



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+ⵎⵔⵙⵍⵓⵏⵉ+ ⵏ ⵏⵉⵙⵉⵏⵉⵙⵉ ⵏ ⵏⵓⵔⵓⵔⵓⵏⵉ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 183/20

LA CHIRURGIE DE LA MYASTHÉNIE

RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE AU SEIN DU SERVICE DE CHIRURGIE THORACIQUE
DU CHU HASSAN II DE FÈS : (A propos de 36 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/12/2020

PAR

Mme. OMAIMA QASSAB

Née le 14 Février 1994 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Myasthénie - Rémission- Thymome - Hyperplasie thymique - Thymectomie - Atrophie thymique

JURY

- | | |
|--|----------------|
| M. SMAHI MOHAMED | PRÉSIDENT |
| Professeur de Chirurgie Thoracique | |
| M. OUADNOUNI YASSINE..... | RAPPORTEUR |
| Professeur agrégé de chirurgie Thoracique | |
| M. EL BOUAZZAOUI ABDERRAHIM..... | JUGES |
| Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation | |
| M. TRAIBI AKRAM | MEMBRE ASSOCIÉ |
| Professeur agrégé de chirurgie Thoracique | |
| M. LAKRANBI MAROUANE..... | |
| Professeur assistant de chirurgie Thoracique | |

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX -----	7
LISTE DES GRAPHIQUES -----	8
LISTE DES FIGURES -----	9
LISTE DES ABREVIATIONS -----	11
INTRODUCTION -----	13
GENERALITES -----	16
I. Historique -----	17
II. Rappel anatomique-----	21
RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE-----	24
I. Anatomie fonctionnelle de la jonction Neuromusculaire-----	25
1. Terminaisons nerveuses présynaptiques-----	25
2. Fente synaptique -----	26
3. Membrane postsynaptique = Plaque motrice -----	26
4. Le récepteur de l'ACh -----	27
II. Physiopathogénie de la myasthénie -----	28
1. Rôle des anticorps dans la myasthénie -----	28
a. Anticorps antiRACH -----	30
b. Anticorps anti-MuSK -----	31
c. Myasthénie séronégative -----	31
2. Rôle du thymus -----	32
MATERIELS & METHODES -----	35
I. Type et période d'étude -----	36
II. Population de l'étude -----	36
III. Taille de l'échantillon -----	36
IV. Critères d'inclusion -----	36
V. Critères d'exclusion -----	37
VI. Recueil et Analyse des données -----	37
VII. Aspects éthiques -----	38
RESULTATS -----	39
I. Aspects epidemiologiques -----	40

1. L'effectif -----	40
2. L'âge -----	41
3. Le sexe -----	41
4. Interaction age-sexe -----	42
II. Etude clinique -----	43
1. Antécédents pathologiques -----	43
2. Circonstances de découverte -----	44
3. Biais d'admission -----	46
4. Durée d'évolution de la maladie -----	46
5. Le score myasthénique -----	47
III. Etude paraclinique -----	49
1. Dosage des anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine -----	49
2. Résultats de l'électromyogramme (EMG) -----	49
3. Données de l'imagerie -----	50
4. Données de la spirométrie -----	52
IV. Traitement médical préopératoire -----	53
1. Anticholinestérasiques -----	53
2. Corticothérapie préopératoire -----	53
3. Immunoglobulines préopératoires -----	53
4. Les échanges plasmatiques -----	54
V. Traitement néo-adjuvant -----	55
1. La chimiothérapie -----	55
2. La radiothérapie -----	55
VI. Traitement chirurgical -----	55
1. Anesthésie -----	55
2. Voie d'abord -----	55
3. Geste chirurgical -----	56
4. L'exploration chirurgicale -----	58
5. Le drainage post-opératoire -----	58
6. Complications peropératoires -----	58
VII. Suites opératoires -----	59
1. Séjour en réanimation -----	59
2. Suites opératoires simples -----	59

3. Complications -----	60
4. Séjour hospitalier -----	60
VIII. Résultats anatomopathologiques -----	61
IX. Classification des tumeurs épithéliales thymiques -----	61
1. Classification de Masaoka-Koga -----	61
2. Classification OMS -----	61
X. Traitement adjuvant -----	62
XI. Le Suivi à long terme -----	62
XII. Résultats de la chirurgie de la myasthénie et évolution -----	63
1. Analyse descriptive des résultats de la chirurgie sur la myasthénie -----	63
2. Analyse univariée des résultats de la chirurgie sur la myasthénie -----	64
DISCUSSION -----	66
I. Introduction -----	67
II. Epidémiologie -----	69
1. Fréquence- incidence -----	69
2. Sexe -----	70
3. Age -----	71
4. Antécédents/Maladies Auto-immunes -----	73
5. Durée d'évolution de la myasthénie -----	74
III. Diagnostic positif -----	76
1. La clinique -----	76
2. Dosage des anticorps -----	79
3. Explorations électrophysiologiques -----	80
4. Données de l'imagerie -----	81
IV. Traitement médical préopératoire -----	84
1. Anticholinestérasiques -----	84
2. Corticothérapie -----	85
V. Aspects chirurgicaux -----	89
1. Indications -----	89
2. Les mesures préopératoires -----	90
3. Voie d'abord -----	92
4. Voie transsternale ou mini-invasive -----	93
5. Principes de la résection -----	97

VI.	Résultats de la chirurgie sur la myasthénie -----	100
1.	Evaluation de la rémission postopératoire -----	100
2.	Evolution post-thymectomie -----	101
3.	Classification de Masaoka -----	103
4.	Myasthénie à anticorps antiRACH positifs -----	105
5.	Thymectomie et score clinique de la myasthénie -----	106
6.	Thymectomie et âge-sexe des patients -----	107
7.	Myasthénie et hyperplasie thymique -----	110
8.	Myasthénie et thymome -----	111
9.	Myasthénie et atrophie thymique-----	112
VII.	Suivi et surveillance post-opératoire -----	114
VIII.	Facteurs pronostics ou le Take home message -----	116
CONCLUSION -----		119
RESUMES -----		122
ANNEXES -----		131
BIBLIOGRAPHIE -----		143

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau n° 1 : L'âge moyen des patients en fonction de leurs sexes.

Tableau n° 2 : L'ensemble des antécédents pathologiques des patients opérés.

Tableau n° 3 : Les symptômes cliniques des patients myasthéniques.

Tableau n° 4 : Analyse univariée des résultats de la chirurgie de la myasthénie.

Tableau n° 5 : La prédominance du sexe chez les patients opérés pour myasthénie.

Tableau n° 6 : L'âge moyen des patients myasthéniques dans la littérature.

Tableau n° 7 : Localisation préférentielle des fluctuations motrices au cours de la myasthénie.

Tableau n° 8 : La prédominance clinique des patients en fonction des différentes classifications et séries d'études.

Tableau n° 9 : Résultats du dosage des anticorps antiRACH.

Tableau n° 10 : Résultats de la TDM préopératoire selon la littérature.

Tableau n° 11 : Les anticholinestérasiques. (VO : Voie Orale ; IV : voie intraveineuse ; IM : voie intramusculaire).

Tableau n° 12 : Effets indésirables et prévention de la corticothérapie.

Tableau n° 13 : Le traitement médical préopératoire selon les différentes études.

Tableau n° 14 : Score de Leventhal ou score de prédilection du risque de complication respiratoire postopératoire.

Tableau n° 15 : Classification modifiée des thymectomies selon MGFA.

Tableau n° 16 : Récapitulatif des résultats des différentes études selon la voie d'abord.

Tableau n° 17 : Classification de Masaoka-Koga.

Tableau n°18 : La clinique préopératoire en rapport avec l'amélioration post-thymectomie entre la littérature et notre étude.

Tableau n° 19 : L'interaction âge-sexe et l'amélioration clinique en postopératoire.

LISTE DES GRAPHIQUES :

Graphique n° 1 : Répartition des patients en tranche d'âge, tout sexe confondu.

Graphique n° 2: Répartition des patients en fonction du sexe et des tranches d'âges.

Graphique n° 3 : Répartition des malades en fonction de la présentation clinique.

Graphique n° 4: Répartition en fonction de la durée d'évolution de la myasthénie.

Graphique n° 5 : Répartition en fonction des résultats de l'EMG et du dosage des ACs AntiRACH.

Graphique n° 6 : Résultats de la spirométrie.

Graphique n° 7 : Fréquence d'utilisation des différents traitements médicaux.

Graphique n° 8 : Durée du séjour en réanimation pour la surveillance postopératoire.

Graphique n° 9 : Effet de la chirurgie sur la myasthénie.

Graphique n° 10 : Durée d'évolution moyenne de la myasthénie.

Graphique n° 11 : Comparaison de la fréquence en pourcentage des patients séropositifs notée dans la littérature avec les patients séropositifs de notre étude.

Graphique n° 12 : Répartition des cas en fonction de l'âge du début des symptômes et du sexe.

Graphique n° 13 : Comparaison de la fréquence de l'hyperplasie thymique dans la littérature et notre série d'étude.

Graphique n° 14 : La Fréquence des patients améliorés en postopératoire ayant une hyperplasie thymique.

Graphique n° 15 : Comparaison avec les données de la littérature à propos de la fréquence de l'association Thymome myasthénie.

Graphique n° 16 : Comparaison avec les données de la littérature à propos de la fréquence de l'association atrophie thymique et myasthénie.

LISTE DES FIGURES :

Figure n° 1: Première utilisation de la physostigmine pour traiter la myasthénie : article de Mary Walker édité en 1934 dans The Lancet.

Figure n° 2: Présence des anomalies ectopiques du tissu thymique.

Figure n° 3: Représentation schématique de quelques constituants de la membrane postsynaptique.

Figure n° 4: Représentation schématique du récepteur de l'acétylcholine.

Figure n° 5: Jonction neuromusculaire en situation normale et pathologique.

Figure n° 6 : Prévalence de la chirurgie de la myasthénie en fonction des différentes voies d'abord.

Figure n° 7: Répartition en % des malades selon le sexe.

Figure n° 8: Répartition des malades selon le biais d'admission.

Figure n° 9: Répartition des malades selon leur score myasthénique d'Osserman.

Figure n° 10 : Résultats de la TDM thoracique.

Figure n° 11: Processus tissulaire de la loge thymique correspondant à une hyperplasie thymique sur l'examen anatomopathologique (A et B : scan thoracique, C et D : IRM thoracique) (Archives chirurgie thoracique C1, CHU Hassan II, Fès)

Figure n° 12 : Voie d'abord par sternotomie médiane totale.

Figure n° 13 : Pièce de thymectomie élargie à la graisse périthymique (A et B) associée à une tumeur épithéliale thymique (B) (Archives chirurgie thoracique C1, CHU Hassan II, Fès).

Figure n° 14 : Résultats anatomopathologiques et classification des tumeurs épithéliales thymiques.

Figure n° 15 : EMG normal Vs Décrément caractéristique de la myasthénie (3Hz).

Figure n° 16 : Installation et incision pour la sternotomie.

Figure n° 17 : Préparation à la section sternale.

Figure n° 18 : Section sternale au sternotome (Iconographie I) et hémostase des tranches sternales à l'électrocoagulation (Iconographie II). Sternotomie médiane avec mise en place d'un écarteur sternal (Iconographie III).

Figure n° 19 : Repérage des deux nerfs phréniques lors du geste opératoire.

Figure n° 20 : Pièces opératoires de thymectomie élargie à la graisse périthymique.

Figure n° 21 : Schéma récapitulatif de notre travail.

LISTE DES ABREVIATIONS :

JNM	=	Jonction neuromusculaire.
ACs	=	Anticorps.
AntiRACH	=	Antirécepteurs d'Acétylcholine.
MUSK	=	Muscle-Specific Receptor Tyrosine Kinase.
St. Alfege	=	Saint Alfege
ACh	=	Acétylcholine
Na+	=	Sodium
K+	=	Potassium
AchE	=	Acétylcholinestérase
RACH	=	Récepteurs d'Acétylcholine
LRP4	=	Lowdensity lipoprotein (LDL) receptor-related protein-4
IgG	=	Immunoglobulines type G.
PA	=	Potentiel d'action
IL-6	=	Interleukine 6
Cellules Th et Tc	=	Cellules T helper et T cytotoxiques
CHU	=	Centre Hospitalier Universitaire
AI	=	Auto-immune
EMG/ ENMG	=	Electromyogramme/électroneuromyogramme
MGFA	=	Myasthenia Gravis Foundation of America
HTA	=	Hypertension artérielle
Insuf. surrénalienne AI	=	Insuffisance Surrénalienne Auto-immune
KHF	=	Kyste Hydatique du foie
AVH	=	Accouchement par voie haute
AG	=	Anesthésie générale

TDM	= Tomodensitométrie
TSA	= Troncs supra-aortiques
IRM	= Imagerie par résonance magnétique
Cp/j	= Comprimés/Jour
Mg/Kg	= Milligrammes/Kilogrammes
DMJ	= Dose moyenne journalière
RCP	= Réunion de concertation pluridisciplinaire
IVOC	= Intraveineuse à objectif de concentration
ACR	= Arrêt cardio-respiratoire
OMS	= Organisation mondiale de la santé
MG	= Myasthénie Généralisée
Nmol/l	= Nanomole/litre
Per os	= Par voie orale
DCI	= Dénomination commune internationale
VATET	= Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy
VATS	= Video-assisted thoracoscopic thymectomy
PEC	= Prise en charge
EFR	= Epreuves fonctionnelles respiratoires
CV	= Capacité vitale
Pi max	= Pressions maximales inspiratoires
Pe max	= Pressions maximales expiratoires
QMG	= Quantitative Myasthenia Gravis
TET	= Tumeurs épithéliales thymiques
GETT	= Groupe d'étude des tumeurs thymiques
NEJM	= New England Journal Of Medecine

INTRODUCTION

La myasthénie auto-immune est une maladie touchant la jonction neuromusculaire (JNM). Elle se traduit cliniquement par une grande fatigabilité musculaire.

Son incidence varie entre 1,5 et 10 cas pour 1 million d'habitants et sa prévalence, estimée à 200 cas pour 1 million d'habitants, semble en augmentation, notamment dans la population âgée [1].

L'élément clinique caractéristique de la myasthénie est la faiblesse musculaire fluctuante qui s'aggrave à l'effort ou en fin de journée et qui s'améliore avec le repos [1, 3, 5, 6]. En raison de l'atteinte de la plaque motrice, les patients ne présentent pas de symptômes sensitifs. Cette faiblesse peut toucher l'ensemble des muscles squelettiques de l'organisme, y compris les muscles respiratoires dont l'atteinte conditionne essentiellement le pronostic de la maladie.

Il est important de la distinguer des syndromes myasthéniques comprenant la myasthénie congénitale, les myasthénies d'origine médicamenteuse ou toxique et le syndrome de Lambert-Eaton [2] [Annexe I].

La myasthénie auto-immune est secondaire à une altération de la transmission neuromusculaire due, le plus fréquemment, à l'existence d'autoanticorps dirigés contre le récepteur à l'acétylcholine du muscle squelettique (antiRACH) [figure 6] et plus rarement à des autoanticorps dirigés contre d'autres composants de la jonction neuromusculaire dont le muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) [1]. Cette réponse immunitaire est associée souvent à des anomalies du thymus (hyperplasie ou néoplasie voire même un thymus atrophique)[1].

La forme à ACs AntiRACH pouvant bénéficier d'une prise en charge chirurgicale. En effet ces 50 dernières années, des études ont suggéré que le thymus, organe impliqué dans le développement de l'immunité cellulaire chez l'enfant, est incriminé dans la production de ces autoanticorps et que son ablation ou thymectomie pourrait atténuer les symptômes de la myasthénie [3].

Le but de notre étude est de montrer effectivement l'apport de cette thymectomie dans le traitement de la myasthénie généralisée.

GENERALITES

I. 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 « Paralyse spuria non habitualis » ait donné la description connue de la myasthénie ; C'est à HERARD que l'on doit en 1868, la première observation significative de myasthénie.

En 1895, JOLLY eut le double mérite de proposer l'appellation « myasthenia gravis pseudo-paralytica » et de démontrer l'épuisement de la contraction musculaire sous l'effet des stimulations électriques. En 1899, la Société Berlinoise de Psychiatrie et Neurologie accepta l'appellation définitive de "myasthenia gravis". Celle-ci est dérivée du grec "mys" (muscle), "astenia" (faiblesse) et du latin "gravis" (sévère). En France on se limitera à l'appellation de myasthénie.

Un pas important fut franchi grâce à une neurologue anglaise, Marie WALKER, exerçant à l'Hôpital St Alfege de Londres. En 1934, celle-ci obtint une amélioration « miraculeuse » de l'état d'une patiente myasthénique de 56 ans après l'injection de quelques gouttes de solution de PHYSOSTIGMINE, et préconisa son emploi puis celui de la PROSTIGMINE dans le traitement de cette maladie. La grande presse se saisit de ce succès thérapeutique et l'appellera « Miracle de St. Alfege ».

La relation entre myasthénie et anomalies du thymus est précisée au début du XXe siècle. Leopold LAQUER et Carl WEIGERT de Francfort sont les premiers à décrire l'association de la maladie avec un thymome malin [4].

Gordon HOLMES en 1923, puis NORRIS en 1936 constatent une hyperplasie ou une tumeur du thymus dans la majorité des formes graves de la maladie, celles qui conduisent au décès sont autopsiées [5, 6].

En 1911, le chirurgien allemand Ferdinand SAUERBRUCH introduit le premier traitement efficace de la maladie en réalisant une thymectomie à l'hôpital universitaire de Zürich chez une patiente de 20 ans atteinte à la fois d'une myasthénie et d'une hyperthyroïdie [7, 8].

Vingt-cinq ans plus tard, le chirurgien américain Alfred BLALOCK, pionnier de la chirurgie thoracique et cardiaque perfectionne et contribue à développer cette opération délicate et risquée en raison des complications fréquentes de l'anesthésie chez les patients myasthéniques.

Le 26 mai 1936, BLALOCK opère avec succès une jeune fille de 19 ans atteinte d'une forme généralisée de myasthénie, associée à un thymome réfractaire à la radiothérapie [9]. En 1939, il démontra l'évolution favorable des patients myasthéniques après thymectomie [9].

En 1960, le concept de maladie auto-immune a été proposé indépendamment par deux groupes de chercheurs, SIMPSON et NASTUK et leurs collaborateurs [10,11].

En 1971, FAMBROUGH et ses collaborateurs démontrent le déficit en acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire [12]. En 1973, un modèle de myasthénie aiguë expérimental confirmait l'hypothèse que la myasthénie est d'origine auto-immune : des lapins immunisés avec des récepteurs purifiés de l'acétylcholine de poissons torpilles avaient une symptomatologie myasthénique et produisaient des ACs, entraînant des dommages structuraux et fonctionnels de la synapse [13].

En 1975, les anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine (antiRACH) sont mis en évidence dans le sérum des personnes atteintes de myasthénie.

En 2001, un nouvel autoanticorps anti-MuSk (anticorps anti-muscle specific tyrosine kinase) a été mis en évidence chez 40 % des patients avec myasthénie séronégative [14].

En 2016, une conférence sur la myasthénie a été organisée à Oxford (Royaume Uni). Elle a été spécialement consacrée aux résultats de l'étude randomisée de la thymectomie associée à la prise de corticoïdes afin de savoir si les personnes ayant eu une thymectomie prennent des doses plus faibles de corticoïdes que celles n'ayant pas eu de thymectomie [15].

TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS WITH PHYSOSTIGMINE

To the Editor of THE LANCET

SIR,—The abnormal fatiguability in myasthenia gravis has been thought to be due to curare-like poisoning of the motor nerve-endings or of the "myoneural junctions" in the affected muscles. It occurred to me recently that it would be worth while to try the effect of physostigmine, a partial antagonist to curare, on a case of myasthenia gravis at present in St. Alfege's Hospital, in the hope that it would counteract the effect of the unknown substance which might be exerting a curare-like effect on the myoneural junctions. I found that hypodermic injections of physostigmine salicylate did have a striking though temporary effect.

Mrs. M., aged 56, had had a previous attack of myasthenia gravis, lasting about six months, 14 years ago. Gastric ulcer four years ago. Non-specific infective arthritis seven months ago, now improved.

Towards the end of last February she found that she was unable to hold her shopping bag, and that her head used to fall forwards when she knelt to do the hearth. She had to remain in bed after March 18th, and had difficulty in sitting up. Her jaw then began to droop, she had to hold it up with her hand, and the left eyelid began to droop. Speech became indistinct when she was excited, swallowing was difficult, and fluid sometimes regurgitated through her nose. She was admitted to the hospital on March 28th, and a few days later weakness came on in the middle and ring fingers of both hands. The weakness is much increased by excitement, and is lessened by rest. It becomes worse as the day goes on. There is no wasting, and the tendon reflexes are all present. The masseters respond slightly or not at all to faradism; a myasthenic reaction has been obtained in the left deltoid. Radiograms show obsolete pulmonary tuberculosis. The thymus is not enlarged.

On April 11th treatment with hypodermic injections of physostigmine salicylate, gr. 1/60 once a day, was begun. In from half an hour to an hour after the injection the left eyelid "goes up" (see Figure), arm movements are much stronger, the jaw drops rather less, swallowing is improved, and the patient feels "less heavy." The effect wears off gradually in from 2-4 hours. With injections

of gr. 1/50 the improvement is greater, and it lasts for 4-5 hours. Still greater improvement, lasting for 6-7 hours, followed an injection of gr. 1/45, but the patient felt rather faint and trembly, her "inside seemed all on the work," and she felt as if "something were going to happen." These feelings did not completely disappear till an hour after the injection. In all, 26 injections of physostigmine salicylate have been given. The effect is not quite uniform; on two occasions injections of gr. 1/45 and gr. 1/60 failed



Before injection the patient cannot raise her left eyelid. Thirty minutes after it the eye is fully open. (The photographs are reproduced from a cinematograph film and are reversed left for right.)

to produce any obvious effect. She feels better and more cheerful since the injections were begun.

Given by the mouth, physostigmine salicylate gr. 1/60 produced no obvious effect, but an hour after gr. 1/30 slight improvement occurred. No improvement followed control injections of water, pilocarpine gr. 1/20, strychnine gr. 1/30, adrenaline 1/5, ephedrine gr. 1/2, or acetylcholine 0.05 and 0.1 g.

I think that this effect of physostigmine on myasthenia gravis is important, though it is only temporary, for it improves swallowing and might tide a patient over a respiratory crisis. It supports the opinion that the fatiguability is due to a poisoning of the motor end-organs, or "myoneural junctions,"

rather than to an affection of the muscle itself. It may be significant that physostigmine inhibits the action of the esterase which destroys acetylcholine. I have not had the opportunity of treating another case to confirm the findings. The administration of other drugs whose action resembles that of physostigmine is under consideration. It is also possible that physostigmine might be of some service in botulism and in cobra poisoning, in both of which a curare-like poisoning of the "myoneural junctions" of the respiratory muscles has been stated to be the main cause of death.

I wish to thank Dr. Philip Hamill for his interest and advice, and Dr. W. D. Wiggins, medical superintendent of the hospital, for permission to publish the case. I am, Sir, yours faithfully,

M. B. WALKER.

St. Alfege's Hospital, Greenwich, May 12th.

Figure n°1: Première utilisation de la physostigmine pour traiter la myasthénie :

Article de Mary Walker édité en 1934 dans The Lancet

II. Rappel anatomique :

Il faut rappeler que ce thymus est une glande impaire et médiane, mesurant 5cm de long sur 4cm de large et 1cm d'épaisseur. Sa consistance est molle et sa couleur, grisâtre chez l'enfant, devient jaunâtre chez l'adulte parce que l'organe est progressivement infiltré de tissu adipeux. Contenu dans la loge thymique, en dehors des îlots ectopiques visibles ou microscopiques qui peuvent s'échelonner du cou au diaphragme [Figure 2], il occupe la partie antéro-inférieure du cou et le médiastin antéro-supérieur, se projetant entre le 4ème cartilage costal et le bord inférieur de la thyroïde, derrière le manubrium sternal, en avant du tronc veineux innominé et de la naissance de la veine cave supérieure et débordant de part et d'autre les 2 gaines vasculo-nerveuses principales du cou, la plèvre médiastinale et les nerfs phréniques accompagnés des vaisseaux phréniques supérieurs. Le thymus descend souvent plus bas à gauche qu'à droite.

Sa vascularisation est assurée par l'artère trabéculaire, branche de l'artère mammaire interne, et par des branches de l'artère thyroïdienne inférieure. Il existe souvent des anastomoses entre les artères qui vascularisent la thyroïde et le thymus. Quant au drainage veineux et lymphatique, les veines thymiques se jettent dans le tronc veineux brachio-céphalique gauche et accessoirement dans les veines thyroïdiennes inférieures, thoraciques internes et phréniques supérieures tandis que les vaisseaux lymphatiques aboutissent dans les nœuds parasternaux, brachio-céphaliques et trachéo-bronchiques.

L'innervation du thymus est sympathique par le ganglion cervico-thoracique et parasympathique par le nerf vague.

Sur le plan histologique, sa structure est bien apparente chez le sujet jeune. Les deux lobes thymiques ont une forme de pyramide à base inférieure, réunis par leur face interne. Chaque lobe est entouré par une capsule conjonctive qui émet en profondeur des travées incomplètes. Ces travées délimitent à l'intérieur du parenchyme thymique des lobules. Ces derniers représentent l'unité morpho-fonctionnelle du thymus. La densité cellulaire permet de décrire sur coupe, 2 zones :

- ❖ Une zone périphérique, sombre, la zone corticale. Elle est partiellement cloisonnée par des expansions du tissu conjonctif périlobulaire.
- ❖ Une zone plus claire, centrale, la zone médullaire. Elle renferme les corpuscules de Hassal [16].

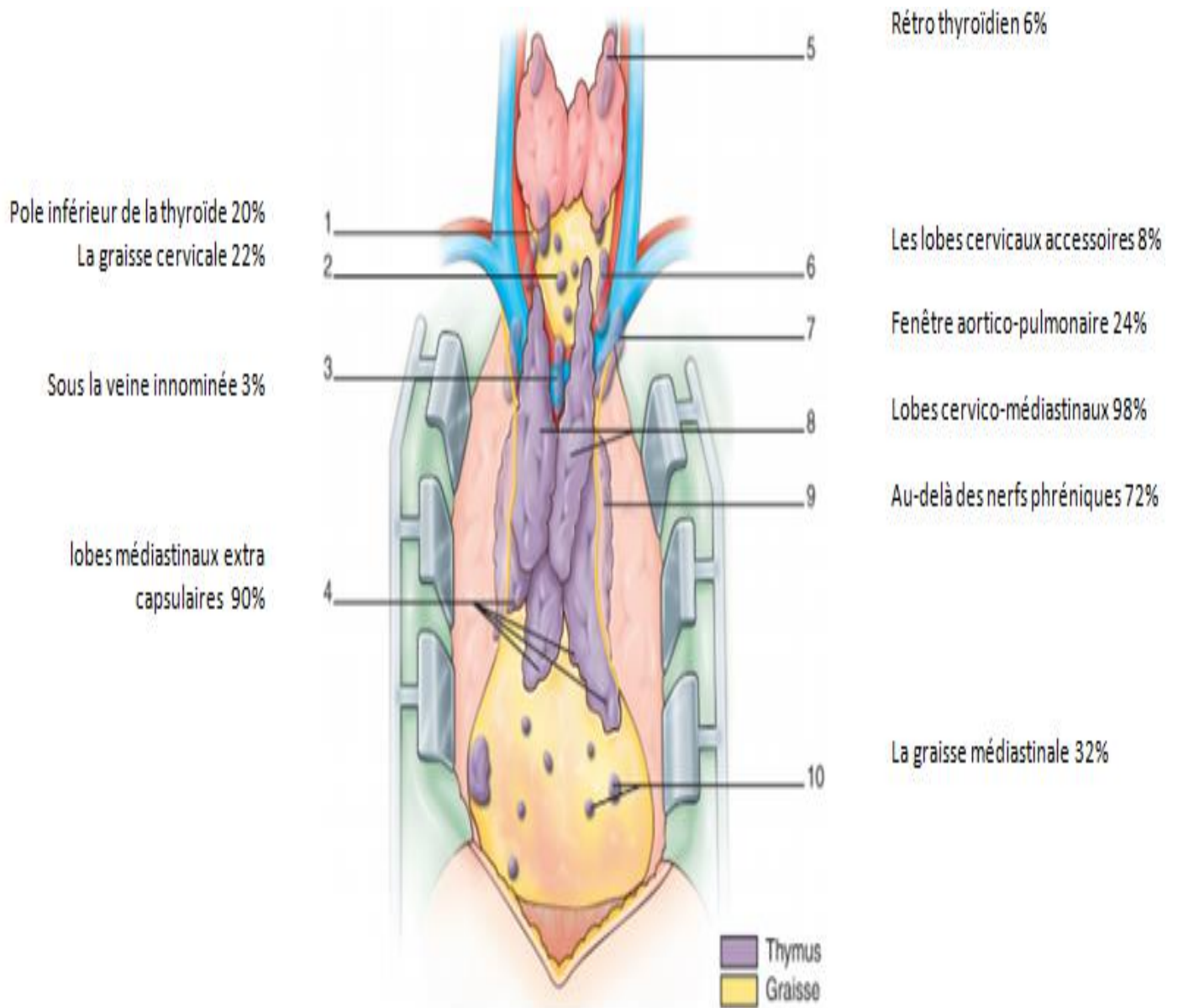


Figure n°2: Présence des anomalies ectopiques du tissu thymique [2].

RAPPEL

PHYSIOPATHOLOGIQUE

La myasthénie est due à 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 postsynaptique, par des autoanticorps antirécepteurs de l'acétylcholine.

La compréhension des bases anatomiques et du fonctionnement normal de la jonction neuromusculaire permet de mieux comprendre l'étiopathogénie de la myasthénie auto-immune.

I. Anatomie fonctionnelle de la jonction neuromusculaire :

La jonction neuromusculaire est l'ensemble des contacts synaptiques entre l'arborisation terminale d'un axone moteur et une cellule musculaire striée.

L'organisation musculaire se fait par « unités motrices » : un motoneurone innerve trois à 1000 fibres musculaires via son axone.

Les motoneurones ont leur corps cellulaire dans les noyaux moteurs du tronc cérébral ou dans la corne ventrale de la moelle épinière. Les axones de ces neurones, myélinisés, forment les nerfs moteurs crâniens ou rachidiens qui innervent les muscles striés squelettiques.

1. Terminaisons nerveuses présynaptiques :

Au voisinage immédiat de la fibre musculaire squelettique, les axones des nerfs moteurs myélinisés perdent leur gaine de myéline et se ramifient en branches fines qui établissent des contacts avec la fibre musculaire. Les terminaisons nerveuses présynaptiques sont riches en vésicules, et renferment de l'acétylcholine.

L'ensemble forme une « zone active présynaptique », en face des replis de la membrane plasmique postsynaptique. Chaque zone active avec les replis du sarcolemme qui lui font face forme un complexe synaptique.

2. Fente synaptique :

La fente synaptique est un espace étroit de 30 à 50 nm d'épaisseur, 50 à 100 nm de largeur, sépare les membranes de la terminaison axonale de la cellule musculaire. Elle contient une lame basale synaptique spécifique, dont la molécule clé est l'acétylcholinestérase.

3. Membrane postsynaptique = Plaque motrice :

L'ensemble des fibres musculaires squelettiques est recouvert par une matrice extracellulaire, épaisse et reconnaissable en microscopie électronique, appelée la lame basale, celle-ci renferme l'acétylcholinestérase, enzyme qui permet l'hydrolyse de l'ACh en choline et en acétate dans la fente synaptique. L'acétylcholinestérase est ancrée à la lame basale par un collagène Q particulier (ColQ) qui est nécessaire au contrôle temporel de la transmission synaptique.

