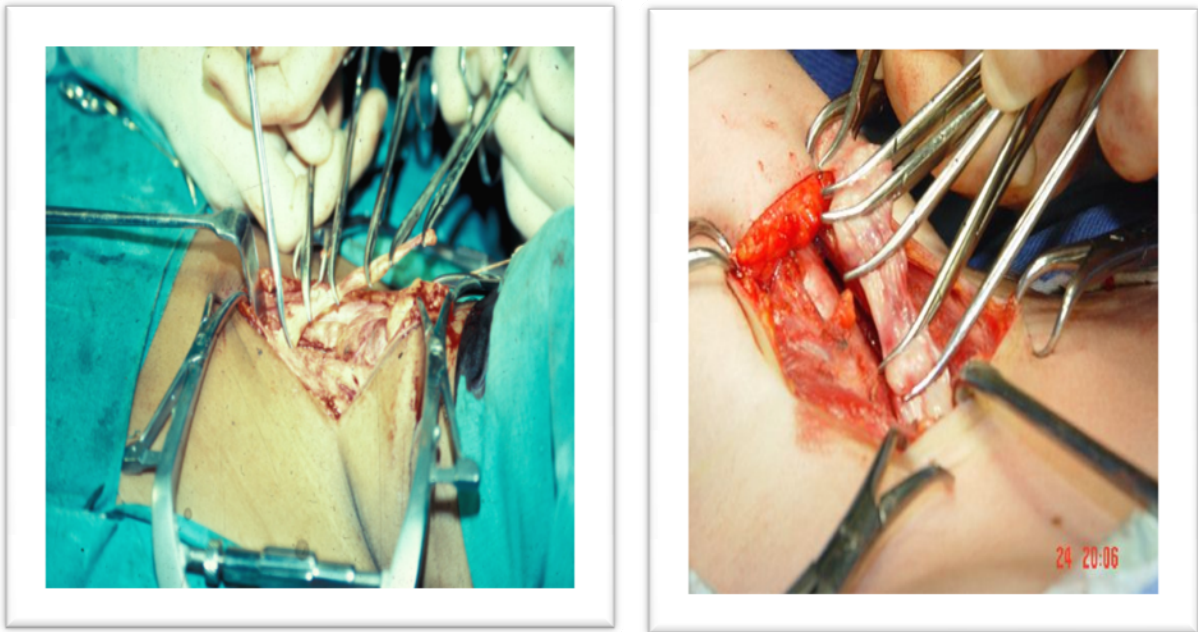
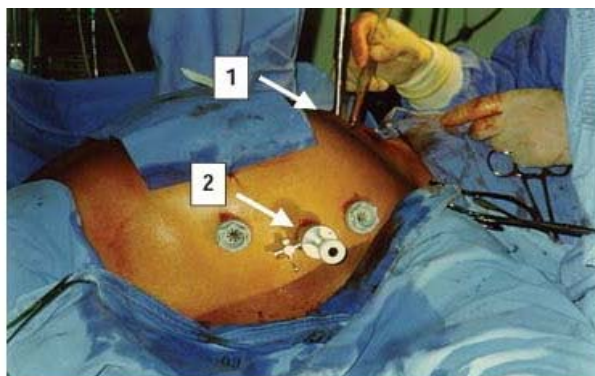


Figure 40 : vue opératoire lors de l'exérèse d'une masse thymique par cervico-manubriotomie.



**Figure 41 : vue opératoire lors de l'exérèse
d'une masse thymique par sternotomie**

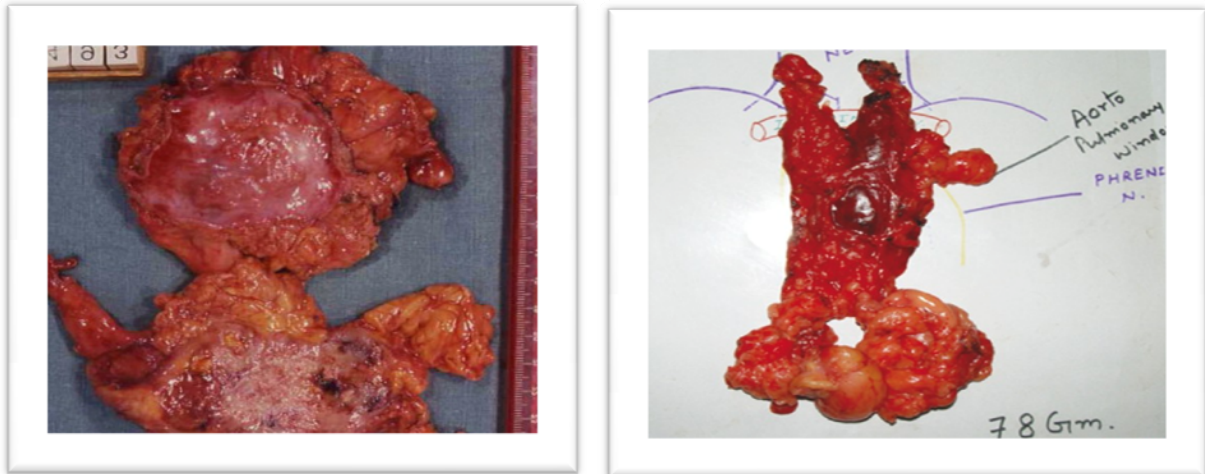
Quelle que soit la technique opératoire, l'exérèse complète doit être le souci permanent puisqu'elle représente le seul garant d'un bon pronostic à long terme. Il est recommandé de réaliser une thymectomie totale emportant le thymus et le tissu cellulo-graisseux adjacent.



1-positionnement de l'élévateur du sternum au niveau du Manubrium et des trocars au niveau de la région latérale de l'hémi thorax gauche

2- patient en décubitus dorsal, les bras le long du corps

Figure 43 :Vue opératoire lors de l'exérèse d'une masse thymique par vidéothoracoscopie



A : thymome

B : hyperplasie thymique

Figure 44 : Pièce de thymectomie

Des auteurs ont proposé récemment un abord vidéothoroscopique pour thymectomie. Il permettrait une thymectomie complète avec des suites comparables à celles observées par sternotomie. Cet abord s'accompagnerait d'une réduction de la durée du séjour hospitalier et des doses requises d'analgésiques en postopératoire [101,102]. Dans le même ordre d'idées, l'étude menée par Jene et al. [103] comparant l'abord thoracoscopique à la sternotomie en termes de la dysfonction pulmonaire post opératoire montre un avantage en faveur du premier. L'altération de la fonction pulmonaire était modérée dans l'abord vidéothoroscopique et la récupération était rapide.

Il faut souligner que dans les séries citées ci-dessus, les patients myasthéniques porteurs de thymome étaient exclus de l'étude. Dans de telles situations, l'abord

vidéothoroscopique ne peut être proposé et serait même contre-indiqué d'après Regnard et al. [69] ; les arguments avancés sont les suivants :

- Le volume souvent important rend nécessaire une chirurgie à ciel ouvert ;
- L'exérèse d'un thymome nécessite l'exérèse large de toutes les structures adjacentes (Figure), adhérentes ou envahies tels que le péricarde ou la plèvre et surtout le respect de l'intégrité de la capsule du thymome ; toute effraction capsulaire pouvant être à l'origine de greffes tumorales ;
- La classification pronostique des thymomes repose sur une analyse précise de l'extension macroscopique ; appréciée au mieux par une chirurgie à ciel ouvert.

La voie d'abord, utilisée dans notre étude chez tous nos patients, était une thoracotomie antérolatérale gauche.

4- Période postopératoire.

