



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



Année: 2020

Thèse N°: 280

PRISE EN CHARGE PÉRIOPÉRATOIRE DE LA THYMECTOMIE POUR MYASTHÉNIE (ETUDE RÉTROSPECTIVE À PROPOS DE 50 CAS)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2020

PAR :

Madame Nada BENZINE

Née le 25 Décembre 1993 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Myasthénie - Thymectomie - Anesthésie - Curare

Membres du Jury :

Monsieur Abdellah ACHIR
Professeur de Chirurgie Thoracique
Monsieur Ahmed EL HIJRI
Professeur d'Anesthésie-Réanimation
Monsieur Al Mahdi AWAB
Professeur d'Anesthésie-Réanimation
Monsieur Jawad TADILI
Professeur d'Anesthésie-réanimation
Monsieur Mohammed BOUCHIKH
Professeur Chirurgie Thoracique

Président
Rapporteur
Juge
Juge
Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنما أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - *Clinique Royale*
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - *Doyen de la FMPR*
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale *Doyen de FMPT*
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

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

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTIA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

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

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

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

Novembre 2000

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

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid

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

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

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

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

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

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

Mars 2009

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

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

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

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

* Enseignants Militaires

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

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSCHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHEIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHEIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

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

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

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

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

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

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

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

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

JUIN 2017

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

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

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L.
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

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

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



Dédicaces

Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour, le respect, la reconnaissance. Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie cette thèse...

A ma très chère mère Megnouni Hassania

Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée.

Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A mon très cher père Benzine Benachir

Tout l'encre du monde ne pourrait suffire pour exprimer mes sentiments envers un être très cher. Vous avez toujours été mon école de patience, de confiance et surtout d'espoir et d'amour. Vous êtes et vous resterez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin. Ce travail est le résultat de l'esprit de sacrifice dont vous avez fait preuve, de l'encouragement et le soutien que vous ne cessez de manifester, j'espère que vous y trouverez les fruits de votre semence et le témoignage de ma grande fierté de vous avoir comme père. J'implore Dieu, tout puissant, de vous accorder une bonne santé, une longue vie et beaucoup de bonheur.

A mon mari Alaâ

Pour l'amour et l'affection qui nous unissent. Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve. Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu. Je te dédie ce travail avec mes vœux de réussite, de prospérité et de bonheur. Je prie Dieu le tout puissant de préserver notre attachement mutuel, et d'exaucer tous nos rêves.

A mon frère Badr, ma belle-sœur Nisrine et mon adorable neveu Cherif et ma petite chérie Amira

En signe de l'affection et du grand amour que je vous porte, les mots sont insuffisants pour exprimer ma profonde estime. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et de mon attachement indéfectible. Que Dieu vous accorde santé, succès et félicité pour faire de vous un couple uni et heureux à jamais. Que Dieu protège Mehdi et le bénisse.

A Mon frère Abderafie et sa femme Nohaila

Vous qui m'avez toujours soutenu et encouragé. Voilà le jour que vous avez attendu plus impatiemment que moi et sera l'occasion de partager une joie avec votre complicité habituelle. J'ai le grand plaisir de dédier à vous ce modeste travail Que Dieu vous apporte bonheur et satisfaction et des jumeaux adorables.

A mon frère Imad

Ces quelques lignes, ne sauraient traduire le profond amour que je te porte. Ta bonté, ton précieux soutien, ton encouragement tout au long de mes années d'étude, ton amour et ton affection, ont été pour moi l'exemple de persévérance. Je trouve en toi le conseil du frère et le soutien de l'ami. Que ce travail soit l'expression de mon estime pour toi et que Dieu te protège, t'accorde santé, succès et plein de bonheur dans ta vie.

A ma belle-mère amina

Je profite de la présente occasion pour vous remercier pour tout le soutien, la sympathie et l'amour que vous m'accordez. Que Dieu le tout puissant vous comble de santé, de bonheur et vous prouve une longue vie pleine de joie.

A mes chères amies

Soukaina Mansour Aicha megnouni Maha Nirmine Zineb Yasmine

En souvenir des moments heureux passés ensemble, avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.



Remerciements

Au Maître Et Président de Thèse

Monsieur le Professeur : Achir Abdellah

Professeur de la chirurgie thoracique au CHU Ibn Sina à Rabat.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je tiens à vous remercier pour votre temps ainsi que vos conseils qui m'ont été très utiles pendant mon stage d'externat. Par ailleurs, vos qualités humaines et professionnelles sont connues de tous et susciteront toujours notre admiration. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma gratitude et mon profond respect.

Au Maître et rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur El Hijri Ahmed

Professeur d'anesthésie-réanimation au CHU Ibn Sina à Rabat.

Je vous remercie de m'avoir attribué ce sujet de thèse. Votre modestie, simplicité ainsi que vos qualités professionnelles font de vous un bel exemple à suivre. Je vous remercie pour votre assistance tout au long de cette période. Vous m'avez énormément aidé et guidé ce qui m'a poussé à donner de mon mieux. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma haute considération, ma profonde reconnaissance et ma sincère gratitude.

Au Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Bouchikhi Mohammed

Professeur de la chirurgie thoracique au CHU Ibn Sina à Rabat

Je tiens à vous exprimer mes plus vifs remerciements pour avoir accepté de juger ma thèse. Vos qualités humaines et professionnelles, font de vous un enseignant modèle. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde estime et mon grand respect.

Au Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Awab Al mahdi

Professeur de réanimation-anesthésie au CHU Ibn Sina à Rabat

Permettez-moi de vous remercier pour avoir accepté de faire partie du jury pour cette thèse. En plus de vos connaissances et votre enseignement de haute qualité, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect. Veuillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration.

Au Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Tadili Jawad

Professeur de réanimation-anesthésie au CHU Ibn Sina à Rabat

Tout d'abord, je tiens à vous remercier d'avoir accepté de nous consacrer de votre temps et de faire partie du jury. Vous êtes un homme de science et un médecin attentif au bien-être de ses patients. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.



Liste des abréviations

%	: Pourcentage.
AAMM	: Association des Amis des Myasthéniques du Maroc
AC	: Anticorps anti-acétylcholine
ACh	: Acétylcholine
Ag	: Antigène
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
ASA	: American Society of Anesthesiologists
ATCD	: Antécédent
CHU	: Centre hospitalier universitaire
EBN	: Epstein Barr Virus
ECG	: Electrocardiogramme.
EMG	: Electromyogramme.
EP	: Echange plasmatique.
FC	: Fréquence cardiaque
FR	: Fréquence respiratoire
HTA	: Hypertension artérielle
Ig	: Immunoglobuline.
IgIV	: Immunoglobulines en intraveineuses.

LEMS	: Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.
LRP4	: Low-density lipoprotein MG Myasthénie gravis.
MGFA	: Myasthenia Gravis Foundation of America
MS	: Muscles striés
MuSK	: Récepteur de la tyrosine kinase spécifique du muscle.
NFS	: Numération Formule Sanguine.
PCA	: Patient control analgesia
RACH	: Récepteur d'acétylcholine
SaO2	: Saturation artérielle en oxygène
SSPI	: Salle de surveillance post-interventionnelle
TDM	: Tomodensitométrie.
VN I	: Ventilation non invasive



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : anatomie de la jonction neuromusculaire	6
Figure 2 : Structure des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine.	8
Figure 3 : Synthèse et stockage de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire :	11
Figure 4 : Rôle des protéines membranaires dans la mobilisation des réserves et la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique:	12
Figure 5 : Répartition des cas selon les années de prise en charge	24
Figure 6 : La répartition des cas par tranche d'âge	25
Figure 7 : Répartition des cas en fonction du sexe	26
Figure 8 : Sex-ratio avant 40 ans.....	27
Figure 9 : Sex-ratio après 40 ans	27
Figure 10 : induction anesthésiques	31
Figure 11 : Masse médiastinale antérieure diffuse, bien limitée (thymome probable)	44
Figure 12 : TDM thoracique montrant un thymus hyperplasique résiduel	44
Figure 13 : Vue opératoire lors de l'exérèse d'une masse thymique par cervico- manubriotomie	85
Figure 14 : Vue opératoire lors de l'exérèse d'une masse thymique par sternotomie	85
Figure 15 : Vue opératoire lors de l'exérèse d'une masse thymique par vidéothoroscopie	86

Liste des figures

Tableau I : Classe ASA (American Society of Anesthesiologists)	20
Tableau II : les médicaments contre-indiqués au cours de la myasthénie	40
Tableau III : Les Anticholinestérasiques.....	48
Tableau IV : Effets indésirables des anticholinestérasiques.	48
Tableau V : Effets indésirables des immunosuppresseurs.	52
Tableau VI : Stratégie thérapeutique.....	56
Tableau VII : Score musculaire myasthénique	60
Tableau VIII : Classification d'Osserman.....	61
Tableau IX : Classification clinique de la myasthénie selon l'échelle de la Myasthenia Gravis Foundation of America.....	62
Tableau X : Pathologies auto-immunes associées à la myasthénie et leurs implications anesthésiques	63
Tableau XI : Score de Leventhal ou score de prédiction du risque de complication respiratoire postopératoire.....	64
Tableau XII : A new predictive score for postoperative myasthenic crisis	65
Tableau XIII : facteurs déclenchants d'une crise myasthénique.....	88
Tableau XIV : Symptômes de la crise cholinergique.....	89



Sommaire

Introduction	1
Rappel physiopathogénique	4
I. Physiologie de la transmission neuromusculaire	5
1. Anatomie de la jonction neuromusculaire	5
2. Récepteurs de l'acétylcholine	7
2.1. Récepteurs postsynaptiques	7
2.2. Récepteurs présynaptiques	9
3. Potentiel d'action et contraction musculaire	10
3.1. Cycle de l'acétylcholine	10
3.2. Libération de l'acétylcholine et potentiel d'action	12
3.3. Du potentiel d'action à la contraction musculaire (couplage excitation-contraction)	14
II. Physiopathologie de la myasthénie	15
1. Myasthénie et anticorps pathogènes	15
2. Myasthénie et thymus	17
Matériel d'étude et Méthodes	19
I. Critères d'inclusion	20
II. Critère d'exclusion	20
III. Recueil des données	20
1. Données préopératoires	20
2. Données peropératoires	21
3. Données postopératoires	21
Résultats	23
I. Données préopératoires	24
1. Caractéristiques démographiques	24
1.1. Fréquence	24
1.2. L'âge	25
1.3. Le sexe	26
2. Eléments de comorbidité	28
3. Caractéristiques liées à la maladie	28

3.1. Éléments de diagnostic	28
3.2. Evaluation de la gravité (score d'Osserman)	28
3.3. Moyens de traitement	29
4.1 Evaluation.....	29
4.2 Prédiction de l'extubation après chirurgie	29
4. Préparation préopératoire.....	30
II. Données peropératoires.....	30
1. Installation et technique anesthésique.....	30
2. Monitoring et voies d'abord chirurgical.....	31
3. Incidents peropératoires, durée de la chirurgie et aspects de la décurarisation	32
III. Données postopératoires.....	32
1. Extubation.....	32
2. Analgésie postopératoire et gestion des anticholinestérasiques.....	32
3. Complications postopératoires.....	33
4. Séjour en réanimation et en intra-hospitalier	33
Discussion	34
I. Aspects Epidémiologiques	35
II. Éléments de diagnostic positif	37
1. Signes cliniques	37
1.1. Atteinte céphalique.....	37
1.1.1. Signes oculaires	37
1.1.2. Signes bulbaires	38
1.2. Myasthénie généralisée	38
1.3. Évaluation de la gravité.....	41
2. Éléments paracliniques	41
2.1. Tests aux anticholinestérasiques	41
2.2. Épreuves électrophysiologiques (Electromyogramme).....	41
2.2.1. Stimulodétection répétitive	42
2.2.2. Electromyographie sur fibre musculaire unique (jitter)	42
2.3. Tests immunologiques.....	42

2.4. Biopsie musculaire	43
2.5. Bilan Radiologique.....	43
2.5.1. Radiographie pulmonaire	43
2.5.2. Scanner thoracique	43
III. Traitement de la myasthénie.....	45
1. Moyens de traitement.....	45
1.1. Agents anticholinestérasiques	46
1.1.1. Mécanisme d'action.....	46
1.1.2. Posologie	46
1.1.3. Les règles d'utilisation.....	46
1.1.4. Effets indésirables.....	47
1.2. Traitement immunosuppresseur	49
1.2.1. Traitement de première ligne.....	49
1.2.2. Traitement de seconde ligne	51
1.3. Echanges plasmatiques (EP) et immunoglobulines intra-veineuses (Ig IV)	54
1.4. Thymectomie.....	55
2. Stratégie thérapeutique.....	55
IV. Thymectomie pour myasthénie	57
1. Indications de la thymectomie	58
2. Prise en charge préopératoire.....	59
2.1. Évaluation de la gravité de la myasthénie	59
2.2. Recherche de pathologies associées	63
2.3. Facteurs de risque de complications respiratoires postopératoires	63
2.4. Préparation préopératoire	66
3. Prise en charge peropératoire.....	68
3.1. Technique anesthésique.....	68
3.1.1. Anesthésie générale	68
3.1.2. Conduite de l'anesthésie générale	71
3.1.3. Anesthésie locorégionale	77
3.2. Monitoring	79

3.2.1. Monitoring de la curarisation lors de l'induction anesthésique	80
3.2.2. Monitoring de la curarisation au cours de la chirurgie	82
3.2.3. Monitoring neuromusculaire en fin de chirurgie.....	83
3.3. Les voies d'abord chirurgical	84
4. Période postopératoire	86
4.1. Analgésie postopératoire	86
4.2. Complications postopératoires	87
4.2.1. Crise myasthénique.....	87
4.2.2. Crise cholinergique.....	89
4.3. Gestion des anticholinestérasiques	90
4.4. Mortalité opératoire.....	90
Conclusion.....	92
Résumés.....	94
Bibliographie.....	98



Introduction

La myasthénie ou « Myasthenia Gravis » est une maladie neuromusculaire chronique liée à un défaut de transmission de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle. Cette anomalie de la transmission neuromusculaire est limitée aux muscles dont la commande est volontaire. Elle apparaît en général entre 20 et 40 ans, plus fréquente chez les femmes (60% des cas). Après 40 ans, la répartition hommes/femmes tend à s'inverser [1].

C'est une maladie auto-immune relativement rare, dont la physiopathologie commence à être mieux connue grâce aux progrès des moyens diagnostiques. La plupart des sujets myasthéniques sont porteurs d'auto anticorps qui se fixent sur les récepteurs de l'acétylcholine situés sur la membrane postsynaptique de la jonction neuromusculaire.

La myasthénie est caractérisée par une faiblesse musculaire qui s'aggrave à l'effort. Le début est souvent insidieux et la reconnaissance des premiers signes peut être difficile surtout dans les formes où la faiblesse musculaire prête souvent confusion avec l'asthénie. La gravité de la maladie dépend de la topographie et de l'intensité de la faiblesse musculaire. Les formes les plus graves sont celles où il existe une atteinte des muscles de la déglutition et/ou des muscles respiratoires, responsable d'une insuffisance respiratoire aigüe.

Le traitement symptomatique repose avant tout sur les anticholinestérasiques. On peut également proposer les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Les poussées aiguës peuvent nécessiter le recours aux immunoglobulines intraveineuses ou aux échanges plasmatiques.

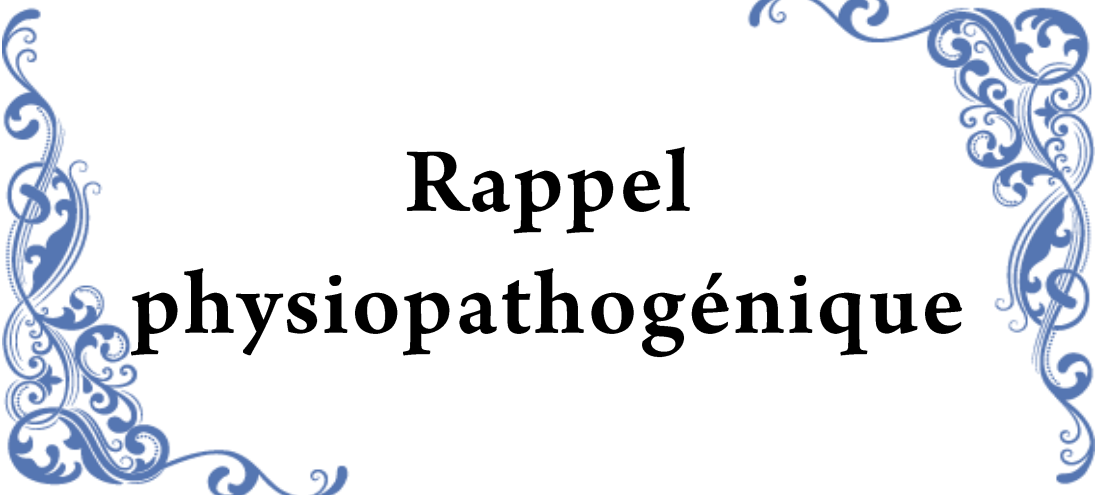
La thymectomie représente un autre aspect thérapeutique de la myasthénie, qui voit ses indications s'élargir de plus en plus. En cas de myasthénie avec thymome, l'indication de la thymectomie est formelle. En l'absence de thymome, elle est fortement recommandée dans les formes généralisées, chez les patients âgés de moins de 60 ans.

Le recours à l'anesthésie chez le myasthénique, peut ainsi s'effectuer dans le cadre spécifique d'une thymectomie, comme il peut s'effectuer dans un autre cadre à l'occasion d'une chirurgie, hors thymectomie, urgente ou élective ou à l'occasion d'un acte obstétrical. Dans tous les cas de figure, l'anesthésie sur terrain myasthénique est une situation à risque, imposant une prise en charge périopératoire appropriée.

Le risque est dominé par les complications respiratoires, dont les formes graves sont représentées par la crise myasthénique et la crise cholinergique.

Dans ce travail, nous nous sommes proposés d'évaluer les aspects de la prise en charge périopératoire de la thymectomie pour myasthénie. L'objectif était d'optimiser la prise en charge anesthésique du sujet myasthénique, à l'occasion notamment d'une thymectomie.

Avant d'entamer les données de notre étude, nous allons rappeler quelques notions relatives à la physiopathologie de la myasthénie.



Rappel physiopathogénique

I. Physiologie de la transmission neuromusculaire

La transmission neuromusculaire englobe l'ensemble des phénomènes permettant la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire et conduisant à la contraction musculaire. Les nerfs, comme les fibres musculaires, peuvent générer des potentiels d'action.

La transmission entre le nerf et le muscle est sous la dépendance de l'acétylcholine libérée au niveau de la jonction neuromusculaire. L'acétylcholine va venir se fixer sur les récepteurs cholinergiques de la plaque motrice, entraînant l'ouverture du canal ionique du récepteur et une variation locale du potentiel membranaire. Quand cette modification atteint un potentiel seuil, un potentiel d'action musculaire apparaît avant d'entraîner une contraction musculaire.

La connaissance de cette physiologie est importante en anesthésie, permettant de comprendre le mécanisme d'action des myorelaxants et les aspects de la prise en charge anesthésique des patients porteurs de maladies neuromusculaires, notamment la myasthénie.

1. Anatomie 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. Un motoneurone innerve, via son axone, trois à mille fibres musculaires, constituant l'unité motrice [2].

Les motoneurones ont leur corps cellulaire dans les noyaux moteurs du tronc cérébral ou dans la corne ventrale de la moelle épinière. Les axones de ces neurones, myélinisés, forment les nerfs moteurs crâniens ou rachidiens qui innervent les muscles striés squelettiques. La gaine de myéline s'interrompt lorsque l'axone s'arborise à la surface de la cellule musculaire. Les fines branches axonales non myélinisées présentent de nombreuses varicosités qui se logent dans une dépression à la surface de la cellule musculaire, dite gouttière synaptique [2].

La jonction neuromusculaire est formée par la juxtaposition de la terminaison d'un axone moteur et du domaine sous-synaptique de la fibre musculaire striée. Ces deux éléments sont séparés par une fente de 50 à 100 nm de large (Figure 1) [3].

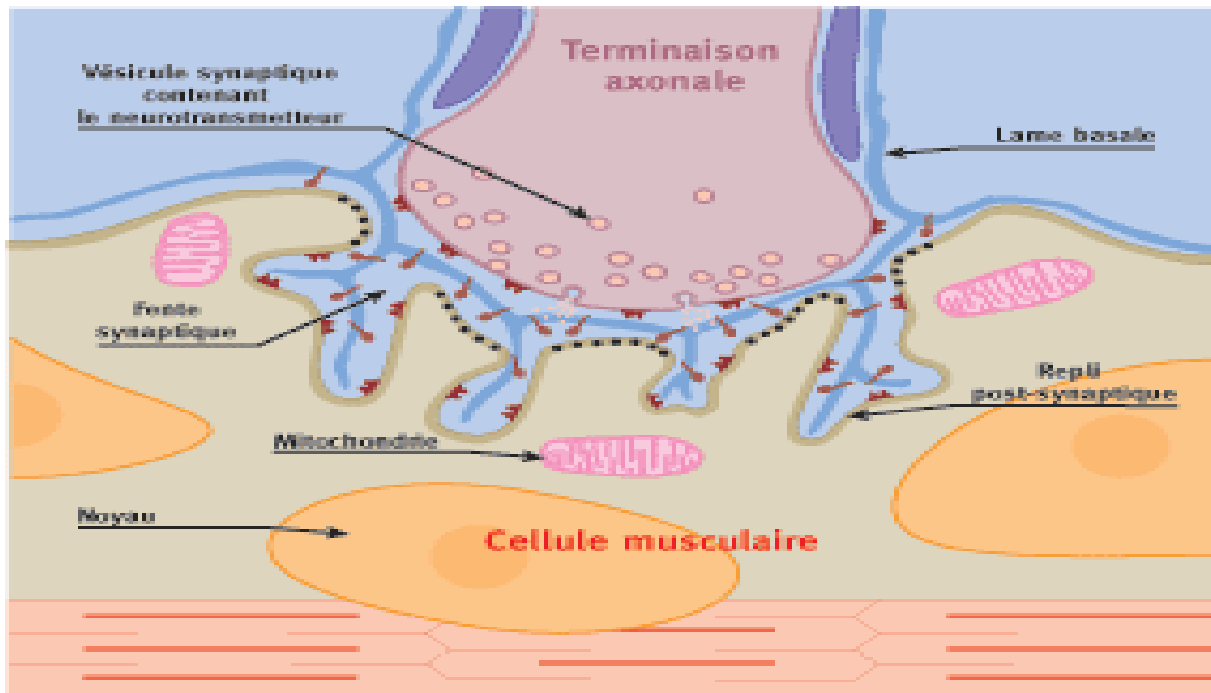


Figure 1 : anatomie de la jonction neuromusculaire [3]

Au niveau présynaptique, les terminaisons nerveuses sont riches en vésicules synaptiques qui renferment l'acétylcholine, principal médiateur de la transmission neuromusculaire, ainsi qu'un nombre élevé de mitochondries. La membrane cellulaire comporte à ce niveau des zones actives où sont fixées des vésicules synaptiques prêtes à libérer leur contenu.

La fente synaptique est un espace étroit, d'environ 50 nm, qui sépare la membrane du motoneurone de celle du muscle. La lame basale qui emballe toute la fibre musculaire présente également une régionalisation moléculaire au niveau de la fente synaptique et de ses replis. Elle renferme l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine, l'acétylcholinestérase.

Au niveau postsynaptique, la membrane plasmique musculaire est différenciée en plaque motrice. Elle présente de nombreux replis nombreux replis augmentant la surface d'échange (appareil sous-neural). Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (RnACh) sont concentrés au sommet de ces replis, leur densité variant chez l'homme de 103 à 2 103 par m² [4].

2. Récepteurs de l'acétylcholine

2.1. Récepteurs postsynaptiques

Les récepteurs postsynaptiques de l'acétylcholine (RnACh) sont de type nicotinique, appartenant à une superfamille de récepteurs ligand-dépendants, qui comprennent un canal ionique au sein de leur structure [2]. Les récepteurs nicotiniques sont organisés par la combinaison de 5 chaînes : α , β , γ , δ et ϵ . Ils sont activés directement par la fixation de l'agoniste sur un site spécifique au récepteur.

Le RnACh est une glycoprotéine transmembranaire pentamérique formé de deux sous-unités α associées à trois sous unités : β , δ et ϵ . Les extrémités N- et C – terminales des chaînes protéiques α baignent dans le liquide extracellulaire de la fente synaptique et la protéine α forme quatre hélices M 1 à M 4 au travers de la membrane postsynaptique (Figure 2) [2].

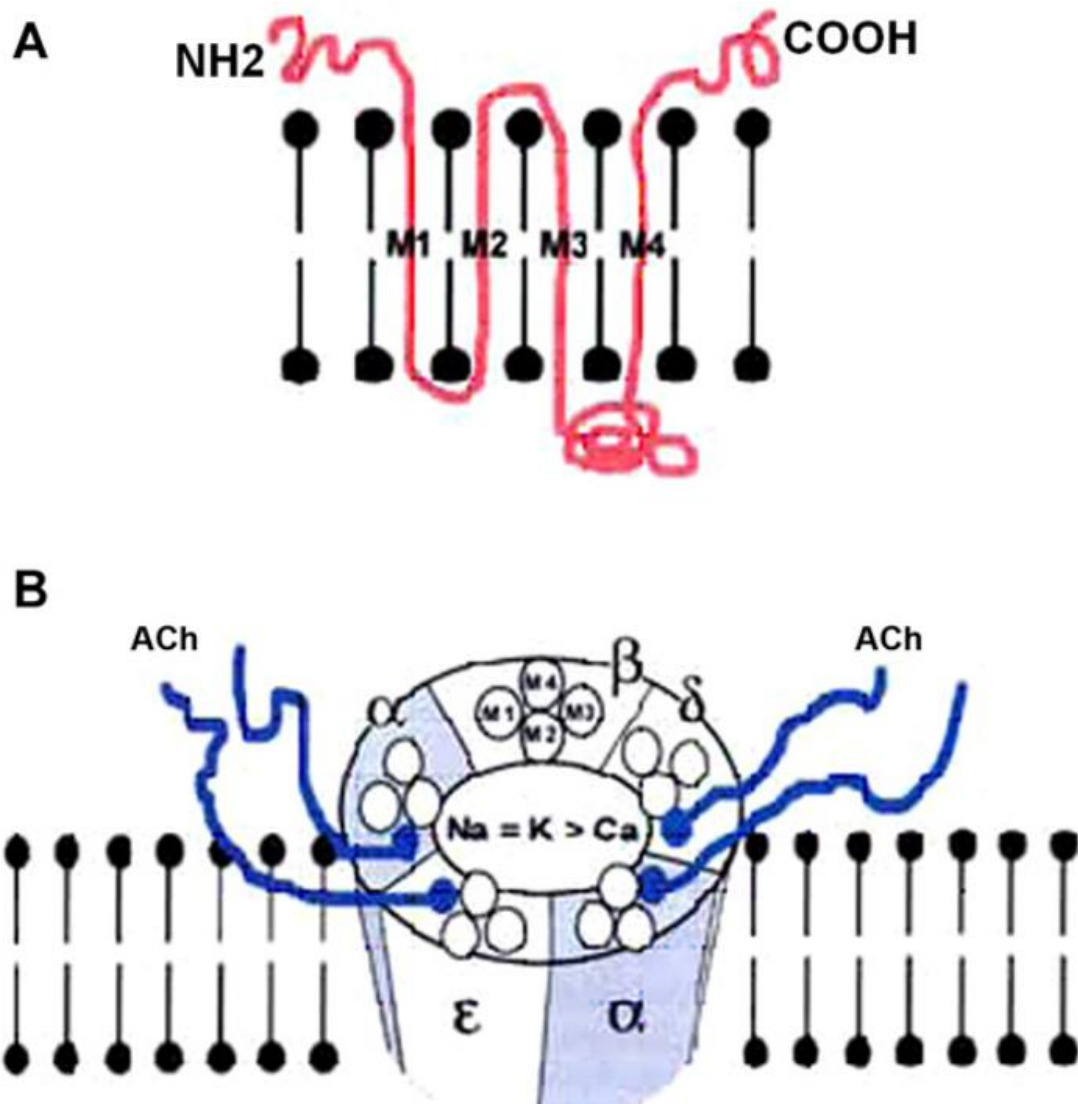


Figure 2 : Structure des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine.