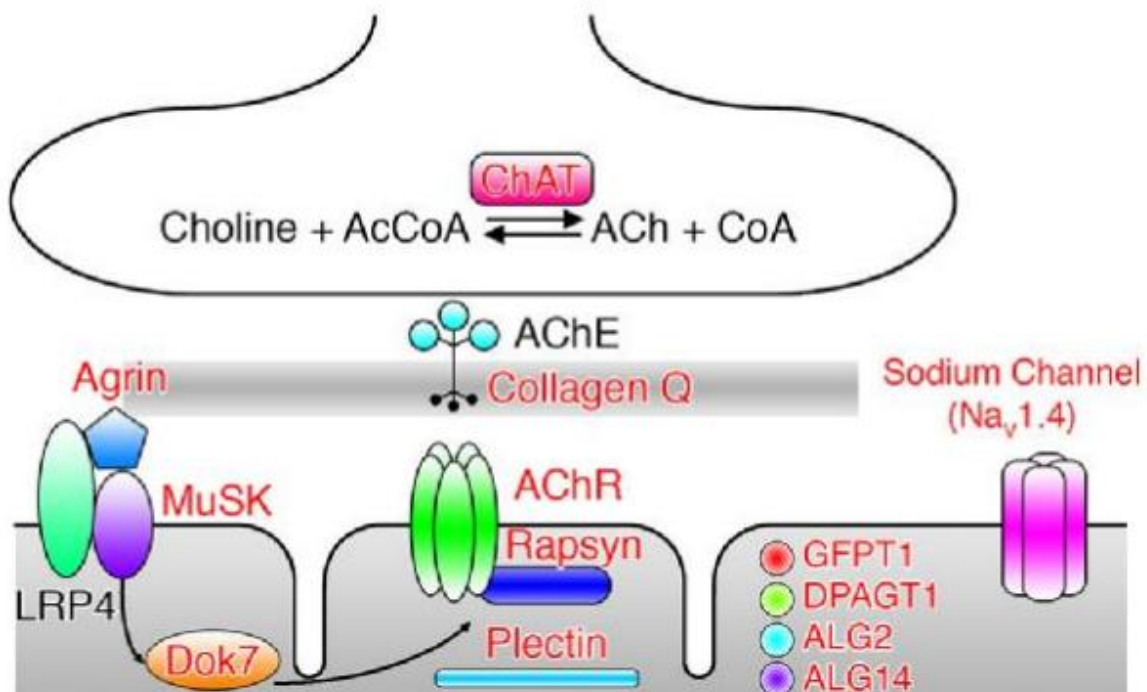


Figure n°3: Représentation schématique de quelques constituants de la membrane postsynaptique [12].

4. Le récepteur de l'ACh :

Le récepteur de l'acétylcholine (RACH) est de type nicotinique. C'est un complexe protéique transmembranaire résultant de l'assemblage de cinq sous-unités polypeptidiques (pentamère) [2 α , 1 β , 1 δ , 1 ϵ (récepteur de type adulte)] délimitant un canal ionique central. La fixation d'une molécule d'ACh sur son récepteur, précisément sur chacune des deux sous-unités α , provoque une modification de conformation du récepteur dont la conséquence est une ouverture du canal ionique et une dépolarisation par entrée de Na⁺ et sortie de K⁺.

La liaison de l'ACh à son récepteur est labile et la dissociation de cette liaison est suivie de l'hydrolyse de l'ACh par l'acétylcholinestérase (AChE).

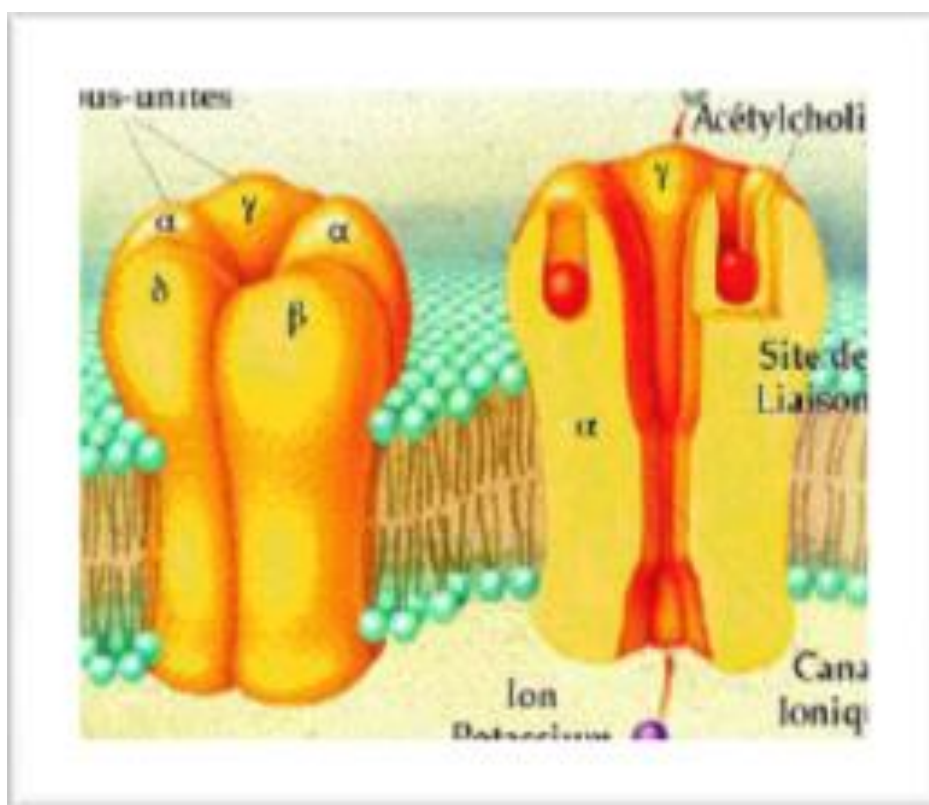


Figure n°4: Représentation schématique du récepteur de l'acétylcholine [12].

II. Physiopathogénie de la myasthénie :

La myasthénie est une maladie multifactorielle. Sa physiopathologie est en partie éclaircie et s'articule autour de deux acteurs essentiels : des anticorps pathogènes et le thymus.

1. Rôle des anticorps dans la myasthénie :

La myasthénie est d'origine auto-immune, médiée par des anticorps (ACs).

Autrement dit, le système immunitaire fabrique des autoanticorps contre certains composants de la jonction neuromusculaire, citant à titre d'exemple : le récepteur de l'acétylcholine (RACH), le récepteur tyrosine kinase musculaire "MuSK", ou encore la protéine LRP4, une protéine associée à la protéine MuSK. Ainsi, il entraîne un 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 IgG purifiées de sujets myasthéniques.
- L'amélioration immédiate et transitoire de la myasthénie après échange plasmatique.
- La survenue d'une myasthénie néonatale transitoire chez 12% environ des nouveau-nés de mère myasthénique.

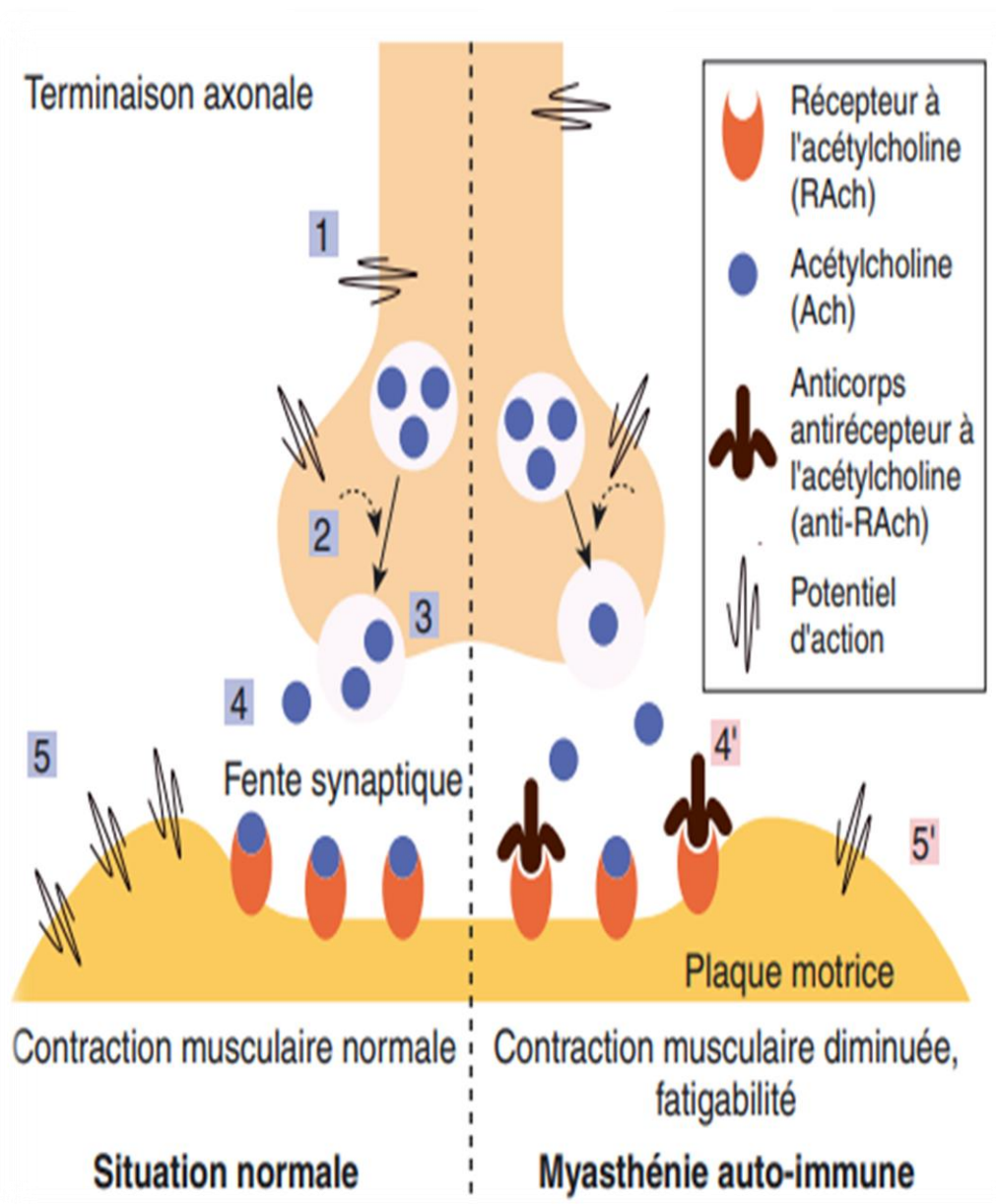


Figure n° 5: Jonction neuromusculaire en situation normale et pathologique [1].

En situation normale, l'arrivée d'un potentiel d'action (PA) au niveau de la terminaison axonale (1) entraîne le détachement des vésicules synaptiques remplies d'acétylcholine (2). Ces vésicules fusionnent à la membrane (3) et libèrent leur neuromédiateur, l'ACh, au niveau de la fente synaptique. L'ACh se lie par la suite à son récepteur RACH (4) et entraîne la naissance du PA au niveau du muscle (5). Cela va conduire à une contraction musculaire.

En situation pathologique, l'arrivée du PA au niveau de la terminaison axonale entraîne le détachement des vésicules synaptiques ; celles-ci fusionnent à la membrane et libèrent l'ACh. En raison de la présence dans la fente synaptique d'anticorps antiRACH, l'ACh libérée dans la fente synaptique entre en compétition avec les ACs antiRACH pour la fixation au RACH (4'). Ceci empêche ou diminue la genèse des PA au niveau du muscle (5'), entraînant la baisse de la force musculaire et la fatigabilité.

a. Anticorps antiRACH:

Polyclonales détectées par immunoprécipitation, ces anticorps induisent une réduction du nombre de RACH et, par conséquent, une perte de la marge de sécurité de la transmission neuromusculaire.

La pathogénicité des anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine résulte de trois mécanismes :

- Le principal mécanisme est la destruction de la membrane postsynaptique par le complexe d'attaque membranaire du complément [17].
- Un deuxième appelé modulation antigénique consiste en l'accélération de la dégradation des récepteurs membranaires ainsi la fente synaptique qui est élargie (effacement des replis du sarcolemme), expose davantage les molécules d'ACh à l'action de l'AChE avant qu'elles n'atteignent les RACH.
- Le troisième est le blocage direct du site de fixation de l'ACh (effet curare-like).

Pourtant, une analyse de la transcription des muscles de personnes atteintes de myasthénie liée à des autoanticorps antiRACH ou du modèle expérimental de rat a révélé l'implication de la voie IL-6. Des analyses complémentaires montrent que les autoanticorps antiRACH provoquent une forte augmentation de la production d'interleukine 6 dans les muscles étudiés. Ces résultats suggèrent ainsi un nouveau mécanisme d'action des autoanticorps antiRACH au niveau musculaire [18].

b. Anticorps anti-MuSK :

MuSK est une tyrosine-phospho-kinase impliquée dans la transcription du RACH et dans son ancrage membranaire.

La protéine MuSK joue un rôle majeur dans le développement de la jonction neuromusculaire [19] et est indispensable au processus d'agrégation des RACH à la membrane musculaire [20]. Or pour être activé, MuSK doit interagir avec LRP4.

Les autoanticorps anti-MuSK interrompent les interactions de MuSK avec LRP4 et réduisent le regroupement des RACH à la jonction neuromusculaire contribuant ainsi au développement de la myasthénie anti-MuSK [21,22].

c. Myasthénie séronégative :

Pour les myasthénies généralisées sans anticorps antiRACH ni anti-MuSK, dites séronégatives, deux principales catégories d'anticorps ont été récemment décrites grâce à des techniques d'immunomarquage sur cellules HEK (Human embryonic kidney).

- Anticorps anti-LRP4 : Le ligand pour la protéine MuSK est une lipoprotéine baptisée LRP4 (=lowdensity lipoprotein (LDL) receptor-related protein-4), qui est une protéine transmembranaire dans le muscle, capable d'activer la molécule MuSK. Compte tenu de leur découverte récente, le mécanisme d'action des anticorps anti-LRP4 n'est pas encore complètement connu. Cependant on sait que ces anticorps sont essentiellement des IgG1 capable de lier le complément. Ils interfèrent en modifiant l'agrégation des RACH sur des cellules musculaires [23].
- Anticorps antiRACH à faible affinité : ne reconnaissent que le RACH dans une configuration native cellulaire, et donc ne sont pas détectés par le test classique disponible. Ces anticorps appartiennent majoritairement à la sous-classe IgG1 et sont capables d'activer le complément [24].

Il faut noter que plusieurs études récentes suggèrent l'implication de plusieurs autres anticorps contre les différentes protéines de la JNM y parmi : ACs anti rapsyn, anti contractine, anti agrine, anti titine Cependant, ces anticorps ne sont pas très spécifiques de la myasthénie et ne sont pas recherchés en pratique courante [25–26].

La myasthénie séronégative trouverait des explications dans les faits suivants :

- Liaison de tous les ACs sur les récepteurs, et par conséquent, absence d'ACs circulants ;
- Incapacité de détecter les ACs 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.

2. Rôle du thymus :

Rappelons les principales fonctions du thymus qui sont à savoir :

- ✓ Le développement de l'immunocompétence des lymphocytes T à partir des précurseurs cellulaire T dérivés de la moelle osseuse, pour aboutir aux cellules Th et Tc matures.
- ✓ La prolifération de clones de cellules T natives matures pour alimenter le pool de lymphocytes circulants et les tissus périphériques.
- ✓ Le développement de la tolérance immunologique aux « antigène du soi ».
- ✓ La sécrétion d'hormones et d'autres facteurs solubles qui régulent la maturation, la prolifération et la fonction des cellules T à l'intérieur du thymus et dans les tissus périphériques. Il existe au moins 4 polypeptides à caractère hormonal, appelés : thymuline, thymopoïétine, $\beta 4$ et $\alpha 1$ thymosine.

Ainsi, dans la myasthénie auto-immune, le fonctionnement et l'architecture du thymus semblent perturbés: les cellules épithéliales médullaires sont hypertrophiées et infiltrées par des zones contenant des lymphocytes T matures, dont la structure évoque les zones T des ganglions lymphatiques, et par des centres germinatifs contenant des lymphocytes B [27]. Des lymphocytes T auto réactifs ainsi que des lymphocytes B sécrétant des autoanticorps sont présents dans le thymus [28].

Des anomalies de sélection pourraient être impliquées dans la pathogenèse de la myasthénie, car des troubles de l'apoptose thymique sont décrits chez les patients et sont corrélés à la progression clinique de la maladie [29].

Les anomalies thymiques qui peuvent être associées à la myasthénie sont l'hyperplasie folliculaire thymique dans 65 % des cas, ou le thymome (tumeur épithéliale) dans 10-15% des cas. Toutefois, certains cas d'atrophie thymique ont été décrits chez des malades myasthéniques.

Dans le cas de l'hyperplasie folliculaire thymique, des lymphocytes T autoréactifs sont présents dans le thymus, ainsi que des lymphocytes B sécréteurs d'autoanticorps regroupés dans les follicules. Cela n'est pas le cas pour le thymome qui ne semble pas contenir de lymphocytes B sécréteurs d'autoanticorps : le titre d'autoanticorps ne diminue pas après thymectomie, ce qui expliquerait l'absence de bénéfice systématique de la thymectomie [30].

La pathogenèse est donc différente de celle de l'hyperplasie folliculaire et requiert une activation des lymphocytes B en périphérie : le thymome conserve ses propriétés fonctionnelles en ce qui concerne la maturation des lymphocytes T et le passage de lymphocytes T autoréactifs intratumoraux en périphérie est une étape nécessaire permettant leur interaction avec les lymphocytes B autoréactifs. Une fois que la réaction auto-immune est initiée en périphérie, elle s'autoentretient [30]. Cependant, pour certains auteurs, au moins au début de la maladie, les cellules produisant les anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine sont localisées dans le thymome [31].

MATERIELS & METHODES

I. Type et période d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective à but descriptive et analytique menée sur une période de 09 ans, du mois de Mai 2009 au mois de Mai 2018.

II. Population de l'étude :

L'étude a concerné les patients admis au service de Chirurgie Thoracique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II de Fès pour prise en charge chirurgicale de la myasthénie auto-immune.

III. Taille de l'échantillon :

Nous avons recensé 36 cas ayant bénéficié d'un traitement chirurgical de la myasthénie par sternotomie médiane totale.

IV. Critères d'inclusion :

- Patients, hommes et femmes de tout âge, Suivis pour myasthénie AI généralisée quel que soit la durée d'évolution de la maladie et ayant bénéficié d'une thymectomie par sternotomie médiane totale au sein du service de Chirurgie Thoracique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II de Fès.
- Dossiers exploitables.

V. Critères d'exclusion :

- Patients non opérés : contre-indication à l'anesthésie générale ou refus de chirurgie.
- Patients opérés par une voie d'abord autre que la sternotomie médiane totale.
- Les patients présentant une forme bulbaire ou localisée.
- Dossiers inexploitable.

VI. Recueil et Analyse des données :

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Microsoft Word 2010.

Les données de notre étude ont été codées et importées vers Microsoft Excel 2010.

Le recueil des différentes données, à partir des dossiers informatiques des patients régulièrement mis à jours, s'est effectué sur une fiche d'exploitation préétablie (voir Annexe II), qui prenait en compte :

- ✓ Données anamnestiques : sexe, âge, antécédents médicaux, chirurgicaux et familiaux.
- ✓ Données cliniques : signes fonctionnels et physiques, délai du diagnostic.
- ✓ Données paracliniques : résultats radiologiques (radiographie thoracique et/ou tomodensitométrie), biologiques (dosage des anticorps anti RACH), des explorations (EMG) et anatomopathologiques (présence d'une anomalie thymique).
- ✓ Données thérapeutiques préopératoires : utilisation des anticholinestérasiques, des corticoïdes et immunosuppresseurs, un éventuel traitement néoadjuvant.
- ✓ Données en relation avec la chirurgie : voie d'abord, geste chirurgical et son mode de déroulement, envahissement visible macroscopiquement.

- ✓ Données en relation avec le post opératoire immédiat : présence ou non de complications post opératoires immédiates, durée du drainage, durée de l'hospitalisation, prise en charge antalgique, hospitalisation en réanimation.
- ✓ Rythme du suivi et l'évolution post chirurgicale à court terme et moyen terme : La réponse thérapeutique à la thymectomie avait été évaluée par la Classification « Myasthenia Gravis Foundation of America » (MGFA) postopératoire (MGFA statut post interventionnel).

L'analyse statistique a été réalisée en deux étapes :

- Une analyse descriptive qui consistait à décrire notre échantillon. Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyennes \pm écart type ou moyennes plus extrêmes et les variables qualitatives en termes de pourcentage.
- Une analyse univariée qui consistait à vérifier la corrélation entre les résultats de la chirurgie obtenus selon l'échelle de la MGFA et certains paramètres. Le seuil de signification (p) a été fixé à 5%.

VII. Aspects éthiques :

Le recueil des données a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthiques relatives au respect de la confidentialité, et la protection des données propres aux patients.

RESULTATS

I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :

1. L'effectif :

Notre série d'étude s'étale sur une période de 09 ans du Mai 2009 au Mai 2018.

Durant cette période, 2442 abords intrathoraciques ont été réalisés, la chirurgie de la myasthénie a représenté 1.64% (n=40) dont la voie d'abord est répartie comme suit :

- Sternotomie médiane totale dans 90% (n=36)
- Thoracotomie antéro-latérale gauche dans 03 cas (soit 7.5% des chirurgies de la myasthénie).
- Manubriectomie dans 1 seul cas.

La prévalence est de 4 cas/an avec un maximum de 9 cas/an et un minimum de 1 seul cas/an.

Notre étude ne concerne que les patients myasthéniques ayant bénéficié d'une thymectomie élargie à la graisse médiastinale par sternotomie médiane totale au sein du service de chirurgie thoracique du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès et dont le nombre total est de 36 cas.

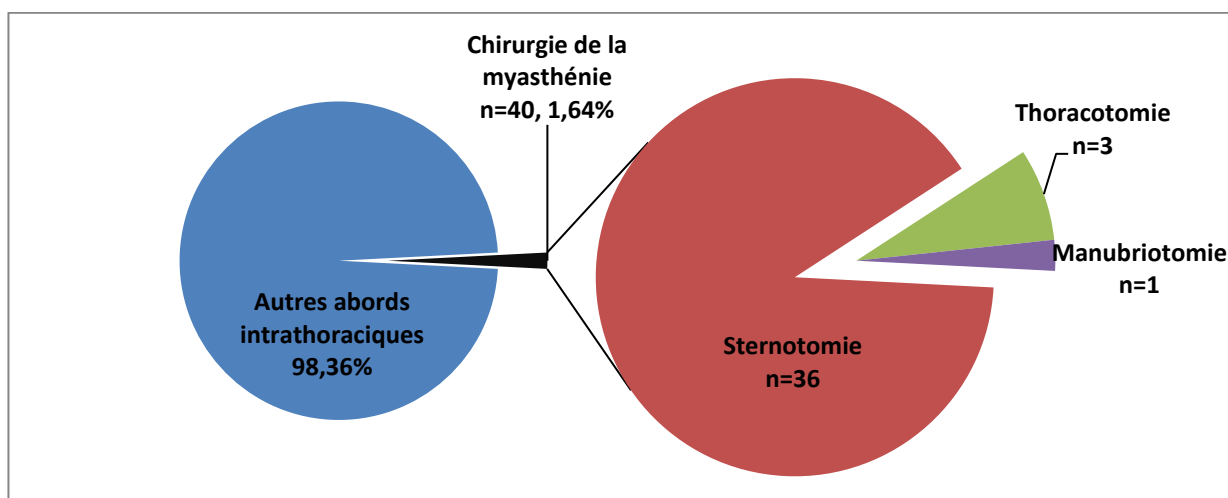
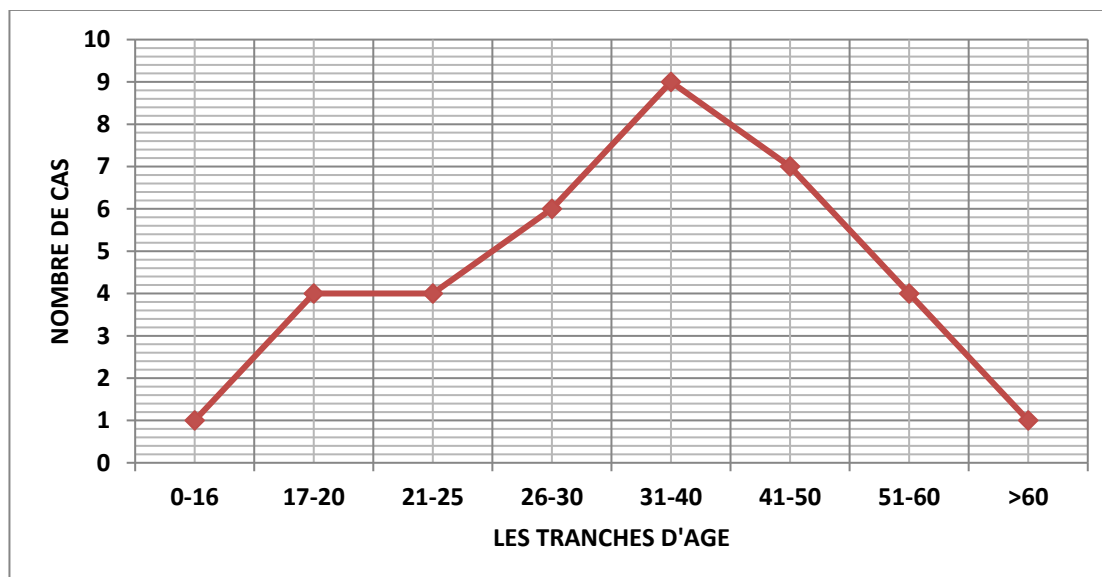


Figure n°6 : Prévalence de la chirurgie de la myasthénie en fonction des différentes voies d'abord.

2. L'âge :

L'âge moyen des patients de notre étude est de 35 ans \pm 12,75 avec des extrêmes de 16 ans pour le plus jeune, et de 62 ans pour le plus âgé.



Graphique n° 1 : Répartition des patients en tranche d'âge, tout sexe confondu.

3. Le sexe :

Comme l'ensemble des maladies auto-immunes prédominant chez la femme, notre série montre une importante prépondérance féminine avec un sexe ratio F/H de 3.

Dans notre série de 36 patients, il y avait 27 femmes et 9 hommes.

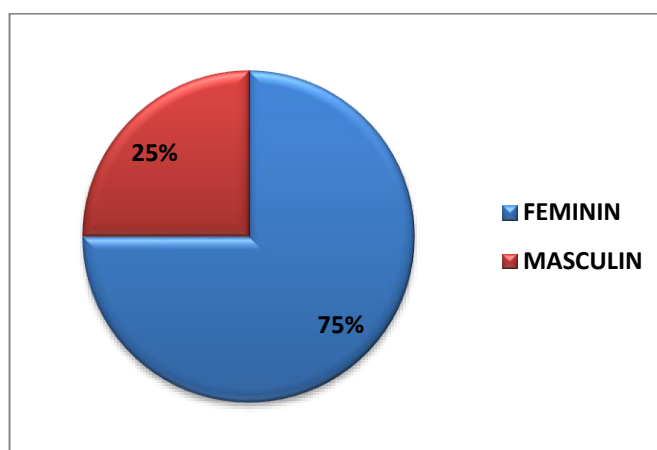
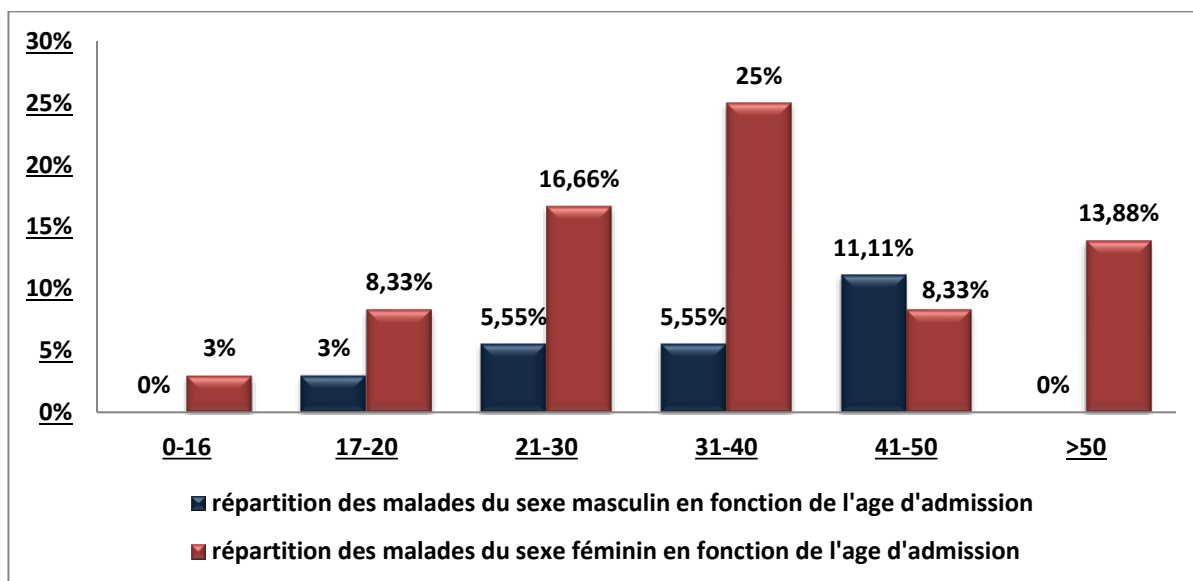


Figure n° 7: Répartition en % des malades selon le sexe.

4. Interaction âge-sexe :



Graphique n° 2: Répartition des patients en fonction du sexe et des tranches d'âges.

Pour les femmes, le pic maximum est compris entre 30 et 40 ans avec un 2eme pic entre 21 et 25 et un autre après 50 ans.

Quant aux hommes, le pic maximum est après l'âge de 40 ans, compris entre 41 et 50.

Dans notre série d'étude, les adultes de moins de 40 ans représentent 66.66% des cas (n=24 soit 2/3 du total des patients) et sont en majorité des femmes (n=19/24).

La moyenne d'âge du sexe masculin est plus élevée.

Tableau n° 1 : L'âge moyen des *patients* en fonction de leurs sexes.

SEXE	EFFECTIF	MOYENNE D'AGE	ECART-TYPE	PIC D'AGE
Femmes	27	34.70	13.42	31-40
Hommes	9	36.66	11.05	41-50
Total	36	35	12.75	31-40

II. ETUDE CLINIQUE :

1. Antécédents pathologiques :

Des antécédents de pathologies auto-immunes étaient retrouvés chez 03 patients : 1 cas de rhumatisme articulaire aigu, 1 cas de thyroïdite et 1 autre cas de maladie de basedow associée à une insuffisance surrénalienne AI.

Le total des antécédents est regroupé dans le tableau n°2.

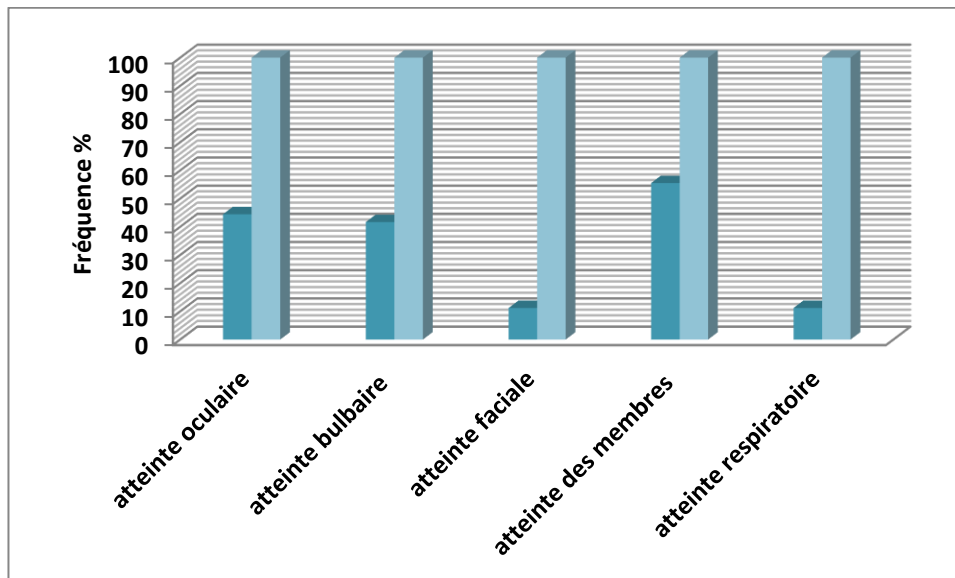
Tableau n°2 : l'ensemble des antécédents pathologiques des patients opérés.