4-1. Sevrage du ventilateur-extubation.

La prise en charge postopératoire ne se conçoit pas en dehors d'une unité de soins intensifs. Les modalités de prise en charge postopératoire ont beaucoup évolué au fil des années. Lors de la publication des premières grandes séries de thymectomie, au début des années 70, une mortalité opératoire élevée de l'ordre de 10 à 30% était constatée [104,105]. Ce qui a été à l'origine de l'élaboration de mesures strictes durant la période post opératoire : trachéotomie systématique, sevrage des anticholinestérasiques et ventilation contrôlée pendant une période d'environ une semaine. Le sevrage du ventilateur était ensuite réalisé avec prudence sous couvert d'une réintroduction progressive des anticholinestérasiques. La mortalité s'en est, ainsi, trouvée réduite, avoisinant 1 à 3% [104, 105,106].

Actuellement, l'extubation précoce au bloc opératoire ou dans l'heure qui suit, constitue la modalité la plus répandue. Ceci est devenu possible grâce aux progrès accomplis en matière de prise en charge préopératoire (aspects thérapeutiques efficaces, meilleure préparation ...),

des techniques anesthésiques et de surveillance post opératoire. Ce doit être, d'ailleurs, l'objectif principal lorsqu'on choisit le protocole anesthésique. Quand aux critères propres de l'extubation, ils sont les mêmes que ceux requis chez le sujet sain.

Il est, pourtant, des cas où l'extubation précoce ne peut avoir lieu et une ventilation postopératoire s'avère nécessaire. A ce propos, des scores prédictifs de ventilation post-thymectomie ont été établis. C'est le cas notamment du score proposé par Loah et al. [107], selon lequel une extubation précoce serait possible lorsque les facteurs suivants sont associés :

- Capacité vitale supérieure ou égale à 21 en préopératoire, le malade recevant des anticholinestérasiques ;
- Absence de thymome ;
- Absence d'atteinte des muscles ventilatoires ;
- âge inférieur à 50 ans.

Le score proposé par L'éventa et al. [108], le plus utilisé, repose sur quatre paramètres étudiés en période préopératoire et affectés d'un coefficient allant de douze à quatre, le total maximum étant 34 (annexe VI). Un score dépassant dix à douze points, imposerait une ventilation contrôlée postopératoire.

Cela dit, les scores rapportés ci-dessus n'ont qu'une valeur indicative dans la mesure où ils ont été établis à partir d'études rétrospectives et ayant porté sur les thymectomie abordées par sternotomie. D'autres études ne semblent pas trouver les mêmes éléments prédictifs. Récemment, une étude menée par Mori et al. [109] à propos de 52 patients, a montré qu'en analyse multivariée, le seul facteur qui serait prédictif d'une réintubation postopératoire est représenté par la dose de Pyridostigmine habituellement reçue par le patient. Le risque de réintubation postopératoire serait, ainsi, majeur quand la dose de Pyridostigmine dépasse 240 mg.

De façon schématique, l'existence en pré opératoire de troubles respiratoires ou de la déglutition laisse présager de la nécessité d'une ventilation postopératoire. La décision définitive repose sur l'appréciation de chaque cas. En l'absence d'une complication, la nécessité d'une ventilation prolongée doit être considérée comme un reflet de l'évolutivité de la maladie, devant faire adapter le traitement de fond. La réintubation, devenue rare de nos jours, implique dans ce contexte (en l'absence de cause évidente) deux types de complications spécifiques : la crise myasthénique et la crise cholinergique. Ceci soulève la problématique de reprise ou non de la thérapeutique anticholinestérasique.

4-2. Traitement anticholinestérasique.

En général, la plupart des auteurs s'accordent pour reprendre le traitement anticholinestérasique dès le réveil aux horaires établis antérieurement ; à demi-dose ou à dose normale [107, 110,111]. Cette attitude semble être bien appuyée par les résultats de l'étude menée par Kas et al. [112]. Sans cette étude, on s'est proposé d'analyser les complications respiratoires pour thymectomie chez 324 myasthéniques, chez qui la prise en charge postopératoire a consisté en l'arrêt systématique des anticholinestérasiques pendant 48 heures tout en assurant une ventilation mécanique de principe durant la dite période. Après quoi, les malades avaient été extubés et repris leur traitement standard.

L'analyse de la série mettait en évidence la survenue de complications respiratoires chez 71 patients (soit 22%) dont 49 ont nécessité une réintubation ou une trachéotomie. Vu ces résultats, les auteurs ont recommandé la réduction de la durée de ventilation postopératoire et la reprise précoce du traitement anticholinestérasique en postopératoire.

Cependant, il faut souligner, qu'après thymectomie, il peut exister une période de durée variable (quelques heures à quelques jours) durant laquelle, la réponse ou traitement anticholinestérasique est aléatoire, avec notamment, des besoins en médicaments nuls ou du moins réduits, faisant courir le risque de surdosage. Ces constatations sont de nature à faire

différer la reprise du traitement voire à l'annuler. De même la difficulté du diagnostic différentiel de la crise myasthénique et cholinergique en postopératoire, serait un argument supplémentaire contre la reprise précoce du traitement.

Vu les données citées plus haut, il serait plus convenable de titrer la dose d'anticholinestérasique qui est réintroduite le jour même de l'intervention ou dans les jours suivants, en commençant le plus souvent par une demi-dose par rapport au traitement habituel. Par ailleurs, toute difficulté respiratoire survenant dans cette période doit faire envisager une ventilation contrôlée plutôt que la majoration des doses des anticholinestérasiques. Moyennant ces précautions, la mortalité postopératoire est inférieure à 1% [81].

Notre conduite vis-à-vis du traitement anticholinestérasique en postopératoire, consistait à le réintroduire à doses pleines le jour même de l'intervention. Un seul patient a présenté, cependant, une insuffisance respiratoire compatible avec une crise cholinergique. Aussi, la réduction des doses d'anticholinestérasiques en postopératoire immédiat nous paraît-elle plus appropriée.

4-3. Analgsie postopératoire.

Elle n'a rien de spécifique. Elle fait souvent appel aux analgsiques morphiniques en association avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les morphiniques peuvent être administrés par voie intraveineuse (analgsie contrôlée par le patient) ou par voie péridurale. Ils sont alors administrés seuls ou en association avec des anesthésique locaux ; une surveillance étroite est nécessaire dans ce cas, en raison du risque potentiel de dépression respiratoire [113-115]. Ainsi, l'analgsie péridurale ne serait-elle pas recommandée en "routine" malgré sa bonne tolérance sur le plan respiratoire. Elle ne devrait s'adresser qu'aux patients chez qui l'abord chirurgical a été fait par thoracotomie ou par sternotomie [113-115].

4-4. Complications postopératoires.

Le risque de détresse respiratoire aiguë est, bien entendu, au premier plan. L'appréciation des crises myasthénique et cholinergique doit être la règle. Les autres complications "non spécifiques" incluent celles observées après chirurgie thoracique pratiquée sous thoracotomie ou sternotomie. Il peut s'agir, entre autres, de :

▪ *Complications broncho-pulmonaires :*

- Atélectasie ;
- Broncho-pneumopathies ;
- Embolies pulmonaires ...

▪ *Complications pleurales :*

- Hémothorax ;
- Pyothorax ;
- Pneumothorax ;
- Chylothorax.