A. Sous-unité (NH₂ : extrémité N-terminale ; COOH : extrémité C-terminale). B. Complexe pentamérique. Chaque sous-unité comprend quatre domaines hélicoïdaux M1 à M4. Les domaines M2 forment la paroi du canal ionique. Les molécules d'acétylcholine se fixent aux extrémités N-terminales des unités α — δ et α — ε. Le canal ionique ouvert est également perméable au sodium (Na) et au potassium (K), mais peu au calcium (Ca) [2].

Le récepteur nicotinique est un canal cationique dont l'ouverture provoque un courant entrant rapide. La liaison de l'acétylcholine à la sous-unité α provoque l'ouverture du canal. Les sous-unités ϵ ou δ ont pour fonction d'assurer la stabilité du récepteur au stade fermé. La demi-vie des récepteurs adultes est de quatre à six jours, dépendant du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP ou calcitonin gene related peptide) et d'un facteur neurotrophique. En cas de dénervation, on assiste à une réduction des amas de récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine postsynaptiques normaux, avec apparition de récepteurs de type fœtal (2 α , β , δ , γ) à demi-vie courte et de sensibilité plus grande aux agonistes [2].

2.2. Récepteurs présynaptiques

Ce sont aussi des récepteurs-canaux nicotiniques, à l'origine d'un rétrocontrôle positif de la libération de l'acétylcholine. Celle-ci est, en fait, libérée en permanence, même en l'absence de stimulation, à l'origine d'une faible dépolarisation sans contraction musculaire.

La fixation de l'acétylcholine sur ces récepteurs présynaptiques entraîne l'ouverture de canaux ioniques et la mobilisation des vésicules d'acétylcholine. Les protéines de la membrane des vésicules jouent un rôle important dans la libération de l'acétylcholine et l'activation des récepteurs présynaptiques. Il s'agit essentiellement de :

- la protéine G qui joue un rôle dans l'ancrage des vésicules sur la terminaison nerveuse et le recrutement de nouvelles vésicules lors de stimulations répétitives ;
- la synaptobrevine qui permet la fixation des vésicules sur les sites de libération ;
- la synaptophysine et la synaptotagmine qui permettent la régulation de la libération du contenu des vésicules et l'ouverture de pores de la terminaison nerveuse ;
- la synapsine I qui permet l'amarrage des vésicules de réserve, actives en cas de stimulation prolongée [2, 5,6].

D'autres substances comme l'adénosine et le peptide CGRP interviennent dans la régulation de la libération de l'acétylcholine en stimulant la pompe Na^+/K^+ [2].

3. Potentiel d'action et contraction musculaire

La conduction du potentiel d'action du nerf moteur se fait de manière saltatoire d'un nœud de Ranvier à l'autre. Lorsque le potentiel d'action atteint la terminaison nerveuse. La conduction du potentiel d'action du nerf moteur se fait de manière saltatoire d'un nœud de Ranvier à l'autre. Lorsque le potentiel d'action atteint la terminaison nerveuse au niveau de la membrane présynaptique, les canaux calciques voltage-dépendants sont activés, l'entrée de calcium entraîne la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique. L'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane postsynaptique va générer le potentiel d'action musculaire [2, 5, 6, 7].

3.1. Cycle de l'acétylcholine

L'acétylcholine est synthétisée dans le cytoplasme de la terminaison nerveuse par la choline O-acétyltransférase à partir de la choline et d'acétyl coenzyme A. Cette enzyme soluble est synthétisée dans le corps cellulaire avant son transport dans l'axoplasme.

La choline est issue du milieu extracellulaire. Elle pénètre dans l'axoplasme par l'intermédiaire du transporteur de la choline à haute affinité, dépendant du gradient de sodium [8]. Ce transporteur est stocké sur les membranes vésiculaires où il n'a pas de fonction de transport puisque la force motrice est fournie par un gradient de sodium. Après la fusion vésiculaire avec la membrane axonale, le transporteur devient efficace pour le transport de la choline du milieu extracellulaire dans l'axone. Une partie de la choline provient de l'hydrolyse de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase dans la fente synaptique.

Cette fonction de transport est transitoire puisque la protéine est endocytée avec les autres protéines résidentes de la membrane des vésicules synaptiques. Cette étape est probablement un facteur limitant de la synthèse d'acétylcholine.

L'acétylcholine est stockée dans les vésicules présynaptiques avec de l'adénosine triphosphate (ATP), des ions H^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} et des protéoglycanes.

L'acétylcholine est concentrée dans les vésicules par un mécanisme utilisant l'ATPase. Un grand nombre de vésicules ne sont mobilisées qu'en cas de stimulation nerveuse à haute fréquence. Pour chaque vésicule mobilisée, on dénombre 100 à 200 vésicules de réserve, retenues par la synapsine I (Figure 3 et 4) [2].

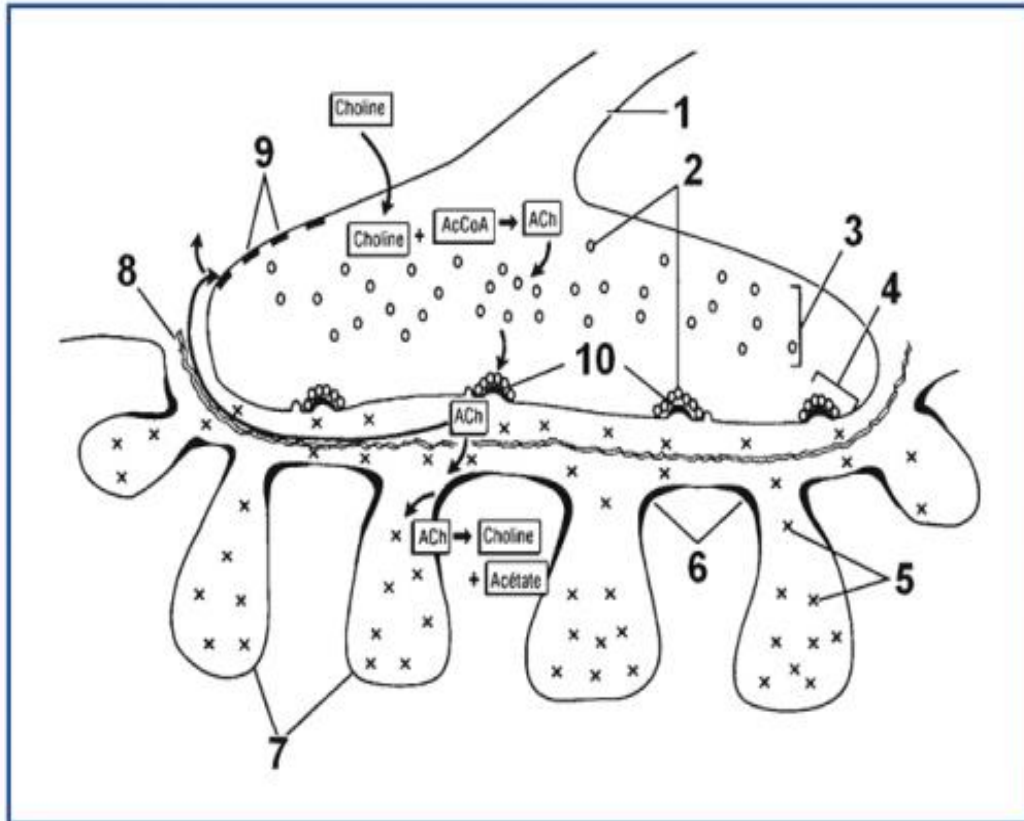


Figure 3 : Synthèse et stockage de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire :

1 : terminaison nerveuse ; 2 : vésicules d'acétylcholine ; 3 : vésicules en réserve ; 4 : vésicules libérables immédiatement ; 5 : acétylcholinestérases ; 6 : récepteurs postsynaptiques ; 7 : replis ; 8 : membrane basale ; 9 : récepteurs présynaptiques ; 10 : zones actives ; Ach : acétylcholine ; AcCoA : acétyl coenzyme A [2].

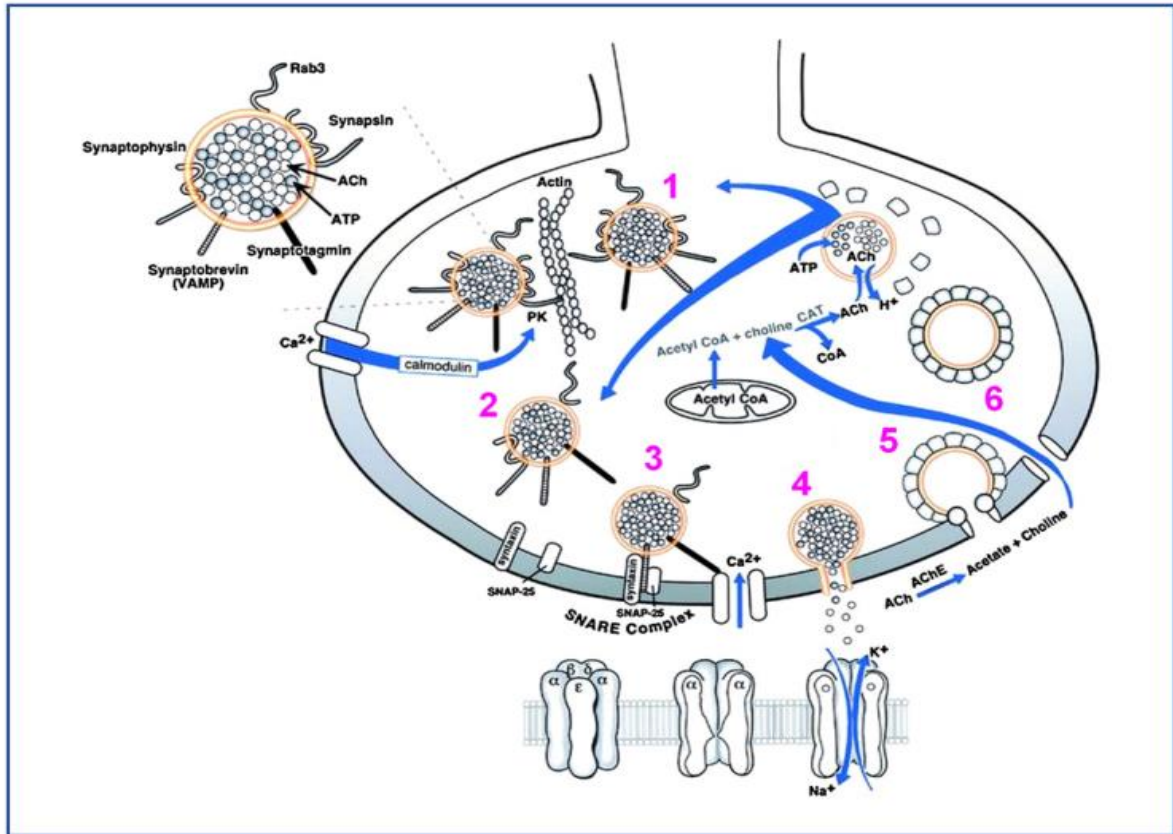


Figure 4 : Rôle des protéines membranaires dans la mobilisation des réserves et la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique:

stockage ; 2 : mobilisation ; 3 : arrimage des vésicules au site de fusion ; 4 : fusion ; 5 : endocytose (vésicules recouvertes de clathrine) ; 6 : recyclage [2].

3.2. Libération de l'acétylcholine et potentiel d'action

a. Au niveau de la terminaison axonale

La dépolarisation de la membrane de la terminaison axonale par l'influx nerveux induit l'ouverture de canaux calciques voltages-dépendants. L'afflux de calcium à l'intérieur de la terminaison axonale entraîne une libération du médiateur dans l'espace synaptique. La libération du contenu d'une vésicule présynaptique (un quantum) provoque un potentiel

miniature postsynaptique de 0,5 à 1 mV. Un influx nerveux provoque la libération de 20 à 200 quanta. L'amplitude du potentiel postsynaptique ainsi généré est de l'ordre de 15 à 20 mV [2].

Lors d'une stimulation nerveuse à fréquence rapide (tétanos), l'acétylcholine active les récepteurs nicotiniques « présynaptiques », facilitant l'influx de calcium dans l'axoplasme. Le calcium provoque la fusion des vésicules avec des récepteurs des zones actives, entraînant l'exocytose et la libération d'acétylcholine. Le calcium est également responsable de la mobilisation des vésicules de réserve en causant leur séparation de la synapsine I (Figure 3 et 4) [2].

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

b. Au niveau de la fente synaptique

Après leur libération, les molécules d'acétylcholine peuvent être hydrolysées par l'acétylcholinestérase qui est accumulée dans la lame basale par un collagène spécifique (collagène Q). Environ 80 % de l'acétylcholine va se fixer sur les récepteurs cholinergiques. La liaison de l'acétylcholine à son récepteur est transitoire, la dissociation de cette liaison est suivie de l'hydrolyse de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase. Ce mode de fonctionnement est facilité par la géométrie de la jonction neuromusculaire où les zones actives sont en regard de l'entrée des plis au sommet desquels les récepteurs sont concentrés.

c. Fixation d'acétylcholine sur le récepteur et potentiel d'action

Au repos, le canal ionique du récepteur postsynaptique est fermé. La fixation d'une molécule d'acétylcholine sur chacune des deux sous unités provoque une modification de la conformation allostérique du récepteur entraînant l'ouverture du canal ionique, permettant le passage des ions (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) [9,10].

Au repos, le récepteur nicotinique laisse passer les ions potassium mais pas les ions sodium. Cette différence de perméabilité est responsable du potentiel de repos postsynaptique de -90 mV. L'activation du récepteur ouvre le canal ionique et les mouvements du sodium et du potassium s'effectuent librement.

L'afflux d'ions sodium dans la fibre musculaire au niveau de la zone de jonction (plaque motrice) produit une dépolarisation locale, appelée potentiel de plaque motrice. Lorsque ce potentiel atteint une valeur seuil, il induit l'ouverture de canaux sodium voltage-dépendants, générant ainsi un potentiel d'action musculaire. Celui-ci se propage le long du sarcolemme et ouvre les canaux calciques voltage-dépendants. Le couplage de cette action avec la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique déclenche les phénomènes chimiques et mécaniques de la contraction de la fibre musculaire. L'entrée lente et tardive de potassium restaure le potentiel de membrane et met fin à la contraction [2].

3.3. Du potentiel d'action à la contraction musculaire (couplage excitation-contraction)

C'est le tubule transverse qui assure le couplage excitation-contraction. Il correspond à l'association de la membrane plasmique et d'un domaine de la membrane du réticulum sarcoplasmique. Le réticulum sarcoplasmique est une structure liée à la membrane cellulaire musculaire dont le principal rôle est de servir de réservoir pour les ions calcium.

Le couplage excitation—contraction est acétylcholine dépendant, faisant intervenir diverses protéines (calséquestrine, canaux calciques, ryanodines, récepteur à la dihydropyridine). La libération de calcium s'effectue par deux types de canaux :

- le canal calcique dépendant du potentiel de la membrane plasmique musculaire, appelé récepteur aux dihydropyridines ;

- le canal calcique dépendant du potentiel de la membrane du réticulum sarcoplasmique, appelé récepteur à la ryanodine.

La diffusion du potentiel d'action est transmise au niveau des tubules transverses où l'ouverture de ces canaux calciques provoque la libération brutale du calcium du réticulum sarcoplasmique dans le cytoplasme. Ces canaux calciques sont dépendants du potentiel et spécifiques pour l'ion calcium. L'entrée de calcium dans la cellule est passive car le sarcoplasme présente une concentration de calcium beaucoup plus basse que celle du milieu extérieur et du réticulum sarcoplasmique. Le calcium se fixe à la troponine et induit un changement de conformation de cette molécule qui va supprimer l'inhibition de la liaison entre actine et myosine, permettant la

contraction musculaire. Le retour à la relaxation musculaire nécessite la diminution de la concentration de calcium qui permet au complexe troponine-tropomyosine d'exercer de nouveau l'inhibition de la liaison actine-myosine. La captation du calcium par le réticulum sarcoplasmique est active et nécessite de l'énergie.

II. Physiopathologie de la myasthénie

La myasthénie se caractérise par une faiblesse musculaire et une fatigabilité anormale à l'effort. C'est une maladie auto-immune due à la présence d'anticorps dirigés contre des composants de la membrane musculaire, localisés au niveau de la jonction neuromusculaire.

Dans la majorité des cas, il s'agit d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (RACH). Récemment, d'autres cibles ont été décrites, telles que les protéines muscle-specific kinase (MuSK) ou lipoprotein related protein 4 (LRP4).

L'origine de la réponse auto-immune n'est pas connue, mais les anomalies thymiques et les défauts de régulation du système immunitaire jouent certainement un rôle majeur chez les patients avec anticorps anti-RACH.

Une prédisposition génétique influence très probablement la survenue de la maladie. Quant aux hormones sexuelles, elles jouent vraisemblablement un rôle dans la forme précoce de la maladie.

Les deux principaux éléments sur lesquels s'articule la physiopathologie de la myasthénie demeurent, sans nul doute, l'existence d'anticorps pathogènes et le thymus.

1. Myasthénie et anticorps pathogènes

La lésion principale de la myasthénie consiste en une diminution du nombre des récepteurs à l'acétylcholine [11]. L'importance de cette diminution est généralement corrélée à la gravité de la maladie.

Chez la plupart des patients, la maladie est due à la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine, concentrés dans la zone postsynaptique de la jonction neuromusculaire. En effet, des anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (RACH), dosés par une technique d'immuno précipitation, sont détectés chez

les trois quarts des patients présentant une forme généralisée et la moitié de ceux présentant une forme oculaire. Ces anticorps induisent une baisse du nombre de RACH, avec une perte de la marge de sécurité de la transmission neuromusculaire.

La sévérité de la myasthénie est corrélée à la réduction du nombre de RACH de la jonction neuromusculaire, mais sans relation avec le taux d'anticorps anti-RACH, ni avec la localisation des épitopes reconnus par les anticorps, situés sur les différentes sous-unités constituant le RACH [12,13].

Trois mécanismes principaux ont été décrits pour expliquer la perte en récepteurs nicotiniques d'acétylcholine (RnCh) :

- les anticorps qui sont divalents, pontent le RnCh sur la surface membranaire, à l'origine d'une internalisation et d'une dégradation lysosomale des RnCh ;
- les anticorps provoquent une lyse de la membrane postsynaptique médiée par le complément, expliquant les modifications morphologiques de la jonction neuromusculaire, observées dans la myasthénie (aplatissement des replis postsynaptiques du sarcolemme, élargissement de la fente synaptique...) ;
- les anticorps peuvent également, dans certains cas, bloquer directement l'accès de l'acétylcholine à son site ligand sur le récepteur [1].

La diminution du nombre des RnCh fonctionnels est à l'origine d'une diminution d'amplitude du potentiel de plaque qui devient insuffisant pour entraîner le potentiel d'action musculaire, Lorsque la transmission neuromusculaire échoue au niveau de trop nombreuses jonctions, il y a une diminution globale de la force musculaire qui se traduit cliniquement par une faiblesse ou une fatigue à l'effort [14, 15].

D'autres anticorps ont été détectés chez les patients myasthéniques. Il s'agit principalement des anticorps anti-Musk, des anticorps anti-RACH à faible affinité et des anticorps anti-LRP4.

40% des patients présentant une myasthénie généralisée sans anticorps anti-RACH ont des anticorps dirigés contre une autre molécule postsynaptique, anticorps anti-Musk, qui est une tyrosine phosphokinase impliquée dans la transcription du RACH et dans son ancrage membranaire.

Pour les myasthénies généralisées sans anticorps anti-RACH ni anti-Musk, dites séronégatives, d'autres, anticorps ont été décrits :

Anticorps anti-LRP4, retrouvés le plus souvent chez les femmes et associés à des formes bénignes de myasthénie, surtout oculaire, répondant bien aux traitements habituels ;

Anticorps anti-RACH à faible affinité, à 100 % spécifiques de la myasthénie, pouvant être responsables de 16 à 38 % des cas de myasthénie séronégative ;

Anticorps anti-Rapsyn ;

Auto-anticorps dirigés contre la cortactine ;

Anticorps anti-agrine, qui seraient associés à des formes graves, avec une atteinte à prédominance bulbaire ;

Anticorps anti-titine, étroitement associés à la présence d'un thymome, chez le patient myasthénique de moins de 60 ans ;

Anticorps anti-muscles striés, nettement corrélés à la présence d'un thymome, sauf chez les sujets âgés [16-20].

2. Myasthénie et thymus

Le thymus est un organe permettant la différenciation des lymphocytes T et l'établissement de la tolérance centrale. Les interactions entre les cellules stromales thymiques exprimant des antigènes du soi et les lymphocytes en développement permettent l'élimination des cellules T auto-réactives alors que les lymphocytes T tolérants au soi poursuivent leur différenciation avant de migrer en périphérie. Les cellules stromales peuvent être épithéliales, myoïdes ou mésenchymateuses [21, 22, 23].

Dans des conditions physiologiques, les types cellulaires majoritaires dans le thymus sont les thymocytes et les cellules stromales. Le nombre de lymphocytes B est très minoritaire.

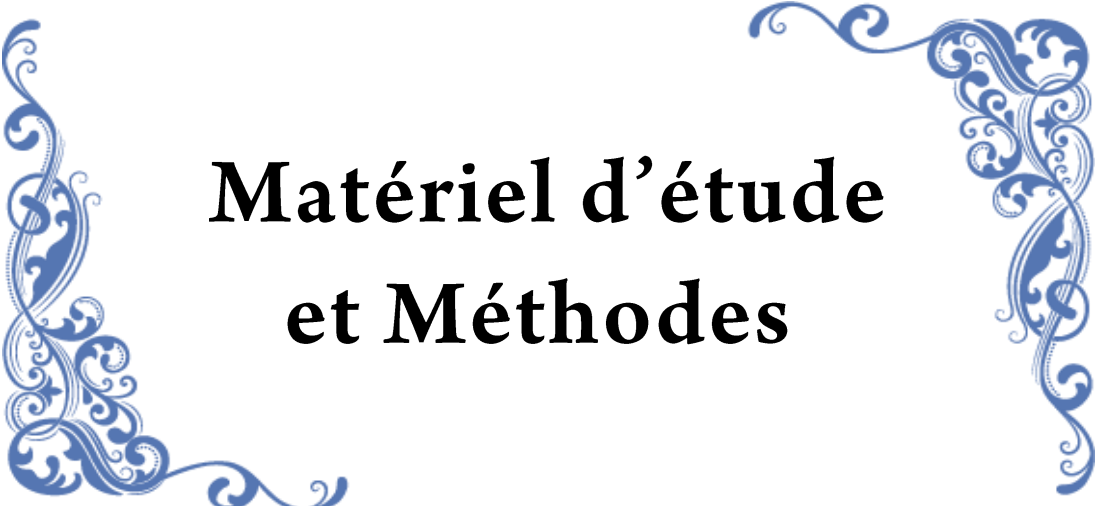
Le rôle du thymus dans la myasthénie est suggéré par le bénéfice de la thymectomie et par la fréquence des anomalies histologiques. En effet, chez la majorité des patients myasthéniques, le thymus présente des modifications structurales et fonctionnelles caractérisées par la présence de centres germinatifs contenant un grand nombre de cellules B (hyperplasie folliculaire) ou par la présence d'une tumeur (thymome) [24].

L'hyperplasie thymique est retrouvée chez 50 à 60% des patients myasthéniques, appartenant en grande majorité à la population féminine de moins de 45 ans [1]. C'est dans les cas des myasthénies du sujet jeune avec hyperplasie que les taux d'anticorps anti-RACH sont les plus élevés [1]. Le thymus est le siège d'une hyperactivation vis-vis du RACH qui est exprimé au niveau des cellules épithéliales. Plusieurs cytokines et chémokines sont hyperexprimées, participant à l'hyperactivation thymique. De plus la fonction des lymphocytes thymiques "régulateurs" contrôlant l'activité des lymphocytes effecteurs est déficiente.

Enfin, certains travaux suggèrent qu'une infection virale, particulièrement l'EBV (Epstein Barr Virus), pourrait être l'évènement déclenchant de l'emballement thymique [25].

Environ 10 à 20 % des patients avec une myasthénie généralisée ont un thymome, le plus souvent de type B 1 ou B 2. Ces patients sont généralement âgés de plus de 40 ans. Le thymome se caractérise généralement par :

- son caractère extensif au-delà de la capsule, définissant le thymome malin ;
- une profonde désorganisation architecturale ;
- une expression anormale par les cellules épithéliales néoplasiques d'antigène du muscle strié et d'épitopes du RACH ; et
- une réduction de nombre de cellules T régulatrices thymiques.



Matériel d'étude et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a porté sur les patients de chirurgie thoracique, opérés au bloc opératoire central du centre hospitalier universitaire Ibn Sina de Rabat, durant la période allant du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2019.

I. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude tous les patients ayant subi une thymectomie pour myasthénie, associée ou non à une tumeur thymique.

II. Critère d'exclusion

Nous avons exclu de cette étude les patients opérés pour tumeurs thymiques, sans myasthénie.

III. Recueil des données

Pour chaque patient inclus dans l'étude, nous avons relevé les paramètres suivants :

1. Données préopératoires

-Caractéristiques démographiques, comorbidités, et classe ASA (American Society of Anesthesiologists) (Tableau I).