Les Antécédents	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
- RAS	18	50	50	50
- HTA	2	5.6	5.6	55.6
- Tabac	3	8.5	8.5	64.1
- Goitre/Thyroïdectomie	2	5.6	5.6	69.7
- Rhumatisme Articulaire Aigu	1	2.7	2.7	72.4
- HTA + Diabète +Goitre/Thyroïdectomie +Asthme	1	2.7	2.7	75.1
- Asthme + crise myasthénique avec séjour en réanimation	1	2.7	2.7	77.8
- Crise myasthénique avec séjour en réanimation (dont 1 patient a été trachéotomisé)	3	8.5	8.5	86.3
- Thyroïdite AI	1	2.7	2.7	89
- Maladie de Basedow + Insuf. surrénalienne AI	1	2.7	2.7	91.7
- KHF opéré avec difficulté de sevrage respiratoire	1	2.7	2.7	94.4
- AVH ayant révélé une myasthénie méconnue	2	5.6	5.6	100
- TOTAL	36	100	100	

2. Circonstances de découverte :

Le mode de révélation de la myasthénie chez les patients de notre série ainsi que la distribution des signes moteurs est hétérogène. Il est cependant classique de distinguer l'atteinte des membres, l'atteinte oculaire, l'atteinte bulbaire, l'atteinte faciale et l'atteinte respiratoire (Graphique n° 3).

- ❖ L'atteinte des membres a été observée chez 20 patients ayant présenté une fatigabilité fluctuante favorisée par l'effort intéressant les muscles des membres supérieurs et inférieurs soit chez 55.5% des cas.
- ❖ L'atteinte oculaire a été observée chez 16 patients (soit 44.44% des cas) sous forme d'un ptosis (12 cas soit le 1/3 des cas) ou d'une diplopie (7 cas soit 20% des cas) ou les 2 chez 03 patients.
- ❖ L'atteinte bulbaire a été observée chez 15 patients soit chez 41.66%, dont la dysphonie, la dysphagie et les fausses routes ont été décrites chez 06 patients à part égale, et les troubles de déglutition étaient présents chez 07 patients.
- ❖ L'atteinte de la musculature faciale a été observée chez 04 patients.
- ❖ L'atteinte respiratoire sous forme de dyspnée à l'effort ou gêne respiratoire a été observée chez 04 patients.



Graphique n° 3 : Répartition des malades en fonction de la présentation clinique.

Dans notre série d'étude, 04 patients ont présenté une crise myasthénique inaugurale.

Chez 03 patients, le diagnostic de la myasthénie a été évoqué en postopératoire, devant une difficulté de sevrage respiratoire chez 02 patients, l'un opéré pour KHF et l'autre s'agit d'un AVH sous AG, le 3ème cas correspond à une patiente ayant présenté un syndrome myasthénique suite à un AVH.

Tableau n°3 : Les symptômes cliniques des patients myasthéniques.

Le mode de révélation	Effectifs	Pourcentage
FMG fluctuante	20	55.5
Crise myasthénique inaugurale	4	11.2
Gêne respiratoire/Dyspnée	4	11.2
Tr.de déglutition	7	20
Fausses Routes	6	16.66
Ptosis	12	33.33
Diplopie	7	20
Dysphonie	6	16.66
Dysphagie	6	16.66
Paralysie faciale	4	11.2
En postopératoire	3	8.33

3. Biais d'admission :

- ✓ 31 patients (soit 86% des cas) étaient suivis par un neurologue, puis référés pour chirurgie.

Y parmi, 20 cas étaient suivis au niveau du service de neurologie du CHU Hassan II alors que le reste était suivi chez des neurologues privés.

- ✓ 04 patients ont été hospitalisés au service de réanimation suite à une crise myasthénique inaugurale puis ont été référés chez nous pour PEC chirurgicale après stabilisation.
- ✓ 01 patient a été référé par un médecin ORL privé pour chirurgie.

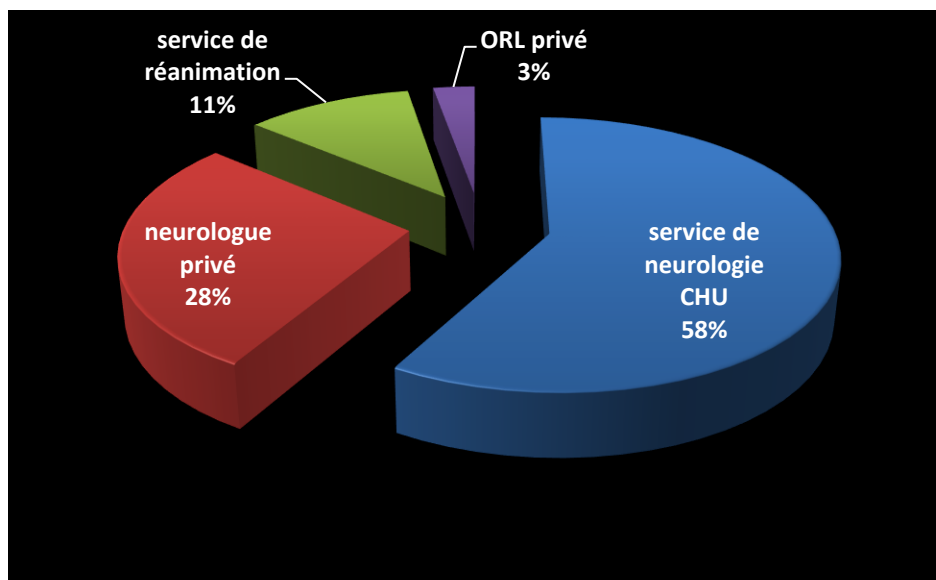


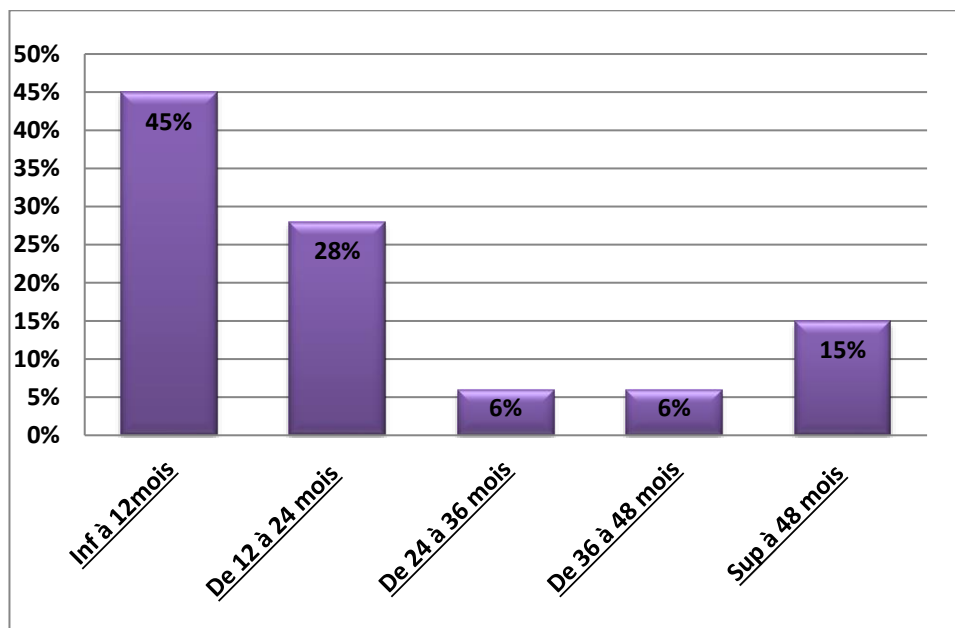
Figure n°8: Répartition des malades selon le biais d'admission.

4. Durée d'évolution de la maladie :

Elle représente le temps écoulé entre le début des premières manifestations cliniques et l'hospitalisation pour thymectomie. Elle a été précisée lors de l'interrogatoire avec le malade.

La durée d'évolution moyenne de la myasthénie chez les patients de notre série est de 28 mois avec des extrêmes de 02 mois chez les patients avec myasthénie récemment découverte et 09 ans chez les myasthéniques anciens.

45% des patients présentaient leurs premiers symptômes depuis moins d'un an. 28% entre un an et deux ans. Et 15% depuis plus de quatre ans.



Graphique n° 4: Répartition en fonction de la durée d'évolution de la myasthénie.

5. Le score myasthénique :

L'évaluation clinique est réalisée par un médecin neurologue avant la chirurgie. Cette évaluation est basée sur le score myasthénique d'Osserman coté à 100. Nous avons réparti les patients de notre série en 4 groupes selon le résultat de ce score :

- Groupe 1 avec un score myasthénique compris entre 40 et 49 comprend 01 patient.
- Groupe 2 avec un score myasthénique compris entre 50 et 69 comprend 04 patients.
- Groupe 3 avec un score myasthénique compris entre 70 et 90 comprend 23 patients.
- Groupe 4 avec un score myasthénique supérieur à 90 comprend 08 patients.

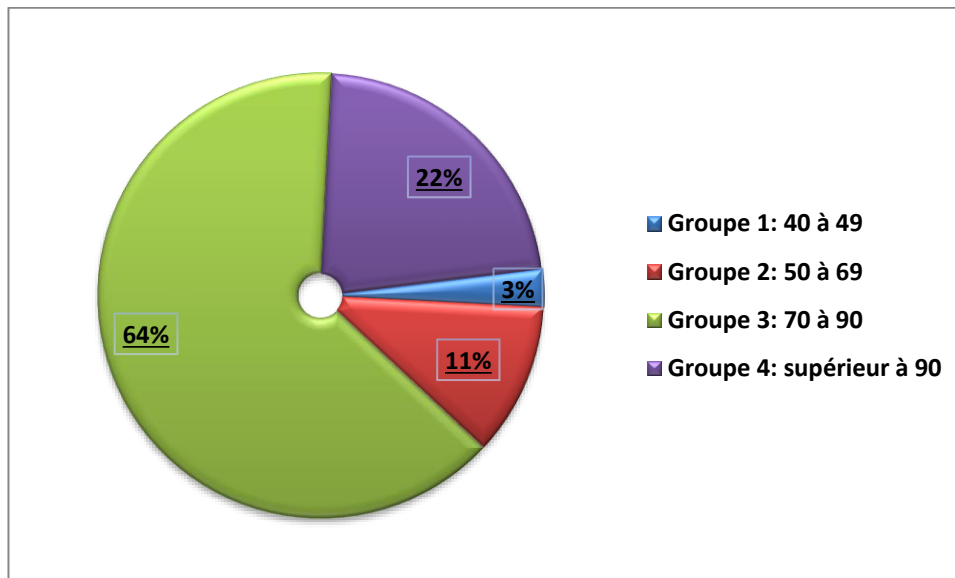


Figure n° 9: Répartition des malades selon leur score myasthénique d'Osserman.

III. Etude paraclinique :

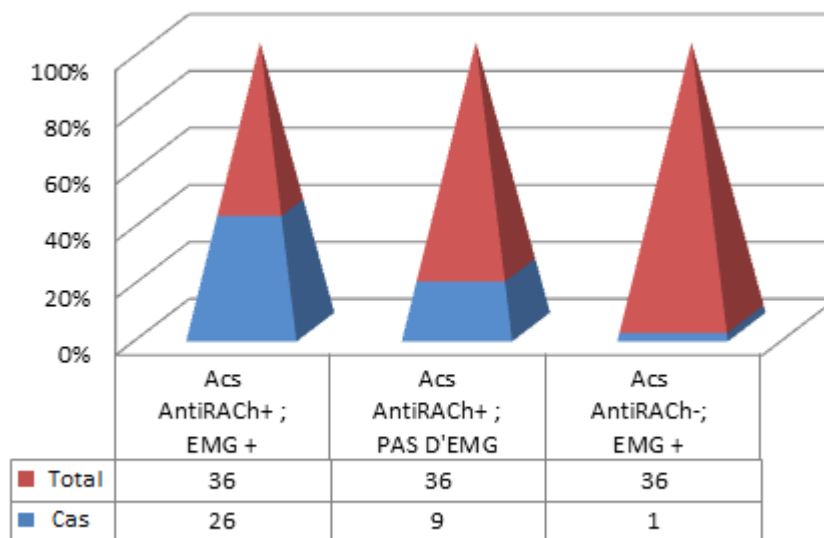
1. Dosage des anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine:

La recherche des anticorps anti-récepteur d'acétylcholine a été réalisée chez tous nos patients. Elle était positive chez 35 patients (soit 97.22% des cas). Le seul cas restant a présenté un bloc post synaptique à l'EMG avec un score myasthénique compris entre 70 et 90 (Groupe 3).

2. Résultats de l'électromyogramme (EMG) :

Dans notre série, 27 patients ont bénéficié d'un EMG. Un bloc post synaptique a été mis en évidence chez tous ces patients soit chez 75% de la population étudiée.

Il faut noter que les patients qui n'ont pas bénéficié de l'EMG avaient déjà les ACs AntiRACH qui étaient positifs (problème de disponibilité de l'examen).



Graphique n°5 : Répartition en fonction des résultats de l'EMG et du dosage des ACs AntiRACH.

3. Données de l'imagerie :

Tous les patients avaient bénéficié d'une TDM thoracique injectée.

Elle montrait un processus tissulaire encapsulé de la loge thymique (figure n°10) dans 75% des cas (n=27) associé à des nodules pulmonaires bénins dans 03 cas.

La loge thymique était normale chez 06 patients y parmi 1 cas avait des nodules pulmonaires bénins isolés à la TDM. Ainsi, elle était le siège d'une masse kystique dans un seul cas.

Dans 2 cas il s'agissait d'une énorme masse thymique dont 01 a mesuré 70 x 42 x 36mm qui a été réséquée en totalité.

Le processus n'était pas invasif dans 32 cas, alors qu'un envahissement a été retrouvé chez le reste des patients. En effet, la masse avait un contact étroit avec perte du liséré graisseux de sécurité par endroit avec le poumon dans 03 cas associé à la veine cave supérieure, à la plèvre médiastinale et le nerf phrénique dans 01 cas chacun, et avec le péricarde et les TSA dans le cas restant.

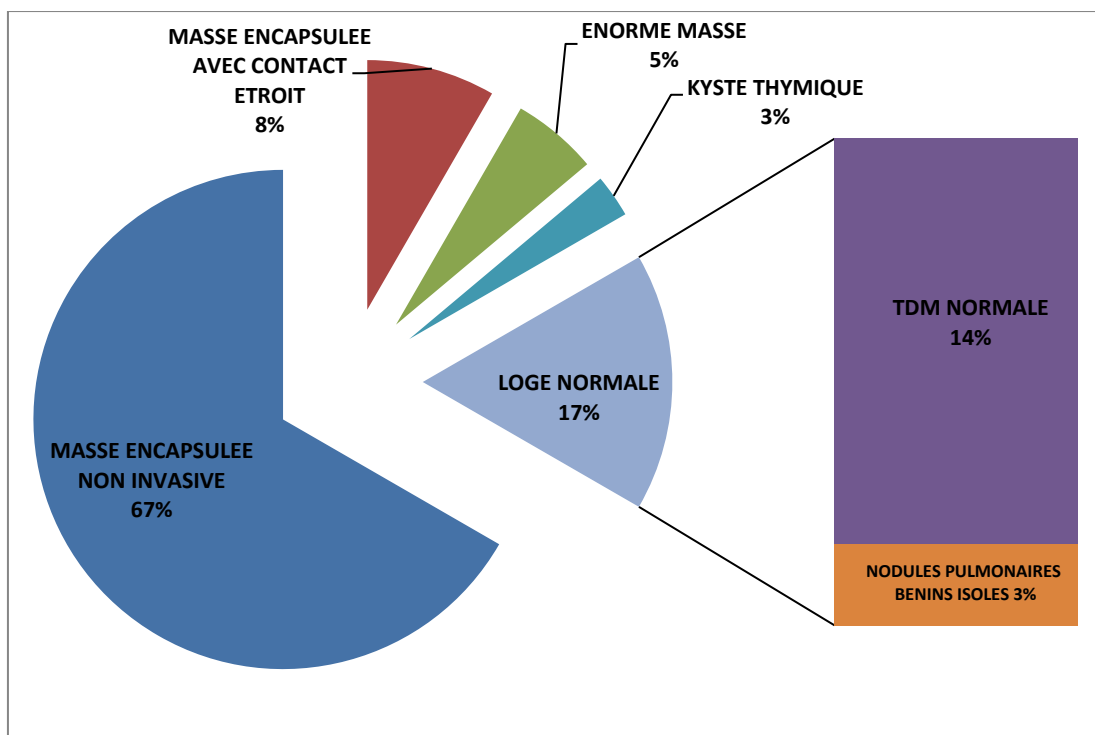


Figure n° 10 : Résultats de la TDM thoracique.

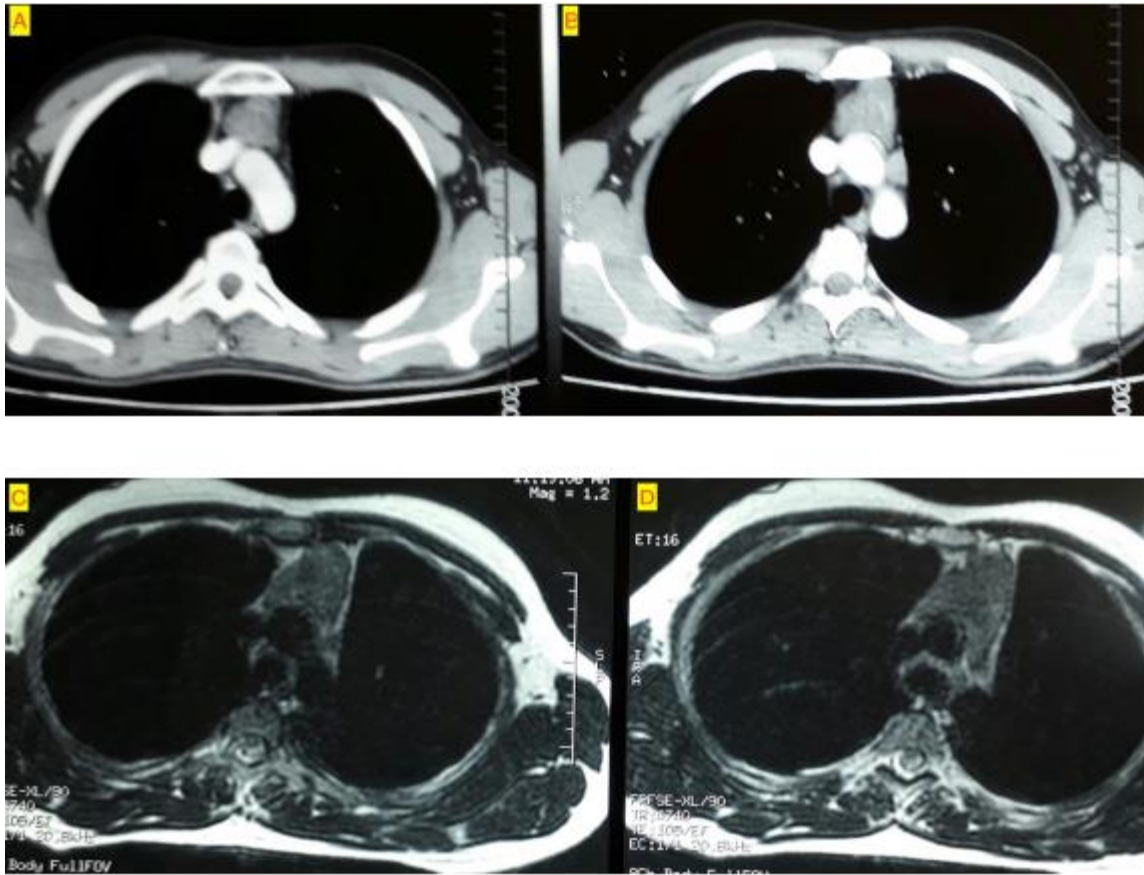
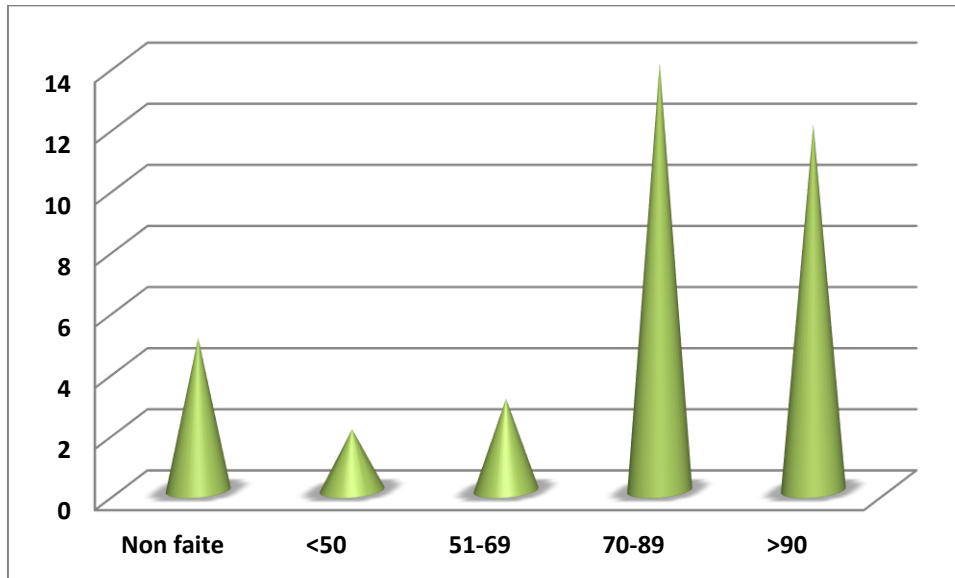


Figure n° 11: Processus tissulaire de la loge thymique correspondant à une hyperplasie thymique sur l'examen anatomopathologique (A et B : scanner thoracique, C et D : IRM thoracique) (Archives chirurgie thoracique C1, CHU Hassan II, Fès)

4. Données de la spirométrie :

Une spirométrie a été réalisée chez 86% (n=31), la capacité vitale fonctionnelle moyenne était de $83,48\% \pm 17,54$.



Graphique n°6 : Résultats de la spirométrie.

IV. Traitement médical préopératoire :

1. Anticholinestérasiques :

Tous les patients étaient sous anticholinestérasiques, la dose moyenne était de 4,13 cp/J \pm 0.96.

2. Corticothérapie préopératoire :

Par contre 30.5 % des patients (n=11) étaient sous corticothérapie à la dose moyenne de 23,18 mg \pm 20.52 [Extrêmes 5–80mg].

3. Immunoglobulines préopératoires :

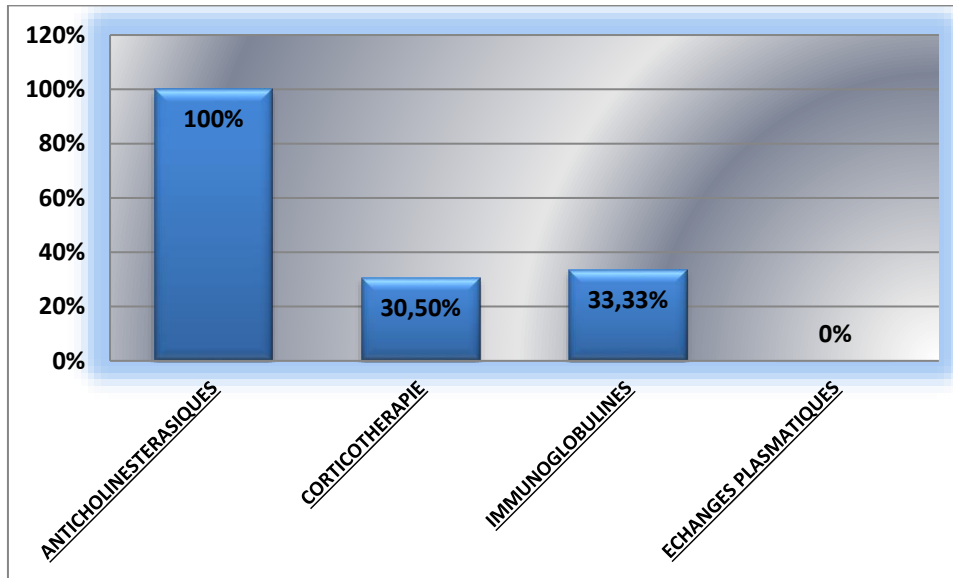
Au total, 12 patients (soit le 1/3 des patients) ont reçu, à un moment donné de l'évolution de leur maladie, des immunoglobulines humaines intraveineuses à raison de 1–2 mg/kg par jour pendant 2–5 jours.

Une administration d'immunoglobulines a été nécessaire en préopératoire dans 22.4 % des cas (n=8).

Ainsi, 04 patients ont reçu les immunoglobulines durant leur séjour en réanimation suite à leur crise myasthénique inaugurale.

4. Les échanges plasmatiques :

Aucun patient n'a bénéficié d'échange plasmatique par manque de centre de plasmaphérèse.



Graphique n°7 : Fréquence d'utilisation des différents traitements médicaux

V. TRAITEMENT NEOADJUVANT :

1. La chimiothérapie :

01 patient de notre série avait une tumeur volumineuse à l'imagerie avec des signes d'envahissement pulmonaire et pleurale. Le résultat anatomopathologique de la biopsie initiale revenant en faveur d'un carcinome thymique basaloïde, le patient a été staffé en Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et a été mis sous traitement néoadjuvant à base de chimiothérapie.

La réponse a été favorable avec diminution du volume de la tumeur permettant ainsi de réaliser la résection.

2. La radiothérapie :

Aucune radiothérapie néoadjuvante n'a été réalisée chez les patients de notre série.

VI. TRAITEMENT CHIRURGICAL :

1. Anesthésie :

L'anesthésie générale a été effectuée sans curares pour tous les patients myasthéniques, l'entretien de l'anesthésie a été réalisé par une anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (IVOC) utilisant le propofol (Bupivacaïne®).

2. Voie d'abord :

La voie d'abord est une sternotomie médiane totale chez tous les patients.

Il s'agit d'un critère majeur d'inclusion adopté par une étude randomisée concernant la thymectomie dans le traitement de la myasthénie publiée, le 11 aout 2016, par « the New England Journal of Medicine ».

Cette voie constitue un pilier important pour la validation des résultats obtenus dans la thymectomie.

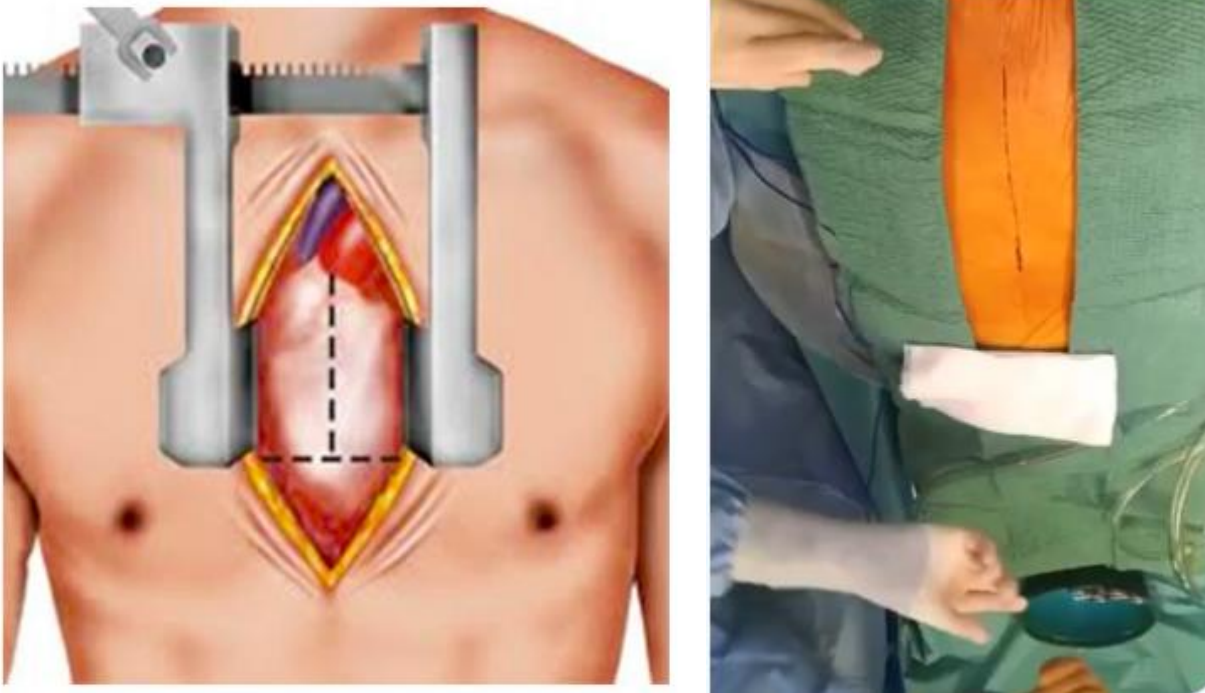


Figure n° 12 : voie d'abord par sternotomie médiane totale.

3. Geste chirurgical :

Une thymectomie (figure n° 13) élargie à la graisse périthymique a été réalisée dans tous les cas (n=36)

La thymectomie a été réalisée de façon précoce, dans un délai inférieur à 12 mois après le diagnostic de la myasthénie, dans 15 cas. Ainsi, elle a été faite une à deux ans après le diagnostic dans 9 cas et de façon retardée, après plus de 04 ans après le diagnostic, chez 07 cas (Graphique n° 4).

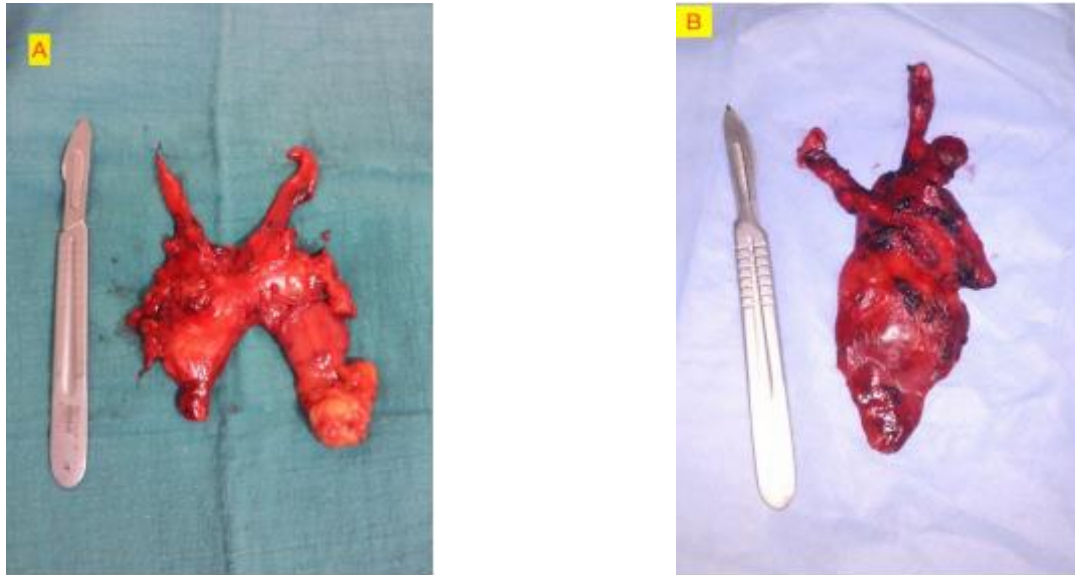


Figure n°13 : Pièce de thymectomie élargie à la graisse périthymique (A et B) associée à une tumeur épithéliale thymique (B) (Archives chirurgie thoracique C1, CHU Hassan

II, Fès)

a. Gestes associés :

La thymectomie était associée à une résection :

- ✚ D'une collerette de la plèvre médiastinale dans 2 cas.
- ✚ Du nerf phrénique droit dans 1 cas et le gauche dans 1 cas aussi chez un autre patient.
- ✚ Parenchymateuse atypique et péricardique dans 1 cas.

b. Curage ganglionnaire :

Un curage ganglionnaire médiastinal a été réalisé chez 08 patients et était négatif dans tous les cas.