▪ *Lésions nerveuses ou paralysies récurrentielle ou phrénique.*

▪ *Troubles du rythme cardiaque.*

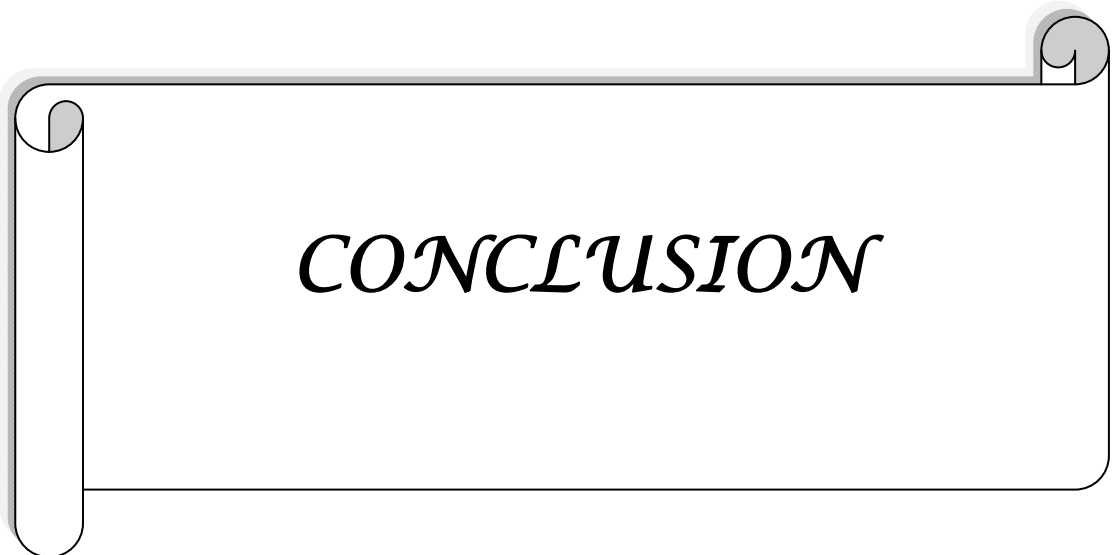
▪ *Infection pariétale, médiastinite ...*

5- Interactions médicamenteuses.

On ne peut clore le chapitre traitant la prise en charge de la thymectomie pour myasthénie sans rappeler qu'en périopératoire, on peut être amené à prescrire des médicaments qui ne font pas partie du traitement habituel du patient, et que de par leurs effets propres sur la transmission neuromusculaire, certains de ces médicaments sont susceptibles d'aggraver le syndrome myasthénique. Aussi leur éviction s'avère t-elle indispensable.

La liste des médicaments à éviter est peu exhaustive ; les principaux sont représentés sur (annexe VIII). Les aminosides, la colistine et la clindamycine dépriment la membrane post

synaptique et la libération d'acétylcholine. Les tétracyclines par voie injectable sont contre-indiquées en raison de la richesse de leur solvant en magnésium. L'effet potentialisateur des bêtabloquants est mal connu. Parmi les psychotropes, les antiépileptiques semblent induire le plus de complications ; la Triméthadione est susceptible d'induire en elle-même un syndrome myasthénique. Quoique le risque ne soit pas aussi majeur avec le diphénylhydantoïne et la carbamazépine, ces derniers doivent être maniés avec prudence.



CONCLUSION

La myasthénie est donc une pathologie auto-immune rare, caractérisée par un défaut de la transmission neuromusculaire lié à une destruction des récepteurs post-synaptiques à l'acétylcholine du muscle strié squelettique. Elle se manifeste cliniquement par une fatigue musculaire accentuée à l'effort.

Le rôle du thymus en tant que site d'auto-sensibilisation aux récepteurs de l'acétylcholine est bien établi. La présence d'une anomalie thymique doit faire évoquer le diagnostic de myasthénie. Cependant, la part précise jouée par cet organe dans le déclenchement et l'entretien de la maladie reste à définir.

Le traitement comporte toujours des anticholinestérasiques ainsi que le respect des contre-indications des médicaments pouvant aggraver la myasthénie.

La thymectomie représente, actuellement, l'une des thérapeutiques primordiales de la myasthénie, l'exérèse d'un thymome est impérative.

Les corticoïdes, les immunosuppresseurs et la thymectomie sont utilisés comme traitement de fond dans les formes invalidantes. Les immunoglobulines intraveineuses ou les échanges plasmatiques sont réservés aux poussées aiguës.

L'évaluation préopératoire de ces patients est multidisciplinaire et repose essentiellement sur la répétition de scores cliniques musculaires fonctionnels.

La prise en charge périopératoire des sujets myasthéniques candidats à une thymectomie doit, si possible, se faire par une équipe associant neurologue, chirurgien, anesthésiste et réanimateur.

Pour l'anesthésie générale, la préférence va actuellement à l'anesthésie intraveineuse totale, les agents halogénés étant souvent mal adaptés au contexte (retentissement sur la force

musculaire). L'anesthésie locorégionale est une alternative intéressante quand la chirurgie le permet ainsi que pour le contrôle de la douleur postopératoire. Les curares non dépolarisants peuvent être utilisés mais les besoins sont considérablement réduits. Le monitoring de la curarisation est donc impératif dans ce contexte.

La période anesthésique ne pose, en général, pas de problèmes, mais le retour à l'autonomie ventilatoire ne peut se concevoir qu'en milieu de soins intensifs, du fait du risque de détresse respiratoire post opératoire.

Dans la grande majorité des situations l'évolution postopératoire est non compliquée et comparable à celle d'une population témoin. L'atteinte de la respiration et de la déglutition fait la gravité de cette période. Dans le contexte postopératoire deux entités cliniques doivent être distinguées : la crise myasthénique et la crise cholinergique

Grâce aux progrès réalisés en matière de prise en charge périopératoire de la myasthénie, on a pu réduire considérablement le taux de complications postopératoires, voire à annuler le taux de mortalité.

ANNEXES

Annexe I

Fiche d'exploitation

Prise en charge périopératoire du malade myasthénique

* Nom:	* Date d'admission :
* Age:	* Numéro d'entrée :
* Sexe:	* Numéro de l'observation :

I. ANTECEDENTS : Personnels :

 Familiaux :

II. EXAMEN CLINIQUE A L'ADMISSION :

- Signes fonctionnels :
- Signes physiques :
- Durée d'évolution avant le diagnostic :
- Stade d'Osserman :

III. EXAMENS PARACLINIQUES:

1. TDM :
- Date :

– Siège de la tumeur :

– Taille :

– Aspect :

2. EMG :
3. Ac-Anti Rach:

IV. TRAITEMENT :

- Médical : Mestinon : autres :
- Chirurgical :.....
 - a. Technique anesthésique :
 - b. Voies d'abord :.....
 - c. Type d'exérèse :.....
 - d. Suite postopératoire :.....
 - 1. Normal :.....
 - 2. Complication :.....
 - 3. Décès :
 - e. Durée d'intervention :.....

V. BILAN POSTOPERATOIRE :

- 1. Anatomopathologie :
 - Macroscopique :.....
 - type histologique :
- 2. Séjour à l'hôpital :.....
- 3. Séjour en réanimation :.....

VI. TRAITEMENT POSTOPERATOIRE :

- a. Etat clinique post opératoire :.....
- b. Traitement anticholinestérasique :.....
- c. Traitement adjuvant :.....

VII. EVOLUTION POST THERAPEUTIQUE :

- 1. Suivi : Jusqu'au : Durée de participation :.....
- 2. Modalités évolutives :
 - ☐ Mortalité ☐ Récidive
 - ☐ Amélioration ☐ Aggravation cause de décès
- 3. Actuellement : Patient décédé ☐ Encore vivant ☐
- 4. Survie :.....