Tableau I : Classe ASA (American Society of Anesthesiologists)

Classe 1	Patient normal, en bonne santé
Classe 2	Patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction
Classe 3	Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité
Classe 4	Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital
Classe 5	Patient moribonde dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 h, sans intervention chirurgicale
Classe 6	Patient déclaré en état de mort cérébrale, candidat potentiel au don d'organe

- Caractéristiques liées à la maladie :
 - moyens de diagnostic de la myasthénie (clinique, électromyogramme, sérologie) ;
 - évaluation clinique de la gravité de la maladie ;
 - moyens de traitement.
- Aspects de l'évaluation préopératoire (autre l'évaluation clinique de la gravité) et prédiction de l'extubation ;
- Aspects de la préparation préopératoire ;
- Délai séparant la chirurgie et le diagnostic de la myasthénie.

2. Données peropératoires

- Installation ;
- Technique anesthésique ;
- Monitoring ;
- Voies d'abord chirurgicales ;
- Survenue éventuelle de complications peropératoires ;
- Durée de l'intervention chirurgicale ;
- Aspects de la décurarisation (en cas d'usage préalable de curares).

3. Données postopératoires

- Aspects de l'extubation (sur table opératoire ou en dehors de la salle opératoire) ;
- Durée de la ventilation mécanique postopératoire ;
- Moyens d'analgésie postopératoire ;
- Gestion des anticholinestérasiques ;
- Survenue éventuelle de complications postopératoires, notamment respiratoires ;

- Durée de séjour en réanimation ;
- Durée de séjour intra-hospitalier.

L'évaluation clinique de la gravité de la myasthénie s'est basée sur le score d'Osserman qui distingue les stades suivants :

- stade I qui correspond à une myasthénie localisée à un seul groupe musculaire, le plus souvent oculaire ;
- stade II correspondant à une myasthénie généralisée, sans troubles de la déglutition (II A), ou avec troubles de la déglutition, sans fausses routes (II B) ;
- stade III qui correspond à une myasthénie généralisée d'apparition récente (quelques semaines à quelques mois), avec troubles de la déglutition et fausses routes ;
- stade IV correspondant à une myasthénie généralisée, grave, ancienne, avec troubles respiratoires et souvent amyotrophique [26].

Pour la prédiction de l'extubation, on s'est basé sur le score de Leventhal qui tient compte des éléments suivants :

- une durée de la maladie de plus de 6 ans (12 points) ;
- l'existence d'une maladie respiratoire associée (10 points) ;
- une dose totale de pyridostigmine supérieur à 750 mg/j (8 points) ; et
- une capacité vitale inférieure à 2.9 litres (4 points) [27].

Un score inférieur à 10 est généralement associé à une extubation postopératoire immédiate [27].

Pour les aspects de la préparation préopératoire, nous avons analysé la conduite vis-à-vis des anticholinestérasiques et le recours éventuel aux échanges plasmatiques et/ou aux immunoglobulines intraveineuses.

Pour ce qui est de la technique anesthésique et du monitoring, nous avons évalué spécifiquement le recours éventuel aux curares, avec modalités de prescription et de monitoring de la curarisation.



Résultats

I. Données préopératoires

1. Caractéristiques démographiques

1.1. Fréquence

50 patients ont été inclus dans l'étude. La répartition des patients selon les années d'étude est répartie sur la figure suivante (Figure 5) :

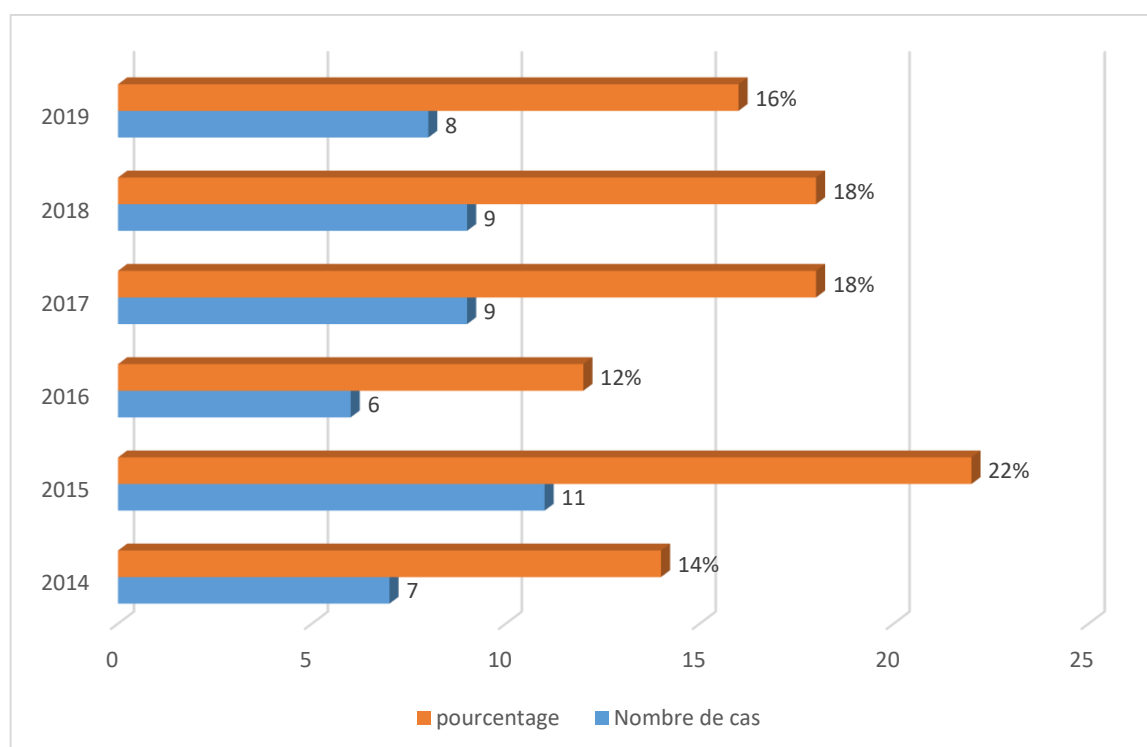


Figure 5 : Répartition des cas selon les années de prise en charge

1.2. L'âge

L'âge moyen des patients, était de 38.56 ans, avec des extrêmes allant de 14 à 74 ans (Figure 6). 72% des patients étaient âgés de moins de 50 ans.

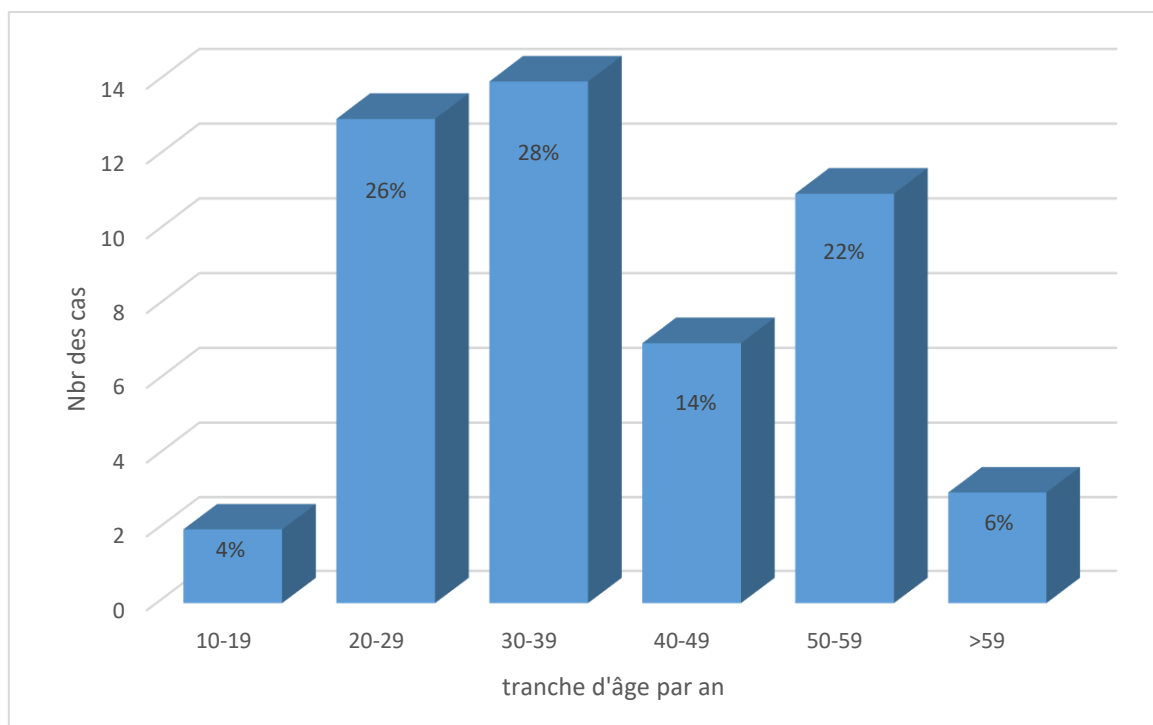


Figure 6 : La répartition des cas par tranche d'âge

1.3. Le sexe

Nous avons noté une prédominance féminine, avec une sex-ratio femmes (31) /hommes (19) de 1.63 (Figure 7).

La prédominance féminine était particulièrement observée dans la tranche d'âge inférieur à 40 ans (Sex-ratio femmes (26)/hommes (10) de 2.6 (Figure 8).

Au-delà de 40 ans, on notait plutôt une prédominance masculine, avec une sex-ratio hommes (9)/femmes (5) de 1.8 (Figure 9).

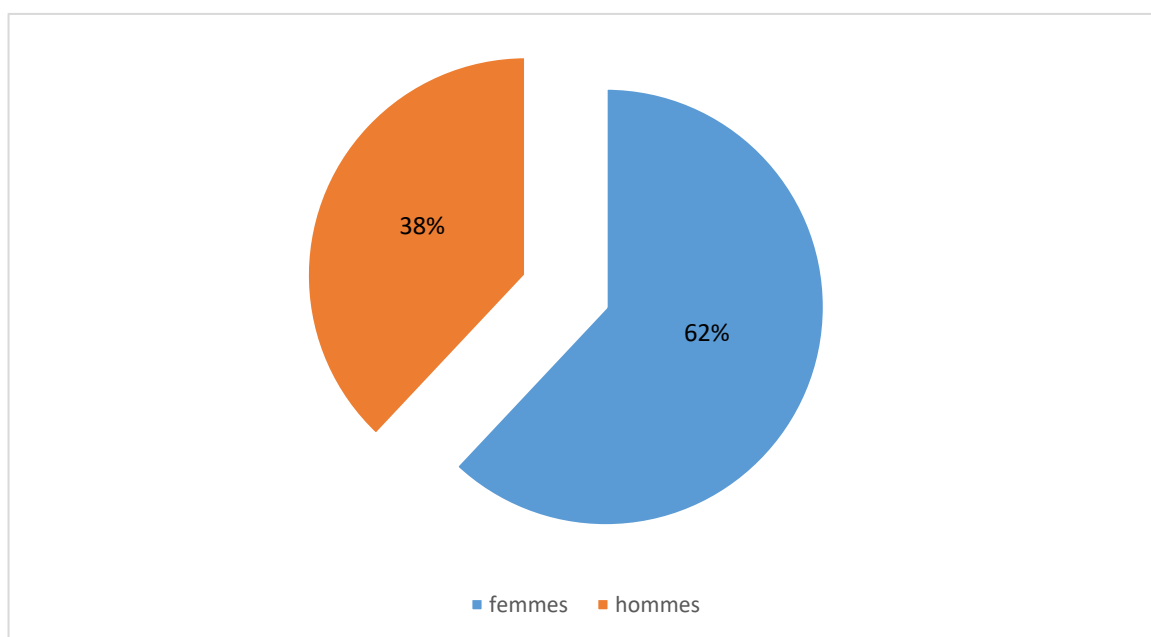


Figure 7 : Répartition des cas en fonction du sexe.

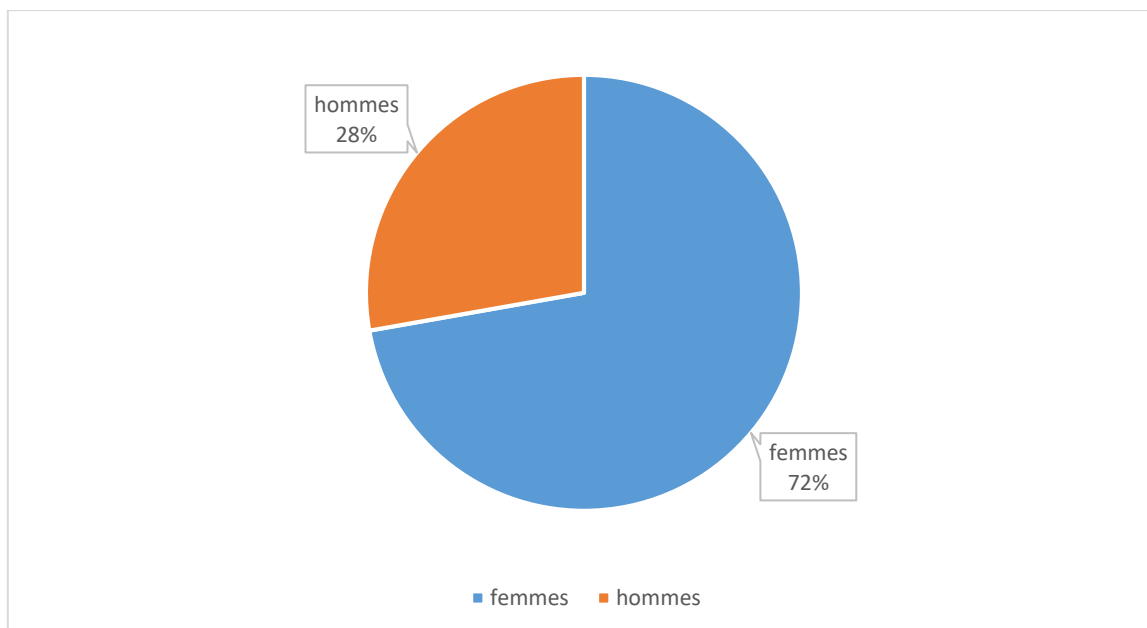


Figure 8 : Sex-ratio avant 40 ans

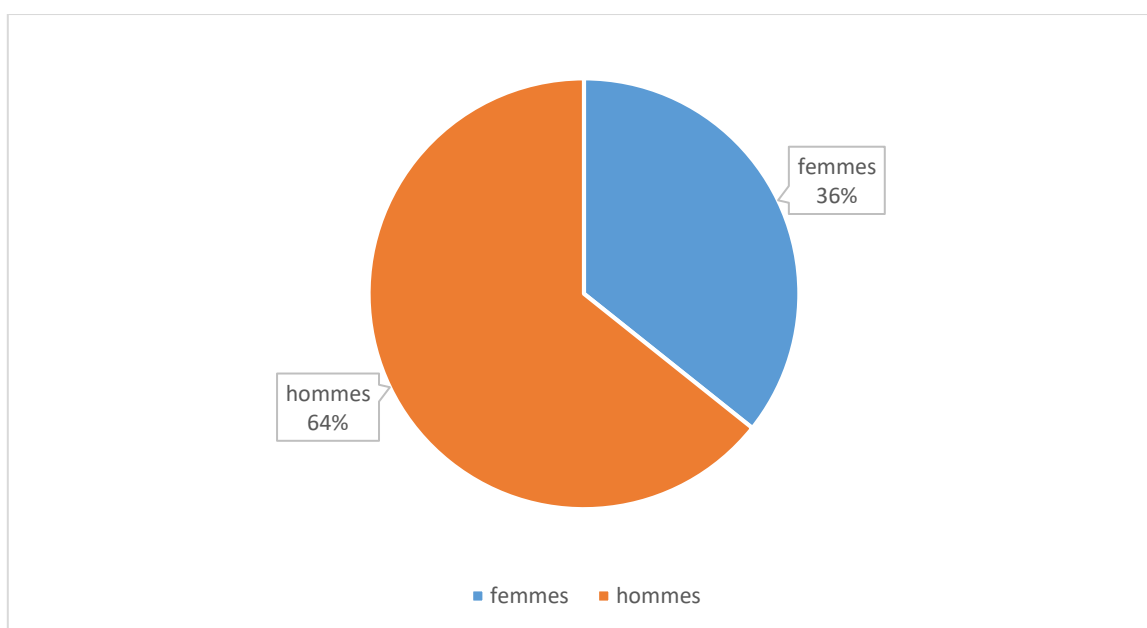


Figure 9 : Sex-ratio après 40 ans

2. Éléments de comorbidité

La majorité des patients inclus dans l'étude étaient de classe ASA 1 (90%).

Les principales comorbidités étaient réparties comme suit :

- une hypertension artérielle (3 cas) ;
- un asthme (1 cas) ;
- un syndrome dépressif (1 cas).

3. Caractéristiques liées à la maladie

3.1. Éléments de diagnostic

Les éléments de diagnostic clinique étaient dominés par l'existence d'une fatigabilité musculaire généralisée, observée dans 42 cas (84%). Dans huit cas (16%), il s'agissait de formes localisées, oculaires avec ptosis unilatéral ou bilatéral.

23 patients (46%) présentaient des troubles de la phonation et de la déglutition. Une atteinte des muscles respiratoires, avec dyspnée a été observée chez 10 patients (20%).

Tous les patients ont bénéficié d'un dosage d'anticorps anti-Récepteurs d'acétylcholine (anti-RACH). Ils étaient positifs chez 45 patients (90%), avec des taux qui variaient de 1.80 à 291 ng/ml.

Parmi les cinq patients séronégatifs, deux ont bénéficié d'un dosage d'anticorps anti-MuSK (muscle specific tyrosine kinase). Le test s'est avéré positif dans les deux cas.

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un électromyogramme (EMG). Celui-ci a révélé un bloc neuromusculaire postsynaptique dans 42 cas (84%).

3.2. Evaluation de la gravité (score d'Osserman)

L'évaluation de la gravité de la myasthénie avant la thymectomie, selon le score d'Osserman a montré :

- un stade I dans 13 cas (26%) ;
- un stade II a dans 22 cas (44%) ; et

-un stade II b dans 15 cas (30%).

3.3. Moyens de traitement

Le traitement de première intention chez tous nos patients, après confirmation du diagnostic, était à base d'anticholinestérasiques de type pyridostigmine (Mestinon^R) ou de chlorure d'ambénonium (Mytélase^R).

-20 patients (40%) étaient uniquement sous pyridostigmine.

-un patient (2%) était uniquement sous ambénonium.

-deux patients (4%) étaient sous association d'anticholinestérasiques (pyridostigmine et ambénonium).

-18 patients (36%) prenaient, en plus de la pyridostigmine, des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs.

-neuf patients (18%) étaient sous association : pyridostigmine, ambénonium, corticoïdes et/ ou immunosuppresseurs.

4. Evaluation et prédiction de l'extubation après chirurgie

4.1Evaluation

En plus de l'évaluation standard, tous les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'une spirométrie préopératoire. Celle-ci était normale dans 31 cas (62%). Elle a montré un syndrome restrictif modéré dans 15 cas (30%) et un syndrome obstructif dans quatre cas (8%).

Par, ailleurs, tous les patients ont bénéficié d'un scanner thoracique avant la chirurgie. Il a objectivé une masse thymique dans 35 cas (70%) et une hypertrophie thymique dans 11 cas (22%). Dans les quatre cas restants (8%), le scanner thoracique était sans anomalies.

4.2Prédiction de l'extubation après chirurgie

Comme mentionné précédemment, nous avons eu recours au score de Leventhal pour prédire l'extubation après chirurgie.

La majorité de nos patients (84%), avaient un score de Leventhal inférieur à 10, augurant d'une

extubation postopératoire précoce. Trois patients (6%) avaient un score supérieur à 12, augurant d'un risque élevé de ventilation mécanique postopératoire prolongée et cinq patients (10%) avaient un score compris entre 10 et 12.

4. Préparation préopératoire

Les patients n'ont pas bénéficié d'une préparation spécifique en plus des thérapeutiques déjà prescrites.

Deux patients ont reçu, à un moment donné de l'évolution de leur maladie, des immunoglobulines intraveineuses, à l'occasion de la survenue d'une crise myasthénique.

En préopératoire, aucun patient n'a bénéficié d'une préparation à base d'immunoglobulines intraveineuses ou d'échanges plasmatiques.

Les anticholinestérasiques ont été maintenus aux doses habituelles, jusqu'au jour de l'intervention chirurgicale, chez tous les patients inclus dans l'étude.

Il est à noter enfin, que la thymectomie a été proposée en moyenne, après un délai d'évolution de la maladie de l'ordre de 19 mois, avec des extrêmes allant de deux mois à cinq ans.

II. Données peropératoires

1. Installation et technique anesthésique

Tous les patients ont été installés en décubitus dorsal. L'antibioprophylaxie était à base de céfazoline.

Tous les malades ont été opérés sous anesthésie générale. L'induction anesthésique faisait appel à l'administration de propofol et de fentanyl. Un patient a reçu de sufentanyl.

Le recours à la curarisation a été jugé indispensable chez 18 patients (36%) (Figure 10). Le curare prescrit était à base de rocuronium (Esmeron[®]) à raison de 0.3 mg/kg, soit la moitié de la dose habituellement prescrite.

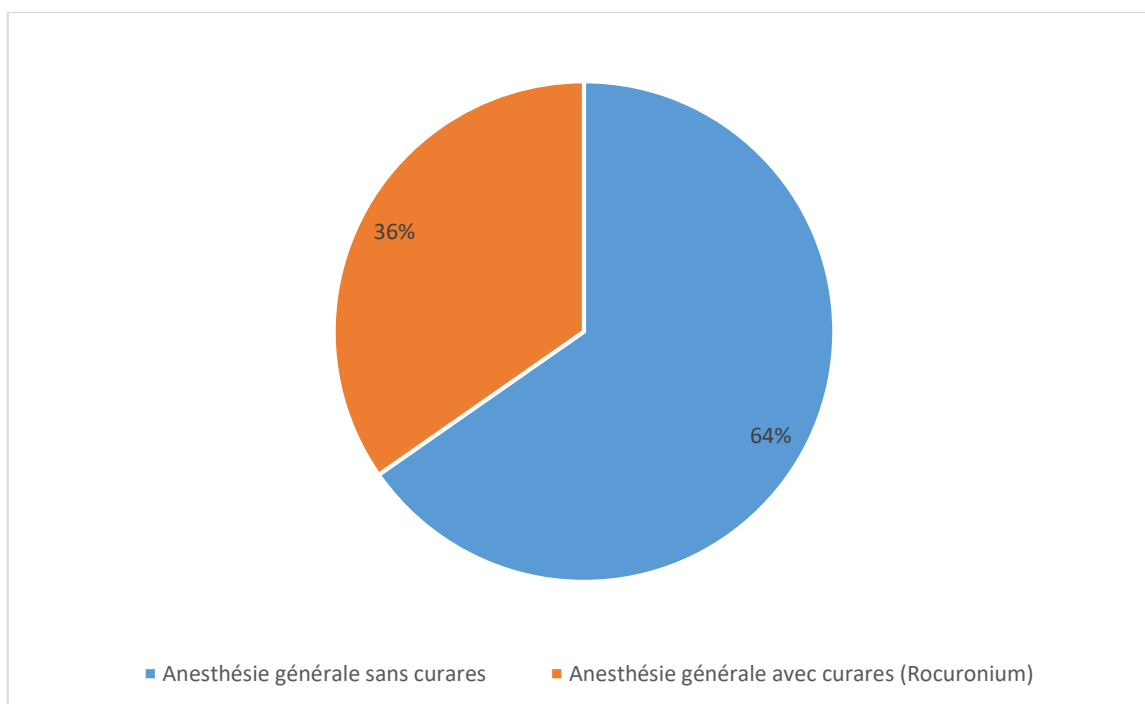


Figure 10 : induction anesthésiques

L'entretien anesthésique était assuré par l'administration d'halogènes à base de sévoflurane (27 patients) ou d'isoflurane (23 patients) en association avec les réinjections de propofol et de fentanyl.

Les patients n'ayant pas reçu de curares à l'induction n'avaient pas nécessité de curarisation en peropératoire. Parmi les 18 patients ayant reçu des curares à l'induction anesthésique, trois patients (17%) avaient nécessité la réadministration de curares en peropératoire. Le relâchement musculaire était jugé bon par l'équipe chirurgicale.

2. Monitoring et voies d'abord chirurgical

Tous les patients ont bénéficié d'un monitoring standard comprenant un électrocardiographie, une oxymétrie de pouls, une surveillance non invasive de la pression artérielle et une capnographie.

En plus du monitoring standard, les patients ayant reçu les curares ont bénéficié d'un monitoring de la curarisation.

La voie d'abord chirurgicale étaient variées :

- 26 patients ont été opérés par sternotomie médiane ;
- 15 patients ont été opérés par manubriotomie ;
- neuf patients ont été opérés par chirurgie thoracique vidéo-assistée (VATS, video-assisted thoracic surgery).

3. Incidents peropératoires, durée de la chirurgie et aspects de la décurarisation

Il n'a pas été noté de complications peropératoires particulières.

La durée moyenne de l'intervention chirurgicale dans notre série était de 2 h 30 min, avec des extrêmes allant de 1 h 30 min à 4 h 30 min.

Tous les patients ayant reçu des curares ont été antagonisés en fin d'intervention chirurgicale. L'antagonisation était à base de néostigmine (prostigmine^R). Aucun patient n'a reçu de sugammadex pour la décurarisation.

III. Données postopératoires

1. Extubation

Tous les patients ont été extubés sur table opératoire. Le délai séparant la fin de la chirurgie et l'extubation variait de 20 minutes à 90 minutes.

2. Analgésie postopératoire et gestion des anticholinestérasiques

L'analgésie postopératoire était multimodale, associant paracétamol, néfopam (Acupan^R) et morphiniques. Aucun patient n'a bénéficié d'une analgésie locorégionale.

Les anticholinestérasiques, aux doses habituelles, ont été réintroduits le jour même de l'intervention chirurgicale chez la majorité des patients (48 patients). La réduction des doses (de moitié) était jugée nécessaire dans deux cas, en raison de l'apparition de signes de surdosage.

3. Complications postopératoires

Les suites opératoires ont été simples chez 44 patients (soit 88%).

Trois patients ont présentés une crise myasthénique nécessitant une ventilation non invasive (VNI), d'évolution favorable.

Un patient a présenté, au troisième jour postopératoire, une détresse respiratoire en rapport avec un pneumothorax. L'évolution a été favorable après drainage pleural.

Deux patients ont présenté, au deuxième jour postopératoire, une pneumonie d'évolution favorable sous antibiothérapie et VNI.

4. Séjour en réanimation et en intra-hospitalier

Tous les patients ont été admis en réanimation dans les suites de la chirurgie. La durée moyenne de séjour en réanimation était de 1.16 jours avec une durée maximale de séjour de 10 jours.

La durée moyenne de séjour intra-hospitalier était de 14.48 jours, avec des extrêmes allant de 6 à 45 jours.

Aucun cas de décès n'a été relevé. La mortalité opératoire était nulle.