4. L'exploration chirurgicale :

a. Envahissement locorégional :

L'exploration n'a pas retrouvé de signes d'envahissement locorégional dans 75% des cas (n=27).

b. Organes envahis :

Il n'existait pas de véritable envahissement tumoral mais plutôt des adhérences qui ont été retrouvées entre la loge thymique et les organes suivants :

- Péricarde– tronc innominé–nerf phrénique : 1 cas.
- Péricarde–tronc innominé–nerf phrénique–poumon : 1 cas.
- Poumon–péricarde : 1 cas
- Poumon–péricarde–nerf phrénique : 02 cas.
- Poumon–plèvre : 1 cas
- Nerf phrénique gauche isolé, la plèvre médiastinale isolée et le péricarde isolé : 1 cas chacun.

5. Le drainage post-opératoire :

A la fin du geste chirurgical, un drain rétrosternal a été mis en place drainant les 02 plèvres.

Son ablation a été faite entre j2 et j3 pour tous les patients.

6. Complications peropératoires :

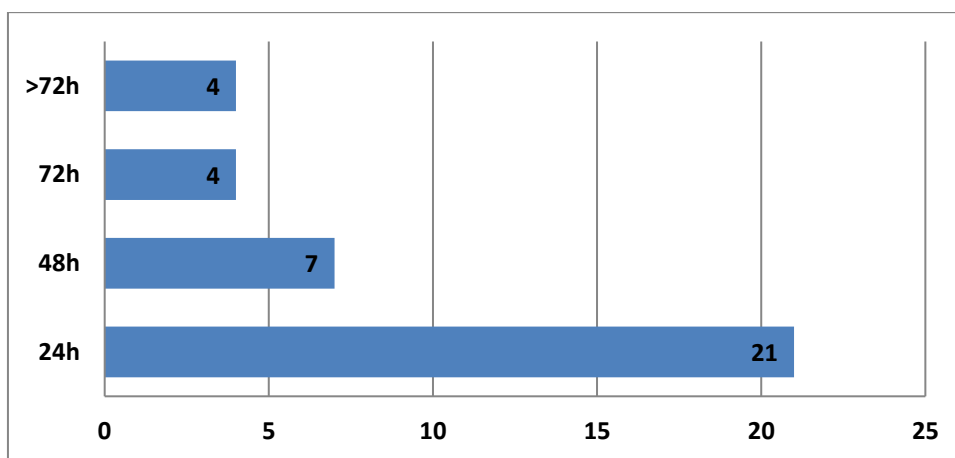
Le geste chirurgical s'est déroulé sans incidents.

Aucun patient n'a présenté des complications en peropératoire.

VII. Suites opératoires :

1. Séjour en réanimation :

- L'extubation était réalisée dans tous les cas sur la table opératoire (n=35) ou en salle de réveil (n=1).
- Tous les patients ont séjourné en service de réanimation pour la surveillance post opératoire avec un séjour moyen de 2,5 jours \pm 0.5 [Extrêmes 1 et 15 jours]



Graphique n° 8 : Durée du séjour en réanimation pour la surveillance postopératoire.

2. Suites opératoires simples :

Les suites opératoires étaient simples chez 89% des patients (n=32).

3. Complications :

Dans notre série d'étude, 04 malades au total ont présenté des complications en postopératoire, parfois multiples à savoir :

- ◆ Deux cas d'infection de la paroi ont été enregistrés ayant nécessité une reprise chirurgicale dans 1 cas pour mise à plat alors que dans l'autre cas un pansement biquotidien associé à une antibiothérapie adaptée ont été suffisants.
- ◆ Un cas d'hémothorax post opératoire pour lequel un décaillotage par thoracoscopie a été réalisé.
- ◆ Ainsi, 03 patients ont présenté une crise myasthénique en postopératoire dont une a été révélée par un ACR récupéré après 02 minutes grâce aux mesures de réanimation cardio-pulmonaire (le massage cardiaque externe et la ventilation au masque).

4. Séjour hospitalier :

Le séjour moyen post opératoire était de 6,55 jours \pm 2,60 alors que le séjour global était de 8,36 jours \pm 3,33.

VIII. Résultats anatomopathologiques :

Les résultats anatomopathologiques objectivaient une hyperplasie thymique dans 41,5% des cas (n=15), un thymome dans 46,5% des cas (n=17) dont 1 cas de thymome associé à un kyste thymique. Un carcinome thymique et un thymus en involution ont été retrouvés chacun dans 2 cas (Figure n° 14).

IX. Classification des tumeurs épithéliales thymiques :

1. Classification de Masaoka-Koga :

Un thymome de stade I était retrouvé chez 30,5% des cas (n=11) et de stade IIA dans 16% (n=6). Le carcinome thymique était classé stade IIB dans les 02 cas.

2. Classification OMS :

Les thymomes étaient de type AB chez 6% (n=2), de type B1 chez 25% (n=9), de type B2 chez 14% (n=5) et de type B3 dans 1 cas.

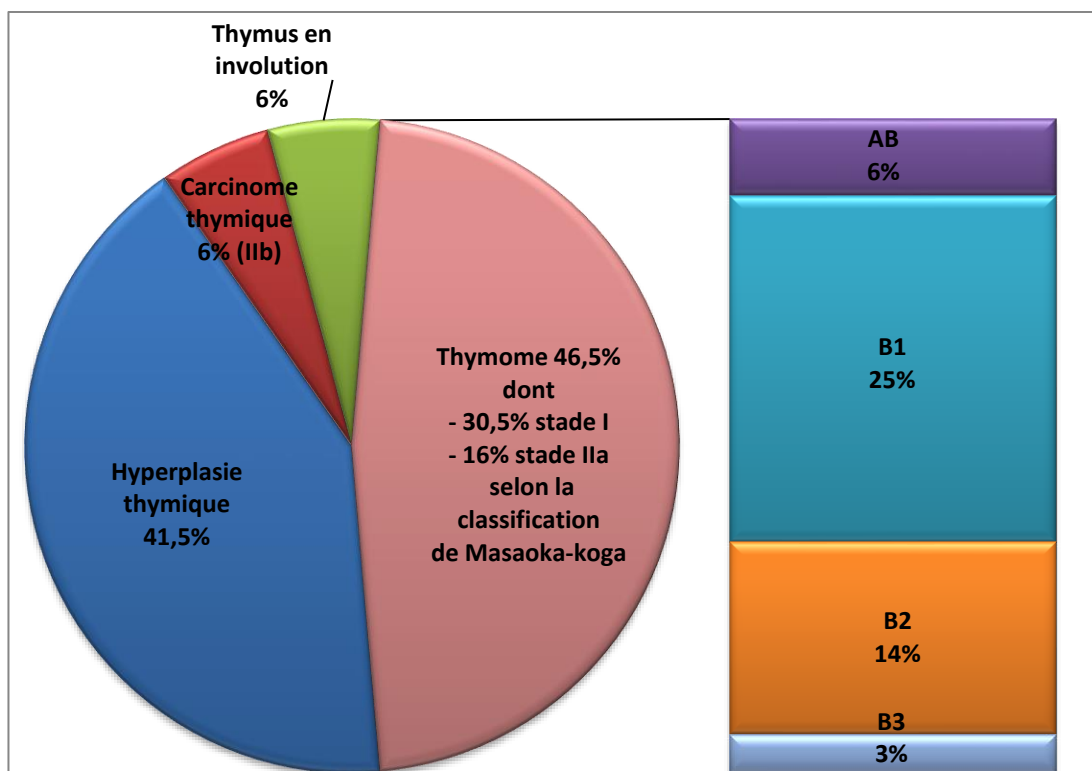


Figure n° 14 : Résultats anatomopathologiques et classification des tumeurs épithéliales thymiques.

X. Traitement adjuvant :

Un traitement adjuvant a été nécessaire dans 05 cas consistant en une radiothérapie dans 3 cas et une chimiothérapie dans 02 cas.

XI. Le Suivi à long terme :

La durée du suivi moyenne était de $30,3 \pm 22,37$ mois avec des extrêmes variant de 6 à 60 mois.

L'examen clinique a été réalisé par un médecin neurologue.

Nos malades ont bénéficié d'une imagerie de contrôle faite d'une:

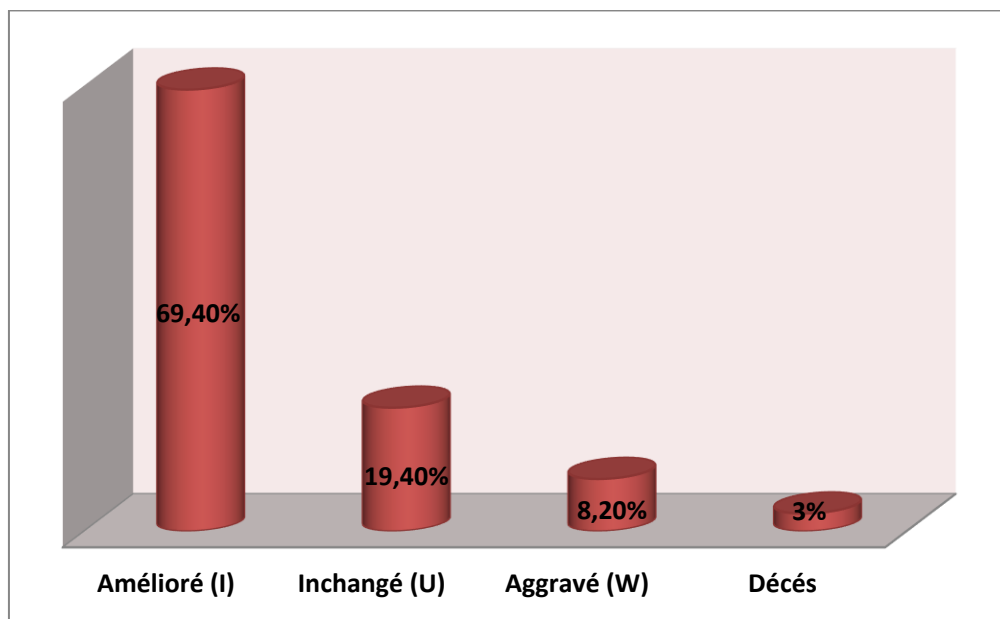
- ◆ Radiographie thoracique, tous les 3 mois, qui était satisfaisante chez tous les malades.
- ◆ TDM thoracique annuelle ayant objectivé la présence de localisations secondaires stables au niveau pleuro-pulmonaires dans 02 cas, des nodules et micronodules parenchymateux séquellaires dans un cas, ainsi qu'une péricardite avec infiltration médiastinale chez un autre cas.

XII. Résultats de la chirurgie de la myasthénie et évolution :

1. Analyse descriptive des résultats de la chirurgie sur la myasthénie :

Les résultats de la chirurgie sur la myasthénie ont été évalués selon l'échelle de la « Myasthenia Gravis Foundation of America ». Ainsi :

- ❖ Une diminution significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses, "Amélioré(I)", a été constatée dans 69,40% des cas (n=25).
- ❖ Une absence de modification significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses, "Inchangé (U)", a été observée chez 19,40% des patients (n=7).
- ❖ Une augmentation significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses, "Aggravé(W)", chez 8,20 % des patients (n=3) parmi lesquels 02 patients avaient présenté une crise myasthénique durant la période du suivi, dont 1 durant la grossesse.
- ❖ Patient mort de myasthénie ou de complications liées au traitement de la myasthénie, ou dans les 30 jours suivant la thymectomie : 1 cas.



Graphique n° 9 : Effet de la chirurgie sur la myasthénie.

2. Analyse univariée des résultats de la chirurgie sur la myasthénie :

L'analyse univariée entre les stades MGFA et OMS a montré que les patients du groupe "Amélioré" présentaient un thymome de type B1, B2 et AB respectivement dans 63,6%, 27,3% et 9,1%. Ceux du groupe "Inchangé" avaient un thymome type B1 et B3 dans 50% chacun sans qu'il y est une corrélation statistiquement significative ($p=0,22$). Cette corrélation n'a pas été aussi retrouvée avec le stade Masaoka-Koga ($p=0,95$). Cela du fait de la taille restreinte de notre échantillon.

De même, on n'a pas trouvé de corrélation statistiquement significative entre les patients Améliorés et la myasthénie à anticorps AntiRACH positifs malgré que l'immense majorité des patients améliorés avaient des anticorps positifs ($n=24/25$) ($p=0,515$).

D'autres part les patients du groupe "Améliorés" étaient ceux avec un score myasthénique supérieur à 70 ($n=18/25$) ($p=0,63$) et 44% avaient une hyperplasie thymique ($p=0,68$).

Par contre les patients de sexe féminin et ceux jeunes dont l'âge est inférieur à 40 ans sont associés à une amélioration avec un p significatif à 0,04 et 0,016 respectivement.

Tableau n°4 : analyse univariée des résultats de la chirurgie de la myasthénie.

		MGFA													
		Améliorés (I)						Inchangés (U)							
Interprétation	P-value	OMS			Masaoka-Koga			Hyperplasie thyroïdienne	Score myasthénique >70	Sexe Féminin	Jeune âge <40 ans	ACs anti RACH +	OMS		
		B1	B2	AB	I	IIa	IIb						B1	B3	
		7	3	1	8	3	2	11	22	20	20	24	2	2	
		63,6%			61,5%			44%	88%	80%	80%	96%	50%	50%	
		27,3%			23%										
		9,1%			15,5%										
		P=0,22			P=0,95			P=0,68	P=0,63	P=0,04	P=0,016	P=0,515	P=0,54		
		Pas de corrélation statistiquement significative entre le stade MGFA			Pas de corrélation statistiquement significative entre le stade MGFA			Pas de corrélation statistiquement significative entre le stade MGFA	Pas de corrélation statistiquement significative entre le stade MGFA	corrélation statistiquement significative entre le stade MGFA	corrélation statistiquement significative entre le stade MGFA	corrélation statistiquement significative entre le stade MGFA	Pas de corrélation statistiquement significative entre le stade MGFA	Pas de corrélation statistiquement significative entre le stade MGFA	
		« améliorés » et la classification OMS.			« améliorés » et la classification Masaoka-Koga.			« améliorés » et l'hyperplasie thyroïdienne.	« améliorés » et le score myasthénique >70.	« améliorés » et le sexe féminin	« améliorés » et le jeune âge	« améliorés » et la présence des ACs antiRACH	« inchangés » et la classification OMS.		

DISCUSSION

I. Introduction :

Dans la myasthénie auto-immune, la présence d'anticorps pathogènes modifie profondément la morphologie et le fonctionnement de la jonction neuromusculaire. Le titre de ces anticorps est étroitement lié à l'histologie thymique. D'ailleurs, Le taux le plus élevé se retrouve dans les hyperplasies lymphoïdes thymiques du sujet jeune alors qu'il s'avère faible ou nul en cas de thymus involutif après 40 ans [32]. Néanmoins, Il est considéré comme étant toujours positif à des taux intermédiaires dans les myasthénies associées aux thymomes.

Le thymus avec hyperplasie folliculaire des patients myasthéniques est caractérisé par une néo-angiogenèse importante qui va contribuer au développement anormal des centres germinatifs thymiques. Il contient en outre tous les composants nécessaires à la réponse antiRACH notamment des lymphocytes B produisant des anticorps antiRACH, des cellules T8 autoréactives, des cellules présentatrices d'antigènes et l'auto-antigène lui-même. Ces patients présentent fréquemment des taux élevés d'anticorps antiRACH.

Quant au thymome, il est dû au développement anormal des cellules épithéliales [32]. La pathogénie de la myasthénie associée au thymome semble différente de celle de l'hyperplasie thymique. A la différence de l'hyperplasie on ne met pas en évidence de production intrathymique d'anticorps antiRACH. Il existerait une activation des lymphocytes B dans le système immunitaire extra-thymique par les cellules effectrices T autoréactives après leur maturation thymique intratumorale [33]. Il faut signaler en outre que ce thymus peut contenir une tumeur embryonnaire, dystrophique, carcinomateuse, lymphoépithéliale ou être envahi par un lymphome [34].

L'intérêt de la thymectomie était et demeure un sujet très débattu.

Devant une hyperplasie thymique, les neurologues préconisent que la thymectomie ne devrait être proposée que pour les cas résistants aux traitements symptomatiques, chez les patients de moins de 50 ans [2]. Alors qu'il est communément admis dans le milieu chirurgical que la thymectomie doit être systématiquement proposée chez les malades présentant une myasthénie généralisée, exceptés ceux anti-MuSK positifs chez lesquels elle serait inefficace [2]. En effet, elle permet fréquemment de modifier l'évolution de la maladie entraînant une rémission ou réduisant la sévérité chez un grand nombre de patients. Les meilleurs résultats sont obtenus chez les patients avec une forte hyperplasie thymique et quand la thymectomie a lieu dès les premiers symptômes. Cette intervention permet l'élimination du site principal de production des autoanticorps antiRACH, ce qui entraîne souvent une baisse du taux de ces anticorps circulants, en corrélation avec le nombre de cellules B trouvées dans le thymus du malade. Ceci peut expliquer pourquoi la thymectomie a un meilleur pronostic quand l'hyperplasie thymique est importante [33].

Le problème est tout autre en cas de pathologie tumorale thymique. En effet, la résection doit être formelle en cas de thymome associé étant donné que le pronostic, dans ce cas, est plus le fait de la maladie néoplasique que de la myasthénie qui peut lui être associée.

Cependant, cela doit être pondéré par le fait qu'aucune étude prospective randomisée n'a permis d'objectiver l'efficacité de la thymectomie sur la MG.

Actuellement, il existe un essai clinique dont le but est de trancher le débat, il s'agit bien d'une étude randomisée double aveugle sur l'intérêt de la thymectomie chez les patients avec myasthénie généralisée [35] publiée, le 11 août 2016, par « the New England Journal of Medicine ».

II. Epidémiologie :

1. Fréquence- incidence :

Parmi les affections rares de la jonction neuromusculaire, la myasthénie auto-immune demeure la cause la plus fréquente.

Dans notre série, la chirurgie de la myasthénie a représenté au total 1.64% de l'activité chirurgicale thoracique du Centre hospitalier universitaire HASSAN II de Fès le long de la période étendue entre 2009 et 2018. Alors que celle réalisée par un abord transsternal étendu n'a constitué que 1.47% (Figure n°6).

Le fait que nous avons colligé seulement 36 cas de patients myasthéniques opérés par sternotomie médiane totale élargie à la graisse médiastinale, par rapport aux 40 cas au total, sur une période de 9 ans, témoigne de la rareté de cette pathologie également rapportée dans la littérature.

L'incidence de la myasthénie est estimée entre 1,5 et 10 cas pour 1 million d'habitants et sa prévalence est estimée à 200 cas pour 1 million d'habitants.

Étonnamment, les études épidémiologiques ont observé une augmentation de la fréquence de la myasthénie surtout chez les personnes âgées au cours des dernières décennies [1].

Ce phénomène international pourrait être le résultat d'une prise de conscience accrue chez les médecins, qui envisagent plus fréquemment la possibilité de porter un diagnostic de myasthénie chez les personnes âgées.

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

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

2. Sexe :

Dans notre série, les femmes étaient prédominantes représentant 3 fois le nombre des hommes. Cette constatation est liée même à la nature de la maladie myasthénique qui est plus fréquente chez les femmes [32,36].

Cette particularité n'est pas liée uniquement à la myasthénie mais plutôt aux maladies auto-immunes (MAI) en général.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cette particularité [37]:

- Les hormones sexuelles féminines : plusieurs mécanismes pourraient rendre compte du rôle aggravant des estrogènes et de l'effet bénéfique des androgènes.
- Du chromosome sexuel féminin X : l'influence du patrimoine génétique sur les MAI est connue de longue date et la fréquence des MAI chez la femme a été interprétée comme une indication que certains gènes portés par le chromosome X déterminent le développement et la gravité des MAI
- De la grossesse : malgré de fortes fluctuations hormonales, il a été noté que les patientes en phase de rémission montrent une faible tendance à l'exacerbation et restent plus volontiers en rémission.

Le sexe féminin est celui le plus prédominant, avec un ratio F/H variant entre 2 et 4 selon les séries (Tableau ci-dessous).

Tableau n°5 : La prédominance du sexe chez les patients opérés pour myasthénie.

	Notre série d'étude	La Série d'étude		
		« Mantegazza R et al » [38]	« Zielinski et al » [39]	Méta-analyse basée sur le registre EPITHOR [40]
Nombre total des cas	36	206	118	278
Prédominance du sexe	Sexe ratio F/H=3	Nombre des femmes est 3 à 4 plus que celui des hommes	Nette prédominance féminine	Sexe ratio F/H=2.3

3. Age :

Chez les patients de notre série, au-delà du sexe féminin qui était prépondérant, les sujets jeunes étaient les plus concernés avec une moyenne d'âge de 35 ans \pm 12,75.

Tableau n°6 : l'âge moyen des patients myasthéniques dans la littérature.

<u>L'étude :</u>	<u>L'âge moyen des patients</u>
Méta-analyse basée sur le registre EPITHOR [40]	35 ans et 42 ans
« Ruffini et al » [41]	33 ans
« Kaufman et al » [50]	37,5 ans
Notre série d'étude	35 ans
CONCLUSION	Nos résultats rejoignent ainsi ceux de la littérature.

D'autres formes de myasthénie existent aux différentes extrêmes de la vie. Ainsi il est décrit des myasthénies juvéniles et du sujet âgé.

Les cas les plus précoces rapportés débutent dès la première ou deuxième année de vie. Le statut pubertaire modifie le profil de la myasthénie, puisqu'avant la puberté les myasthénies oculaires pures sont les plus fréquentes, alors qu'après la puberté se sont les formes généralisées qui prédominent. Il existe une prédominance féminine de 50 à 86%. La prise en charge thérapeutique est la même que chez l'adulte ; on préconise d'éviter les corticoïdes ou de les utiliser à la dose minimale efficace.

Chez les sujets âgés (late onset myasthenia gravis), Elle correspond à un deuxième pic d'incidence de la maladie. L'errance diagnostique est fréquente car le diagnostic de myasthénie n'est pas évoqué à cet âge, l'accident vasculaire étant la première hypothèse. Si l'expression clinique et les tests diagnostiques sont très proches de la myasthénie classique, la forme tardive se caractérise par certaines particularités :

- Prédominance masculine : la myasthénie est un peu plus fréquente chez l'homme que chez la femme avec un ratio H/F de 1,1/1 après 40 ans.
- Plus grande fréquence des formes oculaires pures.
- Sévérité plus grande pour les formes généralisées du fait d'une composante bulbaire franche.
- Risque de thymome important à la cinquantaine, devenant exceptionnel après 70 ans et, en l'absence de thymome, involution thymique associée significativement à l'HLA B7.
- La stratégie thérapeutique et la réponse sont identiques à celles du sujet plus jeune.
- La thymectomie relativement peu pratiquée chez les myasthéniques âgés est expliquée par la grande fréquence de l'involution thymique d'une part et le risque opératoire suppose plus grand d'une autre part [42].

4. Antécédents/Maladies Auto-immunes :

L'association myasthénie–autre(s) affection(s) auto-immune(s) n'est pas exceptionnelle. D'ailleurs, une affection auto-immune est souvent retrouvée dans 15% des cas [43], atteignant parfois 25%, surtout chez les malades myasthéniques jeunes (âge <40 ans) et associée à une hyperplasie thymique [44].

A côté des dysthyroïdies (maladie de Basedow, thyroïdites) (5 à 10% des patients), de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux systémique, qui représentent les affections les plus fréquemment associées [44], de nombreuses autres pathologies sont rencontrées : sclérodermie, insuffisance surrénalienne, anémie de Biermer, anémie hémolytique, vitiligo, pemphigus, syndrome de Raynaud, cirrhose biliaire primitive, syndrome d'hyperactivité continue (syndrome d'Isaac), sarcoïdose, syndrome de Gougerot–Sjögren, myopathie inflammatoire, neutropénie et thrombopénie, mastite auto-immune.

Dans notre série, 3 patients avaient une pathologie auto-immune : 1 cas de rhumatisme articulaire aigu, 1 cas de thyroïdite et 1 autre cas de maladie de basedow associée à une insuffisance surrénalienne AI.

- ❖ **Rhumatisme articulaire aigu** [45] : il s'agit d'une complication inflammatoire aiguë, non suppurée, d'une infection pharyngée à streptocoque du groupe A, caractérisée par l'association d'arthrite, de cardite, de nodosités sous-cutanées, d'érythème marginé et de chorée. Le diagnostic repose sur les critères de Jones modifiés appliqués aux antécédents, à l'examen clinique et aux tests biologiques.
- ❖ **Thyroïdite** [46] : groupe hétérogène, c'est l'ensemble d'affections causées par un processus infectieux, inflammatoire ou immunitaire de la thyroïde.

- ❖ Maladie de basedow [47]: maladie auto-immune de la thyroïde qui se manifeste par une hyperthyroïdie, un goitre homogène et parfois une ophtalmopathie. Le traitement consiste en l'administration d'antithyroïdiens de synthèse.
- ❖ L'insuffisance surrénalienne AI [47]: affection relativement rare due à des anticorps anti surrénaux, il s'agit de l'ensemble des manifestations cliniques secondaires à un déficit total ou partiel des sécrétions corticosurrénales. Peut être isolée, ou s'associer à d'autres maladies auto immunes, notamment des maladies thyroïdiennes auto immunes.

5. Durée d'évolution de la myasthénie :

Le début de la myasthénie est insidieux et la reconnaissance des premiers signes peut être difficile.

La fatigue et la faiblesse sont des symptômes communs et peuvent avoir des causes diverses, qu'il n'est pas surprenant que le diagnostic de la myasthénie soit souvent oublié, notamment chez les patients dont la fatigue et la faiblesse sont modérées ou limitées à quelques muscles seulement.

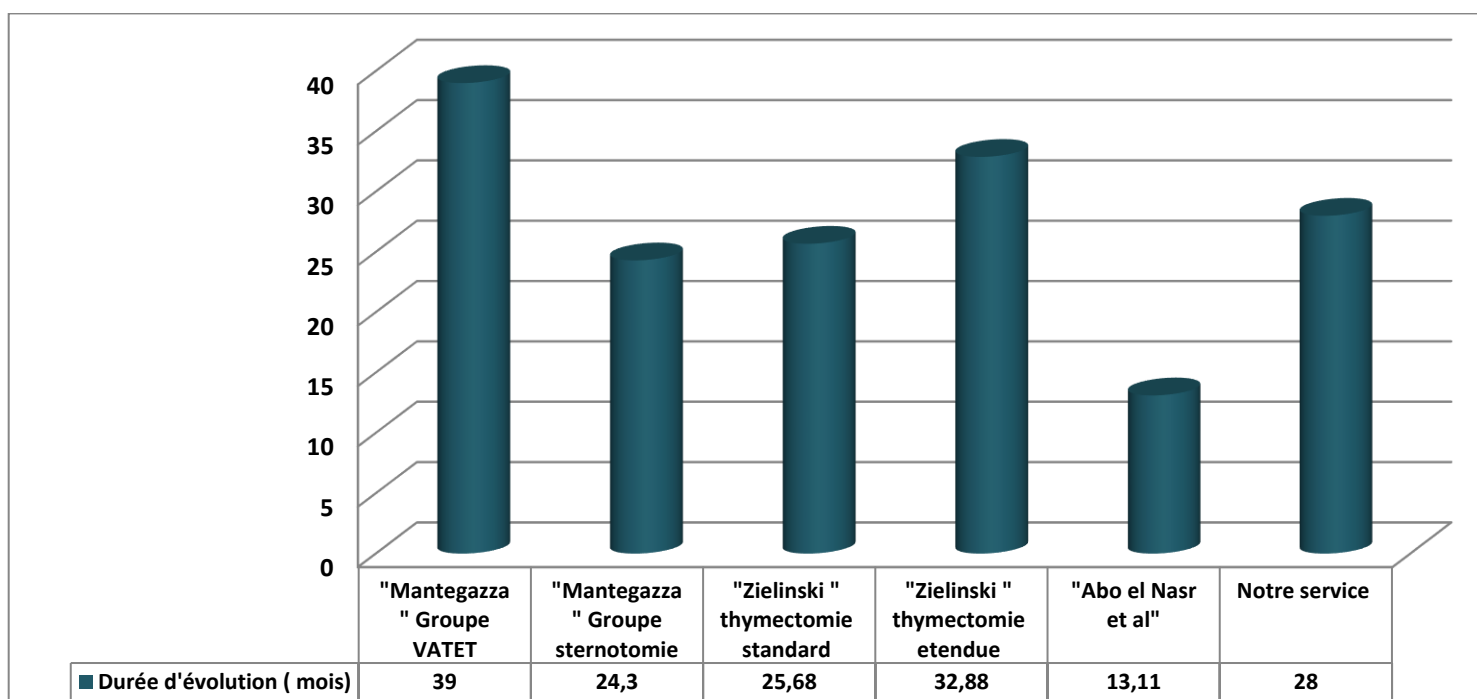
Concernant notre étude, 45% des patients présentaient leurs premiers symptômes depuis moins d'un an, 28% entre un et deux ans et 27% depuis plus de deux ans. Cela trouve son explication dans les hypothèses suivantes :

- ⇒ Retard diagnostic : plusieurs patients ont consulté un ou plusieurs spécialistes, en dehors du neurologue, avant que le diagnostic ne soit posé.
- ⇒ Des durées d'évolution supérieures à deux ans sont dues soit à des erreurs diagnostiques et donc retard de prise en charge, soit à la négligence des patients pour les premiers symptômes.

Ceci soulève un autre point important : le rôle particulier du généraliste dans le diagnostic des patients myasthéniques, et du neurologue dans la prise en charge. Du fait du mode d'évolution de cette pathologie qualifiée par certains de « grande simulatrice », les médecins généralistes voient en effet ces patients souvent avant le neurologue.

Les patients le plus souvent consultent d'autres spécialistes (ORL pour dysphagie, Ophtalmologiste pour ptosis et/ou diplopie) avant de se présenter à un neurologue. Ces erreurs diagnostiques proviennent de la méconnaissance de la myasthénie par les médecins.

D'ailleurs, les patients sont adressés tardivement à la chirurgie notamment en l'absence de lésion tumorale.



Graphique n° 10 : Durée d'évolution moyenne de la myasthénie.

III. Diagnostic positif :

1. La clinique :

Il est classique de distinguer l'atteinte oculaire, l'atteinte bulbaire, l'atteinte faciale, l'atteinte axiale, l'atteinte des membres et l'atteinte respiratoire.

- L'atteinte oculaire : sous la forme d'un ptosis fluctuant ou d'une diplopie, est le mode de présentation initial le plus fréquent, 85% selon certaines études. L'évolution vers une forme généralisée se fait classiquement dans les 2 années suivant les premiers symptômes et explique qu'un diagnostic de forme purement oculaire ne puisse être porté qu'après ce délai de suivi.
- L'atteinte bulbaire : sous la forme d'une dysphagie, d'une dysphonie (voix nasonnée), d'une dysarthrie ou de difficultés à la mastication, peut constituer la présentation clinique initiale dans 15% des cas. Il est à noter que les myasthénies anti-MuSK pourraient présenter plus fréquemment que les myasthénies antiRACH des symptômes bulbaires sévères.
- L'atteinte faciale : classique, surtout l'inocclusion palpébrale. Cliniquement, cette atteinte faciale est mise en évidence par le signe des cils de Souques ou le signe de Charles-Bell.
- L'atteinte axiale : le signe fonctionnel classique est "la tête tombante" surtout chez les sujets âgés.
- L'atteinte des membres : elle se présente sous forme d'une faiblesse musculaire majorée à l'effort et améliorée par le repos. Elle touche les quatre membres en épargnant les réflexes ostéo-tendineux. Le suivi de cette atteinte se fait en évaluant la durée du maintien de la position lors des manœuvres de Barré et de Mingazzini.

- L'atteinte respiratoire sous la forme d'une détresse respiratoire aiguë est rare mais elle peut à court terme compromettre la vie du malade. Elle représente avec l'existence de troubles sévères de la déglutition l'indication à une hospitalisation en réanimation [1].

Tableau n°7 : Localisation préférentielle des fluctuations motrices au cours de la myasthénie.