Annexe II : CLASSIFICATION D'OSSERMAN

❖ <i>Stade I :</i>	Myasthénie localisée à un seul groupe musculaire, le plus souvent oculaire ;
❖ <i>Stade II :</i>	Myasthénie généralisée. • IIA : sans trouble de la déglutition, • IIB : avec troubles de la déglutition, mais sans fausses routes.
❖ <i>Stade III :</i>	Myasthénie généralisée d'apparition récente (quelques semaines à quelques mois), avec fausses routes et troubles de la déglutition.
❖ <i>Stade IV :</i>	Myasthénie généralisée, grave, ancienne, avec troubles de la déglutition, troubles respiratoires et très souvent amyotrophie.

Annexe III Score musculaire avec un maximum de 100 points

Score musculaire (maximum 100 points).

▪ Membres supérieurs étendus à l'horizontale en antéposition : • Pendant 150 secondes : 15 points. • Pendant 100 secondes : 10 points. • Pendant 50 secondes : 5 points. ▪ Membres inférieurs, malade en décubitus dorsal, cuisses fléchies à 90° sur le bassin, jambes à 90° sur les cuisses : • Pendant 75 secondes : 15 points. • Pendant 50 secondes : 10 points. • Pendant 25 secondes : 5 points. ▪ Flexion de la tête, malade en décubitus dorsal : • Contre résistance : 10 points. • Sans résistance : 5 points. • Impossible : 0 points. ▪ Passage de la position couchée à la position assise : • Sans l'aide des mains : 10 points. • Avec l'aide des mains : 5 points. • Impossible : 0 points.	▪ Oculomotricité extrinsèque : • Normale : 10 points. • Ptôsis isolé : 5 points. • Diplopie : 0 points. ▪ Occlusion palpébrale : • Complète : 10 points. • Incomplète : 5 points. • Nulle : 0 points. ▪ Mastication : • Normale : 10 points. • Diminuée : 5 points. • Nulle : 0 points. ▪ Déglutition : • Normale : 10 points. • Dysphagie sans Fausse route : 5 points. • Dysphagie avec Fausse route : 0 points. ▪ Phonation : • Voix normale : 10 points. • Voix nasonnée : 5 points. • Aphonie : 0 points.
--	---

Annexe IV : Tableau IV : Anticholinestérasiques utilisés dans le traitement de la myasthénie

	<i>Nom de la spécialité</i>	<i>Doses équivalentes</i>	<i>Début de l'action</i>	<i>Durée d'action</i>
Néostigmine	Prostigmine – per os (bromure) cp= 15 mg –IV–IM (methyl sulfate) amp= 0,5mg	15mg per os 0,5 mg IV 1 mg IM	30 min 15 min	2 h
Pyridostigmine (peu d'effets muscariniques)	Mestinon Per os (bromure) Cp=60mg	60 mg	30 min	4 h
Pyridostigmine Retard	Mestinon Timespar Per os: cp= 180mg	180 mg	30 mg	4 à 6 h
Ambémonium	Mytélase Per os: chlorure Cp= 10mg	7 à 15 mg	30 min	4 à 6 h
edrophonium	Tensilon IV: chlorure Amp=10mg	10mg	qq s	10 min

Annexe V : Classification anatomique des thymomes.

<i>Stade I</i>		• Tumeur encapsulée et microscopiquement sans invasion capsulaire.
<i>Stade II</i>	• II A • II B	• Envahissement macroscopique du tissu graisseux péri tumoral ou de la plèvre médiastinale. • Envahissement capsulaire microscopique.
<i>Stade III</i>		• Envahissement macroscopique des organes de voisinage (péricarde, gros vaisseaux ou parenchyme pulmonaire)
<i>Stade IV</i>	• IV A • IV B	• Dissémination pleurale ou péricardique. • Métastases lymphatiques ou hématogènes.

Annexe VI : puissance comparée de la succinylcholine, de l'actrarium et du vécuronium
chez des sujets sains et myasthéniques.

	SUCCINYLCHOLINE		ATRACURIUM		VECURONIUM	
	<i>sains</i>	<i>myasthénie</i>	<i>sains</i>	<i>myasthénie</i>	<i>sains</i>	<i>myasthénie</i>
	n=20	n=10	n=10	n=5	n=10	n=5
DA50 (mg/kg)	0.17	0.33	0.13	0.07	0.019	0.010
DA90 (mg/kg)	0.27	0.66	0.21	0.12	0.031	0.017
DA95 (mg/kg)	0.31	0.82	0.24	0.14	0.036	0.020
DA50, DA90 et DA95 : doses actives provoquant un bloc neuromusculaire de 50, 90 et 95% au niveau de l'adducteur du pouce.						

Annexe VII : Facteurs prédictifs de la ventilation artificielle contrôlée après thymectomie

(Leventhal).

<i>FACTEURS</i>	<i>POINTS</i>
Durée d'évolution de la myasthénie ≥ 6 ans	12
Antécédent d'insuffisance respiratoire chronique	10
Equivalent de Pyridostigmine >750 mg/j	8
Capacité vitale < 2.9l	4
Total maximal	34

Score <10 : extubation immédiate.

Score 10–12 : zone d'incertitude.

Score > 12 : ventilation de principe.

Annexe VIII : Médicaments dont la prescription doit être discutée chez les myasthéniques.

MEDICAMENTS	RISQUE FORMEL	RISQUE RELATIF	RISQUE POTENTIEL
Antibiotiques	Aminosides IM ou IV Colistine Cyclines IV	Lincomycine Clindamycine Cyclines per os Aminosides (voie	Erythromycine
Cardiotropes	Quinidine Procaïnamide Béta- bloquants (y compris voie oculaire)	Lidocaïne	Inhibiteurs calciques Furosémide Brétylium
Psychotropes	Triméthadione	Diphénylhydantoin Lithium	Carbamazépine Phénothiazines IMAO
Médicaments de l'anesthésie		Curares (dépolarisants ou non dépolarisants) Anesthésiques volatils Halogènes Kétamine	Barbituriques Benzodiazépines Anesthésiques locaux
Divers	Magnésium IV Dantrolène	Magnésium per os	



RESUMES

RESUME

La myasthénie est une maladie auto-immune liée à un défaut de transmission neuromusculaire. Elle se manifeste cliniquement par une fatigue musculaire accentuée à l'effort. Compte tenu du rôle joué par le thymus dans la pathogénie de la maladie, la thymectomie constitue l'un des aspects thérapeutiques les plus importants. Cependant, comme toutes les interventions réalisées chez le myasthénique, la thymectomie n'est pas dénuée de risque et comporte une morbidité non négligeable.

Dans l'objectif de mettre en relief les modalités de prise en charge périopératoire de la thymectomie pour myasthénie, nous avons mené, rétrospectivement une étude descriptive des patients ayant bénéficié d'une thymectomie pour myasthénie au bloc opératoire central de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech entre Janvier 2010 et Décembre 2011. Cinq patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen des opérés était de $38,87 \pm 14,07$ ans, avec un sexe-ratio hommes/femmes de 0,75 (2 hommes et 3 femmes). Le diagnostic de myasthénie a été confirmé par les données de l'électromyogramme chez tous les patients. La Pyridostigmine (Mestinon®) était l'anticholinestérasique utilisé chez tous nos patients. Le délai moyen séparant la thymectomie et le début des symptômes était de 20,22 mois. Tous les patients étaient de classe II d'Osserman (dont 2 cas de classe IIa et 3 cas de classe IIb). Le recours aux échanges plasmatiques ou aux immunoglobulines intra veineuses n'a pas été jugé nécessaire. Le protocole anesthésique reposait sur la pratique d'une anesthésie générale balancée associant hypnotiques (propofol ou thiopental) morphiniques (sufentanyl ou fentanyl) et agents par inhalation. Aucun patient de l'étude n'a reçu de curares. La voie d'abord chirurgical était une thoracotomie antérolatérale gauche dans tous les cas. La durée moyenne de la thymectomie était de $137,61 \pm 29,88$ min. Aucun incident préopératoire n'a été relevé. L'extubation a eu lieu au bloc opératoire. Un patient a présenté une insuffisance respiratoire postopératoire compatible avec une crise cholinergique et dont l'évolution a été favorable sous traitement symptomatique et ajustement des doses d'anticholinestérasiques. La durée moyenne de séjour en réanimation était de 3,61 jours. On ne déplore aucuns décès.