Discussion

I. Aspects Epidémiologiques

Au sein des syndromes myasthéniques, la myasthénie auto-immune est de loin le plus fréquent. La prévalence de l'affection, est estimée dans la littérature de 50 à 200 par million d'habitants et semble croître dans les dernières décades, en particulier dans les formes tardives et ce pour des raisons encore inconnues (prolongation de la vie, meilleur diagnostic, facteurs environnementaux...). 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) [28].

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 (sex-ratio femmes/hommes=3), alors qu'entre 40 et 50 ans, la répartition entre les sexes s'équilibre. A partir de la 6^{ème} décade, les hommes deviennent majoritaires [29].

La myasthénie est rare chez l'enfant dans la population caucasienne (10 à 15% des cas) mais beaucoup plus fréquente en Asie (50 % des cas avant 15 ans, souvent purement oculaire). Dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont purement oculaires avec ptosis et diplopie mais, après un an d'évolution chez 80 à 90 % des patients, d'autres territoires sont affectés, muscles pharyngolaryngés et/ou muscles des membres et/ou muscles respiratoires : la myasthénie est alors généralisée. Chez 10 à 15 % des patients, l'atteinte reste localisée aux muscles oculaires après 2 ans et l'on est alors en droit de parler de myasthénie oculaire (même si dans de rares cas la généralisation peut survenir plus tardivement). Cette forme affecte plus volontiers l'homme après 40 ans [29].

L'évolution de la myasthénie est capricieuse, se caractérisant habituellement par la survenue de poussées faisant parfois suite à des rémissions et une tendance à l'aggravation dans les premières années : pour 85 % des patients, le stade de gravité maximum de la maladie est atteint dans un délai inférieur à 3 ans [29].

La sévérité de la myasthénie est très variable d'un patient à l'autre et, chez un même patient, d'un moment à l'autre. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients) dont la prise en charge en réanimation a permis de réduire considérablement la mortalité. A l'opposé, la myasthénie reste légère chez

25 % des patients. Entre ces deux extrêmes, la maladie est de gravité intermédiaire, invalidante du fait d'une fatigabilité marquée, de troubles de déglutition, de mastication, d'une voix nasonnée, et d'une atteinte oculomotrice marquée (diplopie et/ou ptosis).

Quinze à vingt pour cent des patients présentent un thymome, survenant habituellement après 40 ans. Chez 50% des patients de moins de 45 ans, en majorité de sexe féminin et porteurs d'anticorps anti-RACH, le thymus est le siège d'une hyperplasie thymique. Au-delà de 40 ans, le thymus est involutif chez la plupart des patients [28].

Au Maroc, la prévalence de la myasthénie n'est pas bien précise. Selon l'association des amis des myasthéniques du Maroc (AAMM), la maladie toucherait près de 3000 Marocains [30].

Dans notre série, l'âge moyen des patients était de 38.56 ans avec des extrêmes allant de 14 à 74 ans. Toutes les tranches d'âge ont été représentées. 72% des patients étaient toutefois âgés de moins de 50 ans.

Conformément aux données de la littérature, notre étude a montré une prédominance féminine, avec un sex-ratio femmes/hommes de 1.63. Cette prédominance féminine était particulièrement nette avant l'âge de 40 ans (sex-ratio de 2.6). Au-delà de 40 ans, on notait une prédominance masculine avec un sex-ratio hommes/femmes de 1.8.

II. Eléments de diagnostic positif

Le diagnostic de myasthénie repose sur une série d'arguments cliniques recueillis à l'anamnèse et à l'examen clinique et sur des examens paracliniques.

1. Signes cliniques

Les signes cardinaux de la myasthénie sont une diminution de la force musculaire et une fatigabilité musculaire. Ces atteintes sont indolores et peuvent affecter l'ensemble des muscles squelettiques avec cependant une distribution caractéristique. Les signes sont majorés par l'exercice physique ou les efforts, et cèdent au repos ou avec le sommeil. Le froid les améliore. La fatigabilité du myasthénique s'accroît en fin de journée. Au début de la maladie, les lésions n'intéressent souvent qu'un seul territoire musculaire. L'extrémité céphalique est le plus souvent concernée.

1.1. Atteinte céphalique

1.1.1. Signes oculaires

Les signes oculaires apparaissent précocement par atteinte des muscles releveurs de la paupière, extra-oculaire ou encore orbiculaire avec :

- un ptosis, d'intensité variable, uni- ou bilatéral ;
- un ptosis à bascule, particulièrement évocateur ;
- une difficulté d'occlusion palpébrale (signe de Thévenard) ;
- une paralysie oculo-motrice à l'origine d'une diplopie le plus souvent intermittente qui évolue rarement vers une ophtalmoplégie complète.

Il n'existe pas d'atteinte intrinsèque oculomotrice. La maladie demeure localisée à l'étage oculaire dans 15 % des cas. Si elle reste localisée à cet organe pendant plus de deux ans, on parle de myasthénie oculaire.

1.1.2. Signes bulbaires

On observe une atteinte des muscles faciaux et bulbaires avec :

- des troubles de la mimique générant un faciès sans expression (le faciès myasthénique) ;
- des anomalies de la phonation qui entraînent un nasonnement, voire une extinction de la voix ;
- des troubles de la mastication, qui augmentent au cours du repas. L'alimentation semi-liquide peut être requise et en l'absence d'un traitement efficace une dénutrition peut s'installer ;
- des troubles de la déglutition.

1.2. Myasthénie généralisée

La maladie s'étend spontanément à l'ensemble des muscles squelettiques striés. Elle présente les caractéristiques suivantes :

- elle prédomine toujours à la racine des membres, avec parfois une atteinte des petits muscles de la main et intéresse le plus souvent la ceinture scapulaire ;
- l'atteinte des muscles cervicaux et paravertébraux provoque une impossibilité de soulever et de soutenir la tête, de se relever de la position allongée à la position assise ;
- la localisation de la maladie aux muscles diaphragmatiques, respiratoires accessoires et abdominaux est à l'origine d'une insuffisance respiratoire de gravité variable.
- plus rarement, l'insuffisance respiratoire est due à l'atteinte des muscles bulbaires pharyngés et laryngés responsables de l'ouverture des voies aériennes supérieures ;
- l'atteinte respiratoire isolée est possible ;
- la myasthénie peut s'accompagner d'une défaillance cardiaque liée à une myocardite, parfois compliquée de cardiomyopathie et de troubles du rythme [31, 32, 33].

Il est à rappeler que l'examen clinique du myasthénique, ne trouve ni altération des réflexes ostéo-tendineux ni altération de la sensibilité ou de la coordination.

Quant à l'évolution de la myasthénie, elle est imprévisible. Elle se caractérise habituellement par :

- la survenue de poussées faisant parfois suite à des rémissions ;
- une tendance à l'aggravation durant les premières années. Le stade de gravité maximal de la maladie est, en effet, atteint dans un délai inférieur à trois ans, chez 85% des patients myasthéniques [1].

Les poussées de la myasthénie peuvent être spontanées ou favorisées par certains facteurs déclenchants, dont :

- les infections bactériennes ou virales ;
- la grossesse ;
- les interventions chirurgicales ;
- les traumatismes ;
- la prise de certains médicaments ; ou toute modification thérapeutique chez un myasthénique équilibré (Tableau II).

Tableau II : les médicaments contre-indiqués au cours de la myasthénie

Médicaments contre-indiqués au cours de la myasthénie

Contre-indications absolues :
Aminosides, colimycine, polymyxine, telithromycine, cyclines injectables, macrolides, fluoroquinolones Quinines, quinidine, hydroxychloroquine, procaïnamide Béta-bloquants (même en collyre) Diphenyl-hydantoïne, trimethadione Dantrolène D-penicillamine Magnésium
Contre-indications relatives :
Curarisants : l'usage de molécules non dépolarisantes de dégradation rapide, comme l'atracurium, est possible (nécessité d'un monitoring précis) Benzodiazépines Neuroleptiques (phenothiazine) Carbamazépine Lithium
Cas particuliers :
L'allopurinol potentialise l'effet de l'azathioprine : il faut réduire la dose des 2/3 et surveiller étroitement la NFS. L'injection d'iode pour examen radiologique de contraste peut induire une décompensation aigüe. Elle est déconseillée en cas de poussée. Vaccinations : le retentissement sur la myasthénie est mal documenté. La vaccination contre la poliomyélite, le tétanos et la grippe n'entraîne pas d'aggravation lorsque la myasthénie est bien contrôlée. Les vaccins vivants (par exemple polio buccal) sont formellement contre-indiqués chez les patients sous corticoïdes ou immunosuppresseurs. L'interféron alpha et bêta peuvent aggraver voire induire une myasthénie. L'utilisation de patch de nicotine pour le sevrage de l'intoxication tabagique peut aggraver la myasthénie. Toxine botulique à des fins esthétiques Statines, effet négatif dans la myasthénie rapporté mais discuté.

1.3. Évaluation de la gravité

La sévérité de la myasthénie est très variable d'un patient à l'autre et, chez un même patient, d'un moment à l'autre. La survenue en quelques mois, de troubles respiratoires avec encombrement, essoufflement, toux inefficace, fausses routes et détérioration motrice rapide, implique une crise myasthénique, mettant en jeu le pronostic vital et requérant une hospitalisation immédiate en réanimation.

La crise myasthénique est toutefois difficile à distinguer d'une crise cholinergique, secondaire à un surdosage en anticholinestérasiques (cf. infra).

2. Eléments paracliniques

Les examens paracliniques reposent, en général, sur l'application des tests aux anticholinestérasiques, l'électromyographie et les tests immunologiques.

2.1. Tests aux anticholinestérasiques

L'inhibition de l'acétylcholinestérase permet à l'acétylcholine libérée par les terminaisons nerveuses de se fixer en plus grande quantité sur un nombre limité de récepteurs. Ou améliore ainsi la transmission neuromusculaire et on obtient une réversibilité transitoire mais nette des déficits musculaires.

On utilise en général :

- le test au Tensilon^R (Edrophonium) à raison de 2 mg par voie intraveineuse. Le délai d'action varie de 45 à 60 secondes et la durée d'action est de l'ordre de 10 minutes ;
- le test à la prostigmine^R (Néostigmine) qui repose sur l'injection intramusculaire ou sous-cutanée de 1 à 2 mg de prostigmine. Celle-ci agit au bout de 15 à 30 minutes, son effet maximum est atteint au bout de 40 minutes environ, et dure près de deux à trois heures.

2.2. Epreuves électrophysiologiques (Electromyogramme)

Deux paramètres électrophysiologiques permettent de documenter le trouble de transmission neuromusculaire : le décrétement lors de la stimulation nerveuse répétitive à 3 Hz et le jitter par l'électromyographie en fibre unique.

2.2.1. Stimulodétection répétitive

La technique consiste à mesurer soit le potentiel d'action d'un muscle, soit la somme des potentiels d'action de ses fibres musculaires, enregistrés à partir d'électrodes de surface placées sur un muscle. On applique de façon répétée un courant électrique à basse fréquence (10 trains de stimulation à 3 Hz). La diminution physiologique de l'amplitude du potentiel d'action (décrément) est fréquemment observée entre le premier et le cinquième potentiel, et n'excède pas 10 %. Un décrément de 15 % est considéré comme un résultat positif, signant l'existence d'un bloc de la jonction neuromusculaire, sans préjuger de son caractère pré ou postsynaptique. Ce test a une sensibilité de 77 à 95 %. Il s'avère anormal chez 45 % des patients porteurs d'une myasthénie oculaire et chez 100 % de ceux qui souffrent d'une myasthénie généralisée [34].

2.2.2. Electromyographie sur fibre musculaire unique (jitter)

Il s'agit de l'exploration neurophysiologique la plus sensible pour le diagnostic de myasthénie, avec une sensibilité globale de l'ordre de 92 % [34]. Ce test mesure le temps de latence variable (jitter) qui sépare les décharges initiant les potentiels d'action de deux fibres musculaires appartenant à une même unité motrice. Le jitter dépend essentiellement du délai synaptique et est anormalement augmenté chez les patients myasthéniques.

2.3. Tests immunologiques

Les tests immunologiques reposent essentiellement sur la recherche d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (anti-RACH). Ces anticorps sont présents chez 80% des patients ayant une myasthénie généralisée, mais chez seulement 55% des patients ayant une myasthénie oculaire [35]. Le taux d'anticorps varie largement d'un patient à l'autre et n'est pas proportionnel à la sévérité de la maladie. Dans le suivi d'un patient, l'amélioration clinique s'accompagne cependant souvent d'une diminution du taux des anticorps. Des faux négatifs peuvent être observés chez les patients sous traitement immunosuppresseur quand le dosage est réalisé trop précocement, incitant à répéter le dosage des anticorps anti-RACH au cours des premiers mois d'évolution de la maladie.

Des faux positifs ont par ailleurs été laissés dans d'autres maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde, en cas de maladies du neurone moteur, de

thymomes sans myasthénies, et chez des apparentés de patients myasthéniques.

En l'absence d'anticorps anti-RACH, d'autres anticorps peuvent être recherchés dont les anticorps anti-Musk et anti-LRP4... (cf. physiopathologie de la myasthénie).

Les anticorps anti-Musk sont retrouvés, en moyenne, dans la moitié des formes généralisés sans anticorps anti-RACH [36].

2.4. Biopsie musculaire

La biopsie musculaire n'est pas réalisée systématiquement chez tous les patients. Elle peut être indiquée en cas de doute diagnostique ou pour éliminer les diagnostics différentiels dont la myopathie mitochondriale.

La biopsie montre en général une atrophie musculaire de topographie fasciculaire de type neurogène secondaire à la lésion de la membrane postsynaptique.

2.5. Bilan Radiologique

2.5.1. Radiographie pulmonaire

Elle est nécessaire en cas d'infection, de décompensation respiratoire aiguë ou dans le cadre d'un bilan préopératoire

2.5.2. Scanner thoracique

Le scanner est effectué spécialement à la recherche d'une anomalie thymique. Il s'agit d'une le plus souvent d'une masse rétrosternale du médiastin antéro-supérieur, asymétrique, bien limitée, parfois polycyclique, homogène, se rehaussant faiblement ou bien d'une hypertrophie thymique (Figures 11, 12).

Le scanner est souvent réalisé sans injection de produit de contraste, afin d'éviter des cas d'aggravation de myasthénie, décrits suite à une injection intraveineuse de produit de contraste iodé [37, 38].

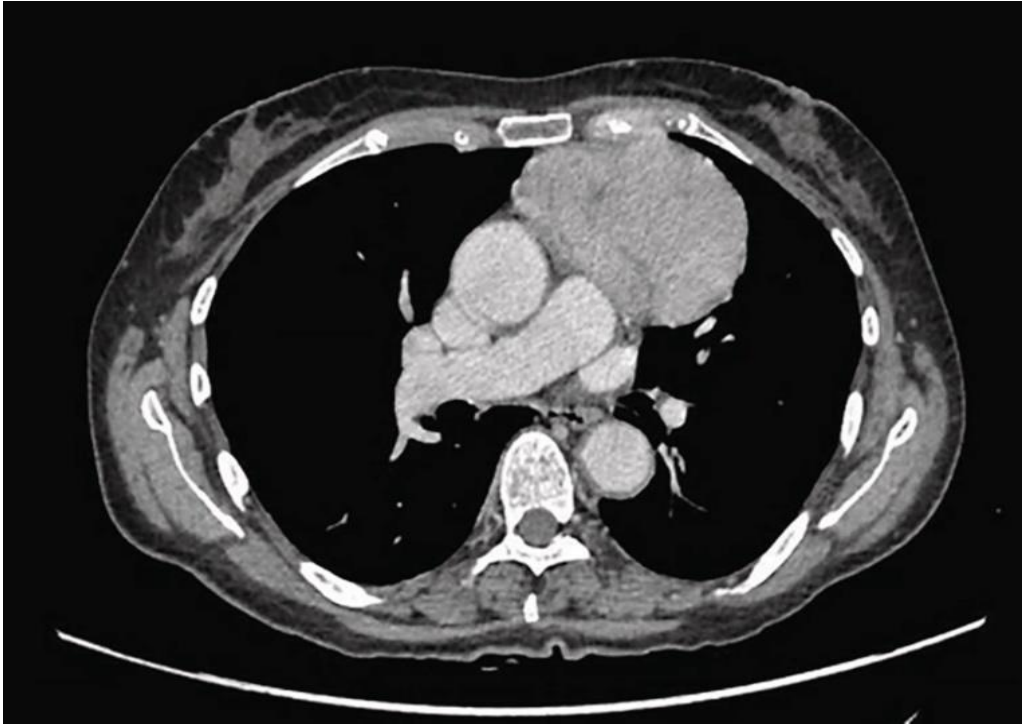


Figure 11 : Masse médiastinale antérieure diffuse, bien limitée (thymome probable)

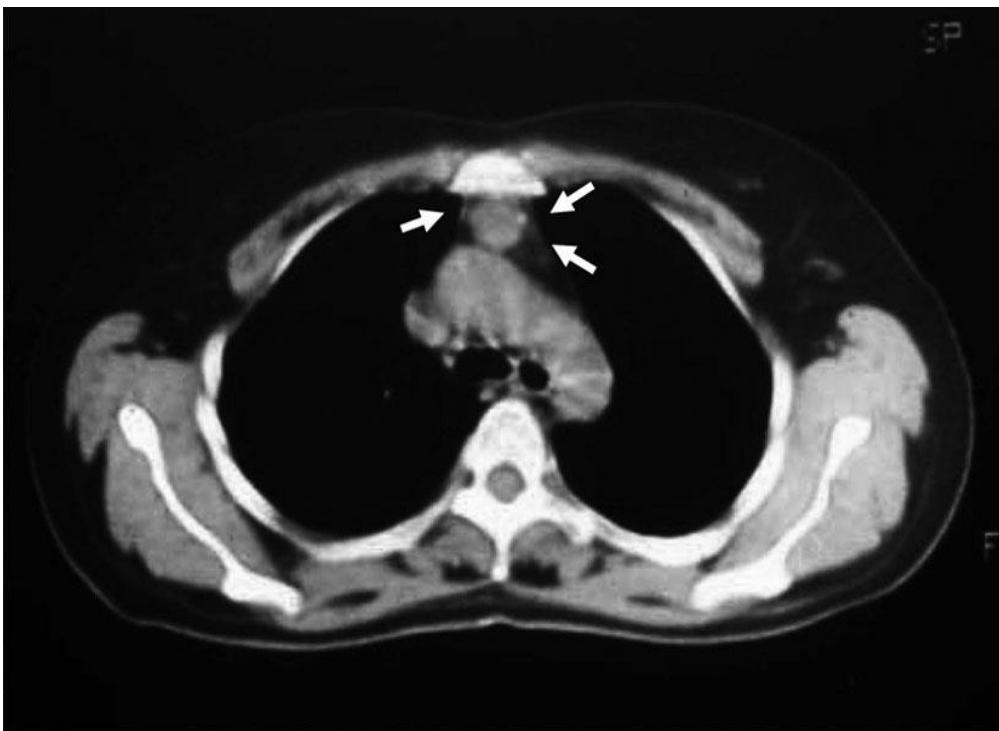


Figure 12 : TDM thoracique montrant un thymus hyperplasique résiduel

En ce qui concerne les résultats de notre étude comme rapporté dans la littérature, les éléments de diagnostic clinique étaient dominés par l'existence d'une fatigabilité musculaire généralisée, observée dans 42 cas (84%). Huit patients (16%) ont présenté des formes localisées, oculaires. Des symptômes bulbaires (troubles de la phonation et / ou de la déglutition) ont été également retrouvés chez 23 patients (46%).

Enfin, une atteinte des muscles respiratoires avec dyspnée a été observée dans dix cas (20%).

Aucune manifestation cardiaque n'a été retrouvée dans notre étude.

Pour ce qui est des examens paracliniques, tous les patients inclus dans notre étude ont bénéficié d'un EMG. Celui-ci a montré un bloc neuromusculaire postsynaptique dans 42 cas (84%). Il était normal dans les huit cas restants.

Un dosage des anticorps anti-RACH a été également réalisé chez tous les patients. Il était positif dans 45 cas, soit 90%, sachant qu'il y'avait 84% cas de formes généralisée dans notre étude.

Parmi les cinq patients séronégatifs aux anticorps anti-RACH, deux ont bénéficié d'un dosage d'anticorps anti-Musk qui s'est avéré positif dans les deux cas.

Ces données corroborent l'idée de réaliser en premier lieu un dosage d'anticorps anti RACH pour le diagnostic de myasthénie et de réserver le dosage d'anticorps anti-Musk aux patients séronégatifs (aux anticorps anti-RACH).

III. Traitement de la myasthénie

Le pronostic des patients myasthéniques s'est remarquablement amélioré au cours de ces dernières années. En effet, si la mortalité spontanée atteint 30 % en l'absence de soins spécifiques, le taux de mortalité actuel est quasi-nul et la plupart des myasthéniques mènent une vie normale [39].

1. Moyens de traitement

Quatre types de traitements sont couramment employés :

- les agents anticholinestérasiques ;
- les agents immunosuppresseurs ;

- les échanges plasmatiques (EP) et les immunoglobulines intra-veineuses (Ig IV) ;
- la thymectomie.

1.1. Agents anticholinestérasiques [40-46]

Les anticholinestérasiques constituent la base du traitement symptomatique de la maladie.

1.1.1. Mécanisme d'action

Les anticholinestérasiques inhibent l'acétylcholinestérase, l'enzyme qui hydrolyse l'acétylcholine dans les fentes synaptiques, d'où une augmentation de la concentration synaptique en acétylcholine, une augmentation du nombre des récepteurs nicotiniques stimulés, et finalement une facilitation de la transmission neuromusculaire. La réponse immédiate à ces produits est si rapide et si typique qu'ils sont utilisés à des fins diagnostiques (test à l'édrophonium ou à la néostigmine) et qu'ils restent le traitement de première intention.

Les anticholinestérasiques disponibles ont une efficacité comparable ; seuls les différencient leur présentation ainsi que leur délai et leur durée d'action (tableau III). Par voie orale, ils doivent être pris à jeun, 1/2 h -1 h avant les repas.

1.1.2. Posologie

Leur posologie est strictement individuelle. Dans les formes peu sévères, on débute avec de faibles doses, que l'on augmente progressivement jusqu'à la dose apportant une amélioration maximale avec un minimum d'effets indésirables. Dans les formes sévères, il faut hospitaliser le malade et recourir d'abord à la voie parentérale. Une fois le traitement établi, on doit éduquer le malade à modifier éventuellement la posologie en fonction de son activité afin de réduire les risques de sous-dosage ou de surdosage.

1.1.3. Les règles d'utilisation

Un certain nombre de règles doit être respectées pour la prescription des anticholinestérasiques :

- prise à jeun 30 min à 1 h avant les repas. Leur action débute en moyenne 30 min après l'ingestion et dure environ 4 h ;
- un intervalle de 4 h doit être de préférence respecté entre deux prises (Le maximum de concentration plasmatique du Mestinon^R se situe autour de 90 minutes). Les prises doivent être réparties dans la journée en fonction de l'évolution des symptômes du patient au cours d'une même journée, et selon son mode de vie ;
- en cas de dysphagie prononcée, il est prudent, pour éviter une fausse route, d'administrer l'anticholinestérasique par voie parentérale ou par sonde gastrique ;
- la posologie quotidienne de l'anticholinestérasique choisi doit être recherchée par tâtonnements en commençant par des doses filées réparties entre le réveil et le coucher ;
- il n'y a pas d'avantages à associer deux inhibiteurs du cholinestérase simultanément ;
- des formes "retard" existent (Mestinon retard^R 180 mg), pouvant être utilisées chez les patients qui ont besoin de médicaments tout au long de la nuit. L'effet de ces formes est cependant moins prédictible que les formes "classiques".

1.1.4. Effets indésirables

Les effets indésirables des anticholinestérasiques sont de trois types (tableau IV). Seuls les effets muscariniques, liés à l'augmentation d'acétylcholine dans les synapses postganglionnaires du système parasympathique, s'observent à posologie correcte. Ils se manifestent habituellement en début de traitement, pour disparaître secondairement.

Les effets nicotiniques (dus à de trop fortes concentrations d'acétylcholine au niveau des jonctions neuromusculaires) et les effets cholinergiques centraux témoignent habituellement d'un surdosage. Chez le sujet âgé notamment, les effets anticholinergiques centraux peuvent aussi être la conséquence d'une vulnérabilité particulière à ces produits.

Tableau III : Les Anticholinestérasiques

	Néostigmine (Prostigmine®)	Pyridostigmine (Mestinon®)	Ambénonium (Mytélase®)
Présentation	Amp. 0,5 mg (s.c., i.m., i.v. lente)	cp 60 mg	cp 10 mg
Délai d'action	10 à 30 min.	20 à 45 min.	20 à 60 min.
Pic d'activité	2 h	2 h	3 h
Durée d'action	3 à 4 h	4 à 6 h	5 à 8 h
Posologie quotidienne (*)	2 à 5 amp., en 4-6 administrations	4 à 8 cp en 3-4 prises	3 à 10 cp en 3-4 prises

Tableau IV : Effets indésirables des anticholinestérasiques.

Effets muscariniques	Effets nicotiniques	Effets centraux
Hypersalivation	Fatigue	Ataxie
Lacrymation	Crampes musculaires	Sensations vertigineuses
Myosis	Tremblement	Dysarthrie
Sueurs	Fasciculations	Insomnie
Crampes abdominales	Parésie	Anxiété
Nausées, vomissements	Paralyse	Crises comitiales
Diarrhée		Syndrome confusionnel
Incontinence		Coma
Bradycardie		
Hypotension		
Lipothymies		

1.2. Traitement immunosuppresseur

Le traitement immunosuppresseur doit être envisagé dès que les symptômes ne sont pas suffisamment ou durablement améliorés par les anticholinestérasiques. On distingue le traitement de première et de deuxième lignes.

1.2.1. Traitement de première ligne

Repose soit sur les corticoïdes, soit sur l'azathioprine (Imurel[®]), soit sur l'association des deux. Le mycophénolate mofétil (CellCept[®]) constitue une alternative à l'azathioprine. Le choix du traitement repose sur les caractéristiques pharmacologiques des divers agents et sur le terrain du patient.

a. Corticothérapie

La corticothérapie est le plus ancien et le plus répandu des traitements de fond utilisés dans la myasthénie. Son efficacité est largement admise [47]. Les corticoïdes améliorent au moins 80 % des patients. Leur délai d'action est rapide (deux à quatre semaines en moyenne), et le bénéfice maximal est atteint en moyenne en cinq à six mois.

Elle est Indiquée dans les myasthénies généralisées réagissant mal au traitement symptomatique ou en préparation à la thymectomie [48, 49, 50].

En cas de myasthénie généralisée, le traitement initial habituel est de 1 mg/kg/jour de prédnisone ou prédnisolone [51]. La survenue d'une aggravation des symptômes pendant les 15 premiers jours sous corticoïdes est fréquente et préoccupante, à fortiori quand la myasthénie est déjà sévère avec risque de crise myasthénique. Il est par conséquent, recommandé de débiter le traitement sous contrôle clinique strict, de préférence en milieu hospitalier.

b. Azathioprine (Imurel[®]) :

Indiqué initialement et essentiellement en prévention des rejets de greffes, il s'agit du principal agent immunosuppresseur non stéroïdien prescrit dans la myasthénie auto-immune.