Signes, symptômes et leurs caractéristiques	
<u>Atteinte oculaire</u>	<ul style="list-style-type: none"> * Ptôsis : fluctuant, asymétrique, vespéral * Diplopie : binoculaire, vespérale, le muscle le plus souvent atteint est le droit interne * Ophthalmoplégie complète : rare
<u>Atteinte bulbaire</u>	<ul style="list-style-type: none"> * Dysphagie : pouvant s'exprimer sous forme de pneumonie d'inhalation à répétition * Dysphonie (voix nasonnée) * Dysarthrie : linguale, buccale, palatale * Atteinte des muscles masticatoires : fatigue de la mâchoire, fermeture plus touchée que l'ouverture, une perte de poids importante est possible.
<u>Atteinte faciale</u>	<ul style="list-style-type: none"> * Inocclusion palpébrale : signe des cils de Souques, signe de Charles-Bell. * Difficulté à siffler, à gonfler les joues.
<u>Atteinte axiale</u>	Tête tombante par déficit des muscles extenseurs : surtout chez le sujet âgé.
<u>Atteinte des membres</u>	<ul style="list-style-type: none"> * Déficiences proximales et symétriques : les membres supérieurs sont plus atteints que les membres inférieurs. * Exceptionnellement atteinte focale.
<u>Atteinte respiratoire</u>	<ul style="list-style-type: none"> * Dyspnée à l'effort : toux faible, capacité vitale diminuée * Tachypnée, orthopnée * Détresse respiratoire

Plusieurs classifications ont été proposées dans l'évaluation clinique des patients myasthéniques. Nous citons entre autre celles de la MGFA et d'Osserman (annexe IV). Cette dernière est également utilisée dans le suivi et l'évaluation du traitement médical.

Tableau n°8 : La prédominance clinique des patients en fonction des différentes classifications et séries d'études.

<u>L'étude</u>	<u>Total des cas</u>	<u>Classification adoptée</u>	<u>Stade prédominant</u>	<u>Pourcentage</u>
DeFilippi [48]	53	Classification d'Osserman	- type IIA : une myasthénie généralisée avec faiblesse musculaire modérée - type IIB : IIA + quelques signes bulbaires	→ 53% → 28%
Abo Elnasr et al [49]	36		- type IIA - type IIB	→ 55.6% → 22.2 %
Kaufman et al [50]	1002		Type II	→ 77.5%
Jurado et al	263	Classification MGFA	Déficits discrets des muscles autres que les muscles oculaires affectant de façon prédominante au niveau des : - Muscles des membres = type IIA - Muscles oropharyngés ou respiratoires = type IIB	→ 35% → 19%
Siwachat et al [51]	98		majorité des patients classés MGFA type IIA et IIB	→ 79.6 %
Yu et al [52]	306		- les formes oculaires = Type I étaient prédominantes : - type IIB :	→ 38% → 23,2%
Wolfe et al [35]	126		- type IIA - type III	→ 39.68% → 32.53%
Masaoka [53, 54]	284	Classification d'Osserman et de Genkins	- type IIA - type IIB	→ 31.7% → 56%
Notre étude	36	Classification d'Osserman	un score compris entre 70 et 90, correspondant à une myasthénie généralisée avec faiblesse musculaire modérée (IIA) et quelques signes bulbaires (IIB)	→ 64% des cas

2. Dosage des anticorps :

Le taux d'anticorps varie largement d'un patient à l'autre et n'est pas proportionnel à la sévérité de la maladie. Les anticorps AntiRACH sont présents chez 80% des patients ayant une myasthénie généralisée mais chez seulement 55% des patients ayant une myasthénie oculaire.

Des faux négatifs se voient lors d'un traitement immunosuppresseur ou si le test est réalisé trop précocement dans la maladie. Ainsi 12% des patients initialement antiRACH négatifs ont une séroconversion à 1 an. Il faudrait alors réserver le terme de myasthénie séronégative (en fait double séronégative) aux patients ne recevant pas de traitement immunosuppresseur, ayant une myasthénie généralisée, n'ayant pas d'anticorps antiRACH ni anti-MuSK, ni d'anticorps antirécepteurs modulateurs au moment du diagnostic et après le suivi de 12 mois [32].

Tout de même, il n'existe pas de corrélation entre le taux de ces ACs et la sévérité de la myasthénie dans la population générale de myasthéniques, mais pour un patient donné, une telle corrélation existe avec une augmentation du taux en cas d'aggravation [56].

Tableau n°9 : Résultats du dosage des anticorps antiRACH.

<u>Les Séries d'étude :</u>	<u>Résultat du dosage des ACs AntiRACH</u>
<u>Fiorelli et al</u>	Tous les patients avaient les anticorps AntiRACH qui étaient positifs avec des taux moyens de 8,9 et 10,3 nmol/L dans les deux groupes (sternotomie et VATET).
<u>Wolfe et al</u>	Tous les patients avaient les anticorps AntiRACH qui étaient positifs avec des taux supérieurs à 01 nmol/L ou à des taux variant entre 0.50 et 0.99 nmol/l associés à des tests pharmacologiques ou électrophysiologiques positifs.
<u>Paul et al [57]</u>	84.61% des malades (n=44) ont bénéficié d'un dosage des ACs AntiRACH ayant revenu positif chez 33 cas soit chez 63.46% des malades.
<u>Notre étude</u>	97,22% (n=35) des patients avaient des anticorps AntiRACH qui étaient positifs, le cas restant avait un bloc post synaptique à l'EMG.

Aucun des patients de notre série n'avaient les anticorps anti-MuSK positifs. En effet, ces derniers sont absents chez les patients myasthéniques séropositifs comme ceux de notre série [56]. Leur présence a été démontrée récemment chez environ 40% des patients ayant une myasthénie généralisée antiRACH négative. MuSK facilite l'agrégation de l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice lors du développement de la jonction neuromusculaire [32].

3. Explorations électrophysiologiques :

A côté des arguments cliniques et biologiques, l'examen électroneuromyographique (ENMG) a une place de choix dans le diagnostic. Il doit être utilisé devant des symptômes mineurs mais aussi devant des tableaux plus aigus de déficit moteur généralisé, de troubles bulbaires ou respiratoires. Ainsi, il doit être réalisé après un effort physique et non pas chez un patient en repos total.

Lors d'un train de stimulation, une chute (décrément) de plus de 10% de la cinquième réponse par rapport à la première réponse est pathologique et très évocatrice d'une atteinte de la jonction neuromusculaire. Il faut auparavant prendre soin d'éliminer une atteinte neuropathique ou myopathique.

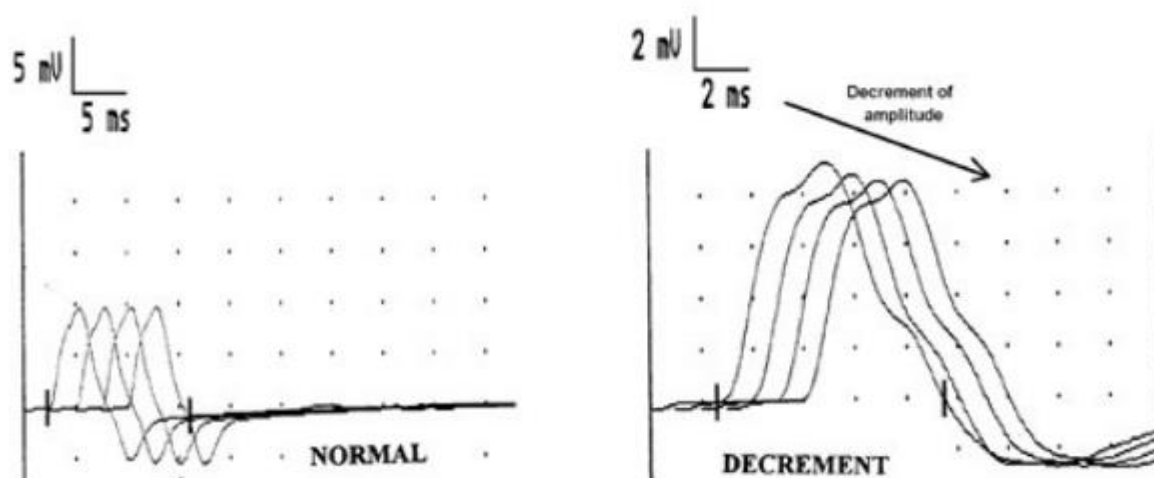


Figure n° 15 : EMG normal Vs Décrément caractéristique de la myasthénie (3Hz).

Chez 75% de la population de notre étude, l'EMG a objectivé la présence d'un bloc post-synaptique. Chez le reste des malades, l'EMG n'a pas été fait. Or ils avaient déjà les ACs antiRACH positifs, cela est dû essentiellement au problème de non disponibilité de l'EMG.

4. Données de l'imagerie :

Le bilan morphologique est simple et comporte principalement une radiographie du thorax, une TDM thoracique et parfois une IRM. Dans notre série la TDM thoracique mettait en évidence un processus tissulaire de la loge thymique dans 67%.

En effet, les tumeurs épithéliales thymiques peuvent représenter jusqu'à 50% des masses du médiastin antérieur [58]. Mais il est important de préciser que le thymus peut persister jusqu'à l'âge de 40-45 ans sous forme d'un reliquat glandulaire et cela ne doit pas inciter au diagnostic de masse thymique [59]. L'IRM permettra d'affirmer dans ces situations la présence de graisse microscopique au sein de la formation et donc d'exclure une étiologie tumorale tel un lymphome ou un thymome [60, 61].

Histologiquement, on distingue les hyperplasies thymiques vraies des hyperplasies lymphoïdes. Les hyperplasies vraies (rebonds thymiques) surviennent dans un contexte de stress physiologique. Elles peuvent survenir à l'arrêt d'une corticothérapie, après une chimiothérapie, une radiothérapie, au décours d'une pneumonie, en cas d'hyperthyroïdie. . . Histologiquement, l'organisation microscopique est préservée. Les hyperplasies thymiques lymphoïdes surviennent dans un contexte de myasthénie ou de maladies auto-immunes (il existe une multiplication des follicules lymphoïdes des centres germinatifs).

L'imagerie ne permet pas de faire la distinction de façon formelle entre ces deux types d'hyperplasie thymique [62]. Mais quelques critères radiologiques permettent de les distinguer des tumeurs épithéliales thymiques ou du lymphome. L'augmentation de

taille du thymus doit être homogène. Sa morphologie doit être conservée ce qui signifie que ses bords doivent rester droits ou concaves. Sa densité doit être homogène au scanner, de même que son signal sur les différentes séquences IRM. La présence de bords convexes et/ou d'un aspect hétérogène devra faire suspecter une masse d'étiologie tumorale [62].

L'IRM permet une exploration multiplanaire avec des séquences pondérées T1, T2 et T1 avec Fat Sat et gadolinium. Or, pas d'avantage par rapport au scanner, surtout multibarettes. Elle trouve son intérêt surtout dans l'extension cardiaque et vasculaire, ou pour caractériser certaines tumeurs. Ainsi, elle est intéressante pour le diagnostic et pour évaluer la résécabilité des tumeurs thymiques, même si elle est concurrencée par le scanner dans cette indication [63].

Les deux techniques ont des performances équivalentes pour différencier les thymomes des carcinomes thymiques, en revanche l'IRM serait supérieure au scanner pour distinguer les thymomes de bas-grade (types A, AB, et B1) des thymomes de haut-grade (types B2 et B3) [63]. Par ailleurs, les séquences basées sur l'étude du déplacement chimique permettraient de distinguer les hyperplasies thymiques des tumeurs thymiques [64].

Phung Anh et al, dans leur série de 53 patients, ont conclu que l'IRM a une précision encore plus élevée par rapport à la TDM (94,3 % Vs 83 %) quant à la différenciation entre thymome et pathologie non thymomateuse chez les patients présentant une MG en combinant les différents paramètres quantitatifs et qualitatifs. ($p=0.031$) [65].

Les inconvénients de l'IRM pour le patient sont mineurs : la durée d'examen parfois longue, entre 15 et 45minutes, l'immobilité indispensable pendant cette période et le bruit intense des gradients de champ magnétique nécessitant un casque de protection auditive.

Or, en pathologie thoracique, l'inconvénient majeur de l'IRM est son inaptitude à explorer le parenchyme pulmonaire, cela pour deux raisons : le faible signal disponible, l'IRM étant l'imagerie des protons de l'eau et les artefacts de susceptibilité magnétique propres au parenchyme pulmonaire. Pour cette raison, l'IRM thoracique est généralement un examen de deuxième intention, réalisée après le scanner.

Tableau n° 10 : Résultats de la TDM préopératoire selon la littérature.

<u>La série d'étude</u>	<u>TDM thoracique préopératoire:</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
<u>Siwachat et al [51]</u>	Loge thymique normale	31	31.63%
	Hyperplasie thymique	19	19.36%
	Thymome	41	41.83%
	Kyste thymique	4	04.10%
	Tumeur thymique maligne	3	03.08%
<u>Nicolaou et al [66]</u>	Loge thymique normale	26	57.77%
	Hyperplasie thymique	07	15.55%
	Masse thymique focale	12	26.68%
<u>Notre série d'étude :</u>	Loge thymique normale	06	17%
	Masse encapsulée non invasive	25	67%
	Masse invasive	04	13%
	Kyste thymique	01	3%

IV. Traitement médical préopératoire :

1. Anticholinestérasiques :

Les anticholinestérasiques constituent la base du traitement symptomatique de la maladie. Leur usage dans la myasthénie a été introduit par Mary Walker en 1934, après constat d'une analogie entre les symptômes myasthéniques et ceux de l'empoisonnement au curare sensibles à la physostigmine [67].

Deux anticholinestérasiques sont disponibles par voie orale : la pyridostigmine bromure (Mestinon) et le chlorure d'ambénonium (Mytélase) [67]. Au niveau de la jonction neuromusculaire, l'acétylcholine est dégradée par l'acétylcholinestérase. Au cours de la myasthénie, l'inhibition de cette enzyme permet d'augmenter les concentrations locales d'acétylcholine et par inhibition compétitive de déplacer les anticorps antiRACH. Il constitue per os, le traitement de première ligne de la myasthénie. La pyridostigmine est l'inhibiteur le plus utilisé [1].

En pratique :

- Les anticholinestérasiques sont efficaces dans toutes les formes de la maladie (séropositives, séronégatives, oculaires, généralisées...).
- Leur titration est progressive.
- Les prises unitaires doivent toujours être espacées d'au moins 4 heures pour éviter les effets cumulatifs et les surdosages.
- Les effets positifs sont variables d'un sujet à l'autre.
- Leur délai d'action est rapide.
- Il n'y a pas d'avantage à associer deux anticholinestérasiques [67].
- Il faut toujours bien insister sur le fait que le traitement efficace d'un groupe musculaire peut être à l'origine de symptômes de surdosage (fibrillation) dans d'autres muscles et souvent aussi d'effets indésirables autonomes difficilement tolérables qui doivent alors être traités par atropine.

Tableau n° 11 : Les anticholinestérasiques.

DCI	Nom commercial	Voie d'administration	Présentation	Durée d'action
Bromure de Pyridostigmine	Mestinon	VO	60mg	3-4h
Pyridostigmine Retard	Mestinon Retard	VO	180mg	8-10h
Chlorure d'Ambénonium	Mytélase	VO	10mg	4-6h
Edrophonium	Tensilon	IV	10mg	5mn
Néostigmine	Prostigmine	VO/IM/ IV	15mg	1-3h
			1.5mg	
			0.5mg	

(VO : Voie Orale ; IV : voie intraveineuse ; IM : voie intramusculaire)

2. Corticothérapie :

Les corticoïdes restent les immunomodulateurs les plus utilisés dans la myasthénie. Ils ont de différents sites d'action, ils influencent notamment la distribution et la migration des cellules T et des monocytes. Quoiqu'il en soit, leur effet bénéfique sur la myasthénie est garanti. En effet, dans quatre études rétrospectives, plus de 70% des patients présentaient une amélioration des symptômes ou une rémission.

En cas de myasthénie généralisée, la corticothérapie est introduite initialement, à 1 mg/kg/j, lorsque les symptômes ne sont pas contrôlés sous anticholinestérasiques seuls. La survenue d'une aggravation des symptômes pendant les 15 premiers jours sous corticoïdes est fréquente et préoccupante surtout lorsque la myasthénie est déjà sévère (risque de crise myasthénique). C'est pourquoi, il est recommandé de débiter

le traitement sous contrôle clinique strict, préférentiellement en milieu hospitalier. En l'absence de signes inquiétants (bulbaires et/ou respiratoires), lorsque le patient est réticent pour l'hospitalisation, on propose une introduction à dose progressive sur 2 à 4 semaines pour minimiser les risques d'aggravation. Cependant, des doses plus faibles peuvent être données si des effets secondaires sont redoutés (en cas d'obésité ou de diabète). Le délai d'action est de 2 à 4 semaines en moyenne.

En principe, la corticothérapie ne doit être diminuée qu'après obtention d'une amélioration significative (manifestations minimales de type MGFA classe II). Une réduction du corticoïde ne réussit généralement que si une autre immunosuppression est mise en route à long terme. Malgré cela, de nombreux patients ont besoin d'une corticothérapie à long terme, la plupart du temps à faibles doses (dose minimale efficace) [69]. C'est ainsi que les mesures prophylactiques doivent s'intensifier avec un suivi régulier des malades afin de limiter les effets secondaires d'une corticothérapie prolongée à savoir : l'ostéoporose, le Diabète, l'HTA et la prise de poids voire obésité... [44].

Tableau n° 12 : Effets indésirables et prévention de la corticothérapie.

Effets indésirables	Mesures préventives
Rétention	Régime sans sel
Obésité	Sport et régime à faible calories
Hypokaliémie	Supplémentation
Hypertension	Surveillance mensuelle + Traitement si besoin
Diabète de type 2	Surveillance trimestrielle + Traitement si besoin
Ostéoporose	Bisphosphonates calcium +vitamine D
Psychose/anxiété	Anxiolytiques, antidépresseurs, dose minimale
Cataractes/glaucome	Consultation ophtalmologique annuelle
Myopathies	Sport, régime riche en calories
Trouble de croissance	Utilisation de doses minimales

Dans une série de 620 malades, « Zielinski et al » ont analysé, à travers leur étude « Safety for preoperative use of steroids for transsternal thymectomy in myasthenia gravis » [70], l'impact de l'utilisation de la corticothérapie sur le devenir des malades opérés pour MG par voie transsternale notamment sur l'insuffisance respiratoire en postopératoire (nécessité d'une ventilation assistée voire le recours à une trachéotomie), la déhiscence des points de sutures, la surinfection du site opératoire et la mortalité.

Cette étude a montré que l'utilisation préopératoire des corticoïdes chez ces malades n'a eu aucun impact négatif sur la morbidité et la mortalité, inversement, les résultats chez les patients prenant des corticoïdes étaient meilleurs, avec une différence significative des résultats concernant les taux globaux de complications et de la cicatrisation [70]. Ainsi, la corticothérapie ne représente pas une contre-indication à la chirurgie, cependant, chez les patients sous doses élevées (> 1 mg/kg/jr) de corticoïdes, une augmentation de la morbidité postopératoire peut être prévue.

Dans notre série, 30,5% des patients (n=11) étaient sous corticothérapie à la dose moyenne de 23,18 mg, y parmi 7 cas ont été qualifiés « améliorés » sans qu'il y ait une relation statistiquement significative (p=0,8).

Tableau n° 13 : Le traitement médical préopératoire selon les différentes études.

Les études :

Variables

Notre étude

<u>Zhicheng et al</u>	<u>Yu et al</u>	<u>Siwachat et al</u>	<u>Zielinski et al</u>
[68]	[52]	[51]	[39]

<u>La dose moyenne des anticholinestérasiques (mg/j) :</u>	Chez les patients opérés par : - VATS : 198 mg/J - Sternotomie : 195 mg/J	187 mg/J	De 180 à 240 mg/J avec des extrêmes atteignant parfois 540 mg/J	-	248mg/J (4.13 cp/J)
<u>L'utilisation de la Corticothérapie :</u>	Seulement 4/33.	63% des malades à faible dose (13,7 mg/J).	De 20 à 30 mg/jr.	27% des patients	30.5% des patients à la dose moyenne de 23,18 mg.

V. Aspects chirurgicaux :

1. Indications :

a. En cas d'absence de lésion thymique, opinions divergentes car résultats contrastés ; L'orientation générale est de conseiller la résection vestigiale :

- Dans la M.G :

- À début précoce (sujet de moins de 40 ans)
- À évolution rapide
- Généralisée
- Non compliquée

- Dans la M.G. ne répondant pas au traitement médical (immunosuppresseurs).

- Dans un délai de 1 an (au maximum 2 à 3) suivant le début de la M.G.

b. En cas d'hyperplasie thymique : indication formelle.

c. En cas de thymome (15 % des myasthéniques, souvent après 40 ans), l'indication opératoire est impérative (par sternotomie) car le pronostic est plus le fait de la maladie néoplasique que de la myasthénie qui peut lui être associée.

d. En cas de myasthénie séronégative et notamment lors de la présence d'AC anti-MuSK, la majorité des auteurs s'accorde pour dire qu'elle est inutile. [71]

Les arguments actuellement les plus forts en faveur de cette option thérapeutique sont une forme généralisée récente, des anticorps antiRACH positifs, et un âge compris entre 9 et 50 ans [67].

Il n'existe pas de consensus concernant :

- L'âge limite de la thymectomie
- La myasthénie oculaire
- Le stade de la maladie (sévérité moyenne à importante)

- Le type du geste chirurgical

D'où l'intérêt d'une RCP pour décision thérapeutique en absence d'un consensus.

2. Les mesures préopératoires :

Les malades myasthéniques candidats à une chirurgie thymique nécessitent une attention particulière dans la prise en charge, cette prise en charge se fait pratiquement avec une collaboration stricte entre chirurgien, neurologue et anesthésiste-réanimateur et consiste en une anticipation des risques de décompensation et la nécessité d'une PEC en service de réanimation dans le postopératoire.

- Evaluation de la gravité de la myasthénie :

La gravité de la maladie est évaluée sur la fonction respiratoire.

- ✓ Un Score musculaire fonctionnel (maximum 100 points) établi par l'équipe de réanimation de l'hôpital Raymond Poincaré de Garches: prend en compte l'atteinte des différents groupes musculaires et permet un suivi rapproché.
- ✓ L'échelle américaine de la Myasthenia Gravis Foundation of America : comporte cinq stades de gravité croissante.

La fonction respiratoire est toujours quantifiée avant toute intervention chirurgicale par des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR), combinant au mieux la mesure de la capacité vitale (CV), et celle des pressions maximales inspiratoire (P_i max) et expiratoire (P_e max) afin de confirmer, et de quantifier le déficit ventilatoire restrictif d'origine paralytique [72]. Les EFR permettent aussi d'avoir une valeur de référence et entrent dans les scores prédictifs de ventilation mécanique postopératoire [73].

En effet, après une étude par analyse discriminante, Leventhal et coll. [74] ont proposé un score basé sur quatre paramètres étudiés en période préopératoire et affecté d'un coefficient allant de 1 à 4, le total maximum étant 34. Un score supérieur à 10 serait prédictif de ventilation artificielle post-opératoire. Mais d'après Grant ce

score est intéressant dans la thymectomie mais pas pour une autre chirurgie.

Tableau n° 14 : Score de Leventhal ou score de prédilection du risque de complication respiratoire postopératoire.

Item	Point
Durée de la maladie > 6 ans	12
Autre maladie respiratoire associée	10
Pyridostigmine > 750 mg/J	8
Capacité vitale < 2,9 l	4
Total	34

- **Avertir les patients d'une possible ventilation postopératoire :**

L'éventualité d'une trachéotomie temporaire afin de conduire le sevrage ventilatoire pour les patients les plus sévèrement atteints et programmés pour une chirurgie majeure (abdominale ou thoracique) sera également exposée en préopératoire. Ainsi, informer le patient des avantages potentiels de la chirurgie. Or, il serait trompeur de garantir une amélioration après la thymectomie ou de donner un calendrier pour le bénéfice.

- **Prémédication préopératoire :**

La prémédication préconisée est : l'atropine 0.6 mg IM, diazépam 5 mg per os. La prémédication doit éviter les médicaments ayant un effet dépresseur respiratoire.

Les benzodiazépines, susceptibles d'aggraver une myasthénie, sont contre-indiquées.

3. Voie d'abord : [2]

Une classification modifiée des thymectomies selon MGFA a été proposée. Elle reprend les différentes voies d'abord [2] :

Tableau n° 15 : classification modifiée des thymectomies selon MGFA.

<u>Voie D'abord</u>		<u>Variante</u> s
<u>T1</u>	Thymectomie transcervicale	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Basique ❖ Etendue ❖ Etendue avec section partielle du sternum ❖ Etendue vidéo-assistée
<u>T2</u>	Thymectomie vidéo-assistée	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Unilatérale ❖ Bilatérale avec dissection cervicale (VATET) ❖ Robot-assistée unilatérale ❖ Robot-assistée bilatérale
<u>T3</u>	Thymectomie transsternale	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Standard ❖ Etendue
<u>T4</u>	Thymectomie transsternale et transcervicale.	
<u>T5</u>	Thymectomie infra-sternale	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Transcervicale et subxyphoïdienne combinées ❖ Subxyphoïdienne vidéo-assistée ❖ Subxyphoïdienne robot-assistée ❖ Médiastinoscopie infrasternale

4. Voie transsternale ou mini-invasive?

La sternotomie est restée pendant longtemps la méthode de référence dans la chirurgie de la myasthénie avec un taux de rémission complète pouvant atteindre 44% dans la littérature [2]. Mais depuis ces dernières années le développement de la chirurgie mini-invasive tend à concurrencer la sternotomie avec une efficacité parfois comparable.

Tableau n° 16 : récapitulatif des résultats des différentes études selon la voie d'abord.

		<u>1^{er} groupe</u>	<u>2^{ème} Groupe</u>	<u>Résultat</u>
<u>LES ETUDES :</u>	<u>Chien-Ming et al</u> <u>A propos de 83 patients</u> <u>[75]</u>	Opéré par voie thoroscopique droite	Opéré par voie transsternale	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de différence significative quant à la rémission et à l'amélioration clinique. - Un moindre séjour post opératoire en milieu de réanimation pour le 2^{ème} groupe.
	<u>Mantegazza et al</u> <u>[38]</u>	159 patients myasthéniques opérés par VATET	47 patients myasthéniques opérés par sternotomie	une efficacité similaire en termes de rémission complète après le traitement chirurgical.
	<u>Kang et al</u> <u>dans leur Méta-analyse</u> <u>[76]</u>	opéré par VATS thymectomie.	ayant bénéficié d'une chirurgie ouverte	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de différence significative dans la durée opératoire et le séjour en soins intensifs. - Pas de différence significative entre le taux de pneumonie et de rémission complète entre les deux groupes. - Un moindre saignement opératoire et un moindre séjour hospitalier lors de la VATS. - Un moindre taux de complications et de crise myasthénique après la VATS.
	<u>Zahid et al</u> <u>dans une autre méta-analyse</u> <u>ayant regroupé 15 études</u> <u>[77]</u>	Opéré par VATS thymectomie	Opéré par une sternotomie	<ul style="list-style-type: none"> - Un taux de mortalité, de rémission complète et de masse thymique réséquée similaire pour les deux procédures. - Un meilleur résultat en termes de séjour hospitalier, de perte sanguine opératoire et de satisfaction des patients pour la VATS aux prix d'un dédoublement du temps opératoire. - Un taux de rémission complète à 6 ans similaire entre les 02 groupes sans qu'il n'y ait une différence significative sur le taux de récurrence tumorale.

Toutefois, selon le NEJM, seule la thymectomie par sternotomie médiane totale est admissible comme attitude thérapeutique. En effet, elle représente la voie d'abord adoptée par notre service pour l'étude de l'apport de la thymectomie dans le traitement de la myasthénie généralisée. C'est ainsi que tous les malades de notre série ont bénéficié d'une thymectomie élargie à la graisse périthymique par le biais d'une sternotomie médiane totale et dont le nombre remonte à 36 malades.

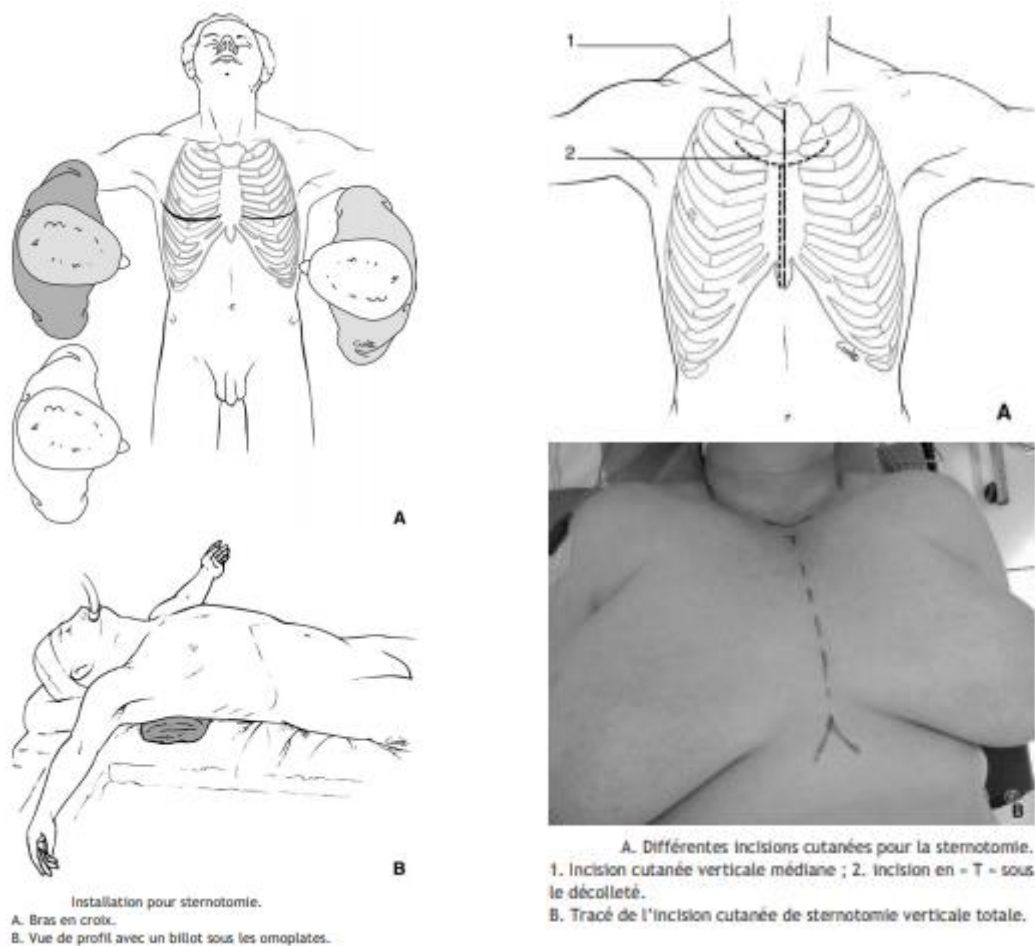


Figure n°16 : Installation et incision pour la sternotomie [78].

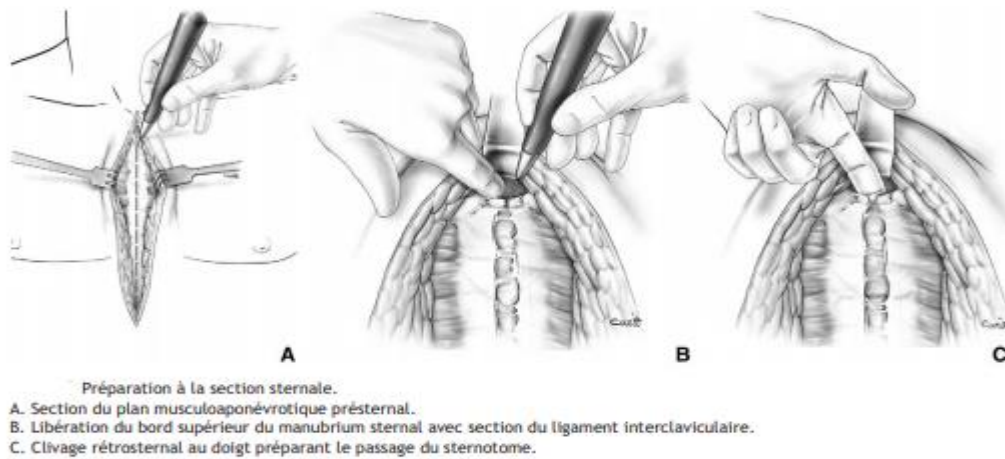


Figure n° 17 : Préparation à la section sternale [78].