Une prise en charge périopératoire appropriée de la thymectomie pour myasthénie réduit le taux de morbidité et annule le bilan de mortalité.

Abstract

The myasthenia is an autoimmune disease bound to a defect of the neuromuscular transmission. It shows itself clinically by a myasthenia stressed in the effort. Considering the role played by the thymus in the pathogenesis of the disease, the thymectomy establishes one of the most important therapeutic aspects. However, as all the interventions realized to the myasthenic, the thymectomy is not divested of risk and contains a not insignificant morbidity.

In the objective to highlight the modalities of intraoperative medical care of thymectomy for myasthenia gravis, we conducted a retrospective descriptive study of patients who underwent thymectomy for myasthenia gravis in the operating core of Avicenna military hospital of Marakesh between January 2010 and December 2011. Five patients were included in the study, the average age was 38.80 years, with sex ratio of 0.75 (2 men for 3 women).The diagnosis of myasthenia gravis was confirmed by data from the electromyogram and the dosage of acetylcholin in all patients, the five patients were treated with the Pyridostigmine (Mestinon®).The average time between thymectomy and the onset of symptoms was 20.22 months, all patients were class II of Osserman: two patients were IIa and three IIb, the use of plasma exchange or intravenous immunoglobulin was not deemed necessary. The anesthetic protocol based on the practice of general anesthesia balanced combining hypnotic (propofol or thiopental),opioid (fentanyl or sufentanyl) and inhalation agents, no patient in the study received neuromuscular blocking. The surgical incision was the left anterolateral thoracotomy. The average length of intervention was 137,61 more or less 29 min. No intraoperative incidents were reported. The extubation was held at the operating core. Only one patient presented a respiratory failure consistent with cholinergic crisis. The average length of ICU stay was 3.61 days, we do regret any deaths.

However an appropriate intraoperative medical care of Thymectomy for myasthenia gravis reduces the morbidity and mortality.

ملخص

الوهن العضلي هو مرض مناعي ذاتي يرتبط بخلل في النقل العصبي العضلي. تظهر اعراضه سريريا بتعب عضلي يشتد عند الجهد, اعتبارا للدور الذي تلعبه التوتة في الأمراض، فإن استئصال التوتة يكون واحدا من المظاهر العلاجية الأكثر أهمية. لكن وكباقي العمليات لدى الوهن العضلي، استئصال التوتة ليس خاليا من الخطر و يتضمن مراضة لا يستهان بها.

يهدف العمل الى توضيح إجراءات التكفل العلاجي أثناء عملية استئصال التوتة للوهن العضلي. لقد أجرينا دراسة استرجاعية واصفة للمرضى المستفيدين من استئصال التوتة بسبب الوهن العضلي بالمركب الجراحي المركزي للمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش ما بين يناير 2010 و دجنبر 2011. خمسة مرضى تم إقحامهم في الدراسة، معدل السن للمجرى لهم العملية هو 38,80 سنة مع نسبة رجال /نساء ب 75,0 (2 رجال و3 نساء). تشخيص الوهن العضلي تم تأكيده بمعطيات مخطط كهربية العضل و قياس نسبة الاستيلكولين في الدم لدى كل المرضى. البريدوستغمين (مستينون ®) كان مضاد الفعل الكولينجي الأكثر استعمالا. معدل المدة الفاصلة بين استئصال التوتة وبداية الأعراض كانت 22,20 شهرا. كل المرضى كانوا من صنف II لأوسرمان (2 منها حالات صنف II ا و 3 حالات صنف II ب) , اللجوء إلى التبديل المصلي أو الغلوبلين المناعي داخل الوريد لم يكن ضروريا. بروتوكول التبنيج يركز على ممارسة التبنيج العام مشتركا مع منومات (بروبوفول أوتيوبنتال) ومورفين (فانتنيل أوسوفانتنيل) وعوامل بالاستنشاق. أي مريض من الدراسة لم يتلقى الكورار. النهج الجراحي là myasthénie est une maladie héréditaire liée- à un défaut de transmis giorno المستعمل كان بضع الصدر أمامي وحشي أيسر في كل الحالات. معدل مدة استئصال التوتة كان $61,137 \pm 29$ دقيقة. لم يتم ملاحظة أي حادث أثناء الجراحة. نزع الانبوب تم بالمركب الجراحي. مريض واحد عانى قصورا تنفسيا بعد الجراحة منسجم مع الأزمة الكولينية. معدل مدة الإقامة بالإنعاش كانت 61,3 يوم, ولم تسجل أية حالة وفاة.

التكفل العلاجي المناسب أثناء عملية استئصال التوتة للوهن العضلي يخفض نسبة المراضة و الوفيات.

A decorative scroll frame with a light gray background and a thin black border. The frame has a vertical scroll on the left side and a horizontal scroll on the top right side. The text is centered within the frame.

*REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES*

1. DRACHMANE B.

Présent and future treatment of myasthenia gravis.
New Eng J, Med. 1987; 316, 743–745.

2. Osserman KE, Genkins G.

Studies in myasthenia gravis: review of twenty year experience in over 1200 patients. Mt Sinai J Med 1971; 38:497–537.

3. SOMNIER F, KEIDING N., PAULSON O.

Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark.
Arch. Neurol. 1991; 48, 733–739.

4. Drachman DB.

Myasthenia Gravis. N Eng J Med 1994; 330:1797–810.

5. IDRISSE Moulay Ahmed.

La myasthenia, une maladie handicapante: une pathologie mal diagnostiquée. Mai 2003.
[http:// www. maroc- hebdo. Ma/MH internet/ Archives_ 559/ htîm_559/ Zoom.html](http://www.maroc-hebdo.ma/MHinternet/Archives_559/htim_559/Zoom.html).

6. IDRISSE Moulay Ahmed.

La myasthenia, une maladie handicapante: une pathologie mal diagnostiquée. Mai 2003.
[http:// www. maroc- hebdo. Ma/MH internet/ Archives_ 559/ htîm_559/ Zoom.html](http://www.maroc-hebdo.ma/MHinternet/Archives_559/htim_559/Zoom.html)

7. FULPIUS, BW. : "Myasthénie".

Editions techniques, Encycl. Med. Chir. (Paris–France), Neurologie, (3) 1978, 17–172–B–IO.

8. Kuks JB., LEMS SP, OOSTERHUIS HJ.

"HLA type is not indicative for the effect of thymectomy in MG" J Neuroimmunol; 1992
Feb ; 36 (2–3): 217–24.

9. HAYASHI M., KIDA K., SONODA S., INOUE H.; MATSUDA H.

"Factors influencing the clinical type and course of myasthenia gravis". Brain Dev; 1992
Mar; 14(2):88–93.