La dose initiale est de 2 à 3 mg/kg/jour, en 1 à 3 prises /jour au moment des repas. Le délai d'action est de 3 à 6 mois en moyenne. L'Imurel[®] est indiqué comme immunosuppresseur au

long cours dans la myasthénie, soit comme agent d'épargne cortisonique (pour permettre de réduire la posologie de glucocorticoïdes) soit en tant que traitement de première ligne si le délai d'action n'est pas un facteur limitant. Il permet en effet de diminuer de manière significative la dose de corticoïdes et est donc utilisé souvent en association avec les corticoïdes [48,49, 52,53].

Les effets secondaires s'observent chez un tiers des malades et cèdent habituellement quand l'azathioprine est arrêtée ou sa posologie diminuée [54]. La survenue dans les premiers jours d'un syndrome fébrile avec asthénie, troubles digestifs, et éruption cutanée indique une réaction allergique qui impose un arrêt définitif du traitement. Plus fréquemment et de manière chronique surviennent des cas de leucopénie, de thrombocytémie ou d'altération des fonctions hépatiques. Dans ces cas l'azathioprine doit être diminuée ou parfois arrêtée, puis une réintroduction progressive peut être proposée si les paramètres biologiques sont revenus à la normale.

Il est recommandé de n'arrêter le traitement par azathioprine qu'après plusieurs années de contrôles satisfaisants pour limiter les risques de rechute. En cas de résistance à l'Imurel[®] seul ou aux corticoïdes seuls, leur association est souvent efficace [49,51].

c. Mycophenolate mofétil (Cellcept[®])

Autre agent cytotoxique anti-métabolite, cet agent immunosuppresseur, relativement récent, va inhiber sélectivement la synthèse purique au niveau des lymphocytes B et T et bloquer ainsi, leur prolifération de façon assez similaire à l'azathioprine [48, 53].

Initialement utilisé en prévention du rejet de greffe à l'image de l'azathioprine, cette molécule a montré une toxicité minimale permettant de l'envisager dans la myasthénie au long cours, comme agent d'épargne cortisonique ou comme immunothérapie seule en cas de contre-indication ou d'iatrogénie importante sous corticoïdes.

L'amélioration de la force musculaire semble, au même titre que l'azathioprine, retardée d'au moins deux mois par rapport à l'initiation du traitement. Ce médicament reste recommandé comme traitement immunosuppresseur de seconde ligne en cas de myasthénie réfractaire aux traitements précédents ou en cas de contre-indications à ces médicaments [55].

La posologie recommandée de mycophénolate mofétil est de 2 g/jour en deux prises. En général, la tolérance est bonne (moins d'effets secondaires que l'azathioprine), mais le gain d'efficacité par rapport à l'azathioprine est souvent décevant. Comme pour l'azathioprine, le traitement ne doit être arrêté qu'après plusieurs années de stabilisation [56].

1.2.2. Traitement de seconde ligne

Les traitements de seconde ligne sont indiqués en cas d'échec ou de mal tolérance à la thérapeutique précédente. Le choix dépend de la gravité du tableau clinique, du terrain, des délais d'action des différents traitements et de leurs effets secondaires qui doivent être pris en compte. L'efficacité de ces thérapeutiques doit être évaluée sur 9 à 12 mois.

a. Rituximab (Mabthéra^R)

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti- CD 20, qui est actuellement proposé dans les formes résistantes aux corticoïdes et à l'azathioprine. Son coût est élevé, mais les résultats sont bons chez certains patients tant dans les formes séropositives classiques, que dans les formes avec anticorps anti-Musk.

La posologie proposée est de 375 mg/m² par semaine en perfusion intraveineuse, quatre semaines de suite ou 1 g deux fois, à 15 jours d'intervalle. La prévention d'une réaction allergique grave impose avant l'injection de Rituximab un protocole préventif par corticoïdes et antihistaminique.

La répétition des cures de Rituximab est à discuter en fonction de l'évolution. Les complications sont rares, mais les traitements immunosuppresseurs concomitants ou antérieurs augmentent le risque d'infection opportuniste.

b. Ciclosporine (Neoral^R) et Tacrolimus (Prograf^R, Advagraf LP^R)

Ces molécules ont démontré leur capacité d'améliorer des myasthénies réfractaires aux autres traitements. Elles nécessitent une surveillance étroite et une adaptation des posologies en raison de leurs effets indésirables [51].

c. Cyclophosphamide (Endoxan^R)

Le cyclophosphamide (Endoxan^R) a montré une efficacité dans la myasthénie, en association avec des corticoïdes. Un effet d'épargne cortisonique a d'ailleurs aussi été mis en évidence [57].

Il est utilisé en bolus mensuels et est réservé pour des indications particulières, telles que l'échec des autres thérapeutiques ou l'association à un lupus grave.

Les effets secondaires des diverses thérapeutiques sus-citées sont représentés sur le tableau V [58].

Tableau V : Effets indésirables des immunosuppresseurs.

Nom	Effets indésirables graves	Contre indications absolues	Grossesse	Allaitement
Azathioprine	Troubles gastrointestinaux, leucopenie (>10%), infections, allergie, anémie, thrombocytopénie et pancytopenie (de 1 à 10%). Pancréatite (0.1%-1%). Risque rare de tumeurs solides, leucémies myéloïdes aiguës et myélodysplasies (fréquence non déterminée) 1 cas de LEMP ¹	Hypersensibilité connue, Administration conjointe à l'allopurinol ou vaccin fièvre jaune	Pas de risque malformatif, Risque de petit poids de naissance et de prématurité Peut être poursuivi pendant la grossesse si nécessaire	envisageable. Cependant, il faudra garder en mémoire le profil de cette molécule lors du suivi de l'enfant (immunosuppression)
Mycophenolate	Nausées,	Hypersensibilité	contre-indiquée :	contre-indiqué : de faibles quantités

mofétil	vomissements, risque plus élevé d'infections, rares cas de LEMP chez des patients prenant plusieurs immunosuppresseurs ³ (fréquence non estimée)	connue	risque d'avortement spontané ou de malformations chez l'enfant à naître (affectant le développement des oreilles par exemple).	peuvent passer dans le lait maternel
Rituximab	Choc anaphylactique, infections opportunistes graves, risque de LEMP ³ (aucun cas rapporté en association avec la myasthénie)	insuffisance cardiaque sévère ou de maladie cardio-vasculaire sévère non contrôlée, antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales), Antécédent de cancer solide	Contre indiqué sauf dans les cas où le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel. Déplétion transitoire en lymphocytes B et lymphocytopénie rapportées chez des enfants nés de mères ayant reçu du rituximab durant leur grossesse	Pas d'allaitement pendant le traitement et pendant 12 mois suivant son arrêt du fait du passage des IgG dans le lait maternel.
Ciclosporine	Néphrotoxicité, HTA, risque de tumeur solide, tremblement, un hirsutisme, une hypertension artérielle, une diarrhée, une anorexie.	Hypersensibilité connue, administration conjointe à d'autres médicaments tels que Bosentan, Dabigatran et Aliskiren	utilisation possible si nécessaire à l'équilibre maternel. Risque accru d'infection maternelle (en particulier CMV).	non contre-indiqué, passage très faible.
Tacrolimus	tremblements, anomalies de la fonction rénale, hyperglycémie, diabète, hyperkaliémie, infections, hypertension, risque de tumeurs solides	Hypersensibilité connue, allergie à d'autres macrolides	Possible si pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus	contre indiqué

	très rares cas de LEMP chez des patients prenant plusieurs immunosuppresseurs (fréquence non estimée) ³			
Cyclophosphamide	neutropénie, rarement thrombopénie, leucopénies sévères, décompensation cardiaque, rares cas de pneumopathies interstitielles, voire de fibroses pulmonaires, aménorrhée, azoospermie Risque de cancers de la vessie, autres tumeurs solides, leucémie	vaccin contre la fièvre jaune, insuffisance médullaire sévère; infection urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante; allergie connue	contre-indiqué	contre-indiqué

Après avoir fait le point, on remarque que toutes ces molécules récentes manquent, non seulement de preuves quant à leur efficacité dans la myasthénie, mais aussi et surtout de spécificité. En aucun cas on ne dispose actuellement d'un immunosuppresseur spécifique de la myasthénie [59].

1.3. Echanges plasmatiques (EP) et immunoglobulines intra-veineuses (Ig IV)

Ces thérapeutiques sont indiquées dans les poussées sévères et aiguës de la maladie, incluant les crises myasthéniques. Elles peuvent également être proposées en préparation d'un traitement chirurgical, si la myasthénie demeure franchement symptomatique et/ou mal équilibrée. Le choix entre les Ig IV et EP dépend de leurs contre-indications respectives et de leurs disponibilités.

L'utilisation de ces thérapeutiques à long terme est limitée à certains patients réfractaires à tout autre traitement.

Les modalités pratiques de réalisation des EP (nombre de séances, leur fréquence et le volume échangé) ne sont pas bien codifiées. Elles varient en fonction de la sévérité de la myasthénie et de sa réponse ou non aux séances d'EP. On propose en moyenne 2 à 5 EP de 3 à 4 litres chacun pendant une période de 10 à 15 jours. Le bénéfice clinique apparaît au bout de quelques jours, corrélé à la diminution des auto-anticorps circulants [60]. Le bénéfice concerne également les patients atteints de myasthénie séronégative. Il est à rappeler que les EP sont contre-indiqués en cas d'infection.

Pour ce qui est de l'usage des Ig IV, le schéma classique repose sur une cure de 2 g/kg, soit 0.4 g/kg/j sur 5 jours (la cure peut être réalisée à 1 g/kg). Le délai pour observer une amélioration clinique est variable, allant en moyenne de 1 à 2 semaines. Comme pour l'EP, l'effet des Ig IV ne dure que quelques semaines.

Les Ig IV sont contre-indiquées en cas d'atteinte rénale sévère, de risque thromboembolique élevé et/ou non contrôlé et de déficit en Ig A.

1.4. Thymectomie

Compte tenu du rôle du thymus dans la myasthénie, la thymectomie représente une option thérapeutique intéressante, permettant une rémission prolongée, même si elle est parfois retardée [58, 59]. Si l'indication de la thymectomie est formelle en présence de thymome, son bénéfice n'est pas clairement démontré chez les patients myasthéniques ne présentant pas de thymome (cf. infra).

2. Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique générale pour la myasthénie est présentée dans le tableau VI [61]. Elle comporte toujours en première intention, le respect des contre-indications médicamenteuses (tableau II) et le recours aux anticholinestérasiques (tableau III).

Les autres thérapeutiques sont dictées par la sévérité de la myasthénie, le terrain du patient et leurs contre-indications respectives.

Tableau VI : Stratégie thérapeutique [61]

Paramètres	Thymome, sévérité, âge
Toujours	anticholinestérasiques, respect des contre-indications médicamenteuses, éducation thérapeutique
Si thymome	thymectomie + si caractère invasif : radiothérapie, éventuellement chimiothérapie
En l'absence de thymome	-Forme généralisée du sujet jeune (jusqu'à 40 - 45 ans), même si légère : thymectomie à discuter sauf si anticorps anti-MuSK (la thymectomie ne semble pas efficace dans ces formes anti MuSK).
	-Forme invalidante (faiblesse et /ou troubles bulbaires non corrigés par les anticholinestérasiques, retentissement important sur la qualité de vie) : - thymectomie à programmer si sujet jeune (éventuellement préparée par des Ig G IV ou des EP) -corticoïdes (plutôt sujet jeune) 1 mg/kg/j, 4 à 6 semaines, à atteindre progressivement sur 2 à 4 semaines, car risque d'aggravation; réduction progressive ou immunosuppresseurs de 1ère ligne (azathioprine ou mycophénolate mofétil (plutôt sujet âgé), réduction progressive. -association corticoïdes + azathioprine ou mycophénolate mofétil : si inefficacité d'un seul médicament. Mycophenolate mofétil contre-indiqué si grossesse. -association d'emblée corticoïdes - immunosuppresseurs recommandée par les auteurs anglo-saxons pour assurer une épargne de corticoïdes et réduire la corticodépendance. -Surveillance des effets secondaires des corticoïdes et immunosuppresseurs
En cas de poussée sévère (fausses routes, troubles respiratoires)	-mesures de réanimation : sonde gastrique, ventilation, plasmaphérèses (contre-indiquées si infection) ou immunoglobulines intraveineuses. -Relais systématique par corticothérapie et /ou immunosuppresseurs
Forme oculaire pure	-anticholinestérasique souvent décevants -prismes, si diplopie, souvent non adaptés du fait de la variabilité ; intérêt d'un suivi avec ophtalmologiste. - si invalidante (conduite automobile, travail sur ordinateur), corticothérapie à dose modérée 1er mois, avec réduction progressive. - Pas d'indication habituelle chez l'adulte de la thymectomie
Si résistance à un traitement bien conduit :	-Avis d'un centre de référence -vérifier qu'il ne s'agit pas d'une erreur diagnostique (par exemple, myopathie mitochondriale : biopsie musculaire), que la prise de traitement est correcte, addition d'un facteur psychologique ? -rechercher une affection associée à la myasthénie, l'aggravant : dysthyroïdie, lupus, anémie de Biermer - essayer un autre immunosuppresseur de seconde ligne : choisi en fonction du terrain et de la gravité du tableau -Rituximab, ciclosporine, tacrolimus. -tant que l'équilibre n'est pas atteint et si les troubles sont sévères : plasmaphérèses ou immunoglobulines IV répétées

Comme rapporté dans la littérature, notre étude a montré que les anticholinestérasiques représentaient le traitement de choix de la myasthénie. Tous les patients inclus dans l'étude, étaient en effet sous anticholinestérasiques. Ceux-ci étaient prescrits de façon isolée dans 23 cas (46%), et en association avec les autres thérapeutiques (corticoïdes et /ou azathioprine) dans 27 cas (54%).

Deux patients (4%) ont reçu des immunoglobulines intraveineuses à l'occasion de la survenue d'une crise myasthénique.

Aucun patient inclus dans notre étude, n'avait bénéficié d'un traitement immunosuppresseur de seconde ligne.

IV. Thymectomie pour myasthénie

Comme mentionné plus haut, des anomalies morphologiques du thymus sont fréquemment observées chez les patients atteints de myasthénie. Ces anomalies morphologiques sont à type d'hyperplasie thymique ou de thymome. L'hyperplasie thymique est observée en moyenne chez 50 à 65 % des personnes myasthéniques, et le thymome est observé dans 10 à 20 % des cas de myasthénie [1]. Les anomalies morphologiques sus-citées sous-tendent le rôle du thymus dans la myasthénie. Ce rôle est également sous-tendu par le bénéfice de la thymectomie chez les patients myasthéniques. La thymectomie fait en effet partie intégrante du traitement de la myasthénie.

Il faut toutefois remarquer que l'effet bénéfique de la thymectomie peut n'être évident que plusieurs mois après l'intervention chirurgicale, dépendant en grande partie du caractère complet ou non de l'exérèse chirurgicale [62, 63].

Par ailleurs, il est à noter qu'à l'instar de toutes les interventions chirurgicales réalisées chez les patients myasthéniques, la thymectomie peut être émaillée par la survenue de dysfonctions respiratoires et/ou bulbaires. Cela implique une prise en charge appropriée aux différents temps opératoires. Il est actuellement bien établi que la qualité de la préparation préopératoire conditionne largement les suites de la thymectomie. La survenue de complications respiratoires serait liée en grande partie à une préparation préopératoire inadéquate [64].

Dans ce qui va suivre, nous allons rappeler les différents aspects de la prise en charge périopératoire de la thymectomie pour myasthénie. Une revue préalable des indications de la thymectomie s'avère toutefois indiscutable.

1. Indications de la thymectomie

En dépit du rôle du thymus dans la myasthénie, et des anomalies morphologiques l'accompagnant, la place de la thymectomie dans le traitement de la myasthénie fait l'objet de nombreuses controverses et de beaucoup d'incertitudes.

Les premiers cas de thymectomie pour myasthénie remontent au début des années 1910 [65,66]. Mais c'est à Blalock et al. [67, 68], que revient le mérite de décrire la thymectomie et ses effets bénéfiques chez les myasthéniques vers la fin des années 1930 et le début des années 1940. Depuis lors, plusieurs études ont été rapportées dans la littérature, avec des résultats contradictoires [69].

Durant les dernières années, les indications de la thymectomie semblaient de plus en plus claires.

En cas de thymome (10 à 20 % des myasthénies) démontré ou suspecté par l'imagerie thoracique, l'indication théorique de la thymectomie est formelle. L'abstention ne sera discutée au cas par cas que dans le contexte défavorable d'une maladie grave associée ou d'un âge physiologique très avancé. Le but de la thymectomie est ici d'éviter l'extension de la tumeur. Elle sera complétée par une radiothérapie, voire une chimiothérapie, en cas d'extension tumorale extra capsulaire. Tout thymome opéré peut récidiver, parfois de très nombreuses années après l'intervention. Cela impose une surveillance systématique de l'imagerie thoracique et la recherche d'une récurrence en cas de décompensation myasthénique [69].

En l'absence de thymome, le bénéfice de la thymectomie sur le cours évolutif de la myasthénie n'est pas démontré à ce jour. Une revue de 21 études de cohorte rétrospectives, contrôlées mais non randomisées, indique que la thymectomie apporte un bénéfice clinique modeste. Les auteurs ont conclu à la nécessité de poursuivre des essais contrôlés, randomisés en vue de tirer des conclusions plus claires [70].

En 2016, Wolf et al. [71] ont mené un essai randomisé multicentrique international, évaluant l'effet d'épargne cortisonique de la thymectomie. Les auteurs ont conclu à un effet bénéfique

de la thymectomie, en termes des besoins réduits des corticoïdes et en termes d'amélioration des symptômes de la myasthénie. L'étude présentait, toutefois, de nombreuses limites, représentées notamment par la complexité des outils d'évaluation des suites opératoires et par le nombre limité des patients randomisés.

Actuellement, il existe des arguments pour penser que la thymectomie est utile chez les patients jeunes, âgés de moins de 45 ans, présentant une myasthénie généralisée de découverte récente et des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine [69, 72]. La thymectomie n'est pas indiquée s'il existe des anticorps anti-Musk.

Dans tous les cas de figures, la thymectomie doit être réalisée en dehors de contexte de l'urgence chez un patient stabilisé sur le plan neurologique.

Dans notre étude, la moyenne d'âge des patients était de 38.56 ans. 72% des patients étaient âgés de moins de 50 ans. La majorité des patients (84%) présentaient par ailleurs des formes généralisées et le taux de séropositivité aux anticorps anti-RACH était de 90 %.

Enfin, sachant qu'une masse thymique a été retrouvée dans 70% des cas, on peut conclure que les indications de la thymectomie étaient largement justifiées dans notre série.

2. Prise en charge préopératoire

La prise en charge préopératoire est un temps crucial de la prise en charge périopératoire de la thymectomie pour myasthénie. Elle a pour objectif d'évaluer le patient en préopératoire et de le préparer de façon optimale à la chirurgie.

2.1. Évaluation de la gravité de la myasthénie

Outre l'évaluation préopératoire standard, l'évaluation de la gravité de la myasthénie est capitale en préopératoire. Elle repose essentiellement sur l'évaluation des symptômes bulbaires et respiratoires.

Des scores variés d'évaluation de la gravité ont été reportés. C'est le cas notamment du score musculaire fonctionnel décrit par Gajdos et al. [73], évaluant les différents groupes musculaires et permettant un suivi rapproché du patient myasthénique (Tableau VII).

Tableau VII : Score musculaire myasthénique [73].

Membres supérieurs étendus à l'horizontale en antépulsion (manœuvre de Barré)	Pendant 150 secondes = 15 points, pendant 100 secondes = 10 points, pendant 50 secondes = 5 points, pendant 10 secondes = 1 point
Membres inférieurs, patient en décubitus dorsal, cuisses fléchies à 90° sur le bassin, jambes fléchies à 90° sur les cuisses (manœuvre de Mingazzini)	Pendant 75 secondes = 15 points, pendant 50 secondes = 10 points, pendant 25 secondes = 5 points, pendant 5 secondes = 1 point
Flexion de la tête, malade en décubitus dorsal	Contre résistance : 10 points Sans résistance : 5 points Impossible : 0 point
Passage de la position couchée à la position assise	Sans l'aide des mains : 10 points Avec l'aide des mains : 5 points Impossible : 0 point
Oculomotricité extrinsèque	Normale : 10 points Ptôsis isolé : 5 points Diplopie : 0 point
Occlusion palpébrale	Complète : 10 points Incomplète : 5 points Nulle : 0 point
Mastication	Normale : 10 points Diminuée : 5 points Nulle : 0 point
Déglutition	Normale : 10 points Dysphagie sans fausse route : 5 points Dysphagie avec fausse route : 0 point
Phonation	Voix normale : 10 points Voix nasonnée : 5 points Aphonie : 0 point

D'autres scores sont couramment utilisés en périopératoire, dont le score d'Osserman (Tableau VIII) et l'échelle de la myasthenia gravis foundation of America (MGFA) (Tableau IX) [74, 75].

Tableau VIII : Classification d'Osserman [74]

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

Tableau IX : Classification clinique de la myasthénie selon l'échelle de la Myasthenia Gravis Foundation of America [75]

Classe I	Atteinte limitée à un groupe musculaire (oculaire le plus souvent)
Classe II	Faiblesse légère affectant des muscles autres qu'oculaires Les muscles oculaires peuvent être touchés IIa : atteinte prédominant aux membres, aux muscles axiaux, ou les deux IIb : atteinte prédominant aux muscles oropharyngés, respiratoires ou les deux
Classe III	Faiblesse modérée affectant des muscles autres qu'oculaires. Les muscles oculaires peuvent être touchés IIa : atteinte prédominant aux membres, aux muscles axiaux, ou les deux IIb : atteinte prédominant aux muscles oropharyngés, respiratoires ou les deux
Classe IV	Faiblesse sévère affectant des muscles autres qu'oculaires Les muscles oculaires peuvent être touchés IVa : atteinte prédominant aux membres, aux muscles axiaux, ou les deux IV b : atteinte prédominant aux muscles oropharyngés, respiratoires ou les deux
Classe V	Myasthénie très sévère : intubation avec ou sans ventilation mécanique Si uniquement sonde nasogastrique → IVb

La fonction respiratoire est également évaluée en préopératoire, via le spiromètre. Les explorations fonctionnelles respiratoires permettent d'avoir une valeur de référence et entrent dans les scores prédictifs de ventilation mécanique postopératoire (cf. infra).

Les patients myasthéniques sont également susceptibles de présenter une dysfonction cardiaque, avec troubles de rythme et de la conduction [76, 77, 78]. Un électrocardiogramme et éventuellement une échocardiographie transthoracique sont réalisés en préopératoire en particulier chez les malades présentant des symptômes cardiaques.

2.2. Recherche de pathologies associées

D'autres maladies auto-immunes peuvent en effet être associées à la myasthénie [79, 80]. Ces pathologies peuvent avoir des implications anesthésiques propres et doivent donc être recherchées en préopératoire. L'essentiel de ces pathologies et de leurs implications anesthésiques sont représentés sur le tableau X. De même, les troubles hydroélectrolytiques doivent être systématiquement recherchés chez les patients traités par corticoïdes au long cours.

Tableau X : Pathologies auto-immunes associées à la myasthénie et leurs implications anesthésiques [81, 82]

Pathologie associée	Implications anesthésiques
Thyroïdite	Hypo- ou hyperthyroïdie symptomatique
Lupus érythémateux disséminé	Risque thrombotique Risque d'endocardite
Polyarthrite rhumatoïde	Risque d'intubation difficile Risque de luxation atloïdoaxoïdienne (risque de tétraplégie)
Anémie de Biermer, anémie hémolytique	Risques propres à l'anémie

2.3. Facteurs de risque de complications respiratoires postopératoires

En préopératoire, il est important de rechercher les facteurs de risque de complications respiratoires postopératoires. Cela permettra de mettre en place des moyens de préventions et de programmer une hospitalisation postopératoire en réanimation. Ces facteurs de risque dénotent généralement d'une myasthénie non ou mal stabilisée, regroupant entre autres :

- une myasthénie grave, avec un score MGFA $\geq$ II ;
- une durée d'évolution de la maladie de plus de 6 ans ;

- la nécessité d'administrer les corticoïdes ;
- un antécédent d'insuffisance respiratoire aiguë (crise myasthénique) ;
- l'existence d'une insuffisance respiratoire chronique associée ;
- une capacité vitale basse ;
- des doses élevées de pyridostigmine ;
- un taux élevé d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine [83-86].

Certains facteurs intègrent des scores de risque. C'est le cas du score de Leventhal qui permet de prédire le risque de complications respiratoires et de ventilation mécanique postopératoire (Tableau XI). Un score de plus de 10 est associé à un risque élevé de ventilation mécanique postopératoire. Il faut toutefois préciser que l'étude à l'origine de ce score portait sur des thymectomies par sternotomie, surestimant ainsi le risque par rapport à une cervicotomie.

Tableau XI : Score de Leventhal ou score de prédiction du risque de complication respiratoire postopératoire [87]

Item	Points
Durée de la maladie > 6 ans	12
Autre maladie respiratoire associée	10
Pyridostigmine > 750 mg j ⁻¹	8
Capacité vitale < 2,9 l	4
<i>Total</i>	34
Score < 10 : extubation postopératoire immédiate	
Score 10-12 : zone d'incertitude	
Score > 12 : ventilation mécanique postopératoire	

Leuzzi et al. [88] ont proposé un score de risque de crise myasthénique postopératoire tenant compte de la gravité de la myasthénie (selon la classification d'Osserman), de la durée de myasthénie, de l'existence d'une exérèse pulmonaire associée et de l'indice de masse corporelle

(Tableau XII). Un score inférieur à 2.5 est associé à un risque de crise myasthénique postopératoire inférieur à 10 %, alors qu'un score de plus de 4 est associé à un risque de crise myasthénique postopératoire de l'ordre de 50% [88].

Tableau XII : A new predictive score for postoperative myasthenic crisis

Variables associated with POMC	Assigned points (range : 0.0-8.5)
Osserman stage	
Stage I – II A	0
Stage II B	1
Stage III – IV	3
Duration of myasthenia gravis (year)	
<1	0
1-2	1
>2	2
Lung resection	
No	0
Yes	0.5
BMI	
<28	
≥28	1

*POMC, postoperative myasthenic crisis, reproduced with permission from [88]

Une étude similaire a été menée par Li et al. [89] à propos de 173 cas de thymectomie pour thymome. L'objectif était d'évaluer les facteurs de risque de crise myasthénique postopératoire. Les auteurs ont retrouvés comme facteurs de risque, en analyse multivariée :

- l'existence préopératoire de signes bulbaires ; et
- une résection chirurgicale incomplète.