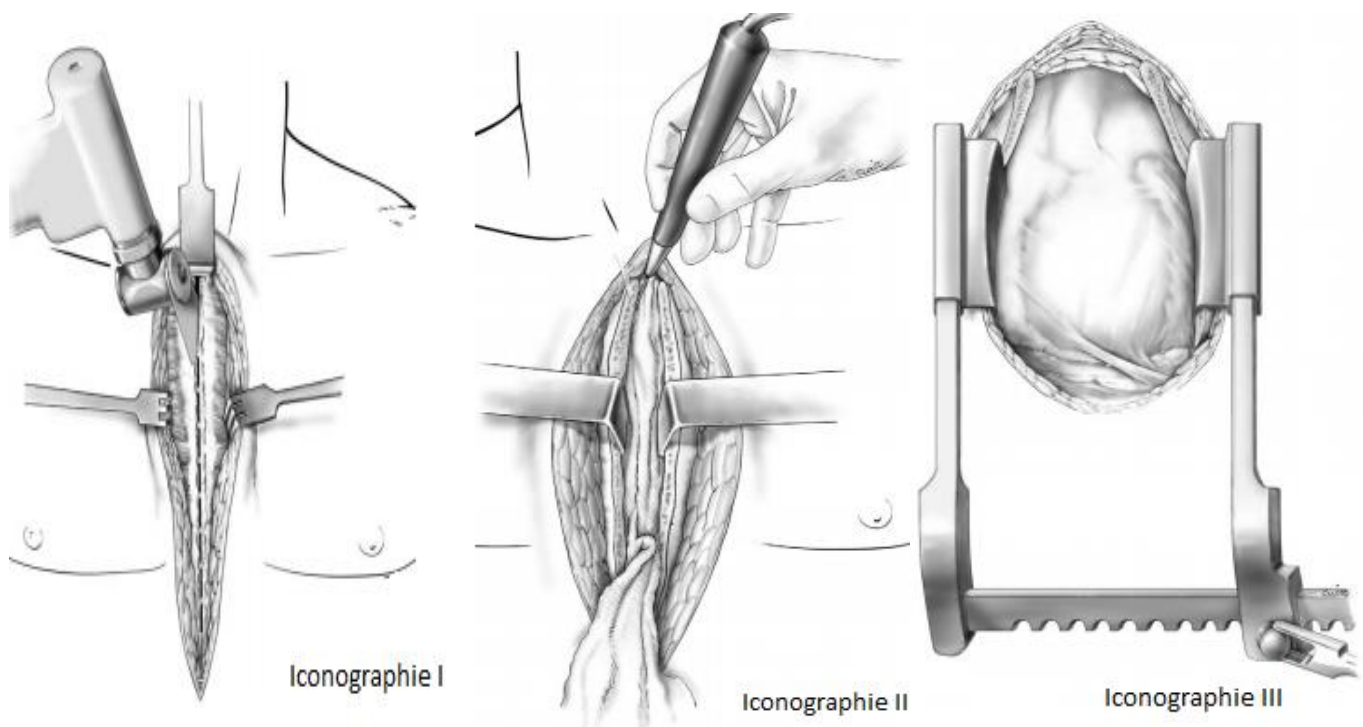


Figure n° 18 : Section sternale au sternotome (Iconographie I) et hémostase des tranches sternales à l'électrocoagulation (Iconographie II). Sternotomie médiane avec mise en place d'un écarteur sternal (Iconographie III). [78]

Il faut impérativement rappeler que le chirurgien doit être attentif à préserver les deux nerfs phréniques.

En effet, il existe, chez les malades myasthéniques, une hypoventilation alvéolaire [79]. Une lésion des nerfs phréniques aggraverait les troubles respiratoires chez ces malades. Selon Salati et al, cette complication surviendrait dans environ 7% des chirurgies du thymus [80].

5. Principes de la résection :

Chez tous nos patients, la résection consistait en une thymectomie élargie à la graisse périthymique médiastinale. Cette dernière diffère de celle proposée initialement par Blalock qui consistait en une résection de l'organe thymique encapsulé.

Plusieurs cas de persistance de la symptomatologie du fait d'une résection incomplète ont été rapportés, avec une amélioration significative après ré-opération. Une amélioration de la symptomatologie peut se voir après l'ablation de seulement 2g du tissu thymique persistant. En effet le taux de rémissions est inversement corrélé à la quantité du tissu thymique laissé en place [2]. Ainsi, des auteurs comme Masaoka ou Bulkley ont proposé l'« extended thymectomy » [54,81].

La technique de base se fait par sternotomie verticale totale. Tout le tissu graisseux du médiastin antérieur et en partie du médiastin moyen est enlevé par dissection à partir des pôles inférieurs de la glande thyroïde jusqu'au diaphragme. La plèvre médiastinale est largement incisée en dessous de la surface interne du sternum et parallèlement aux nerfs phréniques, à une distance de 1 cm de chaque nerf. Les feuillets de la plèvre médiastinale sont enlevés bilatéralement en monobloc avec la pièce opératoire.

Les deux nerfs phréniques constituent les limites de la dissection, bien qu'au niveau de la fenêtre aorto-pulmonaire, le nerf phrénique est rétracté latéralement et le tissu adipeux sous cette zone est réséqué.

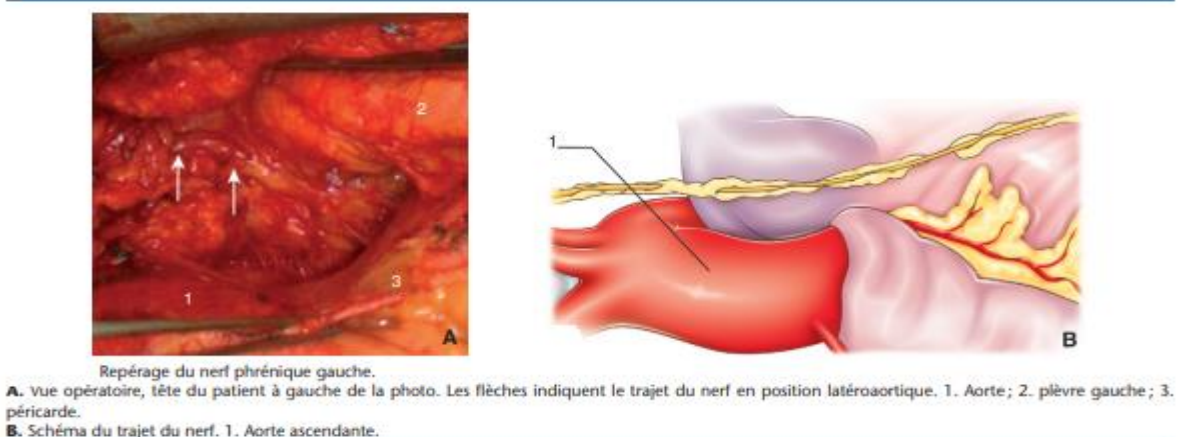
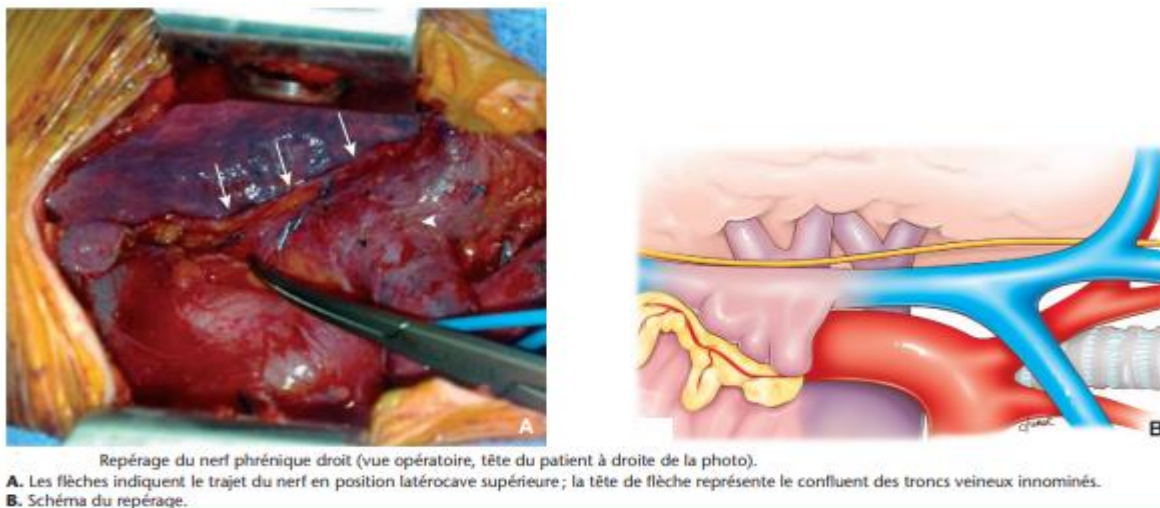


Figure n° 19 : repérage des deux nerfs phréniques lors du geste opératoire. [34]

Le tissu adipeux de la partie inférieure du cou est totalement réséqué entre les deux artères carotides, qui sont disséquées le long de leurs surfaces antérieures avec visualisation des deux nerfs récurrents et des glandes parathyroïdes inférieures, qui sont soigneusement conservés.

Le tissu adipeux de la région aorto-cave et de la fenêtré aorto-pulmonaire sont disséqués séparément, et le reste du tissu adipeux (pré-trachéal, région cervicale, l'espace derrière la veine innominée gauche, et les coussins graisseux péri-phréniques droit et gauche) est enlevé [39].

Partant de cette technique, Zielinski avait comparé la thymectomie étendue (groupe 1) à la thymectomie classique (groupe 2). Ainsi, dans 56,9% des cas, du tissu thymique ectopique était retrouvé dans la graisse cervicale et médiastinale chez les patients du groupe 1. Le taux de rémission complète à 6 ans pour le groupe 2 était de 21,7% alors qu'il était à 46,6% pour le groupe 1 à 4 ans avec une différence statistiquement significative [39].

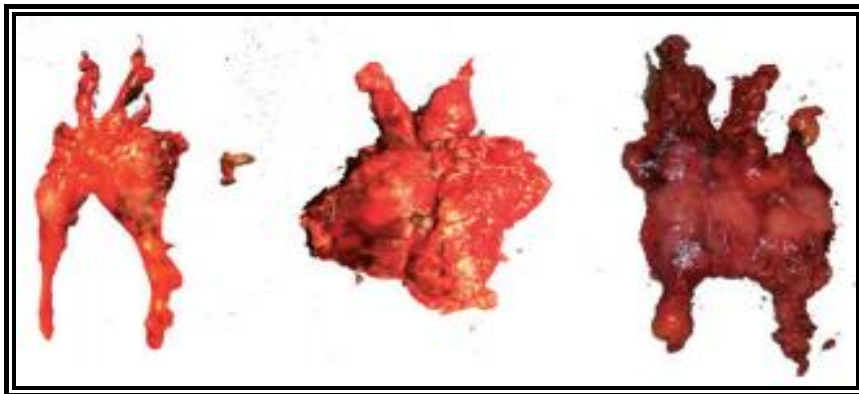


Figure n° 20 : Pièces opératoires de thymectomie élargie à la graisse périthymique [2].

VI. Résultats de la chirurgie sur la myasthénie :

1. Evaluation de la rémission postopératoire :

La rémission postopératoire peut être appréciée par deux classifications :

❖ Classification de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) post opératoire :

✚ **Rémission complète stable (CSR) :** le patient n'a aucun symptôme ou signe depuis au moins 1 an et n'a reçu aucun traitement durant cette période. Il n'y a aucune faiblesse musculaire dépistable, lors d'un examen réalisé par un spécialiste du système neuromusculaire. Un trouble isolé de l'occlusion palpébrale est toléré.

✚ **Rémission pharmacologique (PR) :** Mêmes critères que la rémission complète stable, si ce n'est que le patient poursuit un traitement. Les anticholinestérasiques ne sont pas acceptés, car ils sous entendent une faiblesse musculaire

✚ **Manifestations minimales (MM) :** le patient présente des déficits musculaires mais sans retentissement fonctionnel

✚ **MM-0 :** le patient n'a pas reçu de traitement depuis au moins 1 an.

✚ **MM-1 :** le patient continue à suivre un traitement immunosuppresseur en dehors d'un traitement anticholinestérasique.

✚ **MM-2 :** le patient a reçu des doses d'anticholinestérasique de moins de 120mg/J depuis au moins 1 an.

✚ **MM-3 :** le patient a reçu des immunosuppresseurs, des anticholinestérasiques et d'autres traitements symptomatiques durant l'année précédente.

✚ **Amélioré (I) :** diminution significative de la symptomatologie ou des doses

médicamenteuses.

- ✚ ***Inchangé (U)*** : pas de modification significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses.
- ✚ ***Aggravé (W)*** : Augmentation significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses.
- ✚ ***Exacerbation (E)*** : patient ayant rempli les critères de CSR, PR ou MM mais qui a développé par la suite des signes non autorisés par ces classes.
- ✚ ***Mort de MG (D of MG)*** : patient mort de myasthénie ou de complications liées au traitement de la myasthénie, ou dans les 30 jours suivant la thymectomie.
- ❖ **Classification de De Filippi** :
 - ✓ ***Stade 1*** : rémission complète, aucun traitement symptomatique nécessaire;
 - ✓ ***Stade 2*** : asymptomatique, baisse de la posologie médicamenteuse ;
 - ✓ ***Stade 3*** : amélioration symptomatique, baisse de la posologie médicamenteuse ;
 - ✓ ***Stade 4*** : pas d'amélioration symptomatique, même posologie médicamenteuse ;
 - ✓ ***Stade 5*** : aggravation des symptômes.

2. Evolution post-thymectomie :

A l'époque on en savait très peu sur les fonctions du thymus, moins encore sur la physiopathologie auto-immune de la myasthénie et ses relations avec cette glande et le traitement de la maladie se résumait à la physostigmine dont les effets avaient été révélés au monde par une lettre de quelques lignes au Lancet en 1934 signée par Mary Walker. Cependant, les publications de Blalock ont conduit à faire de la thymectomie une pièce essentielle de l'arsenal thérapeutique dirigée contre cette maladie considérée

longtemps comme la seule approche permettant une rémission durable non spontanée. Mais, bien que largement utilisée depuis plus de 75 ans, l'efficacité et la place exactes de cette intervention à côté des corticoïdes et des immunosuppresseurs sont encore débattues faute d'études randomisées.

Pour combler cette lacune et trancher ce débat, une équipe internationale a initié une étude multicentrique randomisée d'ampleur inégalée dans cette pathologie rare[35]. Les critères de jugement principaux étaient l'évolution moyenne (pondérée par le temps) sur une durée de 3 ans d'un score quantitatif de gravité allant de 0 à 39 (Quantitative Myasthenia Gravis ou QMG) et celle de la dose moyenne nécessaire de prednisone pondérée par le temps sur la même période de 3 ans.

Sur ces deux critères la thymectomie associée à la prednisone est apparue supérieure à la corticothérapie seule. Le QMG était ainsi de 6,15 dans le groupe thymectomie contre 8,99 avec la corticothérapie seule ($p < 0,001$) tandis que la dose moyenne de prednisone était de 44 mg un jour sur deux dans le groupe de chirurgie contre 60 mg dans le groupe contrôle ($p < 0,001$) [35].





De plus sur des critères secondaires, la thymectomie a aussi prouvé son efficacité: moins de recours à l'azathioprine (17 % contre 48 %) et moins d'hospitalisations pour poussées (9 % contre 37 %). Cette diminution des besoins en corticoïdes et en azathioprine s'est traduite par une moindre fréquence des effets secondaires liés aux immunosuppresseurs [35]. Ces résultats favorables ont été constatés dans les 3 sous-groupes pré-spécifiés.

Notre étude rejoint la littérature avec une très bonne évolution des patients myasthéniques après la thymectomie et une diminution des doses des anticholinestérasiques et des corticoïdes.

3. Classification de Masaoka : [36]

Masaoka a proposé, en 1981, une classification prenant en compte le degré d'extension de la tumeur et non plus les caractéristiques histologiques. Cette classification (Tableau n°17) reste la référence actuelle pour la stadification des thymomes. Elle a pour avantage de classer les TET en fonction de leur caractère invasif ou non, facteur pronostique prépondérant. Le GETT (Groupe d'étude des tumeurs thymiques) a proposé en 1989 une nouvelle classification, utilisée principalement en France, elle a introduit les notions fondamentales de résection complète ou non, ignorée dans la classification de Masaoka, d'adhérences (facteur de risque de récurrence locale) et de greffes pleurales. À l'inverse, elle gomme la notion d'envahissement capsulaire et le type d'extension locorégionale. Les limites constatées de ces différentes classifications nous ont amené à proposer une classification (Annexe V) prenant en compte, dans tous les stades, le caractère complet ou non de la résection tout en maintenant le critère histologique d'invasion capsulaire.

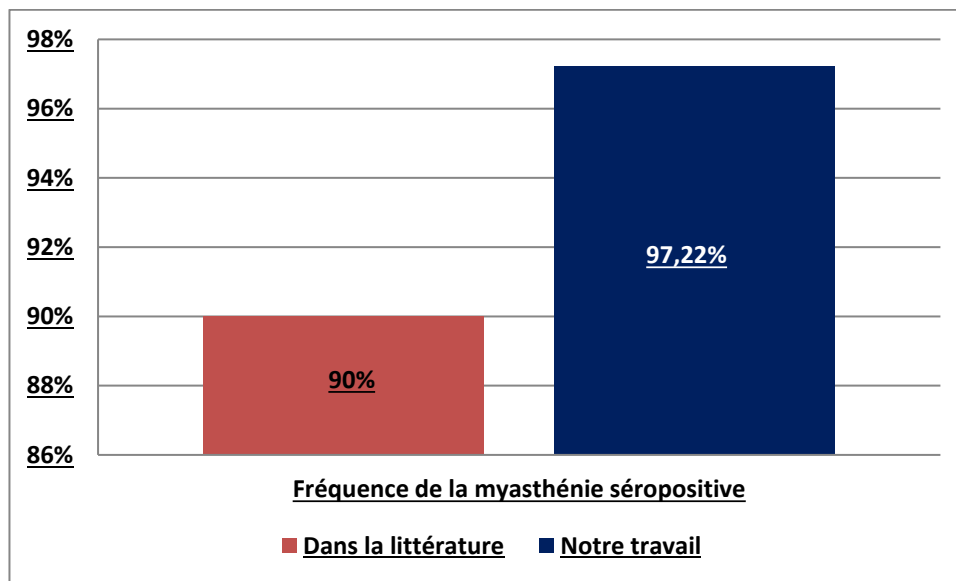
Tableau n° 17 : classification de Masaoka-Koga.

<u>Stade</u>	<u>Description</u>	<u>Illustration</u>
<u>Stade I</u>	Tumeur complètement encapsulée, macroscopiquement et microscopiquement	
<u>Stade II</u>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Stade IIa</u> : invasion transcapsulaire microscopique. ➤ <u>Stade IIb</u> : envahissement macroscopique de la capsule ou du tissu adipeux au contact, ou contact macroscopique à la plèvre médiastinale ou au péricarde sans rupture de ceux-ci 	
<u>Stade III</u>	Envahissement macroscopique d'organes voisins (péricarde, poumon, gros vaisseaux)	
<u>Stade IV</u>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Stade IVa</u> : dissémination pleurale ou péricardique ➤ <u>Stade IVb</u> : métastases ganglionnaires ou à distance 	

4. Myasthénie à anticorps antiRACH positifs :

La myasthénie séropositive constitue la forme la plus fréquente des myasthénies auto-immunes. Les anticorps antiRACH sont habituellement retrouvés chez 80 à 90 % des myasthénies généralisées [83, 84].

Dans notre série, 97,22% des patients avaient des ACs antiRACH qui étaient positifs.



Graphique n° 11 : Comparaison de la fréquence en pourcentage des patients séropositifs notée dans la littérature avec les patients séropositifs de notre étude.

De même, l'immense majorité des patients « améliorés » avaient des anticorps positifs (n=24/25) (p=0,515). Kaufman et al dans une série de 1002 thymectomies pour myasthénie généralisée retrouvaient un bénéfice général chez 35,5% dont 19% des rémissions complètes et 16% de patients "améliorés". De plus, 58% des patients étaient stables après chirurgie alors que chez 6,7% la maladie a été progressive [50]. Dans notre série, 19,45% des patients étaient stables tandis que 8,33% se sont aggravés. Kaufman retrouvait également au bout de 40 ans de suivi une rémission complète de 47,3% alors qu'elle était de 27,7% au bout de 10 ans. Dans notre série le suivi moyen était de 30,3 mois au bout duquel le taux de patients "améliorés" était de

69.45%. Ainsi le bénéfice général de la chirurgie et le taux de rémission complète sont croissants dans la durée du suivi et ce bénéfice peut se montrer qu'après 40 ans de suivi. Dans une revue systématique de la littérature, les auteurs ont montré à travers 60 études, un bénéfice de la thymectomie en comparant des patients opérés et non opérés. Ainsi les patients ayant bénéficié de la thymectomie avaient une meilleure survie, un meilleur taux de rémission complète et une meilleure amélioration de la symptomatologie mais après un suivi supérieur à 30 ans dans certaines séries [82]. En 2016 paraissait le premier essai randomisé double aveugle sur l'intérêt de la thymectomie chez les patients avec myasthénie généralisée [35]. Wolfe et al montraient en effet, une amélioration des scores cliniques et une moindre utilisation de prednisone et d'immunosuppresseur sur une période de trois ans chez les patients atteints de myasthénie sans thymome qui ont bénéficié d'une thymectomie [35].

5. Thymectomie et score clinique de la myasthénie :

Plusieurs études ont montré une meilleure amélioration clinique chez les patients présentant une myasthénie modérée à sévère (Osserman II, III). Kaufman retrouvait que 77,5% des patients en rémission complète dans sa série étaient classés Osserman II avant la thymectomie [50]. Dans notre série, les patients du groupe "Améliorés" étaient ceux avec un score myasthénique supérieur 70 (correspondant à un Osserman II, III) (n=22/25 soit un pourcentage de 88%) (p=0,63). Pour Luo et al, les patients répondant mieux à la thymectomie sont ceux ayant une myasthénie généralisée modérée à sévère (Osserman II, III) [82]. De même pour Ruffini et al, la majorité des patients était classée MGFA II ou III avant la chirurgie mais sans que ce ne soit un facteur indépendant prédictif de rémission [41].

Tableau n°18 : La clinique préopératoire en rapport avec l'amélioration post-thymectomie entre la littérature et notre étude.

	Notre travail	La série d'étude :		
		Kaufman et al	Luo et al	Ruffini et al
La clinique préopératoire et l'amélioration post-thymectomie :	88% des malades améliorés étaient classés Osserman II-III	77.5% des patients en rémission complète étaient classés Osserman II	Les malades ayant mieux répondu à la chirurgie sont ceux classés Osserman II-III	La majorité des malades améliorés était classée MGFA II ou III en préopératoire.
Conclusion:	Une myasthénie modérée à sévère semble être la présentation clinique la plus associée à une amélioration clinique en post-thymectomie, Or, elle ne constitue pas un facteur indépendant prédictif de rémission.			

6. Thymectomie et âge-sexe des patients :

Si la myasthénie débute à tout âge, de 6 mois à plus de 80 ans, elle affecte surtout des adultes de moins de 40 ans (60 % des cas). Il existe une prépondérance féminine (environ 2/3 des cas pour l'ensemble des patients), mais c'est avant l'âge de 40 ans qu'elle est présente et massive (F/H =3), alors qu'entre 40 et 50 ans, la répartition entre les sexes s'équilibre.

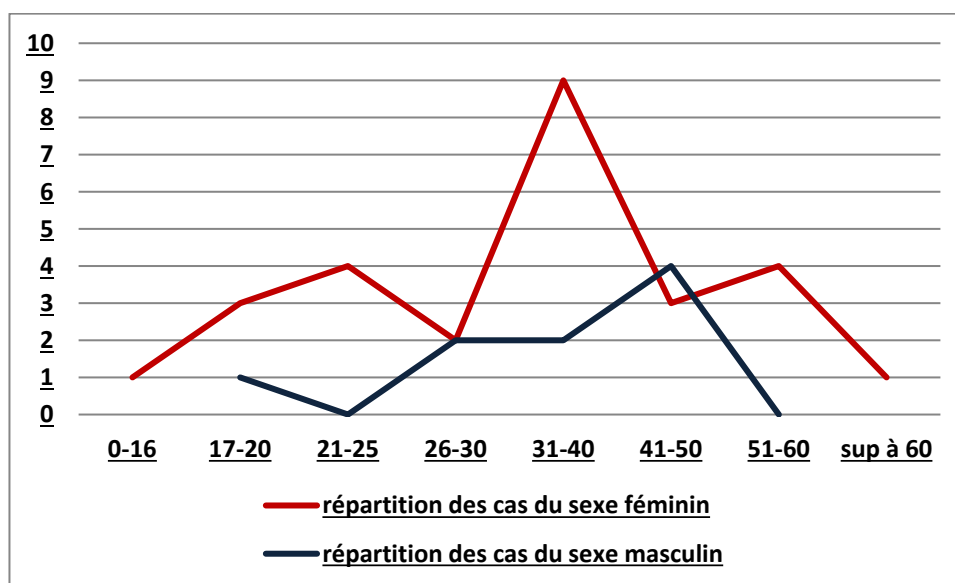
La répartition de la myasthénie est bimodale, avec un premier pic de fréquence concernant les deuxièmes et troisièmes décennies affectant majoritairement les femmes et un deuxième pic durant les sixièmes et septièmes décennies où l'atteinte masculine serait prépondérante. [85]

Un double pic de fréquence : l'un entre 20 et 40 ans (myasthénie à début précoce), l'autre après 50 ans (myasthénie à début tardive) [86].

Depuis une vingtaine d'année, on décrit une forme tardive, apparaissant après 60 ans, distincte de celle associée aux thymomes et majoritairement masculine [87].

L'analyse de la répartition de nos malades par sexe a permis de constater les mêmes notions classiques que la littérature avec une prédominance féminine (75%) et un sex-ratio F/H= 3 [87].

Concernant la notion d'âge, les patients de notre série, au moment de l'intervention, avaient un âge moyen de 35 ans \pm 12,75 ans, avec 66,67 % sont âgés de moins de 40 ans.



Graphique n° 12 : Répartition des cas en fonction de l'âge du début des symptômes et du sexe.

La bimodalité constatée dans la répartition des patients dans notre étude diffère de celle de la littérature. On a trouvé 2 pics de prédilection entre 30-40 et 41-50 ans. Cela trouve son explication dans le fait que la plupart des résultats de la littérature intéressent les pays nordiques qui se caractérisent par un vieillissement de la population. Or au Maroc la population est jeune

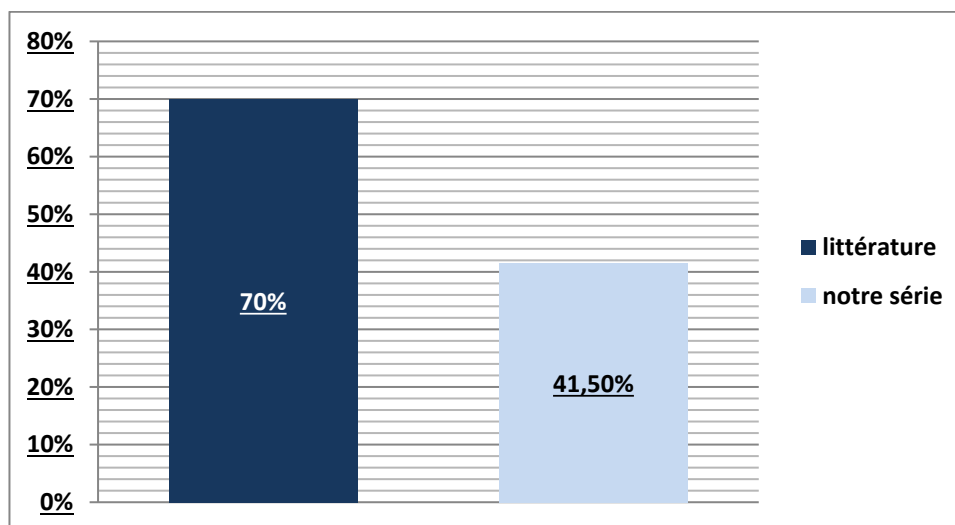
Dans notre série, le sexe féminin et le jeune âge (<40 ans) étaient associés à une amélioration de la myasthénie. Dans la série de Kaufman, la majorité des patients était de sexe féminin et l'âge moyen était de 37,5 ans. L'âge jeune était associé à une rémission complète [50]. Tandis que pour Mantegazza et al, le sexe féminin n'était pas associé à une rémission malgré que les femmes soient majoritaires dans la série. Par contre l'âge inférieur à 40 ans était associé à une rémission complète [38].

Tableau n° 19 : l'interaction âge-sexe et l'amélioration clinique en postopératoire.

<u>Facteurs :</u>	<u>Kaufman et al</u>	<u>Mantegazza et al</u>	<u>Notre étude</u>
<u>Sexe féminin</u>	Non associé à une amélioration clinique malgré que les femmes fussent majoritaires.	Associée à une amélioration de la maladie (p=0.04)	Associée à une amélioration de la maladie (p=0.04)
<u>Et thymectomie :</u>			
<u>Age jeune < 40 ans et la thymectomie :</u>	Associé à une rémission complète	Associée à une amélioration clinique (p=0.016)	
<u>Conclusion :</u>	Le jeune âge (< 40 ans) représente le facteur commun quant à l'amélioration clinique en postopératoire des maladies myasthéniques entre la littérature et notre travail. Malgré que les femmes sont majoritaires, ce sexe n'est associé à une amélioration cliniquement significative que dans notre travail (p=0.04).		

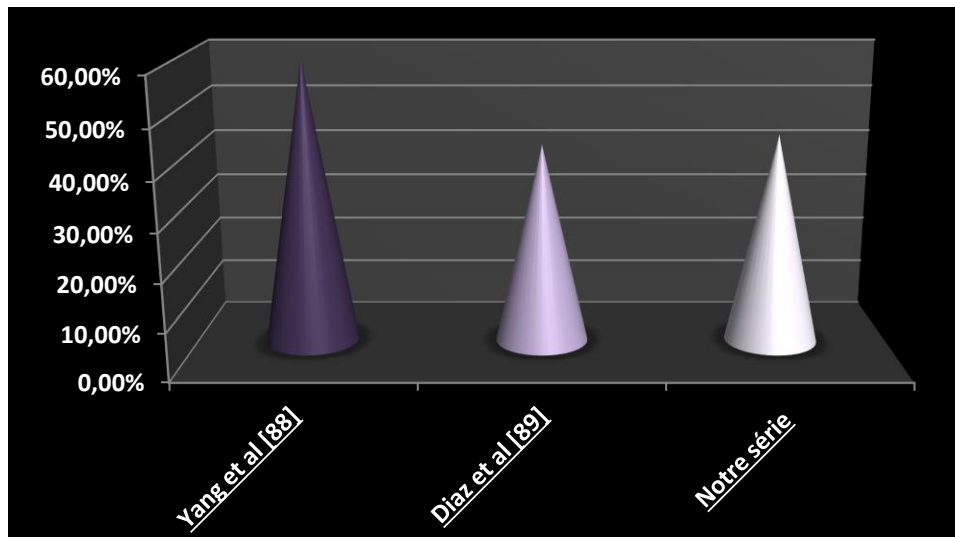
7. Myasthénie et hyperplasie thymique :

Environ 90% des patients myasthéniques présentent une anomalie thymique : dans 70 à 80% des cas, il s'agit d'une hyperplasie thymique et dans 10–20% des cas d'un thymome. L'hyperplasie thymique est retrouvée dans pratiquement 100% des formes précoces associées aux anticorps antiRACH, dans la majorité des formes "doubles séronégatives" [32].