10. Palace J, Beeson D.

The congenital myasthenic syndromes.
J Neuroimmunol 2008 ; 201-202 :2-5.

11. KERZIN-STORRAR L.,METCALFER.A.,DYER A.et al.

Genetic factors in myasthenia gravis.
Neurology 1988; 38,38-42.

12. Bowvman WC.

Pharmacology for neuromuscular function,
second Eddition.London, Wright, 1990; 1-316.

13. Sato C, Ueno Y, Asai K, et al.

The voltage-sensitive sodium channel is a belî-shaped molécule with several cavities.
Nature 2001; 409: 1047-51.

14. Catteral WA.

Structure and function of voltage-sensitive ion channels.
Science 1988; 242: 50-61.

15. Donati F, Meistelman C.

Tansmission neuromuscuïaire. In: Samll, K, éd. Anesthésie Réanimation
Chirurgicale, 2° édition, Paris, Flammation, 1995:909.

16. Benfenati F. Valtorta F, Rubenstein JL, Gorelick FS. Greengard P, Czernik, AJ. Synaptic vesicle associated Ca (2 +) / calmodium-dependent protein kinase II is a binding protein for synapsin I. Nature 1992; 359: 417-20.

17. Llinas R, Gruner JA, Sugimori M, McGuiness TL, Greengard P.

Régulation by synapsin I and Ca (2 +)-calmodulin -dépendent protein kinase II of thé transmitter release in squid giant synapse. J Physiol 1991; 463: 257-82.

18. Fernandez–Chacon R, Konigstorfer A, Gerber SH, et al.

Synaptotagmin J. Functions as a calcium regulator of release probability. *Nature* 2001; 410:41–9.

19. Katz B, Miledi R.

Transmission leakage from motor nerve endings. *Proceedings of the Royal Society of London* 1977; 196: 59–72.

20. Donati F, Bevan DR.

Postjunctional mechanisms involved. In: Booi LH, éd. *Neuromuscular transmission*. London, BMJ, 1996: 28–44.

21. Witzemann V, Barg B, Nishikawa Y, Sakmann B, Numa S.

Differential regulation of muscle acetylcholine receptor gamma- and epsilon-subunit mRNAs. *FEBS Lett* 1987; 223: 104–12.

22. Martyn JA, White DA, Gronert GA, Jaffe RS, Ward JM.

Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Effects on neuromuscular blockers. *Anesthesiology* 1992; 76: 822–43.

23. Ibebunjo C, Nosek MT, Itani MS, Martyn JA.

Mechanisms for the paradoxical resistance to d-tubocurarine during immobilization-induced muscle atrophy. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 443–51.

24. Yanez P, Martyn JA,

Prolonged d-tubocurarine infusion and/or immobilization cause upregulation of acetylcholine receptors and hyperkalemia to succinylcholine in rats. *Anesthesiology* 1996; 84: 384–91.

25. Pederson SE, Cohen JB.

d-Tubocurarine binding sites are located on alpha-gamma and alpha-delta subunit interfaces of the nicotinic acetylcholine receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1990.87/2785–9.

26. Sastry BVR.

Nicotinic receptor . Anaesthetic Pharmacology Review 1993; 1: 6–19.

27. Grosman C, Zhou M, Auerbach A.

Mapping the conformational wave of acetylcholine receptor channel gating. Nature 2000; 403: 773–6.

28. McConkey PP, Mullens AJ.

Congenital myasthenic syndrome: a rare, potentially treatable cause of respiratory failure in a "floppy" infant. Anesth Intensive Care 2000;28:82–6.

29. EYMARD B.

"Contribution à l'étude de l'activité fonctionnelle des sérums dans la myasthénie». Thèse de Doctorat d'Etat de l'Université de Médecine de paris. 1991

30. BERRIH-AKNIN S., MOREL E., RAIMOND F., SAFAR D., GAUD C., BINET JP. LEVASSEUR P.,BACH JF.:

"The role of thymus in myasthenia gravis:immunohistological and immunological studies in 115 cases".Ann.N.Y. Acad. Sci.; 1987:505:50–70.

31. COMPSTON D., VINCENT A., NEWSOM-DAVIS J., BATCHELOR.:

"Clinical, pathological, HLA antigen and immunological évidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis". Brain; 1980 : 103: 579–601.

32. Khalil I, Berrih-Aknin S, Lepage V et al.

Trans-encoded DQ, ab heterodimers confer susceptibility to myasthenia gravis disease. CR Acad Sci 1993 ;22:45–54.

33. Soliven BC, Lange DJ, Penn AS, Younger MD, Jaretzki

A Séronégative Myasthenia Gravis. Neurology 1988: 38: 514–17.

34. Eymard B, De la porte S, Pannier C et al.

Effect of myasthenia patient on the number and distribution of acetylcholine receptors in muscle and nerve-muscle cultures from rat. Correlations with clinical state . J Neurolo Sci 1988; 86: 41–59.

35. Li Z, Forester N, Vincent A.

Modulation of acetylcholine receptor function in TE 671 (rhabdomyosarcoma) cells by non-AChR ligands: possible relevance to séronégative myasthenia gravis. J Neuroimmunology 1996; 64: 179–83.

36. MOSSMAN S., VINCENT A., NEWSOM-DAVIS J. :

" Myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibody: a distinct entity ". Lancet,1986 :1: 116–9.

37. Pestrong AD, Drachman DB, Self SG.

Measurment of junctional acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis: clinical correlates. Muscle Nerve 1985; 8: 245–51.

38. Tsujihata M, Yokoshimura T, Satoh A et al.

Diagnostic significance of IgG, C3, and C9 at thé limb motor endplate in minimal myasthenia gravis. Neurology 1989; 39: 1359–63.

39. Vincent A, Li Z, Hart A et al.

Séronégative myasthenia gravis. Evidence for plasma factors interfering with acetylcholine receptor. Ann NY Acad Sci 1993; 681: 529–38.

40. Yamamoto T, Vincent A, Ciulla TA, Lang B, Johnson I, Newosom–Davis J:

Séronégative myasthenia gravis:a plasma factor inhibiting agonist-induced acetylcholine receptor function copunifies with IgM. Ann Neurol1991;30:550-7.

41. NEWSON-DAVIS J.,WILLCOX N.,SCHLUEP M.,HARCOURTG.,VINCENT A.,MOSSMAN S..WRAY D., BURGES J.

"Immunological heterogeneity an cellular Mecanisms in myasthenia gravis". Ann.N.Y.Acad. Sci.; 1987: 505:12–26.

42. FAIRELY JW., HUGHES M.

"Acute stridor due to bilateral vocal fold paralysis as a presenting sign of myasthenia gravis". *J Laryngol Otol*; 1992 Aug; 106(8): 737–8.

43. CUI LI YING. GUAN YU ZHON. WANG HAN. TAN XIAO FU.

Single fiber electromyography in the diagnosis of ocular myasthenia gravis: report of 90 cases.

Chin Med J 2004; 116(6):848–51.

44. Cohen S. , Younger D.

Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1981, 377, 670–677.

45. BOUAGGAD M, BOUDERKA M.A, ABASSI O.

Total intravenous anaesthesia with propofol for myasthenic patients.

European Journal of Anaesthesiology 2005;22:1.

46. Claud B, Le Corre F.

Anesthésie et maladies neuromusculaires à l'exclusion de l'hyperthermie maligne. In : Sfar, éd. conférence d'actualisation. 38° congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris : Elsevier ; 1996 :289–303.

47. BUETTENER ULRICH WOLF.

Myasthénie grave et syndrome myasthénique (1ère partie).