Enfin, Chigurupati et al. [90] ont analysé les facteurs de risque de ventilation mécanique postopératoire à propos de 77 cas de thymectomie pour myasthénie. Les auteurs ont retrouvé comme facteurs de risque de ventilation mécanique postopératoire prolongée (>300 min) :

- un score d'Osserman élevé ;
- l'existence d'un antécédent de crise myasthénique préopératoire ;
- la présence d'anticorps anti-récepteurs à acétylcholine ;
- la présence d'un thymome ; et
- une capacité vitale inférieure à 2.9 litres.

2.4. Préparation préopératoire

L'objectif de la préparation préopératoire est d'optimiser l'état du patient avant la chirurgie. Comme déjà mentionné, l'essentiel du traitement repose sur l'usage d'anticholinestérasiques. Ceux-ci peuvent interférer avec la conduite de l'anesthésie, à l'origine de l'absence d'une attitude univoque quant à leur gestion en périopératoire. Plusieurs attitudes sont en fait proposées.

Si la myasthénie est équilibrée il est proposé de poursuivre le traitement anticholinestérasique jusqu'au jour de l'intervention. Cette attitude est justifiée par le fait que les anticholinestérasiques représentent la meilleure option thérapeutique, permettant de stabiliser l'état du patient, et que cette stabilisation permet de prévenir le risque de survenue de complications respiratoires postopératoires.

L'autre attitude consiste à interrompre le traitement anticholinestérasique au moins le jour de l'intervention, notamment si l'utilisation de curares est envisagée et nécessaire cela est justifié par le fait que les anticholinestérasiques diminueraient l'efficacité des curares non dépolarisants et allongeraient la durée d'action du suxaméthonium [91, 92].

Pour les formes plus graves, bénéficiant d'un traitement immunosuppresseur, celui-ci doit être poursuivi, en sachant que l'introduction ou la réintroduction des corticoïdes est susceptible d'entraîner une aggravation transitoire de la maladie.

Quand le patient est mal équilibré par le traitement médicamenteux, on peut proposer des séances de plasmaphérèse ou l'administration d'immunoglobulines intraveineuses en préopératoire immédiat [92]. Le bénéfice de ces thérapeutiques n'est pas toutefois clairement démontré, en préopératoire.

Dans un essai prospectif, randomisé à propos de 47 cas de myasthénie, dont 16 cas de thymectomie (34%), Gomez et al. [93] n'ont pas retrouvé de bénéfice à l'usage préopératoire des immunoglobulines intraveineuses chez les patients stabilisés sous traitement médicamenteux. Par ailleurs, Reis et al. ont mené une méta-analyse à propos de l'intérêt des échanges plasmatiques (EP) chez les myasthéniques programmés pour thymectomie. Sept essais ont été inclus dans la méta-analyse avec un nombre de patients de l'ordre de 360. Les auteurs ont conclu à l'absence d'effet bénéfique des EP chez les patients stabilisés sous traitement médicamenteux. Il n'y avait pas de réduction significative du risque de complications respiratoires postopératoires, ni de mortalité. L'EP étaient même associés à une majoration significative du risque hémorragique. En contrepartie, la méta-analyse a conclu à une réduction significative du risque de crise myasthénique postopératoire sous EP, chez les patients présentant des formes graves de myasthénie (classe III et IV d'Osserman) [94].

Enfin, une préparation préopératoire par kinésithérapie respiratoire est indispensable pour optimiser la fonction ventilatoire du patient avant la thymectomie. Il en est de même pour la multidisciplinarité (médecin anesthésiste-réanimateur, neurologue, chirurgien et kinésithérapeute...) qui doit accompagner cette chirurgie.

Dans notre étude, l'évaluation de la gravité de la myasthénie était basée sur le score d'Osserman. Il était inférieur ou égal au stade IIb chez tous les patients, témoignant d'une myasthénie assez équilibrée avant la thymectomie. En effet, 13 (26%) patients avaient une classe I d'Osserman et 22 patients (44%) avaient une classe IIb.

Quoique largement rapprochée dans la littérature, la MGFA nous semble subjective, difficilement applicable en pratique quotidienne.

Aucun patient inclus dans l'étude ne présentait de pathologie auto-immune associée.

Pour ce qui est de la prédiction du risque de ventilation mécanique postopératoire, nous sommes basés sur le score de Leventhal. Celui-ci était inférieur à 10 chez la majorité de nos patients (84%), augurant d'un faible risque de ventilation mécanique postopératoire prolongée et témoignant d'une myasthénie équilibrée.

Pour ce qui est de la préparation préopératoire, nous n'avons pas fait appel à une thérapeutique spécifique (EP ou Ig IM). Ceci s'explique par le caractère stabilisé de la myasthénie chez les patients de notre série.

Pour ce qui est de la gestion des anticholinestérasiques, ils ont été maintenus aux doses et horaires habituels, jusqu'au jour de l'intervention.

3. Prise en charge peropératoire

3.1. Technique anesthésique

Même si dans certaines séries, la thymectomie a pu être réalisée avec succès sous anesthésie locorégionale, l'anesthésie générale demeure la technique anesthésique de choix.

3.1.1. Anesthésie générale

En matière d'anesthésie générale, il faudra tenir compte des modifications induites par certains agents anesthésiques chez les patients porteurs d'une myasthénie. C'est le cas en particulier des curares, agissant au niveau de la jonction neuromusculaire.

a. Curares

Sachant que la myasthénie est caractérisée par la production d'autoanticorps dirigés contre les récepteurs postsynaptiques à l'acétylcholine, on comprend que les curares soient les principaux agents anesthésiques susceptibles de subir des modifications pharmacologiques. Celles-ci varient bien entendu selon le type des curares, dépolarisants ou non dépolarisants.

Curares dépolarisants (succinylcholine)

La succinylcholine, tout comme l'acétylcholine, se lie aux récepteurs cholinergiques, provoquant l'ouverture de ces canaux et produisant ainsi une dépolarisation au niveau de la plaque motrice. A la différence toutefois de l'acétylcholine qui est hydrolysée en moins d'une milliseconde dans la fente synaptique, la succinylcholine y demeure beaucoup plus longtemps. Cela rend la fibre musculaire inexcitable, même si l'on applique de l'acétylcholine à la plaque motrice. Chez les myasthéniques, la réduction du nombre de récepteurs à l'acétylcholine entraînera une diminution de la puissance de la succinylcholine, avec augmentation de la dose active 95 (DA 95 ou dose moyenne entraînant un bloc musculaire de 95% au niveau de

l'adducteur de pouce) [1]. Celle-ci est de 2 à 3 fois plus élevée chez le sujet myasthénique que chez le sujet normal (0,8 mg /kg vs 0,3 mg /kg) [95].

Par conséquent, en cas d'induction à séquence rapide chez les myasthéniques, on peut proposer une dose d'induction de succinylcholine de l'ordre de 1,5 à 2 mg / kg [95]. Différentes situations sont toutefois susceptibles de pondérer cette attitude. C'est notamment le cas de la sévérité de la myasthénie. En effet, une situation de myasthénie en rémission complète ne serait pas associée à une résistance à la succinylcholine [96]. De même, le métabolisme de la succinylcholine pourrait être modifié par certaines thérapeutiques proposées en préopératoire. C'est le cas en particulier des anticholinestérasiques qui réduisent le métabolisme de la succinylcholine à l'origine d'un bloc neuromusculaire prolongé et de la plasmaphérèse susceptible d'induire également une déplétion en cholinestérase [97, 98]. Enfin, les patients myasthéniques présentent un risque particulièrement accru de bloc neuromusculaire de phase II à l'occasion d'injection itérative de succinylcholine [99]. Le bloc neuromusculaire induit par la succinylcholine aura, dans ce cas, les mêmes caractéristiques que celles des curares non dépolarisants, soit un épuisement lors de stimulation tétanique ou de stimulation en train-de-quatre, et une facilitation post-tétanique [100]. En raison de ces données, il est particulièrement déconseillé, en dehors de l'urgence, de faire usage de succinylcholine pour l'induction anesthésique [101].

Curares non dépolarisants

Les curares non dépolarisants agissent principalement au niveau des récepteurs postsynaptiques. Comme déjà mentionné (cf. physiologie de la transmission neuromusculaire), ces récepteurs sont formés de cinq sous-unités qui sont arrangées en forme de rosette. Deux de ces sous-unités, dites α , sont formées d'une séquence identique d'acides aminés. L'acétylcholine se lie à la partie extracellulaire de ces unités, et il faut que les deux sites de liaison soient occupés en même temps par l'acétylcholine pour que le récepteur subisse une transformation structurelle, avec ouverture du centre de récepteur. En contrepartie, il suffit qu'un seul des sites normalement occupés par l'acétylcholine le soit par un curare non dépolarisant pour empêcher l'ouverture du récepteur. Il existe donc un effet compétitif entre les curares non dépolarisants et l'acétylcholine, et l'effet final dépendra de la quantité relative des

deux molécules en présence.

Tenant compte de la physiopathologie de la myasthénie et du mécanisme d'action des curares non dépolarisants, on comprend que les myasthéniques soient particulièrement sensibles à ce type de curares [102]. Cette sensibilité aux curares non dépolarisants a été observée même chez les patients myasthéniques présentant une forme localisée (muscles oculaires) ou des formes infra-cliniques [103, 104, 105].

A titre d'exemple chez les patients myasthéniques, la DA 95 du vécuronium varie de 40% (17 µg/kg vs 24 µg /kg) à 5% (20 µg/kg vs 36 µg /kg) par rapport au sujet normal [106]. La DA 95 de l'atracurium chez le myasthénique est de l'ordre de 58% (0.14 mg/kg vs 0.24 mg/kg) par rapport au sujet normal [107]. Une augmentation de la sensibilité au mivacurium est également observée chez le patient myasthénique [108]. Comme pour la succinylcholine, les anticholinestérasiques peuvent interférer avec le métabolisme de mivacurium (métabolisé par la cholinestérase plasmatique), à l'origine d'une augmentation de durée d'action [109]. Son utilisation doit, par conséquent, être prudente chez les malades myasthéniques recevant les anticholinestérasiques le jour de l'intervention.

Compte tenu de données citées plus haut, la titration des doses de curares non dépolarisants doit être la règle chez les patients myasthéniques. De façon empirique, on peut proposer une dose de curares non dépolarisants de l'ordre de 1/10^{ème} de la dose standard [110, 111]. Par ailleurs, le monitoring de la curarisation représente chez le myasthénique un outil de surveillance indispensable en périopératoire (cf. monitoring peropératoire).

b. Agents anesthésiques inhalés

Il est bien admis que les agents halogénés interfèrent avec la transmission neuromusculaire, dans le sens d'une réduction, via différents mécanismes [112, 113]. Ceux-ci impliquent, entre autres, une inhibition des récepteurs postsynaptiques d'acétylcholine [114].

Cet effet myorelaxant, observé chez le sujet normal est plus accentué chez le myasthénique, à fortiori à l'occasion de l'utilisation d'agents puissants tels que l'isoflurane, le desflurane ou le sévoflurane [115].

Dans une étude comparant l'effet de sévoflurane chez 16 patients myasthéniques versus sujets normaux, Nitahara et al. [116] ont rapporté une dépression neuromusculaire dans les deux groupes de patients, avec un effet significatif chez les myasthéniques pour une valeur de la MAC (concentration minimale inhibitrice). Des résultats similaires ont été observés avec les autres halogénés. Muller et Nilsson [117] ont analysé les effets de l'isoflurane chez les myasthéniques et ont rapporté une diminution de la réponse musculaire et du rapport T4/T1 à 0.59 après 15 minutes d'utilisation de l'isoflurane à 1.9 MAC. Le desflurane semble reproduire les mêmes effets chez les patients myasthéniques [118, 119].

Compte tenu des données citées plus haut, il semble préférable d'éviter, en cas de myasthénie, l'association des halogénés aux curares pour l'entretien anesthésique.

c. agents anesthésiques intraveineux

Aux doses usuelles, les anesthésiques intraveineux ne semblent pas altérer la transmission neuromusculaire, et peuvent être utilisés en toute sécurité chez les patients myasthéniques [120, 121]. C'est le cas notamment de la plupart des hypnotiques intraveineux (barbiturique, propofol, étomidate, kétamine...) [110].

En raison de ses caractéristiques pharmacologiques (délai d'action, durée d'action courte et réveil rapide), le propofol semble être l'agent anesthésique de choix dans la myasthénie [120].

Les opiacés posent le problème de dépression respiratoire induite. Il n'y a pas eu de complications particulières observées chez le myasthénique aux doses thérapeutiques. Les opiacés de courte durée d'action tels que le rémifentanyl peuvent être intéressants chez les myasthéniques [122].

3.1.2. Conduite de l'anesthésie générale

On propose en général deux techniques d'anesthésie générales : l'anesthésie par inhalation sans curares ou l'anesthésie intraveineuse totale avec ou sans curares [123]. Il semble toutefois plus pratique de proposer une anesthésie générale avec ou sans curares. L'enjeu s'explique par l'interaction des curares, agissant au niveau de la jonction musculaire, avec la myasthénie caractérisée par une atteinte de la jonction neuromusculaire.

a. Anesthésie générale sans curares

Comme mentionné plus haut, l'usage des curares n'est pas contre indiqué chez le patient myasthénique, sous réserve de tenir en compte des considérations pharmacologiques et de procéder à un monitoring de la curarisation. Le risque engendré par l'usage des curares dans le cadre d'une anesthésie générale limite leur utilisation au profit d'autres anesthésiques. A ce propos, on peut faire appel aux agents inhalés, possédant une action myorelaxante pour l'induction et l'entretien anesthésiques en association, éventuellement, avec les anesthésiques intraveineux [122, 124]. Cette technique permettrait une levée rapide de l'anesthésie et une extubation précoce du patient. En raison de leur faible solubilité, le sévoflurane et le desflurane semblent être les halogénés de choix. L'usage de desflurane se trouve toutefois limité, en raison du risque de retentissement sur les voies aériennes supérieures avec toux et laryngospasme [122].

Parmi les anesthésiques intraveineux utilisés en association avec les halogénés ou dans le cadre d'une anesthésie totale intraveineuse, le propofol et le rémifentanyl semblent être les agents anesthésiques intraveineux de choix [122, 124]. Dans une étude rétrospective à propos de 66 cas de thymectomie pour myasthénie Fujita et al. ont évalué la faisabilité de la thymectomie sans curares. 60 cas de thymectomies ont été réalisés sous anesthésie sans curares. Le taux de succès d'une telle technique, avec extubation sur table opératoire, était estimé à 71.7% [125]. Dans un cas, il s'agissait d'une anesthésie totale intraveineuse au propofol, dans les autres cas il s'agissait d'une anesthésie par voie inhalée à base de sévoflurane, en association avec les morphiniques de type fentanyl (23.3%) et rémifentanyl (35%). Il faut toutefois admettre que dans ce groupe de patients opérés sans curares, le recours à une anesthésie locorégionale (anesthésie péridurale) a eu lieu dans 95% des cas.

Dans une étude à propos de 68 patients myasthéniques consécutifs admis pour thymectomie trans-sternale, Della Roka et al. ont comparé deux techniques anesthésiques (sans curares) à base de propofol ou de sévoflurane en matière des conditions peropératoires, notamment l'extubation sur table opératoire. Chez tous les patients inclus dans l'étude, l'induction anesthésique a été à base de propofol (1-2 mg/kg) en association avec le fentanyl (2-5 µg/kg) et le droperidol (0.07-0.1 mg/kg). Dans le groupe propofol (36 patients), l'entretien

de l'anesthésie a fait appel à l'administration continue de propofol (3-6 mg/kg/h) et de protoxyde d'azote, en association avec des réinjections de fentanyl. Dans le groupe sévoflurane (32 patients), l'anesthésie était entretenue avec le sévoflurane (1-1.5%), le protoxyde d'azote et les réinjections de fentanyl. Au terme de cette étude, les auteurs ont rapporté de bonnes conditions d'intubation et une extubation dans la salle d'opération chez tous les patients. Les auteurs n'ont pas rapporté par ailleurs de différences entre les deux techniques anesthésiques.

Dans une autre étude à propos de 36 cas de patients myasthéniques admis pour thymectomie par thoracoscopie vidéo-assistée, Gritti et al. ont analysé deux techniques anesthésiques : propofol associé au rémifentanyl (19 patients) versus desflurane associé au rémifentanyl (17 patients). Le paramètre de comparaison portait sur l'évaluation des paramètres respiratoires et hémodynamiques périopératoires. Les auteurs n'ont pas rapporté de différence significative entre les deux groupes de patients, notamment en termes des conditions d'intubation et d'extubation. Les conditions d'intubation étaient bonnes chez tous les patients et 35 patients ont été extubés en salle d'opération. La durée de réveil était toutefois plus courte dans le groupe desflurane-rémifentanyl (11.9 min vs 17 min, $p=0.03$).

b. Anesthésie générale avec curares

Comme mentionné plus haut, une anesthésie aux halogénés ou aux anesthésiques intraveineux, sans curares, peut être utilisée en toute sécurité chez les patients myasthéniques. Il est pourtant des situations où le recours aux s'avèrerait utile, voire indispensable. C'est le cas en particulier de toutes les interventions chirurgicales qui requièrent une myorelaxation profonde. C'est le cas notamment des thymectomie réalisées par thoracoscopie vidéo assistée.

Ce type de chirurgie impose une ventilation uni-pulmonaire, impliquant de facto, une utilisation de curares pour différentes raisons. Celles-ci sont représentées essentiellement par une mise en place aisée de la sonde d'intubation à double-lumière sous curares et par la nécessité d'une exclusion uni-pulmonaire totale, avec absence de toute respiration spontanée qui ne peut avoir lieu sans l'administration de myorelaxants [126, 127].

Le fait que les curares agissent au niveau de la jonction neuromusculaire n'impliquent pas leur contre-indication en cas de myasthénie. Un certain nombre d'impératifs doivent, toutefois, être respectés à l'occasion de leur usage. (cf. supra).

Si en dehors de l'urgence, les curares dépolarisants sont fortement déconseillés en cas de myasthénie, les curares non dépolarisants peuvent être utilisés sous réserve d'une adaptation des doses et d'un monitoring de la curarisation. Les curares les plus fréquemment utilisés sont ceux de durée d'action intermédiaire tels que le rocuronium, le vécuronium, d'atracurium, ou le cisatracurium [128]. En cas de myasthénie, les DA 95 de l'ensemble de ces drogues varient de 40 à 60% par rapport à celles observées chez les sujets normaux [128, 129].

Par ailleurs l'application d'un train de quatre avant l'anesthésie permettrait de prédire le risque de sensibilité aux curares [128]. Un ratio T4/T1 inférieur à 0.9 avant toute anesthésie atteste d'une sensibilité accrue aux curares, imposant une réduction des doses. Ce monitoring préanesthésique s'impose d'autant plus qu'une variabilité de réponse aux curares a été décrite en fonction de la sévérité de la myasthénie et en fonction du maintien ou non des anticholinestérasiques en préopératoire.

Sanfilippo et al. ont rapporté deux cas de thymectomie par sternotomie, opérés sous anesthésie générale avec usage de myorelaxant. Dans les deux cas, l'induction anesthésique était à base de thiopental (5 mg/kg), de fentanyl (3 µg/kg) et atracurium à raison de 0.15 mg/kg, soit la moitié de la DA 95. Les auteurs n'ont pas rapporté de complications particulières avec extubation sur table opératoire. Les mêmes résultats ont été observés au terme d'une étude menée par Mann et al. [128] à propos de 20 cas de chirurgie sur terrain myasthénique, dont 15 cas de thymectomie. Le curare utilisé était l'atracurium à doses titrées (selon les données du monitoring neuromusculaire) en association avec le propofol et le fentanyl. Les auteurs ont constaté des valeurs réduites de DA 95, de l'ordre de 0.07 mg/kg, soit le 1/3 de celles observées chez les sujets normaux. Ils ont conclu à l'absence de complications respiratoires périopératoires, avec de bonnes conditions d'intubation trachéale et une possibilité d'extubation dans la salle opératoire.

Dans une série à propos de 110 cas de myasthéniques admis pour thymectomie par thoracoscopie vidéo assistée, P. Gritti et al. ont rapporté que le recours aux curares était jugés indispensable dans 25 cas (23%). Les raisons étaient soit une difficulté d'intubation, soit un relâchement musculaire insuffisant, à l'origine de mauvaises conditions opératoires. C'est également le cas rapporté par Martinelli et al., à propos d'un patient ayant subi une thymectomie

assistée par robot et pour lequel une curarisation (cisatracurium) était indispensable pour améliorer les conditions d'opérabilité.

Au vu des données citées plus haut, on peut remarquer que généralement, la plupart des études relatives à l'anesthésie chez les myasthéniques, notamment pour thymectomie ne sont pas en faveur de l'usage des curares en périopératoire. Il importe toutefois d'analyser ces données en fonction de l'apport du sugammadex.

c. Curares et sugammadex

Le sugammadex est une gamma-cyclodextrine capable d'encapsuler les molécules libres plasmatiques de curares non dépolarisants stéroïdiens (rocuronium et vécuronium), avec une affinité particulière pour le rocuronium.

L'interaction entre le sugammadex et le rocuronium implique une molécule de sugammadex pour une molécule de rocuronium. Après injection, les molécules de sugammadex présentes dans la circulation sanguine vont rapidement capter les molécules de rocuronium [Meistelman]. Les molécules de curares stéroïdiens sont encapsulées dans la cavité allongée du sugammadex pendant que les groupements carboxyles chargés négativement se lient aux ammoniums quaternaires chargés positivement. Cette réaction va entraîner une baisse très rapide de la concentration de rocuronium libre dans le plasma [130]. Cette chute des concentrations de rocuronium libre dans le plasma est à l'origine de la diffusion passive du rocuronium des récepteurs cholinergiques postsynaptiques de la jonction neuromusculaire vers le plasma et de la disparition de la curarisation. Les effets de sugammadex sont d'autant plus rapides qu'il n'est pas nécessaire que toutes les molécules de curares aient quitté la jonction neuromusculaire pour que la décurarisation soit effective. En effet, tenant compte du concept de "marge de sécurité", il suffit qu'environ 25% des récepteurs cholinergiques postsynaptiques soient libres pour que la transmission neuromusculaire soit normale [130]. Le complexe sugammadex-rocuronium ne peut se dissocier, la chélation étant irréversible. Ce mode d'action particulier explique la vitesse avec laquelle le bloc est levé et également la capacité de ce produit à reverser les blocs les plus profonds.

Dans le cadre d'une antagonisation conventionnelle, une dose de 2 mg/kg de sugammadex est suffisante pour éviter tout risque de curarisation résiduelle en moins de cinq minutes. Quand le bloc est profond, une dose de 4 mg/kg de sugammadex est nécessaire pour éviter un tel risque (curarisation résiduelle).

Les données sus-citées sont de nature à entraîner un regain d'intérêt pour l'usage des curares en cas de myasthénie. La première série ayant évalué l'intérêt de l'association rocuronium-sugammadex chez les patients myasthéniques a été rapportée par Sungur Ulke et al. [126]. C'est une série qui a porté sur dix patients myasthéniques ayant subi une thymectomie par thoracoscopie vidéo-assistée. En plus du monitoring standard, tous les patients inclus dans l'étude ont bénéficiés d'un monitoring de la curarisation. L'induction anesthésique était à base de propofol (2-2.5 mg/kg), de fentanyl (2 µg/kg) et de rocuronium à raison de 0.3 mg/kg, soit $1 \times \text{DA}_{95}$. L'entretien anesthésique était assuré par la perfusion continue de propofol à raison de 6 à 8 mg/kg /h et par des réinjections de fentanyl et de rocuronium, selon les données du monitoring neuromusculaire. La dose moyenne de rocuronium reçue par les patients était de l'ordre de 48 mg. Une dose de 2 mg/kg de sugammadex a été administrée chez tous les patients en fin d'intervention. Cela a permis une décurarisation rapide avec extubation de tous les patients dans la salle opératoire. Le délai de récupération d'une fonction neuromusculaire normale après l'administration de sugammadex était en moyenne de 111 secondes, avec des extrêmes allant de 35 à 240 secondes [131].

Récemment, une méta-analyse a été menée par Gurunathan et al. à propos de l'ensemble des cas d'usage de sugammadex, rapportés dans la littérature, chez les patients porteurs de troubles neuromusculaires. Cette méta-analyse a inclue 43 études, dont 15 à propos de sujets myasthéniques. Les résultats de cette méta-analyse ont été très en faveur de l'association rocuronium-sugammadex en cas de myasthénie. Les doses d'induction de rocuronium variaient de 0.09 à 1.2 mg/kg et celles de sugammadex de 2 à 4 mg/kg, en fonction des données de monitoring neuromusculaire. Les auteurs ont, par conséquent, conclu à l'usage sans risque de rocuronium chez les patients myasthéniques, sous réserve de recourir au sugammadex et au monitoring neuromusculaire en périopératoire [131, 132].

Il faut toutefois rappeler que, dans la même série, les auteurs ont rapporté quatre cas de

curarisation résiduelle, malgré l'administration de sugammadex [131, 134]. Dans un cas, il s'agissait d'un patient admis pour thymectomie, et chez qui le rocuronium a été utilisé (30 mg) sous couvert d'un monitoring neuromusculaire [133]. Les auteurs ont en effet observé une absence d'antagonisation de l'action de rocuronium malgré l'administration de plus de 16 mg/kg de sugammadex [133]. Les cas d'absence d'antagonisation de rocuronium par le sugammadex chez les myasthéniques, rapportés dans la littérature, demeurent néanmoins très limités.

Depuis la commercialisation de sugammadex, il a été observé un regain d'intérêt pour l'usage des curares non dépolarisants de type stéroïdien (le rocuronium en particulier) en cas de myasthénie. Les résultats des dernières études sont très encourageantes, justifiant l'usage de rocuronium –sugammadex chez les patients myasthéniques, quand la chirurgie requiert un relâchement musculaire profond [132, 135].

3.1.3. Anesthésie locorégionale

De façon générale, l'anesthésie locorégionale représente chez les myasthéniques une alternative très intéressante lorsque la chirurgie le permet. L'anesthésie locorégionale permet en effet d'obtenir des conditions opératoires optimales pour la réalisation d'un acte chirurgical, tout en évitant l'usage de myorelaxants. Elle permet en outre une meilleure qualité de l'analgésie postopératoire et un moindre retentissement respiratoire postopératoire [124, 128, 136, 137].

Il faut néanmoins rappeler que les anesthésiques locaux sont susceptibles d'interférer avec la transmission neuromusculaire [136]. Des concentrations plasmatiques importantes risquent d'aggraver les conséquences cliniques de la myasthénie, notamment la faiblesse musculaire. Ce risque est particulièrement élevé, en cas d'utilisation d'anesthésiques locaux de type ester, métabolisés par le pseudocholinestérase plasmatique. Le risque opératoire est par conséquent très majoré chez les patients myasthéniques sous anticholinestérasiques, à l'occasion de l'administration d'anesthésiques locaux de type ester [137, 138, 139]. Ceux-ci doivent être évités en cas de myasthéniques, au profit d'anesthésiques locaux de type amide.