Graphique n° 13 : comparaison de la fréquence de l'hyperplasie thymique dans la littérature et notre série d'étude.

Parmi les patients "améliorés" dans notre série, 44% avaient une hyperplasie thymique ($p=0,68$). Mais il faut tout de même noter que la présence d'une hyperplasie thymique est un facteur de bon pronostic [2]. Yang et al dans une série de 123 patients myasthéniques avec hyperplasie thymique, le taux de rémission complète était de 59,5%. Les facteurs de bon pronostic étaient un âge jeune (< 40 ans) et une durée d'évolution inférieure à 12 mois [88]. Dans une méta-analyse ayant regroupé 16 études, les auteurs concluaient que les patients ayant une myasthénie avec hyperplasie thymique montrait un meilleur taux de rémission complète (42%). De même les patients sans thymome, avec une myasthénie sévère généralisée et d'un âge inférieur à 45 ans présentaient un meilleur pronostic [89].

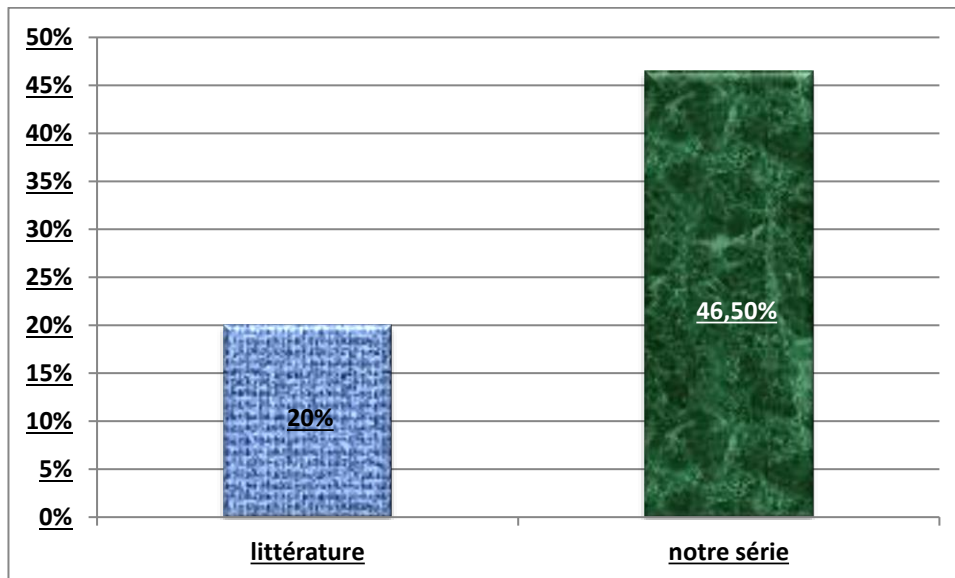


Graphique n° 14 : la Fréquence des patients améliorés en postopératoire ayant une hyperplasie thymique.

8. Myasthénie et thymome :

Les thymomes sont très rares chez l'enfant, essentiellement retrouvés dans les formes tardives débutant après 40 ans. Les carcinomes thymiques ne sont pas associés à la myasthénie. Les anticorps antiRACH sont présents à des taux plus faibles que dans les hyperplasies thymiques, en revanche des anticorps anti-muscles striés, anti-titine et antirécepteurs à la ryanodine sont associés à la présence d'un thymome [32]. Il est communément admis que le thymome est un facteur de mauvais pronostic dans la chirurgie pour myasthénie [2]. Mais dans notre série parmi les patients améliorés, 11 (44%) présentaient un thymome ($p=0,22$).

Masaoka avait comparé dans sa série les patients ayant bénéficié d'une thymectomie pour myasthénie avec ou sans thymome [54]. Dans le groupe sans thymome, le taux de rémission complète était de 15,9% (6 mois), 36,9% (3ans), 45,8% (5 ans), 55,7% (10 ans) et 67,2% (15 ans). Par contre pour le groupe avec thymome, le taux de rémission complète était de 17,5% (6 mois), 32,4% (3 ans), 23% (5 ans), 30% (10 ans) et 31,8% (15 ans). Les facteurs de bon pronostic étaient l'absence de thymome, l'âge jeune et une courte durée d'évolution de la myasthénie [54].



Graphique n° 15 : Comparaison avec les données de la littérature à propos de la fréquence de l'association Thymome–myasthénie.

9. Myasthénie et atrophie thymique :

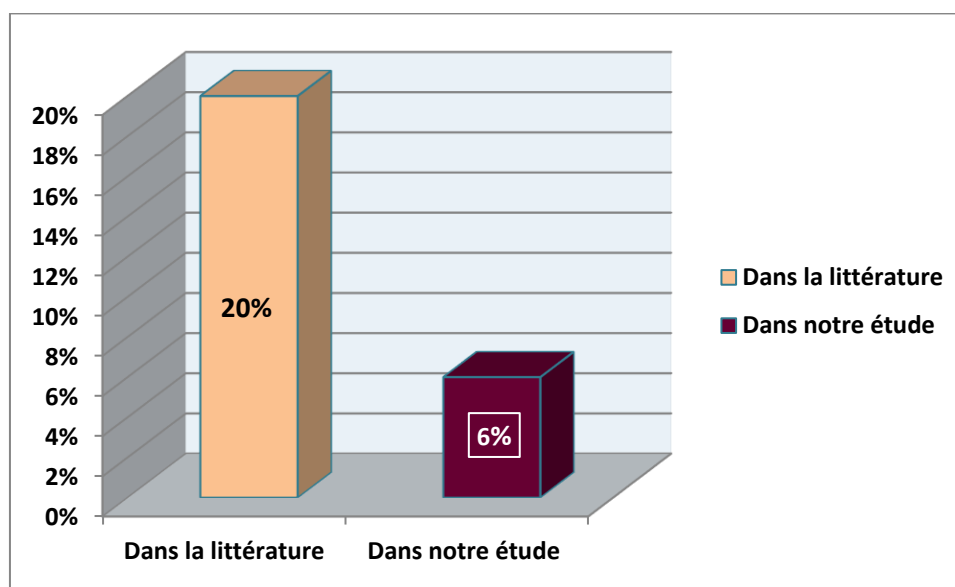
L'atrophie du thymus est associée à l'âge. Au fur et à mesure que le thymus vieillit, l'espace épithélial thymique commence à s'atrophier, tandis que le tissu adipeux augmente. Ainsi, la taille et l'activité thymiques sont considérablement réduites, et l'organe est remplacé par la graisse. Cette involution thymique entraîne une diminution de la capacité de générer de nouveaux lymphocytes [90].

En raison de ces déclin dans l'espace épithélial thymique et la production lymphocytaire, la présence d'un thymus atrophique devrait réduire la progression de la MG de sorte que son ablation semble, a première vue, n'ayant pas d'apport significatif quant à l'amélioration et la rémission cliniques.

C'est ainsi que « Zhenguang et al » ont mené une étude rétrospective à propos de 175 patients myasthéniques y parmi 47 avaient une atrophie thymique, et dont le but était de comparer les résultats cliniques et la réponse immunitaire après une thymectomie étendue entre des malades ayant une hyperplasie thymique et d'autres ayant plutôt une atrophie. L'étude a montré que le thymus atrophique peut contribuer

à la progression de la MG et que la réponse immunitaire est similaire après la thymectomie entre les 02 groupes, suggérant alors que la chirurgie reste valable, toutefois, extensive et précoce. [90]

Dans notre série d'étude, le thymus atrophique a représenté 6% des malades (n=2) avec une évolution favorable dans un cas et une aggravation dans l'autre cas après la thymectomie. Il s'agissait des malades jeunes (31 ans, 35 ans) alors que chez les malades suivis pour une myasthénie à début tardif dans notre série (âge de début >50 ans) dont le nombre remonte à 4 malades, les résultats anatomopathologiques de la pièce de thymectomie ont mis en évidence un thymome dans tous les cas qui était classé AB dans 50% des cas (n=2) et B1 et B2 chez 1 cas chacun.



Graphique n° 16 : Comparaison avec les données de la littérature à propos de la fréquence de l'association atrophie thymique et myasthénie.

VII. Suivi et surveillance post-opératoire :

Le rythme du suivi spécialisé varie en fonction de l'état clinique.

- ✚ Un patient dont les symptômes ne sont pas stabilisés et/ou dont le traitement n'est pas équilibré relève d'un suivi, au minimum deux fois par an.
- ✚ Un patient asymptomatique ou pauci-symptomatique, stabilisé sous traitement, justifie d'un suivi annuel.

À chaque consultation ou hospitalisation, il faut :

- ⇒ Évaluer les déficits moteurs et leurs répercussions fonctionnelles avec le maximum de précisions pour déterminer le traitement optimal. Certaines caractéristiques de la myasthénie (fatigabilité musculaire, variabilité de la localisation des atteintes, fluctuations importantes des manifestations) rendent cette appréciation pour la myasthénie plus difficile que pour d'autres maladies neuromusculaires.
- ⇒ Apprécier la qualité de vie ainsi que l'éventuel retentissement socioprofessionnel et psychologique de la myasthénie.
- ⇒ Apprécier la tolérance du traitement.
- ⇒ La répétition du dosage des anticorps n'est pas validée
- ⇒ Trois méthodes de suivi allient une fiabilité et une simplicité acceptables :
 - a. Score quantitatif : score myasthénique ; qui évalue la force et la fatigabilité dans les principaux territoires musculaires (Annexe III).
 - b. Classification clinique de la gravité élaborée par la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) (Annexe IV).
 - c. Cotation du résultat thérapeutique (« post-intervention status ») de la MGFA également sus-décrite.

- ⇒ Une mesure de la capacité vitale : devant tout symptôme respiratoire et dans les myasthénies généralisées sévères.
- ⇒ En cas d'antécédent de thymome : la possibilité d'une récurrence, parfois de très nombreuses années après, impose une surveillance systématique par imagerie thoracique (scanner ou IRM).
- ⇒ En cas de thymome macro-invasif, l'imagerie sera renouvelée tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans.

Concernant notre étude, la durée moyenne du suivi était de 30.3 ± 22.37 mois avec des extrêmes variant de 6 à 60 mois. Ainsi, l'examen clinique a été réalisé par un médecin neurologue.

Les résultats de la chirurgie sur la myasthénie ont été évalués selon l'échelle de la « Myasthenia Gravis Foundation of America » ayant montré une amélioration clinique et pharmacologique dans 69,45% des cas (n=25), une absence de modification dans 19,45% (n=7), alors qu'une aggravation a été observée chez 11,10% des cas (n=4) avec un seul cas de décès dans les 30 jours suivant la thymectomie.

Ainsi, Nos malades ont bénéficié d'une imagerie de contrôle faite d'une radiographie thoracique, tous les 3 mois, qui était satisfaisante chez tous les malades et d'une TDM thoracique annuelle (si indication établie) n'ayant pas objectivé la présence d'une récurrence locale.

VIII. Facteurs pronostics ou le Take home message : [2, 89].

A l'issu de l'analyse de la littérature, quelques facteurs de bon pronostic peuvent être proposés.

Il s'agit :

+ Myasthénie à ACs Anti RACH positifs.

+ Symptomatologie précoce.

+ Résection pratiquée tôt.

+ Malade de sexe féminin.

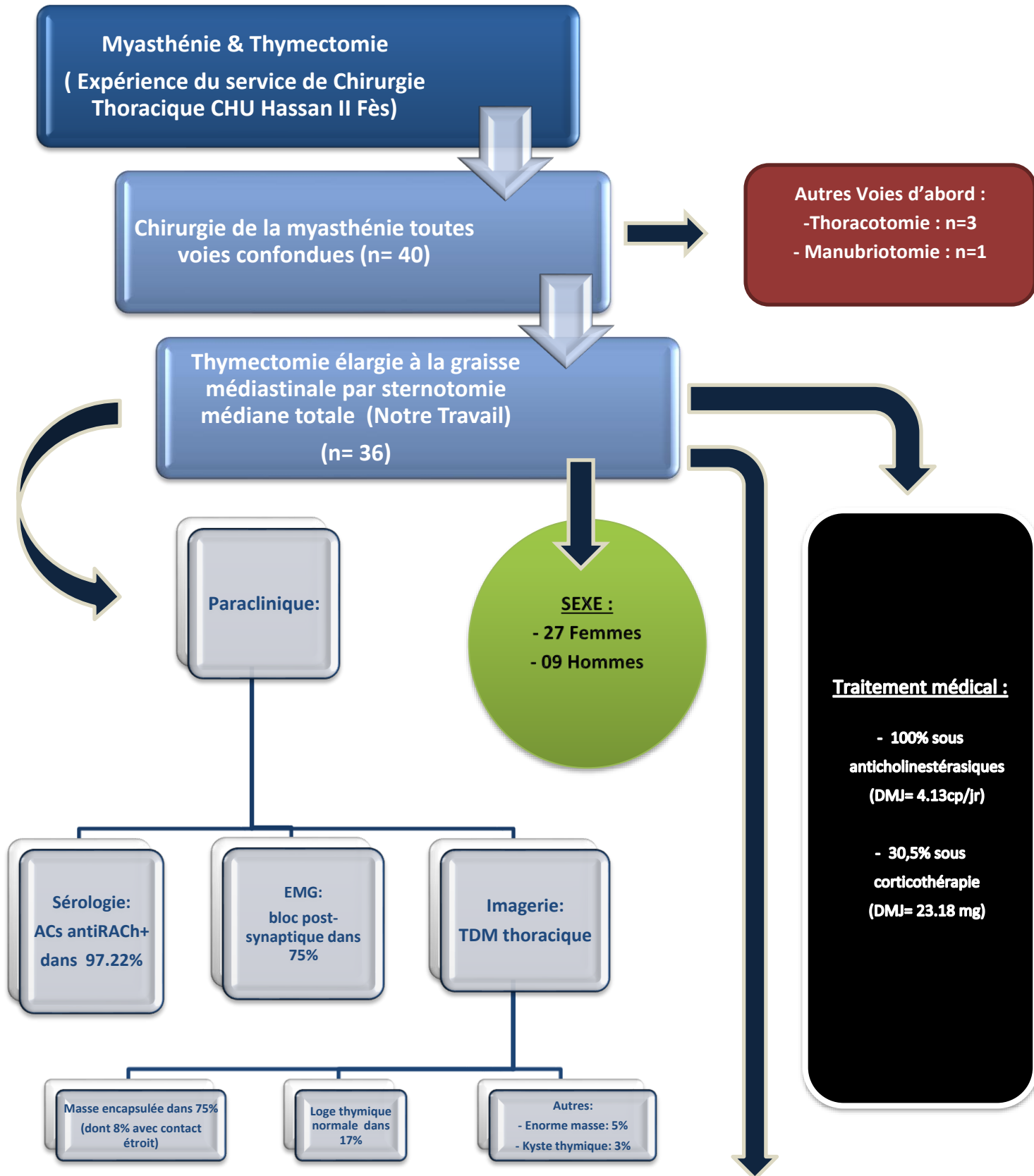
+ Association à une dysthyroïdie.

+ Patient jeune (<40 ans, 50 ans).

+ État préopératoire grave.

+ Type histologique: hyperplasie thymique.

⇒ Pour espérer une rémission complète supérieure à 50% et un bénéfice global supérieur à 80%.



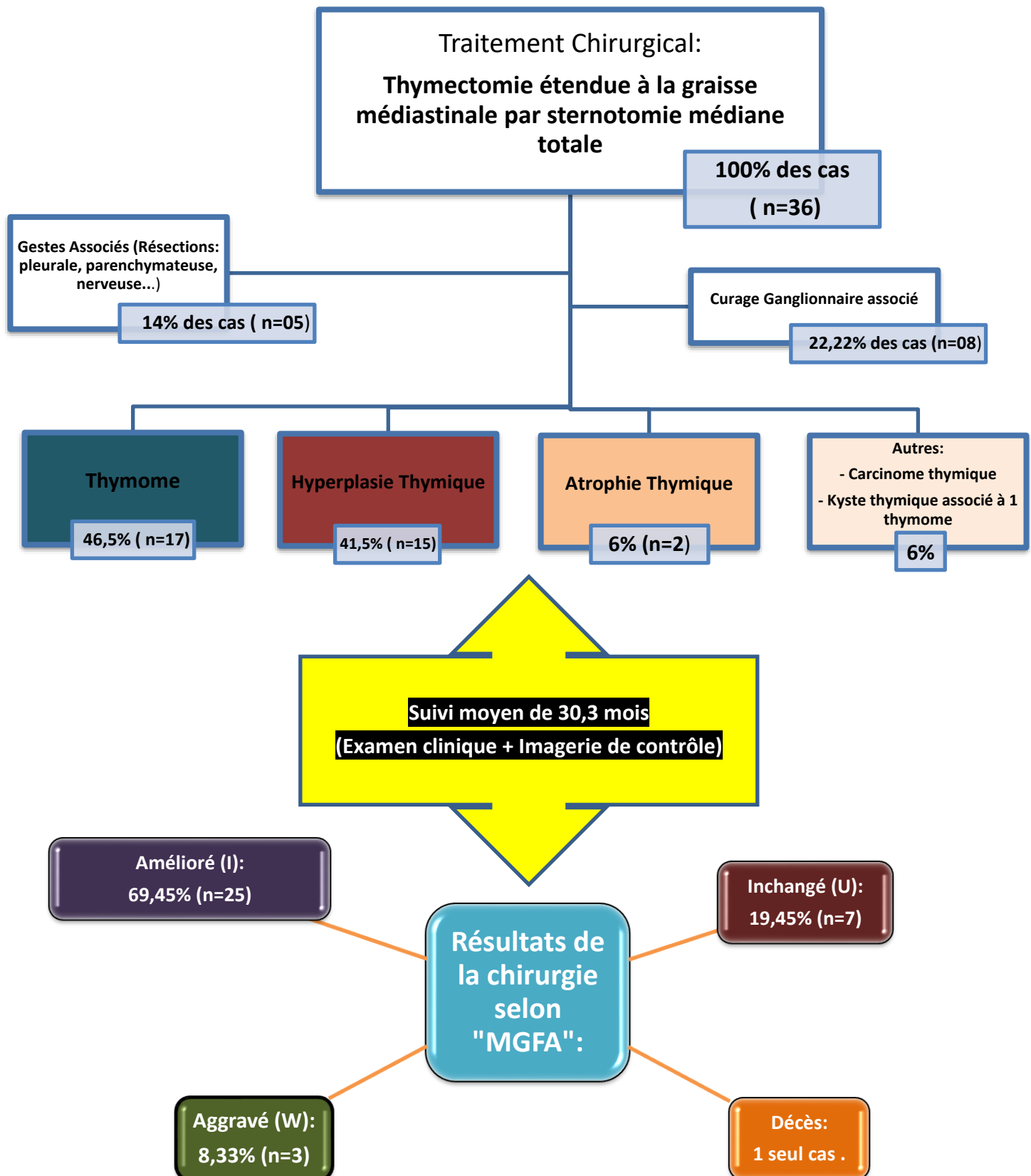


Figure n° 21 : Schéma récapitulatif de notre travail.

CONCLUSION

La myasthénie est une maladie auto-immune rare, liée à un défaut de la transmission neuromusculaire. Elle se manifeste cliniquement par une fatigabilité musculaire accentuée à l'effort. Le rôle du thymus en tant que site d'autosensibilisation aux récepteurs de l'acétylcholine est bien établi. Cependant, la part précise jouée par cet organe dans le déclenchement et l'entretien de la maladie reste à définir.

Notre étude rétrospective, couplée à l'analyse des dernières données de la littérature nous ont permis de réaffirmer des caractéristiques fondamentales de la myasthénie :

- ✚ C'est une affection qui se voit à tout âge, avec une prédominance féminine.
- ✚ C'est une pathologie de présentation clinique très variable et hétérogène selon la forme clinique et selon la forme sérologique.
- ✚ L'arsenal thérapeutique comprend des traitements symptomatiques et des traitements immunomodulateurs agissant à cours ou à long terme.
- ✚ 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. Bien qu'elle soit bien justifiée en présence de thymome, l'indication en absence de celui-ci a été retenue en se basant sur un essai clinique contrôlé randomisé récent.

Il est admis que la résection de la glande thymique doit être la plus complète possible, emportant l'ensemble de la graisse médiastinale et cervicale.

Dans cette thèse, nous avons cherché à déterminer les facteurs pronostiques influençant les résultats de la chirurgie dans la prise en charge de la myasthénie, mais plus précisément quel bénéfice pouvait apporter la thymectomie à l'évolution de cette pathologie auto-immune.

Nous avons confirmé certains des résultats précédemment décrits dans d'autres grandes séries. La thymectomie permet une amélioration de la symptomatologie et une

diminution des doses médicamenteuses des patients myasthéniques. Elle doit être réalisée dans des centres rompus à cette tâche en présence d'un service de réanimation habitué à ce type de surveillance post opératoire. Enfin elle fait appel à une parfaite collaboration entre chirurgien thoracique et neurologue pour une meilleure préparation médicale préopératoire et un suivi efficace à long terme.

Il reste encore beaucoup à faire pour mieux préciser la relation entre thymectomie et rémission et comprendre le mécanisme d'auto-immunité qui se poursuit probablement de façon périphérique et indépendamment de l'acte de thymectomie, pour prédéterminer les patients qui tireront le plus de profit de la thymectomie, pour savoir si les techniques de thymectomie mini-invasives aboutiraient aux mêmes résultats et pour préciser la place de la chirurgie du thymus à côté des possibilités thérapeutiques offertes notamment par les immunomodulateurs (le rituximab par exemple).

RESUMES

RESUME :

Titre : La chirurgie de la myasthénie généralisée. Résultats d'une étude rétrospective au sein du service de Chirurgie Thoracique du CHU Hassan II de Fès : A propos de 36 cas.

Auteur : QASSAB Omaïma

Mots clés : myasthénie, rémission, thymome, hyperplasie thymique, thymectomie, atrophie thymique.

Introduction :

Ces 50 dernières années, des études ont suggéré que le thymus était incriminé dans la production d'anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine et que son ablation pourrait atténuer les symptômes de la myasthénie. Le but de notre étude est de monter effectivement l'apport de cette thymectomie dans le traitement de la myasthénie généralisée.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive réalisée au service de chirurgie thoracique du CHU Hassan II de Fès pendant la période Mai 2009–Mai 2018. Elle a concerné tous les patients ayant bénéficié d'une thymectomie pour myasthénie auto-immune généralisée par sternotomie médiane totale. Les résultats de cette chirurgie sur la myasthénie sont obtenus sur la base de l'évaluation d'un médecin neurologue selon l'échelle de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). Le seuil de signification (p) a été fixé à 5%.

Résultats :

Il s'agit d'une série de 36 patients myasthéniques ayant bénéficié d'une thymectomie élargie à la graisse médiastinale. Il y avait 27 femmes et 9 hommes d'un âge moyen de 35 ans \pm 12,75. Des antécédents de pathologies auto-immunes étaient

retrouvés chez 3 patients.

Le diagnostic de la myasthénie a été confirmé par l'association d'arguments cliniques, électromyographiques et la présence des anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine avec une durée moyenne d'évolution de la maladie de 28 mois dans notre série.

La TDM thoracique, réalisée dans tous les cas, montrait un processus tissulaire encapsulé non invasif de la loge thymique dans 75% des cas et une loge thymique normale dans 17% des cas.

Tous les patients étaient sous anticholinestérasiques à la dose moyenne de 4,13cp/J \pm 0.96. Une thymectomie élargie à la graisse périthymique était réalisée dans tous les cas (n=36) incluant une collerette de la plèvre médiastinale dans 2 cas, une résection du nerf phrénique droit dans 1 cas et le gauche dans 1 cas et une résection parenchymateuse atypique et péricardique dans 1 cas.

Les suites opératoires étaient simples chez 89% des patients (n=32). Les résultats anatomopathologiques objectivaient une hyperplasie thymique dans 41.5% des cas (n=15), un thymome dans 46.5% des cas (n=17) dont 1 cas de thymome associé à un kyste thymique. Un carcinome thymique et un thymus en involution ont été retrouvés chacun dans 2 cas.

Les résultats de la chirurgie sur la myasthénie ont été évalués selon l'échelle de la Myasthenia Gravis Foundation of America. L'examen neurologique a été réalisé par un médecin neurologue. Ainsi :

- ✓ Une diminution significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses, "Amélioré (I)", a été constatée dans 69.45% des cas (n=25).
- ✓ Une absence de modification significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses, "Inchangé (U)", a été observée chez 19.40% des patients (n=7).

- ✓ Une augmentation significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses, "Aggravé (W)", chez 8,33% des patients (n=3) parmi lesquels 02 patients avaient présenté une crise myasthénique durant la période du suivi, dont 1 durant la grossesse.
- ✓ Patient mort de myasthénie ou de complications liées au traitement de la myasthénie, ou dans les 30 jours suivant la thymectomie : 1 cas.

Conclusion :

La thymectomie permet une amélioration de la symptomatologie et une diminution des doses médicamenteuses des patients myasthéniques. Elle fait appel à une parfaite collaboration entre chirurgien thoracique et neurologue pour une meilleure préparation médicale préopératoire et un suivi efficace à long terme.

ABSTRACT:

Title: Surgery for generalized myasthenia gravis. Results of a retrospective study within the Thoracic Surgery Department of the Hassan II University Hospital in Fez: About 36 cases.

Author: QASSAB Omaïma

Keywords: myasthenia gravis, remission, thymoma, thymic hyperplasia, thymectomy, thymic atrophy.

Introduction:

Over the past 50 years, studies have suggested that the thymus gland is implicated in the production of antibodies to acetylcholine receptors and that its removal may alleviate symptoms of myasthenia gravis. The aim of our study is to effectively show the contribution of this thymectomy in the treatment of generalized myasthenia gravis.

Patients and methods:

This is a descriptive retrospective review carried out in the thoracic surgery department of CHU Hassan II in Fez during the period May 2009–May 2018. It concerned all patients who underwent a thymectomy for generalized autoimmune myasthenia gravis by extended sternotomy. The results of this surgery on myasthenia gravis are obtained on the basis of the evaluation of a neurologist according to the scale of the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). The materiality level (p) was set at 5%.

Results:

This is a series of 36 myasthenic patients who underwent an extended thymectomy. There were 27 women and 9 men with a mean age of 35 ± 12.75 . A history of autoimmune pathologies was found within 3 patients.

The diagnosis of myasthenia gravis was confirmed by the combination of clinical and electromyographic arguments and the presence of anti-acetylcholine receptor antibodies with an average duration of disease progression of 28 months in our serie.

Thoracic CT scan, performed in all cases, showed non-invasive encapsulated tissue process of the thymic compartment in 75% of cases and was normal in 17% of cases.

All the patients were on anticholinesterase drugs at a mean dose of 4.13 cp /D \pm 0.96. An extended thymectomy was performed in all cases (n = 36) including a collar of the mediastinal pleura in 2 cases, resection of the right phrenic nerve in 1 case and the left in another one and non-typical parenchymal resection and pericardial resection in 1 case.

The postoperative course was straightforward in 89% of patients (n = 32). The anatomopathological results objectified a thymic hyperplasia in 41.5% of the cases (n = 15), a thymoma in 46.5% of the cases (n = 17) including 1 case of thymoma associated with a thymic cyst. Thymic carcinoma and an atrophic thymus were each found in 2 cases.

The results of surgery for myasthenia gravis were rated using the Myasthenia Gravis Foundation of America scale. The neurological examination was performed by a neurologist. So:

- ✓ A significant reduction in symptoms or drug doses, "Improved (I)", was observed in 69.45% of cases (n=25).
- ✓ An absence of significant change in symptomatology or drug doses, "Unchanged (U)", was observed in 19.40% of patients (n = 7).
- ✓ A significant increase in symptoms or drug doses, "Worsened (W)", in 8,33 % of patients (n = 3) among whom 02 patients had presented a myasthenic crisis during the follow-up period, including 1 during pregnancy.

- ✓ Patient who died of myasthenia gravis or complications related to the treatment of myasthenia gravis, or within 30 days of thymectomy: 1 case.

Conclusion:

Thymectomy improves symptoms and reduces drug doses in myasthenic patients. It calls for perfect collaboration between thoracic surgeon and neurologist for better preoperative medical preparation and effective long-term follow-up.

ملخص

العنوان: جراحة الوهن العضلي الشديد المعمم .

نتائج دراسة بأثر رجعي داخل قسم جراحة الأمراض الصدرية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس :

حول 36 حالة.

الكاتب: إقصاب أميمة

الكلمات المفتاحية: الوهن العضلي الشديد، شفاء، التوتة، تضخم الغدة الصعترية، استئصال الغدة الصعترية،

ضمور الغدة الصعترية .

المقدمة:

على مدى السنوات الخمسين الماضية، أشارت الدراسات إلى أن الغدة الصعترية تساهم في إنتاج الأجسام المضادة لمستقبلات الأسيتيل كولين وأن إزالتها قد تخفف من أعراض الوهن العضلي الوبيل. الهدف من دراستنا هو إظهار فعالية استئصال هذه الغدة في علاج مرض الوهن العضلي المعمم.

الأساليب والمرضى:

هذه دراسة وصفية بأثر رجعي تم إجراؤها في قسم جراحة الصدر بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس خلال الفترة الممتدة ما بين ماي 2009 إلى ماي 2018 وهي تتعلق بجميع المرضى الذين خضعوا لعملية استئصال الغدة الصعترية بسبب الوهن العضلي الشديد المناعي المعمم. يتم استخلاص نتائج هذه الجراحة على الوهن العضلي الوبيل على أساس تقييم طبيب اختصاصي الأمراض العصبية و ذلك وفقاً لمقياس مؤسسة الوهن العضلي الشديد الأمريكية (MGFA) . تم تحديد القيمة الاحتمالية (p) عند 5٪.

النتائج:

تحوم هذه الدراسة حول 36 مريضاً يعانون من الوهن العضلي والذين خضعوا لعملية استئصال الغدة الصعترية.

كان هناك 27 امرأة و 9 رجال بمتوسط عمر يناهز 12.75 ± 35 تم العثور على تاريخ من أمراض المناعة الذاتية لدى 3 مرضى .

تم تأكيد تشخيص الوهن العضلي المناعي بناء على حجج سريرية واستقصائية بالإضافة إلى تواجد الأجسام المضادة لمستقبلات الأسيتيل كولين.

متوسط مدة تطور المرض يوافق 28 شهراً في سلسلتنا. التصوير المقطعي الصدري، الذي تم إجراؤه في جميع الحالات، أظهر وجود نسيج مغلف ضمن حيز الغدة الصعترية في 75٪ من الحالات بينما كانت النتيجة طبيعية في 17٪ من الحالات.

كان جميع المرضى يتعاطون أدوية مضادات الكولين بجرعة متوسطة تبلغ 4.13 ح/يوم ± 0.96 . تم استئصال الغدة الصعترية مع الدهون المحيطة في جميع الحالات (36) بالإضافة الى طوق من غشاء

الجنب المنصف في حالتين، واستئصال العصب الحجابي الأيمن في حالة واحدة والأيسر في حالة أخرى كما تم إجراء استئصال غير نمطي لمقطع رئوي وقطعة من الغشاء المحيط بالقلب عند مريض واحد.

لم يظهر 32 مريضا من مجموعتنا أي مضاعفات في الايام الموالية للجراحة أي ما يوافق 89% من المرضى. كما أظهرت النتائج التشريحية لجراحة الغدة الصعترية وجود تضخم في 41.5% من الحالات (15) ، و توتة في 46.5% من الحالات (17) من ضمنهم حالة واحدة من التوتة مرتبطة بكيس في الغدة الصعترية كما تم العثور على سرطان و ضمور في الغدة الصعترية ، كل في حالتين منفصلتين.

تم تصنيف نتائج جراحة الوهن العضلي المناعتي وفقا لمقياس مؤسسة الوهن العضلي الوبيل الأمريكية استنادا على تقييم طبيب اختصاصي الامراض العصبية .وبالتالي:

✓ لوحظ انخفاض كبير في الأعراض أو جرعات الدواء " تحسن " في 69.45% من الحالات (العدد=25) .