Forum Med Suisse 2003; 36 :869–74.

48. OHTA M, ITOH M., HARAH H., ITOH N., NISHITANI H., HAYASHI K., OHTA K.:

"Antiskeletal muscle and anti-acetylcholine receptor antibodies in patients with thymoma without myasthenia gravis: relation to the onset of myasthenia gravis" *Clin Chim Acta*; 1991, Sep 30; 201(3):201–5.

49. Guidet B, Gallouedec G, Korach JM.

Polyradiculonévrite et myasthénie grave en réanimation. In : Sfar, éd. conférence d'actualisation. 40° congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris : Elsevier ; 1996 :289–303.

50. Gajdos ph. Clair B.

Prise en charge de la crise myasthénique. In : Gajdos ph, loh L, éd. Réanimation et neurologie. Paris: Arnet Blackwell ; 1996. p. 289–306.

51. GOULON M., GAJDOS PH., GOULON-GOEAU C.

La myasthénie, modèle de maladie par autoanticorps. "Ann.Méd. Int., 1987, (6):444–461.

52. CARANDINA-MAFFEIS R, NUCCI A, MARQUES J, ROVERI E, PFEILSTICKER B, GARIBALDI S, DE DEUS-SILVA L.

Plasmapheresis in the treatment of myasthenia gravis.

Arq Neuropsiquiatr 2004 ; 62 (2-B) :391–5.

53. TINDALL RSA., ROLLINS JA., PHILLIPS T., GREENLEE RG., WELLS L., BELENDIUK G.

"Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis" The New England Journal of Médecine, 1987; 316(12):719–24.

54. PEREZ M.C., BUOT W.L., MERCADO-DANGUILAN C., BAGA-BALDO Z.G., RENALES L.D.

Stable remissions in myasthenia gravis. Neurology 1981 ; 31,32–37.

55. Goulon M.; ELKHARRAT D.. GAJDOS P.

"Traitement de la myasthénie grave par ciclosporine" La presse médicale, 18 Fév 1989 ; 18, (17): 341–346.

56. Czapinski A, Radziwill AJ, Steck AJ.

Actual aspects of myasthenia gravis treatment. Pol Merkuriusz Lek. 2003 Mar, 14 (81) : 256–60.

57. Pinching AJ. Peters DK. Newsom-Davis J.

Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. Lancer 1976; 2: 1373–6.

58. **Keesey J.Buftkin D.Kerbo D.Ho W.Hermann C Jr.**
Plasma exchange alone as therapy for myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:729–43.
59. **DAU P.C.,LINDSTROM J.M.,CASSEL C.K.,DENYS E.H.,SHEV E.E.**
Plasmapheresis and immuno-suppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N.Engl.J.Med.*,1977 ; 297,1134–1140.
60. **Evoli A. Bartoccioni E. Batocchi AP, Seuderi F. Tonali P.** Anti-AchR-negative myasthenia gravis: clinical and immunological features. *Clin Inverst Med* 1989; 12: 104–9.
61. **Dau DL. Lîndstrom JM. Cassel CK.**
Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1987; 29: 1134–40.
62. **GAJDOS Ph.,OUTIN H.D.,ELKHARRAT D.et al.**
–High dose intravenous gamma-globulin for myasthenia gravis. –*Lancet*, 1984,1,406–407
63. **Arsura E,Bick A,Brunner NG.,Namba T.,Grob D.**
–High dose intravenous immunoglobulin in thé management of myasthenia gravis. *Arch.Int. Med.*, 1986; 146,1365–1368.
64. **Yi Q.Pirskanen R.Lefvert AK.**
Anti-idiotypic T cells in early stages of rnyasthenia gravis: increase in thé number and prevalence correlated to clinical improvement in patients. *Scand J Immunol* 1997; 44: 630–7.
65. **Gajdos P.Chevret S.Clair B.Tranchant C.Chastang**
C.Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunogîobulin for rnyasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997; 41: 789–96.
66. **Gajdos Ph, Chastang CL, Clair B, Tranchant CH, Bolgert F. Eymard B.**

for the myasthenia gravis clinical study group. First interim analysis of a randomised clinical trial comparing plasma exchange and intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders* 1994, 4:851.

67. DE VRIES SO, OOSTERHUIS HJ, TOLBOOM J, SCHAAFSMA W.:

"The effect of thymectomy in patients with myasthenia gravis without thymoma; a statistical analysis"; *Ned Tijdschr Geneesk*; 1991 Nov 2; 135(44):2089-94.

68. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al.

Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:853-9.

69. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C et al.

Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 376-84.

70. Grob D, Simpson D, Mitsumoto H, Hoch B, Mokhtarian F, Bender A, Greenberg M, Koo A, Nakayama S.

Treatment of myasthenia gravis by immuno adsorption of plasma. *Neurology* 1995; 45: 338-334.

71. Blalock A, Masson MF, Morgan HJ, Riven S.

Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 1989; 110:544-61.

72. Defilippi VJ, Richman DP, Ferguson MK.

Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:194-197.

73. Frist WH, Thirumalai S, Doehring CB, Merrill WH, Stewart JR, Fenichel GM, Bender HW.

Thymectomy for the myasthenia gravis patient: Factors influencing outcome. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 334-338.

74. HANKINS J.R..MAYER R.F..SATTERDIELDS J.R.et al.

–Thymectomy for myasthenia gravis: 14-year expérience.–Ann.Surg., 1985,201,618–825.

75. Mulder DG, Graves M, Hermann C.

Thymectomy for myasthenia gravis: récent observations and comparaison with past expérience. Ann Thorac Surg 1989; 48: 551–555.

76. Guidet B, Jaudinot EO, Nivet C, Offenstadt G, Amstutz P.

Utilisation d'un amidon de bas poids moléculaire comme produit de substitution initial au cours d'un échange plasmatique. 6° congrès d'hémaphérèse , 18–20 Janvier 1994, Paris. Ann Med Int 1994; 145 (Suppl 1) : O24.

77. Sutton DM, Nair RC. Rock G.

Complications of plasma exchange. Transfusion, 1989: 29: 124–7.

78. DER NERVENARZT.

Indications and value of thymectomy in myasthenia gravis. 1997 Feb; 68(2):85–93.

79. Lindberg c.Andersen O. Larsson S. Oden A.

Rémission rate after thymectomy in myasthenia gravis when thé bias of immunosuppressive therapy is eliminated. Acta Neurol Scand1992:86: 323–8.

80. Jaretzki A 3rd.

Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of controversies–patient management. Neurology. 2003 Mar, 9 (2): 77–92.

81. Baraka A.

Anaesthesia and myasthenia gravis. Can J Anaesth 1988; 11: 333–7.

82. DAVIES D.W..STREWARD D.J.

–Myasthenia gravis in children and anesthetic managment for thymectomy.– Can.Anesth.Soc.J.,1973,20,253–258.

83. JENKINS L.C.,CHANG J.,SAXTON G.D.

–Myasthenia gravis:anesthetic and surgical management of thé patient undergoing thymectomie.Can. Med.Assoc.J. 1965; 93,198–203.

84. Bloner M, Mann R.

Anesthesia in patients with myasthenia gravis. Anaesthesist 2001 Jul ;50(7) : 484–93.

85. Jaretzki A III, Barohn RJ, Emstoff RM, et al.

Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standars. Ann Thorac Surg 2000;70:327–34.

86. Jaretzki A.

Tymectomy for myasthenia gravis :
analysis of thé controversies regarding technique and results. Neurology 1997;48 (suppl): 52–63.