Dans le cas particulier de la thymectomie, diverses études ont démontré la faisabilité de

l'anesthésie péridurale thoracique, en toute sécurité, avec un avantage indéniable en termes d'analgésie postopératoire [100, 136].

Le plus souvent, l'anesthésie locorégionale (péridurale thoracique) est utilisée en association d'une anesthésie générale, sans myorelaxants. Une telle association permet une réduction notable des besoins en hypnotiques et en morphiniques.

Dans une étude comparative à propos de 47 patients admis pour thymectomie par sternotomie, Suwanchinda et al. [140] ont démontré que la combinaison anesthésie péridurale thoracique-anesthésie générale balancée a légère, comparée à l'anesthésie générale balancée isolée, était associée à de meilleures conditions périopératoires, avec réduction significative de la durée de ventilation postopératoire et des besoins en opiacés. Akpolat et al.[141] ont également rapporté le cas d'un patient myasthénique ayant subi, avec succès, une thymectomie par sternotomie sous association anesthésie péridurale thoracique (Bupivacaïne) et anesthésie balancée (thiopental, sévoflurane, mélange protoxyde d'azote –oxygène). Enfin, Mekis et al ont par ailleurs rapporté deux cas de patients myasthéniques opérés d'une thymectomie par sternotomie sous association anesthésie péridurale thoracique (bupivacaïne-fentanyl) et anesthésie générale (propofol-isoflurane). Les auteurs ont décrit de bonnes conditions opératoires avec, extubation sur table opératoire, et une excellente qualité de l'analgésie postopératoire [142].

Dans notre étude, tous les patients ont été opérés sous anesthésie générale. Il s'agissait d'une anesthésie balancée, avec administration d'agents intraveineux en association avec les halogènes.

L'induction anesthésique faisait appel à l'administration de propofol et de fentanyl. L'entretien anesthésique était assuré par l'administration d'halogènes (sévoflurane ou isoflurane) en association avec les réinjections intraveineuses de propofol et de morphiniques.

Le recours à la curarisation été jugé indispensable dans 18 cas (36%). L'usage des curares était motivé par de mauvaises conditions d'intubation et /ou les conditions opératoires. Le curare prescrit était à base de rocuronium (Esmeron^R) à raison de 0.3 mg/kg, soit la moitié de la dose habituellement prescrite. La réinjection de curares pour l'entretien anesthésique n'était jugée nécessaire que dans trois cas.

En plus du monitoring standard, tous les patients ayant reçus des myorelaxants ont bénéficié d'un monitoring de la curarisation en périopératoire, avec application d'un train de quatre au niveau de l'orbiculaire de l'œil au moment de l'induction anesthésique et durant la période périopératoire. En fin d'intervention, un train de quatre a été appliqué au niveau de l'adducteur du pouce, pour décider des aspects de la réversion du rocuronium. Celle-ci a été à base de néostigmine chez tous les patients. Le délai de l'extubation était toutefois long, allant de 20 à 90 min. l'usage de sugammadex aurait été certainement une bonne alternative.

Aucun patient n'a bénéficié par ailleurs d'une anesthésie locorégionale. La combinaison de cette technique avec l'anesthésie générale aurait été une bonne option dans notre série, notamment en termes de conditions opératoires et de la qualité d'analgésie postopératoire.

Pour ce qui est enfin des voies d'abord chirurgical, 26 patients ont été opérés par sternotomie et 15 patients par manubriotomie. Les neuf patients restants ont été opérés par chirurgie thoracique vidéo-assistée. Cet abord a été proposé pour les malades récemment opérés, en raison des avantages qu'il procure comparativement aux abords classiques (sternotomie, thoracotomie).

3.2. Monitoring

En plus du monitoring standard (mesure automatisée de la pression artérielle, oxymétrie de pouls, électrocardiographie et capnographie), un monitoring spécifique peut être dicté par les comorbidités et le terrain de l'opéré.

Le monitoring de la curarisation revêt un intérêt particulier chez le myasthénique, à fortiori quand l'anesthésie fait appel aux curares.

En périopératoire, le monitoring de la curarisation permet de répondre aux questions suivantes :

- lors de l'induction anesthésique, le bloc neuromusculaire est-il assez profond pour pouvoir assurer une intubation trachéale dans de bonnes conditions ?
- en peropératoire, le bloc neuromusculaire est-il suffisant pour obtenir un relâchement musculaire adéquat ?
- en fin d'intervention, comment s'assurer de l'absence d'une curarisation résiduelle ?

3.2.1. Monitoring de la curarisation lors de l'induction anesthésique

Pour assurer une intubation trachéale dans de bonnes conditions, il est nécessaire d'assurer une curarisation complète des muscles adducteurs laryngés et respiratoires. Sachant que ces groupes musculaires ne sont pas accessibles à un monitoring aisé, il est proposé de procéder à un monitoring du muscle sourcilier. Celui-ci serait un très bon estimateur de la curarisation des muscles adducteurs laryngés et des muscles respiratoires tels que le diaphragme [143].

De façon pratique, on applique une stimulation en train de quatre au niveau du nerf facial et on évalue le nombre de contractions du muscle sourcilier. Avant l'administration du curare, les quatre contractions sont visibles. Une disparition de toutes les contractions, après l'administration du curare, implique une curarisation complète du muscle sourcilier et donc des muscles adducteurs laryngés, autorisant une intubation trachéale dans de bonnes conditions. Il faut rappeler, toutefois, que les sujets myasthéniques présentent une sensibilité accrue aux curares non dépolarisants. Cette sensibilité serait en fonction de plusieurs éléments, dont la durée de la maladie et sa gravité. Elle explique la nécessité de réduire les doses des curares non dépolarisants en cas de myasthénie.

Un monitoring instrumental du rapport de train de quatre (Td4) au niveau de l'adducteur du pouce, avant administration de tout myorelaxant permettrait de prédire la sensibilité des myasthéniques aux curares non dépolarisants. Un rapport de Td4, avant curarisation, inférieur à 0.9 implique une sensibilité accrue aux curares, imposant une réduction des doses [144].

Il faut également rappeler que chez le sujet myasthénique, la sensibilité des différents groupes musculaires aux curares peut être modifiée par rapport au sujet sain. Cela soulève la problématique du choix du muscle à monitorer selon la forme de la myasthénie.

Dans une étude à propos de 20 patients Itoh et al. [102] ont analysé la relation entre le bloc neuromusculaire au niveau de l'orbiculaire de l'œil et le bloc au niveau de l'adducteur du pouce chez les sujets sains (n=10 patients) et chez les sujets myasthéniques (n=10 patients). Dans les deux groupes de patients, l'induction anesthésique était à base de 4-6 mg/kg de thiopental et de 2 µg/kg de fentanyl, suivie par l'administration de 2% de sévoflurane et le mélange de

protoxyde d'azote (60%) et oxygène 40% [145]. Les sujets sains et les sujets myasthéniques ont reçu respectivement 0.025 et 0.01 mg/kg de vécuronium. Tous les patients ont bénéficié d'un monitoring instrumental, avec application d'un train de quatre (Td4) au niveau de l'orbiculaire de l'œil et de l'adducteur du pouce. Les auteurs ont retrouvé, chez les sujets myasthéniques, un bloc neuromusculaire plus intense au niveau de l'orbiculaire de l'œil qu'au niveau de l'adducteur du pouce (96% vs 68% ; $p < 0.05$). Ce résultat peut s'expliquer par l'atteinte quasi-constante des muscles oculaires chez les myasthéniques. La même équipe a analysé les caractéristiques du bloc neuromusculaire au niveau de l'adducteur du pouce, après administration de vécuronium, chez les patients porteurs d'une myasthénie oculaire (n=10) et d'une myasthénie généralisée (n=10) [146]. Après administration de la première dose de vécuronium, les auteurs ont retrouvé que le bloc neuromusculaire maximum était significativement moins élevé dans la forme localisée, oculaire que dans la forme généralisée (51 vs 91% ; $p < 0.05$) [146]. De même, le délai d'installation de la curarisation était significativement plus lent dans la forme oculaire (300 vs 200 s ; $p < 0.05$) [146].

Enfin, Devys et al. ont rapporté l'observation d'un patient souffrant d'une myasthénie oculaire unilatérale, chez qui le monitoring de la curarisation au niveau du muscle sourcilier controlatéral a été associé à une mauvaise appréciation du degré de paralysie des cordes vocales. L'anesthésie générale était induite par voie intraveineuse avec du sufentanyl (0.2 µg/kg) et du thiopental (5 mg/kg). Une stimulation par train de quatre (Td4) était appliquée au niveau du muscle sourcilier controlatéral et au niveau de l'adducteur du pouce. Avant l'administration de curares quatre stimulations étaient observées au niveau des deux groupes musculaires. L'administration de cisatracurium (0.15 mg/kg) était à l'origine de l'abolition de la réponse du muscle sourcilier en 45 secondes (le niveau de curarisation au niveau de l'adducteur du pouce était nul). L'intubation trachéale, après ce délai, semblait toutefois impossible. Elle était réalisée sans problème, quatre minutes après l'injection de cisatracurium, et après avoir obtenu un bloc profond au niveau de l'adducteur du pouce [146]. Cela laisse supposer, chez les patients porteurs d'une myasthénie oculaire, une différence de sensibilité aux curares pour des groupes musculaires habituellement identiques chez les patients sains tels que les muscles sourciliers et les adducteurs laryngés. Les auteurs ont mis l'augmentation de la sensibilité au cisatracurium du muscle sourcilier sain, controlatéral sur le compte d'une atteinte infraclinique de ce muscle.

En cas de myasthénie oculaire, des atteintes infracliniques d'autres muscles ont pu, en effet, être détecté par électromyographie ou par biopsie [147].

Au vu des données citées plus haut, il paraît utile, lors de l'induction anesthésique comportant un curare, de tenir compte de la forme de la myasthénie et des données du monitoring de la curarisation au niveau des différents groupes musculaires. La titration des curares doit être la règle dans tous les cas de myasthénie.

3.2.2. Monitoring de la curarisation au cours de la chirurgie

Au cours de la chirurgie, le monitoring de la curarisation permet de savoir si le bloc neuromusculaire est suffisant pour le bon déroulement de l'acte opératoire.

Le type du monitoring et le muscle à monitorer varient selon le degré de relâchement musculaire requis par la chirurgie. Quand celle-ci requiert un bloc neuromusculaire profond, on peut monitorer le muscle sourcilier ou l'adducteur du pouce.

Au niveau du muscle sourcilier, on appliquera un train de quatre. L'observation de 1 à 3 contractions musculaires atteste de l'existence d'un bloc profond, dispensant de la réinjection de curares. Au niveau du muscle adducteur du pouce, il va falloir appliquer une stimulation de type PTC (compte post-tétanique). L'observation de 1 à 5 contractions musculaires est associée à un bloc musculaire profond. [148].

Quand la chirurgie requiert un bloc musculaire modéré, on peut se contenter de l'application d'un train de quatre au niveau de l'adducteur du pouce. L'apparition de 1 à 3 réponses musculaires implique un bloc neuromusculaire modéré, suffisant pour la chirurgie en question.

Comme dans tout cas de chirurgie thoracique, la thymectomie requiert un relâchement musculaire profond. Le monitoring de la curarisation reposera par conséquent, sur l'application d'un train de quatre au niveau du muscle sourcilier ou sur l'application d'un PTC au niveau de l'adducteur du pouce. Ce monitoring est recommandé par les sociétés savantes chez tout opéré, à fortiori chez le myasthénique [149]. La différence de sensibilité des différents groupes musculaires aux curares observée chez les myasthéniques, impliquerait la nécessité de monitorer différents muscles et de procéder par titration.

3.2.3. Monitoring neuromusculaire en fin de chirurgie

En fin d'intervention chirurgicale, le monitoring neuromusculaire permet de déterminer le moment de la réversion du bloc et de confirmer l'absence d'une curarisation résiduelle [148].

La curarisation résiduelle est déterminée par un rapport de train de quatre (Td4) inférieur à 90% ($T4/T1 < 0.90$) [150]. Cela suppose un monitoring quantitatif du rapport T4/T1 au niveau de l'adducteur du pouce.

Quant au moment de la réversion, il repose sur l'application d'un train de quatre au niveau de l'adducteur de pouce et l'analyse de nombre de réponses musculaires. L'apparition de quatre réponses est requise quand la réversion repose sur l'utilisation de néostigmine (40-50 µg/kg + 15 à 20 µg/kg d'atropine).

L'usage de sugammadex est envisageable quand un curare non dépolarisant a été utilisé et quand deux réponses musculaires sont observées lors de l'application d'un train de quatre au niveau de l'adducteur du pouce.

Si l'usage de sugammadex peut être utilisé avec succès en cas de myasthénie, celui de la néostigmine suscite de nombreuses controverses. A la différence du sugammadex, la néostigmine agit de façon indirecte en inhibant l'acétylcholinestérase présente au niveau de la fente synaptique. Il en résulte une augmentation de la concentration de l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique et le déplacement secondaire des molécules de curare fixée au niveau des récepteurs spécifiques par loi d'action de masse. Chez les patients myasthéniques traités par pyridostigmine, l'inhibition de l'acétylcholinestérase peut être maximale si bien que l'usage d'un autre anticholinestérasique tel que la néostigmine puisse s'avérer inefficace [151, 152]. L'utilisation de néostigmine ne doit par conséquent être envisagée qu'en cas d'indisponibilité de sugammadex.

Il faut néanmoins rappeler quelques cas, rapportés dans la littérature, d'échec de réversion de curares chez les myasthéniques par du sugammadex, et pour lesquels la néostigmine était efficace [133, 153].

3.3. Les voies d'abord chirurgical

La meilleure approche chirurgicale pour thymectomie reste controversée. Des abords variables ont été proposés : cervico manubriotomie, sternotomie médiane ou thoracotomie antérolatérale. Quelle que soit la technique opératoire, l'exérèse complète doit être le souci permanent puisqu'elle représente le seul garant d'un bon pronostic à court, moyen et long terme.

Schématiquement, deux types de situations peuvent se présenter :

-il s'agit d'une hyperplasie thymique ou d'un thymome bien encapsulé. L'abord par cervico-manubriotomie est possible. Le malade est installé en décubitus dorsal, billot sous l'épaule, tête défléchie en arrière et bras le long du corps (Figure 13) ;

-il s'agit d'une tumeur volumineuse et /ou invasive. L'abord se fait, dans ce cas, par sternotomie médiane ou par thoracotomie, surtout lorsque la tumeur s'étend aux plèvres ou lorsqu'une résection pulmonaire est nécessaire (Figure 14). Il est recommandé de réaliser une thymectomie totale emportant le thymus et le tissu cellulo-graisseux adjacent.

Des auteurs ont proposé récemment un abord vidéo thoracique pour thymectomie (CTVA : chirurgie thoracique vidéo assistée ou VATS des anglo-saxons : video-assisted thoracic Surgery). Il permettrait une thymectomie complète avec des suites comparables voire meilleures par rapport à celles observées par sternotomie médiane. Cet abord s'accompagnerait d'une réduction de la durée du séjour hospitalier et des doses requises d'analgésiques en postopératoire. De même, comparé à la sternotomie, l'abord thoracoscopique, présente un avantage en termes de risque de dysfonction pulmonaire postopératoire et du délai de récupération qui se trouvent réduits [154].

Les indications de ces techniques dépendent de :

- la présence ou non d'une tumeur thymique ;
- la taille de cette tumeur
- la nécessité ou non de faire une exérèse complète du thymus ; et de
- l'expérience et des habitudes de l'équipe concernée.



Figure 13 : Vue opératoire lors de l'exérèse d'une masse thymique par cervico-manubriotomie

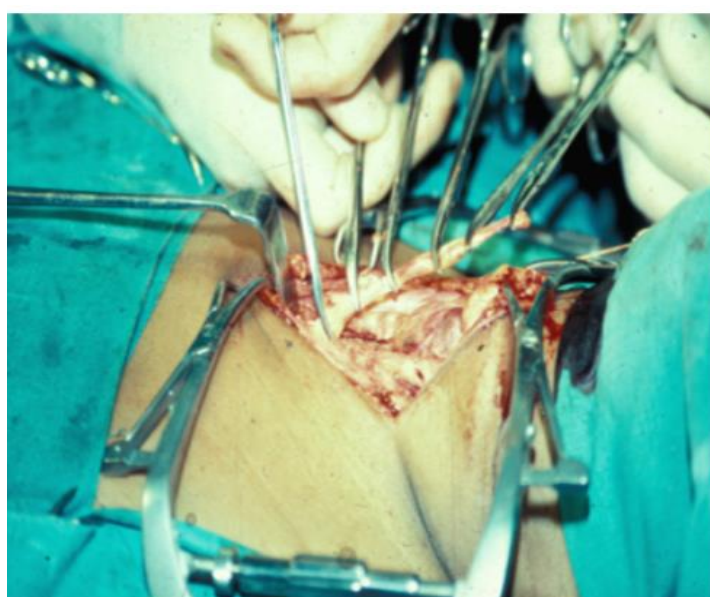


Figure 14 : Vue opératoire lors de l'exérèse d'une masse thymique par sternotomie

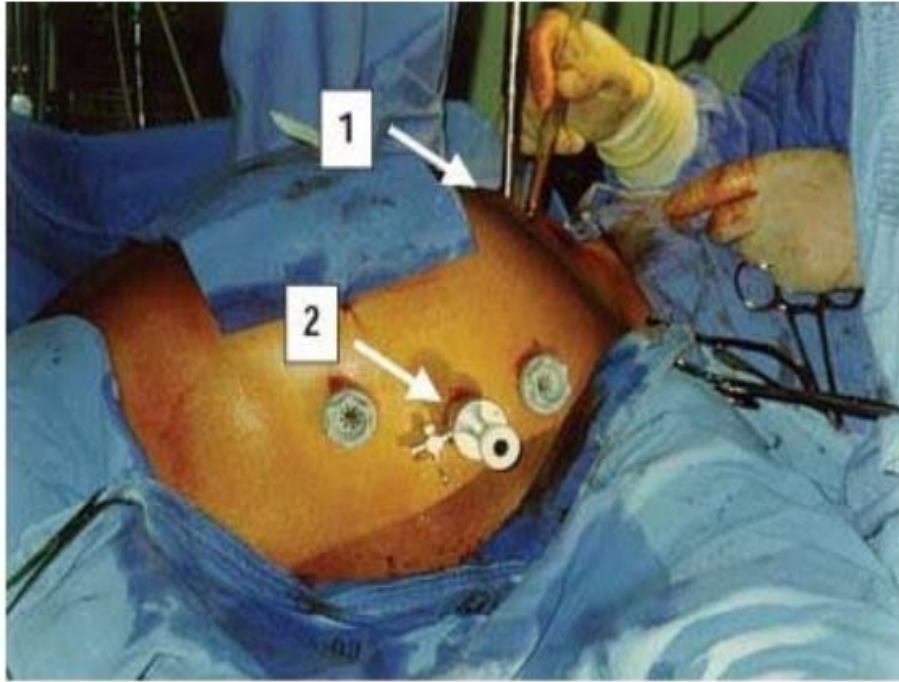


Figure 15 : Vue opératoire lors de l'exérèse d'une masse thymique par vidéothoroscopie

4. Période postopératoire

Les aspects de la prise en charge postopératoire sont définis préalablement durant la phase préopératoire.

4.1. Analgésie postopératoire

Une analgésie efficace doit être instaurée en postopératoire. Elle peut faire appel à des analgésiques non morphiniques (antiinflammatoire non stéroïdiens, paracétamol) ou morphiniques, préférentiellement de durée d'action rapide et à doses titrées.

Une meilleure qualité d'analgésie est par ailleurs acquise sous techniques d'analgésie locorégionale. Celles-ci sont représentées essentiellement par l'administration d'anesthésiques locaux par voie péridurale ou par voie paravertébrale [124, 137].

4.2. Complications postopératoires

Dans la plupart des cas, les patients myasthéniques sont extubés dans les suites immédiates de la thymectomie. Une hospitalisation postopératoire dans une unité de soins intensifs ou de réanimation est toutefois indispensable dans l'objectif d'appréhender les complications postopératoires.

Outre les complications communes à toute chirurgie thoracique, les complications spécifiques de la thymectomie sont représentées essentiellement par le risque de survenue d'une faiblesse musculaire postopératoire. Celle-ci peut être le résultat d'un effet résiduel des agents anesthésiques, comme elle peut être la conséquence d'une crise myasthénique ou cholinergique.

4.2.1. Crise myasthénique

La crise myasthénique représente une exacerbation de la myasthénie à l'occasion de l'intervention chirurgicale. Elle se traduit par l'apparition ou l'aggravation d'une faiblesse musculaire touchant les muscles respiratoires. Cela va entraîner une dysfonction respiratoire aiguë postopératoire, pouvant nécessiter un support ventilatoire. Divers facteurs sont généralement susceptibles d'être à l'origine d'une crise myasthénique (chirurgie, infection, grossesse, médication ...) (Tableau XIII) [155].

Tableau XIII : facteurs déclenchants d'une crise myasthénique

Stressors	Medications
Physical stressors	α -Interferon
Aspiration pneumonitis	Antibiotics
Infection	Aminoglycosides
Perimenstrual state	Gentamicin
Pregnancy	Streptomycin
Sleep deprivation	Ampicillin
Surgery	Macrolides
Environmental Stressors	Erythromycin
Emotional stress	Quinolones
Pain	Ciprofloxacin
Temperature extremes	Polymyxin
Tapering of immune-modulating medications	Antiepileptics
	Gabapentin
	Phenytoin
	β -Adrenergic antagonists
	Calcium channel antagonists
	Contrast media
	Magnesium
	Methimazole
	Prednisone
	Procainamide
	Quinidine

En périopératoire d'une thymectomie, les patients sont à risque de crise myasthénique en raison de la coexistence de divers facteurs de risque, dont :

- le stress lié à la chirurgie ;
- la privation du sommeil ;
- la survenue d'une complication infectieuse ;
- la douleur postopératoire ;
- l'usage de différentes thérapeutiques pouvant interférer avec la jonction neuromusculaire [156, 157].

A propos de 127 cas de thymomectomie chez les patients myasthéniques, Xue et al. [157] ont retrouvé une incidence de la crise myasthénique postopératoire de l'ordre de 10%. En analyse multivariée, les facteurs associés à cette complication étaient représentés par le type histologique du thymome et par une classe d'Osserman de IIa –IV [158].

4.2.2. Crise cholinergique

La crise cholinergique survient à l'occasion d'un excès d'acétylcholine au niveau des récepteurs nicotiniques et muscariniques. Elle est favorisée par un excès d'anticholinestérasiques [159]. Cela explique la majoration du risque chez les patients sous anticholinestérasiques en préopératoire et qui bénéficient en peropératoire d'une réversion des curares non dépolarisants par les anticholinestérasiques. C'est une complication qui demeure toutefois rarement rapportée, dans la littérature, en périopératoire [160, 161, 162]. Sur le plan clinique, la crise cholinergique se traduit par des symptômes variables (Tableau XIV) [160].

La forme la plus grave se traduit bien entendu par l'apparition d'une fatigabilité voir paralysie des muscles respiratoires avec insuffisance respiratoire aiguë postopératoire.

Tableau XIV : Symptômes de la crise cholinergique

Nicotinic toxicity

Muscle weakness

Fasciculations

Muscarinic toxicity

Diaphoresis

Excessive tearing

Increased oral and pulmonary secretions

Nausea and vomiting

Diarrhea

Bradycardia

4.3. Gestion des anticholinestérasiques

Comme vu plus haut, les crises myasthénique et cholinergique sont deux formes graves, d'insuffisance respiratoire postopératoire qui requièrent des thérapeutiques antinomiques. La crise myasthénique traduirait l'évolutivité de la maladie et la crise cholinergique traduirait un excès d'anticholinestérasiques. La distinction entre les deux formes n'est souvent pas évidente. Aussi, est-il conseillé de recourir à une assistance respiratoire postopératoire, en cas d'insuffisance respiratoire aiguë et à une gestion adéquate des anticholinestérasiques.

La controverse sur la reprise du traitement repose sur le fait que les besoins postopératoires immédiats seraient très diminués voire nuls, et moindres dans les heures ou les jours suivant la chirurgie. Le maintien des mêmes doses en postopératoire fait courir au patient le risque d'un surdosage, avec crise cholinergique. Par conséquent, il serait prudent de procéder à une titration des doses d'anticholinestérasiques, qui sont réintroduits le jour même de l'intervention, en débutant le plus souvent par une demi-dose par rapport au traitement habituel [163, 164].

4.4. Mortalité opératoire

Lors de la publication des premières grandes séries de thymectomie, au début des années 70, une mortalité élevée de l'ordre de 10 à 30% était constatée [165, 166]. Cela a été à l'origine de l'élaboration de mesures strictes durant la période postopératoire : trachéotomie systématique, sevrage des anticholinestérasiques et ventilation contrôlée pendant une période d'environ une semaine. Le sevrage du ventilatoire était ensuite réalisé avec prudence sous couvert d'une réintroduction progressive des anticholinestérasiques. La mortalité s'en est ainsi trouvée réduite, avoisinant 1 à 3 % [165, 167].

Actuellement, la situation est bien différente. En raison des progrès énormes accomplis en matière de prise en charge périopératoire, l'extubation a souvent lieu dans la salle opératoire et la mortalité est quasi-nulle. L'analyse de la base française Epithor, dont l'objectif était de comparer la morbidité associée à la thymectomie pour myasthénie selon la voie d'abord, a retrouvée une mortalité opératoire nulle [168]. Aucun décès n'a été en effet enregistré.

Il en est de même pour les résultats de l'étude effectuée sur la base nord-américaine "National Surgical Quality Improvement Program Database" sur la période 2005 à 2012 et qui avait le

même objectif que le projet Epithor [169]. L'étude a rapporté en effet une morbidité globale de 15% et une mortalité opératoire nulle [170].

Dans notre série, les suites opératoires ont souvent été simples. Tous les malades ont été extubés dans la salle opératoire.

L'analgésie postopératoire était multinodale, associant paracétamol, néfopam et opiacés.

Les anticholinestérasiques, aux doses habituelles, ont été réintroduites le jour même de la thymectomie chez la majorité des patients (48 patients). Chez deux patients, la réduction des doses de moitié a été jugée nécessaire, en raison de l'apparition de signes de surdosage.

Une crise myasthénique postopératoire a été rapportée chez trois patients, l'évolution a été favorable après ajustement des doses d'anticholinestérasiques et séances de VNI.

Les autres complications observées étaient à type de pneumothorax dans un cas et de pneumopathie postopératoire dans deux cas. La morbidité opératoire était par conséquent de l'ordre de 12%. Ce chiffre est comparable à celui de la littérature qui fait état d'une morbidité opératoire, après thymectomie de l'ordre de 10 à 20% [169, 170].

Enfin, comme rapporté dans les séries récentes, notre étude a permis de retrouver une mortalité opératoire nulle. Aucun patient n'est décédé dans les suites de la thymectomie.