✓ لوحظ عدم وجود تغير كبير في الأعراض أو جرعات الأدوية" بدون تغيير " عند 19.40% من المرضى (العدد=7) .

✓ -لوحظ زيادة ملحوظة في الأعراض أو جرعات الدواء" تدهور " عند 8.33% من المرضى (العدد=3) ، من بينهم مريضين عانا من أزمة خلال فترة المتابعة و كان ذلك خلال فترة الحمل بالنسبة لواحدة من الحالات .

✓ تم رصد وفاة المريض من الوهن العضلي الشديد أو المضاعفات المتعلقة بالعلاج أو خلال 30 يوما من استئصال الغدة الصعترية في حالة واحدة.

الخاتمة :

يساهم استئصال الغدة الصعترية في تحسن الأعراض وتقليل جرعات الأدوية لدى مرضى الوهن العضلي، وسعيا لذلك، يجب استحضار تعاونٍ مثاليٍّ بين اختصاصي جراحة الامراض الصدرية واختصاصي الامراض العصبية من أجل استعداد أقوم قبل الجراحة ومتابعة فعالة على المدى الطويل.

ANNEXES

Annexe I : Les principaux diagnostics différentiels de la myasthénie auto-immune.

<u>Diagnostic</u>	<u>Éléments d'orientation</u>
Syndrome de Lambert-Eaton	Épargne les muscles oculaires, hyporéflexie, dysautonomie (hypotension orthostatique, bouche sèche).
Syndromes myasthéniques congénitaux	Début dans l'enfance, myasthénie séronégative, absence de réponse au traitement immunomodulateur.
Botulisme	Progression rapide des symptômes de manière descendante, bouche sèche, mydriase, consommation de conserves artisanales
Maladies mitochondriales	Début progressif, absence de fluctuation, absence de diplopie malgré une ophtalmoplégie importante.
Maladie du motoneurone	Atteinte bulbaire importante, signes pyramidaux crampes, atrophie, fasciculations
Polyneuropathie inflammatoire aigue démyélinisante	Absence de fluctuation dans la journée, aréflexie, début aigu.
Atteinte ophtalmologique des dysthyroïdies	Ptôsis, signes cliniques en rapport avec la dysthyroïdie.
Myosites, myopathies	Terrain, subaiguë ou chronique, atteinte cutanée ou cardiaque associée.
Neuromyopathie de réanimation	Contexte, administration de curares, de corticostéroïdes.

Annexe II : Fiche d'exploitationLa chirurgie de la myasthénie généralisée:Expérience et résultats du service de chirurgie thoracique CHU Hassan II

Fiche N°.....

IP :

Nom et prénom:.....	Origine :.....
Age :.....	Date d'entrée :
Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Date de sortie :.....
Profession :.....	Durée d'hospitalisation :
Antécédents : RAS <input type="checkbox"/>	
HTA : Oui <input type="checkbox"/> Non : <input type="checkbox"/> Diabète : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> : Autres tares :.....	
Tabac : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Maladies auto immunes : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Préciser :.....	
Diagnostic Myasthénie :	
Début des signes :	
Myasthénie Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Atteinte oculomotrice : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Dysphonie : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Dysphagie : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Dyspnée : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Faiblesse musculaire : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Bloc EMG : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non réalisé <input type="checkbox"/>	
ACs AntiRACH : Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/>	
ACs anti-Musk : positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/>	
TSH : Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> ACs Anti ADN : Positif <input type="checkbox"/> Négatif : <input type="checkbox"/>	

Radio thorax :Elargissement médiastinal Normale

Autres

TDM thoraxMasse thymique : Oui Non Normale Encapsulée : Oui Non Calcifications Oui Non

Envahissement :

Traitement médical pré-op :Anticholinestérasiques : Oui Non Dose.....Corticoïdes : Oui Non Dose.....Immunoglobulines : Oui Non Plasmaphérèse : Oui Non Séances :

Autres :

Score myasthénique :/100

Traitement Néoadjuvant Oui Non Chimiothérapie Radiothérapie RCC **Traitement chirurgical :****Voie d'abord :**Chirurgie à ciel ouvert Vidéo-assistée Robot-assistée Sternotomie Thoracotomie Cervicotomie Médiastinotomie Manubriotomie Cervicomaniubriotomie **Envahissement :**

Structure envahie :

TSA Péricarde Nerf Phrénique Poumon Plèvre ADP médiastinale

Autres :

Gestes :

Thymectomie élargie à la graisse médiastinale : Oui Non

Thymectomie avec :

Résection phrénique Oui Non

Plèvre médiastinale Oui Non

Résection péricardique Oui Non

Curage Ganglionnaire : Négatif Positif Non

Autres :

Post opératoire :

Extubation : Sur table opératoire Salle de réveil Réanimation à J.....

Durée séjour en Réa : 24H 48H 72H 4J Plus :

Suites opératoires simples Compliquées

Crise myasthénique Oui Non

Crise cholinergique Oui Non

Insuffisance respiratoire Oui Non

Infection de la paroi Oui Non

Drainage : Quantité Qualité

Autres :

Examen anatomopathologique :

Thymome Hyperplasie thymique Thymus normal Carcinome thymique

Thymome Masaoka-Koga

Stade I Stade IIa Stade IIb Stade III Stade IVa Stade IVb

Thymome classification OMS

Type A Type AB Type B1 Type B2 Type B3 Carcinome thymique

Thymomes de types rares Tumeurs neuroendocrines bien différenciées

Traitement adjuvant

Chimiothérapie Radiothérapie RCC

Evaluation de la rémission post opératoire (Myasthenia Gravis Foundation of America)

Rémission complète stable(CSR) : le patient n'a aucun symptôme ou signe depuis au moins 1 an et n'a reçu aucun traitement durant cette période. Il n'y a aucune faiblesse musculaire dépistable, lors d'un examen réalisé par un spécialiste du système neuromusculaire. Un trouble isolé de l'occlusion palpébrale est toléré.

Rémission pharmacologique (PR) : Mêmes critères que la rémission complète stable, si ce n'est que le patient poursuit un traitement. Les anticholinestérasiques ne sont pas acceptés.

Manifestations minimales (MM) : le patient présente des déficits musculaires mais sans retentissement fonctionnel.

MM-0 : le patient n'a pas reçu de traitement depuis au moins 1 an.

MM-1 : le patient continu à suivre un traitement immunosuppresseur en dehors d'un traitement anticholinestérasique.

MM-2 : le patient a reçu des doses d'anticholinestérasique de moins de 120mg/J depuis au moins 1 an.

MM-3 : le patient a reçu des immunosuppresseurs, des anticholinestérasiques et d'autres traitements symptomatiques durant l'année précédente.

Amélioré (I) : diminution significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses.

Inchangé (U) : pas de modification significative de la symptomatologie ou des doses

médicamenteuses.

- **Aggravé (W)** : Augmentation significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses.
- **Exacerbation (E)** : patient ayant rempli les critères de CSR, PR ou MM mais qui a développé par la suite des signes non autorisés par ces classes.
- **Mort de MG (D of MG)** : patient mort de myasthénie ou de complications liées au traitement de la myasthénie, ou dans les 30 jours suivant la thymectomie.

Annexe III : Score d'Osserman.

SCORE D'OSSERMAN GADJOS	
Membres supérieurs étendus à l'horizontale en antéposition	- 1 point / 10 secondes - Maximum 15 pts - Minimum 0 pts
Membres supérieurs en décubitus dorsal, à 90°	- 1 points / 5 secondes - Maximum 15 pts - Minimum 0 pts
Flexion de la tête, malade en décubitus dorsal	- Contre résistance 10 pts - Sans résistance 5 pts - Impossible 0 pts
Passage de la position couchée à la position assise	- Sans l'aide des mains 10 pts - Avec l'aide des mains 5 pts - Impossible 0 pts
Oculomotricité extrinsèque	- Normale 10 pts - Ptosis 5 pts - Diplopie 0 pts
Occlusion palpébrale	- Complète 10 pts - Incomplète 5 pts - Nulle 0 pts
Mastication	- Normale 10 pts - Diminué 5 pts - Nulle 0 pts
Déglutition	- Normale 10 pts - Dysphagie sans fausse route 5 pts - Dysphagie avec fausse route 0 pts
Phonation	- Voix normale 10 pts - Voix nasonnée 5pts - Aphonie 0 pts
Total	/100 pts

On considère que l'amélioration ou l'aggravation est :

- Discrète pour une variation de 10 points
- Moyenne pour une variation de 20 points
- Importante pour une variation de 30 points
- Très importante pour une variation de 40 points et plus

**Annexe IV : Les différentes classifications de l'évaluation clinique des patients
myasthéniques.**

<u>CLASSIFICATION</u>			
	<u>MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) en préopératoire</u>	<u>OSSERMAN</u>	<u>OSSERMAN modifié par GENKINS</u>
<u>Stade I :</u>	Déficit des muscles <u>oculaires</u> . Peut avoir une faiblesse de l'occlusion des yeux. La force de tous les autres muscles est <u>normale</u> .	Myasthénies <i>localisées surtout oculaires</i> .	Myasthénie oculaire.
<u>Stade II :</u>	Déficit <u>discret</u> des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité : * <u>IIa</u> : affectant de façon prédominante les muscles des <u>membres</u> ou <u>axiaux</u> . * <u>IIb</u> : affectant de façon prédominante les muscles <u>oropharyngés</u> ou <u>respiratoires</u> .	Myasthénie est <i>généralisée</i> : * <u>IIa</u> : sans trouble de la <i>déglutition</i> . * <u>IIb</u> : les troubles de la déglutition existent, mais pas les fausses routes.	Myasthénie généralisée légère (IIa), modérée (IIb) : * <u>a</u> : sans signe bulbaire. * <u>b</u> : avec signes bulbaires mais sans fausses routes ni gêne respiratoire.
<u>Stade III :</u>	Déficit <u>modéré</u> des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité : * <u>IIIa</u> : affectant de façon	Myasthénie est généralisée, d'évolution rapide avec dysphagie, fausses routes et troubles respiratoires nécessitant la réanimation.	Myasthénie généralisée d'apparition récente avec fausse route et gêne respiratoire (nécessitant une sonde gastrique et une assistance respiratoire).

	<p>prédominante les muscles des membres ou axiaux.</p> <p>* IIIb : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires.</p>		
Stade IV :	<p>Déficit sévère des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité :</p> <p>* IVa : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux.</p> <p>* IVb : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires.</p>	Myasthénies généralisées graves mais anciennes, souvent accompagnées d'une amyotrophie.	Myasthénie généralisée grave, ancienne avec troubles bulbaires et respiratoires entraînant une menace vitale.
Stade V :	Nécessité d'une intubation.	-	

Annexe V : Classification de Masaoka modifiée**Masaoka****Critères diagnostiques et consensus ITMIG****Stade I**

- Tumeur complètement encapsulée, macroscopiquement et microscopiquement
- Pas d'extension à la graisse médiastinale

Ce groupe inclut les tumeurs avec invasion dans - mais pas au-delà - de la capsule, et les tumeurs sans capsule mais sans invasion des tissus périphériques.

Stade IIa

- Invasion microscopique trans-capsulaire ($\leq 3\text{mm}$, confirmation anatomo-pathologique)

Stade IIb

- Invasion macroscopique dans la graisse péri-thymique
- Invasion macroscopique dans le thymus normal ou la graisse péri-thymique, confirmée à l'examen anatomo-pathologique
- Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde. Ces adhérences peuvent rendre nécessaire la résection de ces structures lors de la chirurgie, avec confirmation anatomo-pathologique de l'invasion de la graisse péri-thymique, et de l'absence d'invasion de - ou au-delà de - la plèvre médiastinale ou de l'enveloppe fibreuse du péricarde.

Stade III

- Extension macroscopique aux organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux, poumon)

Ce groupe inclut les tumeurs avec, à l'examen anatomo-pathologique : (1) une invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou viscérale ou du péricarde, ou (2) une invasion directe du parenchyme pulmonaire, ou (3) une invasion du nerf phrénique ou du nerf vague, confirmée à l'examen anatomo-pathologique (une adhérence n'est pas suffisante), ou (4) une invasion des gros vaisseaux, confirmée à l'examen anatomo-pathologique

Stade IVa

- Tumeur avec implants pleuraux ou péricardiques

Ces greffes correspondent à des nodules tumoraux, distinct de la tumeur principale, avec invasion de la plèvre viscérale ou pariétale, ou invasion du péricarde ou de l'épicarde.

Stade IVb

- **Métastases ganglionnaires** : médiastinales antérieures, intra-thoraciques, cervicales antérieures ou inférieures, ou extra-thoraciques
- **Métastases hématogènes**

Ce groupe inclut les métastases extra thoraciques ET extérieures à la région péri-thymique, dont les tumeurs pulmonaires sans implant pleural associé.

ANNEXE VI : Classification OMS des thymomes

<u>Type</u>	<u>Cellules épithéliales</u>	<u>Lymphocytes associés</u>
A = thymome à cellules fusiformes Ou thymome médullaire.	Ovoïdes ou fusiformes dont le noyau est normal	Rares.
AB= thymome mixte	(pas d'atypies cytonucléaires)	Nombreux.
B1= thymome riche en lymphocytes, thymome à prédominance corticale ou thymome organoïde	Grandes avec noyau nucléolé Pas ou peu d'atypies cytonucléaires	Très nombreux
B2= thymome cortical ou thymome à cellules polygonales	cellules élargies et de cellules atypiques.	
B3= thymome épithélial, thymome atypique, thymome squamoïde ou carcinome thymique bien différencié	Atypies cytonucléaires nettes	Peu nombreux
C= Carcinome thymique Ou cancer du thymus de type C (Pronostic sombre)	Atypies cytonucléaires ++++ Les cellules de la tumeur ne ressemblent pas aux cellules épithéliales du thymus. Très invasive.	

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Weiss N. Myasthenie auto immune. EMC (ElsevierMasson SAS, Paris), Traite de Médecine Akos, 5-1031, 2010.
- [2]. Renaud S, Santelmo N, Renaud M, Falcoz PE, Tranchant C, Massard G. Prise en charge chirurgicale de la myasthénie auto-immune (ou myasthenia gravis). EMC – Techniques chirurgicales – Thorax 2013;8(1):1-10 [Article 42-181].
- [3]. Jean-Manus M. Myasthénie : lorsque la chirurgie peut être envisagée. Revue francophone des laboratoires 2016;487:20-21.
- [4]. Laquer L, Weigert C. Beitrage zur Lehre von der Erb'schen Krankheit. Neurol Centralbl 1901;20:594-601.
- [5]. G. Holmes. Discussion of a case presented at the Royal Society of Medicine. Brain 1923;46:237-241.
- [6]. Norris EH. The thymoma and thymic hyperplasia in myasthenia gravis with observations on the general pathology. Am J Cancer 1936;27:421-433
- [7]. F. Sauerbruch. Die Eröffnung des vorderen Mittelfellraumes Beiträge zur klin. Chirurgie 1911;77:1-18.
- [8]. Overhaus M, Kaminski M, Hirner A, Schäfer N. Die Geschichte der Thymuschirurgie. Der Chirurg 2007;78:950-953.
- [9]. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ et al. Myasthenia and tumours of the thymus gland, report of a case in which the tumour was removed. Ann Surg 1939;110:554-561.
- [10]. SIMPSON, J. A. (1960). 'Myasthenia gravis: a new hypothesis.' Scot. med. J., 5, 419.
- [11]. NASTUK, W. L., PLESCIA, O. J. and OSSERMAN, K. E. (1960). 'Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis.' Proc. Soc. exp. Biol.(N.r.), 105, 177.

- [12]. Fambrough D, Rash JE. Development of acetylcholine sensitivity during myogenesis. *Dev Biol.* 1971 Sep;26(1):55–68
- [13]. Eldefrawi ME. Experimental autoimmune myasthenia gravis: the rabbit as an animal model. *Fed Proc.* 1978 Dec;37(14):2823–7.
- [14]. Hoch W, Mc Conville J, Helms S, et al. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nature Med* 2001; 7:3658
- [15]. Wolfe G. et al. “Thymectomy in Nonthymomatous Myasthenia Gravis: Results from MGTX, *New England Journal of Medicine*, April , 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1602489.
- [16]. univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/histo2an23-thymus.pdf. Consulté le 24/02/2018 à 12:08.
- [17]. Masson C, Lecorre F, Boukriche Y. Le récepteur périphérique de l’acétylcholine : physiologie, physiopathologie appliquée aux maladies neuromusculaires et la curarisation. *Réanimation* 2001 ; 10 : 360–7
- [18]. Maurer M, Bougoin S, Feferman T, Frenkian M, Bismuth J, Mouly V, Clairac G, Tzartos S, Fadel E, Eymard B, Fuchs S, Souroujon MC, Berrih-Aknin S. IL-6 and Akt are involved in muscular pathogenesis in myasthenia gravis. *Acta Neuropathol Commun.* 2015 Jan 15;3:1.
- [19]. DeChiara TM¹, Bowen DC, Valenzuela DM, Simmons MV, Poueymirou WT, Thomas S, Kinetz E, Compton DL, Rojas E, Park JS, Smith C, DiStefano PS, Glass DJ, Burden SJ, Yancopoulos GD. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo. *Cell.* 1996 May 17;85(4):501– 12.

- [20]. Lin W1, Burgess RW, Dominguez B, Pfaff SL, Sanes JR, Lee KF. Distinct roles of nerve and muscle in postsynaptic differentiation of the neuromuscular synapse. *Nature*. 2001 Apr 26;410(6832):1057–64.
- [21]. Koneczny I, Cossins J, Waters P, Beeson D, Vincent A. MuSK Myasthenia Gravis IgG4 Disrupts the Interaction of LRP4 with MuSK but Both IgG4 and IgG1–3 Can Disperse Preformed Agrin–Independent AChR Clusters. *PLoS One*. 2013 (Nov).8(11) : e80695. Doi : 10.1371/journal.pone.0080695.
- [22]. Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, Niks EH, Friese MB, Straasheijm KR, Thijssen PE, Vrolijk H, Plomp JJ, Vogels P, Losen M, Van der Maarel SM, Burden SJ, Verschuuren JJ. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4 *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2013 (Dec).
- [23]. Higuchi O1, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor–related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):418–22.
- [24]. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, Beeson D, Willcox N, Vincent A. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in ‘seronegative’ myasthenia gravis. *Brain*. 2008 Jul;131(Pt 7):1940–52. doi: 10.1093/brain/awn092. Epub 2008 May 31.
- [25]. Gallardo E, Martínez–Hernández E, Titulaer MJ, Huijbers MG, Martínez MA, Ramos A, Querol L, Díaz–Manera J, Rojas–García R, Hayworth CR, Verschuuren JJ, Balice–Gordon R, Dalmau J, Illa I. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev.*, 2014 (Sept).
- [26]. Berrih–Aknin S. Cortactin: A new target in autoimmune myositis and Myasthenia Gravis. *Autoimmun Rev.*, 2014 (Août).

- [27]. Roxanis I, Micklem K, McConville J, Newsom–Davis J, Willcox N. Thymic myoid cells and germinal center formation in myasthenia gravis; possible roles in pathogenesis. *J Neuroimmunol* 2002;125: 185–97.
- [28]. Ahlberg R, Yi Q, Pirskanen R, Matell G, Sundevall AC, Aberg B, et al. The effect of thymectomy on autoreactive T- and B-lymphocytes in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1997;74:45–54.
- [29]. Salakou S, Tsamandas AC, Bonikos DS, Papapetropoulos T, Dougenis D. The potential role of bcl-2, bax, and Ki67 expression in thymus of patients with myasthenia gravis, and their correlation with clinicopathologic parameters. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:712–21.
- [30]. Hoffacker V, Schultz A, Tiesinga JJ, Gold R, Schalke B, Nix W, et al. Thymomas alter the T-cell subset composition in the blood: a potential mechanism for thymoma-associated autoimmune disease. *Blood* 2000;96:3872–9
- [31]. Katzberg HD, Aziz T, Oger J. In myasthenia gravis, clinical and immunological improvement post-thymectomy segregate with results of in vitro antibody secretion by immunocytes. *J Neurol Sci* 2002;202: 77–83.
- [32]. Chenevier H., Gervais–Bernard F., Bouhour F., Vial C. Myasthénies et syndromes myasthéniques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-172-B-10, 2011.
- [33]. Berrih–Aknin S, Le Panse R. Myasthénie et auto-anticorps : physiopathologie des différentes entités. *Rev Med Interne* 2014 ;35 : 413–420.
- [34]. Mordant P., Bagan P., Le Pimpec Barthes F., Riquet M. Traitement chirurgical des tumeurs du médiastin. EMC Techniques chirurgicales – Thorax 2012;7(1):1–18 [Article 42–180].

- [35]. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375:511–522
- [36]. Perrotin C, Régnard JF. Tumeurs du thymus. *EMC–Pneumologie* 2005;2:33–48.
- [37]. Huck S, Zouali M. Facteurs liés au sexe et pathologies auto-immunes. *Annales de l'Institut Pasteur / Actualités* 1996;7:143–146.
- [38]. Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P, Antozzi C, Confalonieri P, Novellino L, et al. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up. *J Neurol Sci* 2003;212:31–36.
- [39]. Zieliński M, Kuzdzal J, Szlubowski A, Soja J. Comparison of late results of basic transsternal and extended transsternal thymectomies in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2004;78:253–8.
- [40]. Orsini B, Santelmo N, Pages PB, Baste JM, Dahan M, Bernard A et al. Comparative study for surgical management of thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis from the French national database EPITHOR. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:418–22.
- [41]. Ruffini E, Guerrera F, Filosso PL, Bora G, Nex G, Gusmano S, et al. Extended transcervical thymectomy with partial upper sternotomy: results in non-thymomatous patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:448–54.
- [42]. Angela V, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001; 357: 21228.
- [43]. Girard N, Du Vignaux CM, Besse B, Rythmic. Les tumeurs thymiques. *Rev Mal Respir Actualités* 2016;8:457–471.

- [44]. Dan L. Longo.M.D., editor of Nils E. Gilhus.M.D. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016;375:2570–81.
- [45]. [Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al](#): Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990–2015. *N Engl J Med* 377:713–722, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1603693.
- [46]. Trabelsi L, Charfi N, Triki C, Mnif M, Rekik N, Mhiri C, et al. Myasthénie et hyperthyroïdie : à propos de deux observations. *Ann Endocrinol* 2006;67:265–269.
- [47]. Marino M, Ricciardi R, Pinchera A, Barbesino G, Manetti L, Chiovato L, et al. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases 1997;82:438–443.
- [48]. DeFilippi JV, Richman DP, Ferguson MK. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1994;57:194–7.
- [49]. Abo Elnasr MM, El-Guindy DM, Al-Malt AM, Taha AHM. Thymectomy in non thymomatous myasthenia gravis: impact of pathology on outcome and role of surviving in pathogenesis. *Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery* 2016;24:316– 323.
- [50]. Kaufman AJ, Palatt J, Sivak M, Raimondi P, Lee DS, Wolf A, et al. Thymectomy for myasthenia gravis: complete stable remission and associated prognostic factors in over 1000 cases. *Semin Thoracic Surg* 2016;28:561–568.
- [51]. Siwachat S, Tantraworasin A, Lapisatepun W, Ruengorn C, Taioli E, Saeteng S. Comparative clinical outcomes after thymectomy for myasthenia gravis: thoracoscopic versus trans-sternal approach. *Asian Journal of Surgery* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.09.006> (In Press)

- [52]. Yu S, Li F, Chen B, Lin J, Yang M, Fu X, et al. Eight-year follow-up of patients with myasthenia gravis after thymectomy. *Acta Neurol Scand* 2015;131:94-101.
- [53]. Monden Y, Nakahara K, Fujii Y, Hashimoto J, Ohno K, Masaoka A, et al. Myasthenia gravis in elderly patients. *Annals of Thoracic Surgery* 1985;39:433-6.
- [54]. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg* 1996;62:853-9.
- [55]. Fiorelli A, Mazzella A, Cascone R, Caronia FP, Arrigo E, Santini M, et al. Bilateral thoracoscopic extended thymectomy versus sternotomy. *Asian Cardiovascular Thoracic Annals* 2016;0:1-7.
- [56]. Eymard B. Anticorps dans la myasthénie. *Rev. Neurol* 2009;165:137-143.
- [57]. Paul D. Hatton, MD, James T. Diehl, MD, Benedict D. T. Daly, MD, Harold F. Rheinlander, MD, Hubert Johnson, MD, Joseph B. Schrader, BA, Marc Bloom, MD, and Richard J. Cleveland, MD : Transsternal Radical Thymectomy for Myasthenia Gravis: A 15-Year Review (*Ann Thorac Surg* 1989;47:83840)
- [58]. Trousse D, Avaro JP. *Rev Pneumol Clin* 2010;66:3-16.
- [59]. Gaubert JY, Cohen F, Vidal V, Louis G, Moulin G, Bartoli JM, Jacquier A. Imagerie des tumeurs du médiastin. *Rev Pneumol Clin* 2010;66:17-27.
- [60]. Inaoka T, Takahashi K, Mineta M, Yamada T, Shuke N, Okizaki A, et al. Thymic hyperplasia and thymus gland tumors: differentiation with chemical shift MR imaging. *Radiology* 2007;243:869-76.
- [61]. Takahashi K, Inaoka T, Murakami N, Hirota H, Iwata K, Nagasawa K, et al. Characterization of the normal and hyperplastic thymus on chemical-shift MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1265-9.

- [62]. Chabi ML, Revel MP. Comment différentier une simple hyperplasie thymique d'une tumeur médiastinale antérieure ? Rev Pneumol Clin 2016;72:326–328.
- [63]. Sadohara J., Fujimoto K., Müller N.L., Kato S., Takamori S., Ohkumaa K., et al. Thymic epithelial tumors: comparison of CT and MR imaging findings of low-risk thymomas, high-risk thymomas, and thymic carcinomas Eur J Radiol 2006 ; 60 : 70–79
- [64]. Inaoka T., Takahashi K., Mineta M., Yamada T., Shuke N., Okizaki A., et al. Thymic hyperplasia and thymus gland tumors: differentiation with chemical shift MR imaging Radiology 2007 ; 243 : 869–876
- [65]. Phung Anh Tuan, Mai Van Vien , Hoang Van Dong, David Sibell , Bui Van Giang : the value of CT and MRI for determining Thymoma in patients with Myasthenia Gravis. Accepted for publication June 28, 2019.
- [66]. S Nicolaou, N L Müller, D K Li, J J Oger : Thymus in Myasthenia Gravis: comparison of CT and pathologic findings and clinical outcome after thymectomy.
- [67]. Pénisson–Besnier I. Traitement de la myasthénie auto-immune. Rev Neurol 2010;166:400–405.
- [68]. He Z, Zhu Q, Wen W, Chen L, Xu H, Li H. Surgical approaches for stage I and II thymoma-associated myasthenia gravis: feasibility of complete video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) thymectomy in comparison with trans-sternal resection. Journal of Biomedical Research 2013;27:62–70.
- [69]. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. Ann Neurol 1984;15:291–8

- [70]. Marcin Zieliński, Jarosław Kuźdżał, Bartłomiej Staniec, Maria Harazda, Tomasz Nabiątek, Juliusz Pankowski, Artur Szlubowski, Jerzy Mędoń : Safety for preoperative use of steroids for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 26, Issue 2, August 2004, Pages 407-411.
- [71]. Pompeo E, Tacconi F, Massa R, Mineo D, Nahmias S, Mineo TC. Long-term outcome of thoracoscopic extended thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:164-9
- [72]. Fitting JW, Chevrolet JC. Acute respiratory failure due to neuromuscular disorders. *Rev Mal Respir* 1999;16:475-85.
- [73]. Besinger UA, Toyka KV, Heiningerk, Fateh-Moghadam A, Schumm F, Sandel PC, et al. Long-term correlation of clinical course and acetylcholine receptor antibody in patients with myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1981; 377:812-3.
- [74]. CHAN KH, HO SL. An update on myasthenia gravis. *Hk Pract* January 2002; 22: 8-20.
- [75]. Chien-Ming L, Hung-I L, Ming-Jang H, Shao-Shuan L, Jen-Ping C. Thymectomy for myasthenia gravis: video-assisted versus transsternal. *Journal of the Formosan Medical Association* 2014;113:722-726.
- [76]. Kang Qi, Bo Wang, Bin Wang, Lian-Bin Zhang & Xiang-Yang Chu (2016): Videoassisted thoracoscopic surgery thymectomy versus open thymectomy in patients with myasthenia gravis: a meta-analysis, *Acta Chirurgica Belgica*, DOI: 10.1080/00015458.2016.1176419

- [77]. Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. Video-assisted thoracoscopic surgery or transsternal thymectomy in the treatment of myasthenia gravis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:40–46.
- [78]. J. Jougon F. Delcambre, J.-F. Velly : Voies d'abord chirurgicales antérieures du thorax *Anterior surgical approaches of the chest*, EMC-Chirurgie 2 (2005) 74–99
- [79]. Rea F, Marulli G, Bartolotti L, Feltracco P, Zuin A, Sartori F. Experience with the “Da Vinci” Robotic System for thymectomy in patients with MG. Report of 33 cases. *Ann Thorac Surg* 2006;81:455–9
- [80]. Salati M, Cardillo G, Carbone L, Rea F, Marulli G, Brunelli A, et al. Iatrogenic phrenic nerve injury during thymectomy: the extent of the problem. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:77–8.
- [81]. Bulkley GB, Bass KN, Stephenson GR, et al. Extended cervicomediastinal thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Ann Surg* 1997;226:324–35
- [82]. Yan L, Deng-Ji P, Fei-fei C, Ming-hui Z, Jing W, Min Z. Effectiveness of thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis: a systematic review. *J Huazhong Univ Sci Technol* 2014;34:942–949.
- [83]. A. EL MIDAOUI, O MESSOUAK, MF BELAHSEN, «La myasthénie,» *ANNALES DE MEDECINE ET DE THERAPEUTIQUE*, vol. 2, n° 11, pp. 54 – 65, 2010.
- [84]. Thanvi BR, Lo TCN., «Update on myasthenia,» *Postgrad Med J*, vol. 80, pp. 690– 700, 2004.
- [85]. Drachman D.B. Myasthenia gravis. *N.Engl.J.Med*, 1994 ; 330 :1797–1810.
- [86]. Gajdos P. Myasthenia gravis. *Rev Prat*. 2002 Jan 1;52(1):71–7

-
- [87]. Aragonès JM1, Bolívar I, Bonfill X, Bufill E, Mummany A, Alonso F, Illa I. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):1024–6.
- [88]. Yang J, Chanchan Liu, Tao Li & chengyan Li (2016): Prognosis of thymectomy in myasthenia gravis patients with thymus hyperplasia, *International Journal of Neuroscience*, DOI: 10.1080/00207454.2016.1257993
- [89]. Diaz A, Black E, Dunning J. Is thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis of any benefit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:381–389
- [90]. Zhenguang Chen, MD, PhD,* Honghe Luo, MD,* Yanwen Peng, PhD,* Lie Cai, RN, Jinli Zhang, MD, Chunhua Su, MD, PhD, and Jianyong Zou, MD: Comparative Clinical Features and Immune Responses After Extended Thymectomy for Myasthenia Gravis in Patients With Atrophic Versus Hyperplastic Thymus (*Ann Thorac Surg* 2011;91:212– 8).



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة

+02430101+ | +0151115+ A +06030+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 20/183

سنة 2020

جراحة الوهن العضلي الشديد
نتائج دراسة بأثر رجعي داخل قسم جراحة الأمراض الصدرية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس:
(بصدد 36 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/12/15

من طرف

السيدة أميمة قصاب

المزداة في 14 فبراير 1994 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

الوهن العضلي الشديد- شفاء- التوتة- تضخم الغدة الصعترية- استئصال الغدة الصعترية- ضمور الغدة الصعترية

اللجنة

الرئيس السيد محمد السماحي
 أستاذ في الجراحة الصدرية
المشرف السيد الوانوني ياسين
 أستاذ مبرز في الجراحة الصدرية
أعضاء السيد البوعزاوي عبد الرحيم
 أستاذ مبرز في التخدير والإنعاش
 السيد ترايبي أكرم
 أستاذ مبرز في الجراحة الصدرية
عضو مشارك السيد لكراني مروان
 أستاذ مساعد في الجراحة الصدرية