87. Jaretzki A, Bethea M, Wolf M. et al.

A rational approach to total thymectomy in thé treatment of myasthenia gravis. Ann Thorac Surg 1977;24:120–30.

88. Jaretzki, A, III, Penn, AS, Younger, DS, et al.

Maximal Thymectomy for myasthenia gravis: results. J Thorac Cardiovasc Surg 95,747–757.

89. Le corre F, Plaud B.

Neuromuscular disorders. Curr Opin Anaesth 1998; 11: 333–7.

90. Eriksson LI.

Neuromuscular disorders and anaesthesia. Curr Opin Anaesth 1995;8: 275–81.

91. Shumak KH, Rock GA.

Therapeutic plasma exchange: N Engl J Med 1984: 310:762–71.

92. Nilsson E, Palohermo M, Muller K, Heinonen J.

Halothane induced variability in the neuromuscular transmission of patients with myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 395–401.

93. Nilsson E, Muller K.

Neuromuscular effects of isoflurane in patients with myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 126–131.

94. Rowbottom SJ.

Isoflurane for thymectomy in myasthenia gravis. *Anaesth Intensive Care* 1989; 17: 444–447.

95. Bowman WC.

Prejunctal and postjunctal cholinergic receptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* 1980; 59: 935–43.

96. J.M. Devys et al.

Myasthénie oculaire et monitoring de la curarisation au muscle sourcilier. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 22 (2003) 242–244.

97. Hironori Itob, M.D., Keizo Shibata, M.D., Masahiro Yoshida, M.D.

Neuromuscular Monitoring at the orbicularis oculi May Overestimate the Blockade in Myasthenia patients. *Anesthesiology* 2000; 93:1194–7.

98. Jonas J, Kaissling G, Druschky KF, Bahr R.

Trans-sternal thymectomy. Surgical indications and perioperative management. *Zentralbl chir.* 2000. 125(8): 671–1.

99. Kiran U, Choudhury M, Saxena N, Kapoor P:

Sevoflurane as a sole anaesthetic for thymectomy in myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:351–3.

- 100. Granell Gill M, Garcia Agudo R, Ferrandiz Roca L, et al:**
Fastrach Laryngeal mask, sevoflurane and alternative for the myasthenic patient. Rev Esp Anesthesiol Reanim 2001;48:85–8.
- 101. MACK MJ, LAN LANDRENEAU RJ. YIMAP, HAZEL RIGG SR, SCRUGGS GR:**
Results of video-assisted thymectomy in patients with myasthenia gravis. J Thorac Cardio Vasc Surg. 1996; 112: 1352-60.
- 102. Jaretzki A, Penn, Younger D. et al. "Maximal"**
Thymectomy for myasthenia gravis. J Thorac Cardio Vasc Surg 1988; 95: 747–57.
- 103. Jens C. RÜCKERT, MD, Michael Walter, MD, and Joachim M. Müller, MD.**
Pulmonary Function After Thoracoscopic Thymectomy Versus Median Sternotomy for Myasthenia Gravis. Ann Thorac Surg 2000; 70: 1656-61.
- 104. COHN H.E., SOLIT R.W., SCHATZ N.S., SCHLEZINGER**
N. Surgical treatment in myasthenia gravis: a 27-year experience. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1974, 68, 876–885.
- 105. PAPATESTAS A.E., ALPERT L.I., OSSERMAN**
K.E., OSSERMAN R.S., Kark A.E.; Studies in myasthenia gravis: effects of thymectomy: results on 185 patients with nonthymomatous myasthenia gravis 1941–1969. Am. J. Med., 1971, 50, 486–474.
- 106. NOVIANT Y., GAUD C., LEVASSEUR P.**
Quelques problèmes de réanimation posés lors de la thymectomie chez les myasthéniques. – Anesth. Analg. (Paris), 1973; 30, 147–176.
- 107. LOACH A.B., YONG A.C., SPALDING J.M.K., CRAMTON–SMITH A.**
– Post-operative management of thymectomy. – Br. Med. J., 1975, 1, 309–312.
- 108. LEVENTHAL S.R., ORKIN F.K., HIRSH R.A.**
– Prediction of the need for post-operative mechanical ventilation in myasthenia gravis. Anesthesiology; 1980, 53, 26–30.

109. Mori T, Yoshîoka M, Watanabe K, Iwatani k , Kobayashi H, Terasaki H, Kawasuji M.
Changes in respiratory condition after thymectomy for patients with myasthenia gravis. Ann Thorac Cardiovasc Surg.2003 Apr, 9(2): 93–7.
110. CRAWFORD J.
A review of 41 cases of myasthenia gravis subjected to thymectomy. – Anesthesia; 1971, 26,513.
111. GERNARD D.S, WEINREICH A.I.
Anesthesia for transcervical thymectomy in myasthenia gravis. — Anesth. Analg., 1976, 55, 13–17.
112. Kas J, Kiss D, Simon V, Svastics E, Major L, Szobor A.
Décade-long expérience with surgical therapy of myasthenia gravis: early complications of 324 transsternal thymectoies. Ann Thorac Surg 2001; 72:1691–7.
113. Burgess FK, WILKOSKY B Jr.
Thoracic epidural anesthesia for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. Anaesth Analg 1989; 69: 529–531.
114. Kirsch JR,Diringer MN,Borel CO,Hanley DF,Merrit WT,Bulkley GB.
Preoperative lumbal epidural morphine improves postoperative analgesia and ventilatory function after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis.Crit Care Med 1991;19:1474–9.
115. Saito Y, Sakura SN, Takatori T, Kosaka Y.
Epidural anesthesia in a patient with myasthenia gravis. Acta Anaesthesiol Scand 1993; 37: 513–515.
116. Rabinstein A, Wijdicks EF.
BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. Neurology 2002;59:1647–9.

117. Baraka AS, Haroun-Bizri ST, Gerges FJ

Delayed postoperative arousal following remifentanyl-based anesthesia in a myasthenic patient undergoing thymectomy. *Anesthesiology* 2004;100:460-1.

118. Mekis D, Kamenik M.

Remifentanyl and high thoracic epidural anaesthesia: a successful combination for patients with myasthenia gravis undergoing transsternal thymectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:397-9.

119. Martyn JA, Richtsfeld M.

Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology* 2006;104:158-69.

120. Juel VC.

Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol* 2004;24:75-81

121. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR.

Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;96:202-31.



أَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَدْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ

بِإِذْنٍ وَسَعْيٍ فِي اسْتِنْقَازِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ ، وَأُسْتَرِ عَوْرَتَهُمْ ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ .

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ ،

بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ ، أَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ ... لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أَوْقَرَ مَنْ عَلَّمَنِي ، وَأَعَلَّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي ،

وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ،

نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ.





جامعة القادسي عياض

كلية الطب والصيدلة

أطروحة رقم : 22

سنة 2013

المريض بالوهن العضلي: التكفل العلاجي اثناء العملية دراسة حول 5 حالات مع مراجعة أدبية الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2013/.../...

من طرف

السيد طارق بلكريري

المزاد في 06 أبريل 1985 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

وهن عضلي – استئصال التوتة – مضاد الفعل الكولينيني – كورار.

اللجنة

الرئيس	السيد ع. الفكري
المشرف	أستاذ مبرز في علم الأشعة
	السيد س. ج. العلوي
	أستاذ مبرز في طب التخدير والإنعاش
	السيد م. بوغالم
	أستاذ مبرز في طب التخدير والإنعاش
	السيد ع. عاشور
	أستاذ مبرز في الجراحة العامة
	السيد ع. شفيق
	أستاذ مبرز في جراحة الصدر