Conclusion

La myasthénie est une maladie chronique liée à un défaut de la transmission neuromusculaire. Elle est caractérisée par une faiblesse musculaire qui s'aggrave à l'effort. La gravité est souvent liée à une atteinte des muscles de la déglutition et/ ou des muscles respiratoires, qui peut être responsable d'une insuffisance respiratoire aiguë.

Le traitement symptomatique repose avant tout sur les anticholinestérasiques. D'autres thérapeutiques peuvent être proposées, telles que les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Les échanges plasmatiques et les immunoglobulines sont généralement réservés aux poussées aiguës de la myasthénie.

Compte tenu de l'implication du thymus dans la myasthénie, la thymectomie représente un aspect thérapeutique dont les indications sont de plus en plus larges.

La thymectomie pour myasthénie représente toutefois une chirurgie à risque, grevée d'une morbidité élevée et d'un risque de mortalité en l'absence d'une prise en charge périopératoire appropriée. Celle-ci s'articule autour des éléments suivants :

- Une évaluation approfondie de la myasthénie et une préparation préopératoire optimale ;
- Un choix judicieux de la technique anesthésique, combinant aux mieux anesthésie générale et anesthésie locorégionale ;
- Une hospitalisation systématique dans une unité de soins intensifs ou de réanimation en postopératoire ;

Notre étude a permis de retrouver que le respect des impératifs sus-citées garantit un faible taux de morbidité et une mortalité opératoire quasi nulle.



Résumés

Résumé

Titre : Prise en charge périopératoire de la thymectomie pour myasthénie (Etude rétrospective à propos de 50 cas)

Auteur : NADA BENZINE

Mots clés : Myasthénie- thymectomie-anesthésie-curare

Introduction

La myasthénie est une maladie chronique liée à un défaut de la transmission neuromusculaire. En raison de l'implication du thymus dans la physiopathologie de la maladie, la thymectomie représente une option thérapeutique intéressante, dont les indications sont de plus en plus larges.

La thymectomie pour myasthénie demeure toutefois une chirurgie à risque, grevée d'une morbi-mortalité opératoire élevée en l'absence d'une prise en charge périopératoire appropriée.

Objectif de l'étude

Evaluer les aspects de la prise en charge périopératoire de la thymectomie pour myasthénie dans notre contexte.

Matériel d'étude et méthodes

Nous avons analysé, de façon rétrospective, tous les patients myasthéniques ayant subi une thymectomie au bloc opératoire central de l'hôpital Avicenne du CHU Ibn Sina de Rabat durant la période janvier 2014 - décembre 2019.

Nous avons recueilli différentes données préopératoires (dont les aspects de l'évaluation et de la préparation préopératoire) ; peropératoires (dont la technique anesthésique et le monitoring) et postopératoires (dont la morbidité et la mortalité).

Résultats

50 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen des patients était de 38.56 ans et le sex-ratio femmes/hommes de 1.63.

La présentation clinique était dominée par une fatigabilité musculaire généralisée (84%). 90% présentaient des anticorps antirécepteurs d'acétylcholine.

Les anticholinestérasiques représentaient le traitement de choix.

La myasthénie était généralement stabilisée en préopératoire. 26% des patients avaient un score I et 44 % avaient un score II a d'Osserman.

Tous les malades ont été opérés sous anesthésie générale balancée (propofol-fentanyl sévoflurane/isoflurane). Les curares (rocuronium) ont été utilisés dans 18 cas, sous couvert d'un monitoring de la curarisation.

Tous les patients ont été extubés dans la salle opératoire. La morbidité opératoire était de 12% et la mortalité était nulle.

Discussion-conclusion

Le respect de certains impératifs en périopératoire d'une thymectomie (évaluation soigneuse de la myasthénie, préparation préopératoire optimale, choix judicieux de la technique anesthésique et du monitoring, hospitalisation systématique en unité de soins intensifs ou de réanimation) permet de réduire le risque opératoire.

Notre étude a permis de montrer que le respect des impératifs sus-citées permet de garantir une morbidité faible et une mortalité quasi nulle.

Abstract

Title: Perioperative management of thymectomy for myasthenia gravis Retrospective study of 50 cases

Author: NADA BENZINE

Keywords: myasthenia gravis thymectomy anesthesia curare

Introduction

Myasthenia gravis is a long-term disease linked to a neuromuscular transmission defect. Due to the involvement of the thymus in the pathophysiology of the disease, thymectomy represents an interesting therapeutic option.

Thymectomy for myasthenia gravis remains a risky surgery with high operative morbidity and mortality in the absence of appropriate perioperative management.

Objective of the study

To assess the aspects of perioperative management for myasthenia gravis patients undergoing thymectomy.

Material and methods of this research paper

We retrospectively analyzed all myasthenic patients who had undergone a thymectomy, in the Avicenne Hospital of the Ibn Sina university-affiliated hospital in Rabat, from January 2014 to December 2019.

We collected various preoperative data (including aspects of evaluation and preoperative preparation); intraoperative (including anesthetic technique and monitoring) and postoperative (including morbidity and mortality).

Results

50 patients were included in the study. The median age of the patients was 38.56 years and the female / male sex ratio was 1.63.

The clinical presentation was dominated by generalized muscle fatigue (84%).

90% had antibodies to acetylcholine receptor.

Anticholinesterase drugs were the treatment of choice.

Myasthenia gravis was generally stabilized preoperatively. 26% of patients had an Osserman score I and 44% had an Osserman score IIa.

All the operated patients had undergone general anesthesia (propofol-fentanyl sevoflurane / isoflurane). Curares (rocuronium) were used in 18 cases, under the guise of curarization monitoring.

All patients were extubated in the operating room. Operative morbidity was 12% and mortality was zero.

Conclusion

Compliance with certain perioperative requirements of a thymectomy, such as careful assessment of myasthenia gravis, optimal preoperative preparation, judicious choice of anesthetic technique and monitoring, systematic hospitalization in an intensive care unit or intensive care unit, makes it possible to reduce the operative risk.

Our study has shown that compliance with the above requirements guarantees low morbidity and almost zero mortality

ملخص

العنوان: الادارة المحيطة بالجراحة لاستئصال الغدة الصعترية للوهن العضلي الشديد دراسة بأثر رجعي حول 50 حالة

المؤلف: ندى بنويان

الكلمات الرئيسية: لوهن العضلي الوبيل- استئصال التوتة- تخدير الكوراري

المقدمة

الوهن العضلي الوبيل هو مرض مزمن مرتبط بخلل في الانتقال العصبي العضلي، ونظرا للدور الذي تلعبه الغدة الصعترية في التسبب في المرض، فاستئصال الغدة الصعترية هو واحد من المظاهر العلاجية الأكثر أهمية، الذي تتسع مؤشراتته بشكل متزايد.

يظل استئصال الغدة الصعترية لمرضى الوهن العضلي الوبيل عملية جراحية محفوفة بالمخاطر، وذلك مرتبط بارتفاع معدل المراضة والوفيات أثناء الجراحة في غياب الإدارة المناسبة للجراحة.

هدف الدراسة

تقييم جوانب الإدارة المحيطة بالجراحة لاستئصال الغدة الصعترية لمرضى الوهن العضلي الوبيل في سياقنا.

مواد وطرق الدراسة

قمنا بتحليل بأثر رجعي جميع مرضى الوهن العضلي الذين خضعوا لعملية استئصال الغدة الصعترية في غرفة العمليات المركزية في مستشفى ابن سينا الجامعي في الرباط. خلال الفترة ما بين يناير 2014 -ديسمبر 2019.

قمنا بجمع بيانات مختلفة قبل الجراحة (بما في ذلك جوانب التقييم والتحضير قبل الجراحة)؛ أثناء الجراحة (بما في ذلك تقنية التخدير والمراقبة) وبعد الجراحة (بما في ذلك المراضة والوفيات).

النتائج

تم تضمين 50 مريضاً في الدراسة. كان متوسط عمر المرضى 38.56 سنة ونسبة الجنس الإناث / الذكور 1.63.

سيطر التعب العضلي العام على العرض السريري (84%).

90 % لديهم أجسام مضادة لمستقبلات الأسيتيل كولين.

كانت عقاقير مضادات الكولينستريز هي العلاج المفضل.

الوهن العضلي الشديد استقر بشكل عام قبل الجراحة. 26% من المرضى حصلوا على درجة I و 44% حصلوا على درجة II a من معدل أوسرمان. تم إجراء عملية جراحية لجميع المرضى تحت التخدير العام المتوازن (البروبوفول - الفنتانيل سيفوفلوران / الأيزوفلورين). تم استخدام مرخيات العضل المحيطية (روكرونيوم) في 18 حالة، تحت مراقبة الوظيفة العصبية العضلية.

تم نزع أنبوب جميع المرضى في غرفة العمليات. كانت معدلات الاعتلال الجراحي 12% والوفيات صفر.

المناقشة-خاتمة

احترام بعض الضروريات المعينة حول جراحة استئصال الغدة الصعترية (التقييم الدقيق للوهن العضلي الوبيل، والتحضير الأمثل قبل الجراحة، والاختيار الحكيم لتقنية التخدير والمراقبة، والاستشفاء المنتظم في وحدة العناية المركزة) يقلل من مخاطر الجراحة. أظهرت دراستنا أن الامتثال للمتطلبات المذكورة أعلاه يضمن انخفاض معدلات الاعتلال ونسبة وفيات شبه منعمة.



Bibliographie

- [1]. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, et al Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;96:202-31.
- [2]. Nazinigouba Ouédraogo, Flavien A. Kaboré, Georges Mion. Physiologie de la jonction neuromusculaire et mécanisme d'action des curares. *Le Praticien en anesthésie réanimation*. 2011 ; 15, 329—338.
- [3]. institut-myologie.org/enseignement/connaissances-sur-le-muscle/
- [4]. Katz B, Miledi R. Transmitter leakage from motor nerve endings. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1977 ; 196 : 59-72.
- [5]. Rigoard S, Wager M, Buffenoir K, Bauche S, Giot JP, Maixent JM, et al. Principaux mécanismes impliqués dans la transmission synaptique au sein de l'appareil neuromusculaire. *Neurochirurgie* 2009;55(Suppl. 1):S22—33.
- [6]. Kalamida D, Poulas K, Avramopoulou V, Fostieri E, Lagoumintzis G, Lazaridis K, et al. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Structure, function and pathogenicity. *FEBS J* 2007;274:3799—845.
- [7]. Johnstone AF, Viele K, Cooper RL. Structure/function assessment of synapses at motor nerve terminals. *Synapse* 2011;65:287—99.
- [8]. Ferguson SM, Blakely RD. The choline transporter resurfaces: new roles for synaptic vesicles? *Mol Interv* 2004 ; 4 : 22-37.
- [9]. Miyazawa A, Fujiyoshi Y, Unwin N. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature* 2003 ; 423 : 949-55
- [10]. Corringer PJ, Le Novère N, Changeux JP. Nicotinic receptors at the amino acid level. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000 ; 40 : 431-58.

- [11]. Fambrough DM, Drachmann DB, Satyamurti S (1973) Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 182: 293-5
- [12]. Pestronk A, Drachman DB, Self SG. Measurement of junctional acetylcholine receptors in myasthenia gravis: clinical correlates. *Muscle Nerve* 1985;8: 245e51
- [13]. Limburg PC, The TH, Hummel-Tappel E, et al. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 1. Relation to clinical parameters in 250 patients. *J Neurol Sci.* 1983 Mar;58(3):357–370.
- [14]. Lammens S., Eymard B., Plaud B. Anesthésie et myasthénie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-657-C-10, 2010.
- [15]. Paton WD, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol* 1967;191:59-90.
- [16]. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, et al Autoantibodies to lowdensity lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011 ; 69 : 418-22.
- [17]. Devic P, Petiot P, Simonet T, et al. Antibodies to clustered acetylcholine receptor: expanding the phenotype. *Eur J Neurol* 2014 ; 21 : 130-4.
- [18]. Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, et al. Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2015 ; 72 : 642-9
- [19]. Cordts I, Bodart N, Hartmann K, et al. Screening for lipoprotein receptor-related protein 4-, agrin-, and titin-antibodies and exploring the autoimmune spectrum in myasthenia gravis. *J Neurol* 2017 ; 264 : 1193-203
- [20]. Gasperi C, Melms A, Schoser B, et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 2014 ; 82 : 1976-83

- [21]. Derbinski J, Schulte A, Kyewski B, Klein L. Promiscuous gene expression in medullary thymic epithelial cells mirrors the peripheral self. *Nat Immunol* 2001;2:1032–9.
- [22]. Le Panse R, Berrih-Aknin S. Thymic myoid cells protect thymocytes from apoptosis and modulate their differentiation: implication of the ERK and Akt signaling pathways. *Cell Death Differ* 2005;12:463–72.
- [23]. Suniara RK, Jenkinson EJ, Owen JJ. An essential role for thymic mesenchyme in early T cell development. *J Exp Med* 2000;191:1051–6.
- [24]. Berrih-Aknin S, Morel E, Raimond F, Safar D, Gaud C, Binet JP, et al. The role of the thymus in myasthenia gravis: immunohistological and immunological studies in 115 cases. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:50–70.
- [25]. Cavalcante P, Serafini B, Rosicarelli B, et al. Epstein-Barr virus persistence and reactivation in myasthenia gravis thymus. *Ann Neurol* 2010;67:726–38.
- [26]. Osserman KE. Studies in myasthenia gravis : review on twenty year experience in over 1200 patients. *J Mt Sinai Hosp* 1971;50:497-503
- [27]. Leventhal SR, Orkin FK, Hirsh RA. Prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1980;53:26-30.
- [28]. Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y et al. Clinical and immunological differences between early and lateonset myasthenia gravis in Japan. *J Neuroimmunol* 2011; 230 : 148-152.
- [29]. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008; 37:141–49.
- [30]. <https://myasthenie.forumactif.com>
- [31]. Grob D, Asrura EL, Brunner NG, et al (1987) The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci* 505: 472-99

- [32]. Putman MT, Wise R (1996) Myasthenia gravis and upper airway obstruction. *Chest* 109: 400-04
- [33]. Dushay KM, Zibrack JD, Jensen WA (1990) Myasthenia Gravis Presenting as Isolated Respiratory Failure. *Chest* 97: 232-4.
- [34]. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, et al (1992) Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 15: 720-4 (10).
- [35]. Hirsch NP. Neuromuscular junction in health and disease. *Br J Anaesth* 2007;99:132—8.
- [36]. Eymard B. Myasthénie(s) séronégative(s) : aspects physiopathologiques et cliniques. *Lettre Neurol* 2005;9:35-6.
- [37]. Grob D., Arsura E.L., Brunner N.G., et al. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann NY Acad Sci* 1987 ; 505 : 472-99.
- [38]. Engel A.G., Lambert E.H., Santa T. Study of long-term anticholinesterase therapy. Effects on neuromuscular transmission and on motor endplate fine structure . *Neurology* 1973 ; 23 : 1273-81.
- [39]. Grob D (1999) Natural history of myasthenia gravis. In: Engel AG, ed. *Myasthenia gravis and myasthenic disorders*. Oxford: Oxford University Press. Contemporary Neurology Series, 131-45.
- [40]. Grob D., Arsura E.L., Brunner N.G., et al. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann NY Acad Sci* 1987 ; 505 : 472-99.
- [41]. Engel A.G., Lambert E.H., Santa T. Study of long-term anticholinesterase therapy. Effects on neuromuscular transmission and on motor endplate fine structure . *Neurology* 1973 ; 23 : 1273-81.

- [42]. David C, Paul M, François des gands champs, guide de 1ers ordonnances, décembre 2010, 356-360.
- [43]. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Myasthénie auto-immune, Centre de références de pathologie neuromusculaire Paris Est, Juillet 2015
- [44]. Goulon-Goeau C et Gajdos P. Myasthénie et syndromes myasthéniques. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-172-B-10, 2002, 14 p
- [45]. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Myasthénie auto-immune, Centre de références de pathologie neuromusculaire Paris Est, Juillet 2015.
- [46]. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol. 2009 ; 8 (5) : 475-490.
- [47]. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Longterm corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. Ann Neurol 1984; 15: 291–8
- [48]. Shumak KH, Rock GA. Therapeutic plasma exchange. N Engl J Med 1984;310:762–71.
- [49]. David C, Paul M, François des gands champs, guide de 1ers ordonnances, décembre 2010, 356-360.
- [50]. Ameri A, Timsit S, Guide pratique neurologie clinique. ISSN : 12485470.1997.162-172. [229] Le dictionnaire Vidal. 2011. ISBN : 978-2-85091-189-9
- [51]. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Myasthénie auto-immune, Centre de références de pathologie neuromusculaire Paris Est, Juillet 2015.
- [52]. Pénission-Besnier I. Traitement de la myasthénie auto-immune. Revue neurologique. 2010 ; 166 : 400-405

- [53]. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Longterm corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984; 15: 291–8
- [54]. Goulon-Goeau C et Gajdos P. Myasthénie et syndromes myasthéniques. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-172-B-10, 2002, 14 p.
- [55]. Garcia-Carrasco M, Escarcega RO et al. Therapeutic options in autoimmune myasthenia gravis. *Autoimmun Rev.* 2007; 6:373-378.
- [56]. Aurelie C. Evaluation des besoins des patients atteints de myasthénie, particulièrement du point de vue du pharmacien. *Sciences pharmaceutiques*. 2013. <dumas-00840104>. <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00840104> 7
- [57]. Dorosz P. Guide pratique des médicaments Dorosz 2010. 29è éd : Maloine ; 2009.
- [58]. Gedizlioglu M, Coban P, Ce P, et al. An unusual complication of immunosuppression in myasthenia gravis: progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neuromuscul Disord* 2009;19:155e7
- [59]. Goulon-Goeau C et Gajdos P. Myasthénie et syndromes myasthéniques. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-172-B-10, 2002, 14 p.
- [60]. Pinching AJ, Peters DK, Newsom-Davis J (1976) Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet* 2: 1373-6.
- [61]. Centre de références de pathologie neuromusculaires Paris Est / Juillet 2015
- [62]. Lindberg C. Andersen O. Larsson S. et al . Remission rate after thymectomy in myasthenia gravis when the bias of immunosuppressive therapy is eliminated. *Acta Neural Scan* [2002;86:323-8].

- [63]. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection :a series of 307 patients.J Thorac Cardiovasc Surg [2006 ;112:376-84].
- [64]. Jaretzki A 3rd.Thymectomy for myasthenia gravis:analysis of controversies-patients management. Neurology.[2003;9:77-92].
- [65]. Capelle, Behr. Garre´ operator. Operative case. June 26, 1910. Beitr. X. kiln. Chir., Tu¨bingen 1911;lxxii: 214.
- [66]. Schumacher, Roth. Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowii mit Myasthenia. Mitt a d Grenzgeb d Med u Chir 1912;25:746
- [67]. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, et al. Myasthenia gravis and tumors of thymic region. Ann Surg 1939; 4(110):544–61.
- [68]. Blalock A, Harvey AM, Ford FR, et al. JAMA 1949 117(18):1529–33
- [69]. Wilks S. On cerebritis, hysteria and bulbar paralysis. Guys Hosp Rep 1877;22:7
- [70]. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000; 55: 7–15.
- [71]. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. N Engl J Med 2016;375(6):511–22.
- [72]. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 20 cases. J
- [73]. GajdosP,ChevretS,ClairB,TranchantC,ChastangC.Clinicaltrialof plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol 1997;41:789-9

- [74]. Osserman KE. Studies in myasthenia gravis : review on twenty year experience in over 1200 patients. *J Mt Sinai Hosp* 1971;50:497-503
- [75]. Jaretzki 3rd A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55:16-23
- [76]. Gibson TC. The heart in myasthenia gravis. *Am Heart J* 1975;90:389–96.
- [77]. Johannessen KA, Mygland A, Gilhus NE, et al. Left ventricular function in myasthenia gravis. *Am J Cardiol* 1992;69:129–32.
- [78]. Hofstad H, Ohm O-J, Mork SJ, et al. Heart disease in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 1984;70: 176– 84.
- [79]. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797-810.
- [80]. Eymard B, Chillet P. Myasthénie autoimmune : données physiopathologiques récentes. *Presse Med* 1997;26:872-9.
- [81]. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797-810.
- [82]. Eymard B, Chillet P. Myasthénie autoimmune : données physiopathologiques récentes. *Presse Med* 1997;26:872-9.
- [83]. Leventhal SR, Orkin FK, Hirsh RA. Prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1980;53:26– 30.
- [84]. Eisenkraft JB, Papatestas AE, Kahn CH, et al. Predicting the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1986; 65:79–82.
- [85]. Gracey DR, Divertie MB, Howard FM, et al. Postoperative respiratory care after transsternal thymectomy in myasthenia gravis: a 3-year experience in 53 patients. *Chest* 1984;86:67 – 71

- [86]. Watanabe A, watanabe T, obama T, et al. Prognostic factors for myasthenic crisis after transternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 ; 127 :868.
- [87]. Leventhal SR, Orkin FK, Hirsh RA. Prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1980;53:26-30.
- [88]. Leuzzi G, Meacci E, Cusumano G, et al. Thymectomy in myasthenia gravis : proposal for a predictive score of postoperative myasthenic crisis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014 ; 45 :76-88].
- [89]. Yan Li, Haiyan Wang, Pei Chen, et al (2017): Clinical outcome and predictive factors of postoperative myasthenic crisis in 173 thymomatous myasthenia gravis patients myasthenic crisis in thymomatous patients, *International Journal of Neuroscience*, DOI: 10.1080/00207454.2017.1366905
- [90]. Chigurupati, K., Gadhinglajkar, S., Sreedhar, R., et al. (2018). Criteria for Postoperative Mechanical Ventilation After Thymectomy in Patients With Myasthenia Gravis: A Retrospective Analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 32(1), 325–330. doi:10.1053/j.jvca.2017.06.045 .
- [91]. Baraka A, Taha S, Yazbeck V, et al. Vecuronium block in the myasthenic patient. Influence of anticholinesterase therapy. *Anaesthesia* 1993;48:588-90.
- [92]. BarakaA, Baroody M, Yazbeck V. Repeated doses of suxamethonium in the myasthenic patient. *Anaesthesia* 1993;48:782-4.
- [93]. Gomez AM, Willcox N, Molenaar PC, Buurman W, Martinez-Martinez P, De Baets MH et al. Targeting plasma cells with proteasome inhibitors: possible roles in treating myasthenia gravis? *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1274:48-59.
- [94]. Sterne JAC, Herna´n MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in nonrandomized studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919].

- [95]. Eisenkraft JB, Book WJ, Mann SM, et al. Resistance to succinylcholine in myasthenia gravis : A dose-response study].
- [96]. Abel M, Eisenkraft JB, Patel N. Response to suxamethonium in a myasthenic patient during remission. *Anaesthesia* 1991; 46 : 30–32 .
- [97]. Baraka A, Baroody M, Yazbeck V. Repeated doses of suxamethonium in the myasthenic patient. *Anaesthesia* 1993; 28 : 782–784 .
- [98]. Wood GJ, Hall GM. Plasmapheresis and plasma cholinesterase. *Br J Anaesth* 1978; 50:945–949 .).
- [99]. BarakaA, Baroody M, Yazbeck V. Repeated doses of suxamethonium in the myasthenic patient. *Anaesthesia* 1993;48:782-4.).
- [100]. Epstein JH, Eisenkraft JB. Myasthenia gravis. In: *Clinical Cases in Anesthesia*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014:111-115)
- [101]. Stevens RD. Neuromuscular disorders and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14:693–698
- [102]. Itoh H, Shibata K, Nitta S. Difference in sensitivity to vecuronium between patients with ocular and generalized myasthenia gravis. *Br J Anaesth* 2001;87:885-9.).
- [103]. Kim JM, Mangold J. Sensitivity to both vecuronium and neostigmine in a seronegative myasthenic patient. *Br J Anaesth* 1989; 63:497–500 .
- [104]. Lumb AB, Calder I. “Cured” myasthenia gravis and neuromuscular blockade. *Anaesthesia* 1989; 44:828–830 .
- [105]. Enoki T, Yoshiyuki N, Hirokawa Y, et al. Marked sensitivity to pancuronium in a patient without clinical manifestations of myasthenia gravis. *Anesth Analg* 1989; 69:840–842].

- [106]. Eisenkraft JB, Book WJ, Papatestas AE, et al. Sensitivity to vecuronium in myasthenia gravis: A dose response study. *Can J Anaesth* 1990; 37:301–306.).
- [107]. Smith CE, Donati, F, Bevin DR. Cumulative dose-response curves for atracurium in patients with myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 1989; 36:402–406.).
- [108]. Seigne RD, Scott RP. Mivacurium chloride and myasthenia gravis. *Br J Anaesth* 1994;72:468-).
- [109]. Mann R, Blobner M, Jelen-Esselborn S, et al. Preanesthetic train-of-four fade predicts the atracurium requirement of myasthenia gravis patients. *Anesthesiology* 2000;93:346-50.).
- [110]. Epstein JH, Eisenkraft JB. Myasthenia gravis. In: *Clinical Cases in Anesthesia*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014:111-115.
- [111]. Postevka E. Anesthetic implications of myasthenia gravis: A case report. *AANA J*. 2013;81:386-388.).
- [112]. Goldstein SD, Culbertson NT, Garrett D, et al. Thymectomy for myasthenia gravis in children: a comparison of open and thoracoscopic approaches. *J Pediatr Surg* 2015; 50:92–97
- [113]. GissenAJ,KarisJH,NastukWL.Effectofhalothaneonneuromuscular transmission. *JAMA* 1966;197:770-4).
- [114]. Miller RD. *Miller’s anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: Chapter 13 515–516).
- [115]. Rowbottom SJ. Isoflurane for thymectomy in myasthenia gravis. *Anaesth Intensive Care* 1989; 17:444–447.).

- [116]. Nitahara K, Sugi Y, Shiroshita T, et al. Restoration of train-of-four ratio with neostigmine after insufficient recovery with Sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *A A Case Rep.* 2013;1(3):43–5.)
- [117]. Muller-Hermelink HK, Marx A, Geuder K, Kirchner T. The pathological basis of thymoma-associated myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:56–65).
- [118]. Caldwell JE, Laster MJ, Magorian T, et al. The neuromuscular effects of desflurane alone and combined with pancuronium or succinylcholine in humans. *Anesthesiology* 1991; 74 : 412–418.
- [119]. Ghouri A F, White PF. Comparative effects of desflurane and isoflurane on vecuronium-induced neuromuscular blockade. *J Clinical Anesth* 1992; 4:34–38.).
- [120]. O’Flaherty D, Pennant JH, Rao K, et al. Total intravenous anesthesia with propofol for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *J Clin Anesth* 1992; 4:241.
- [121]. Lin CC, Chen MF, Chen HM, et al. Propofol anesthesia in a patient with myasthenia gravis — a case report. *Acta Anaesthesiol Sin* 1996; 34:89–92).
- [122]. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: Remifentanyl. *Anesth Analg* 1993; 77:1031–1040.).
- [123]. Eriksson LI. Neuromuscular disorders and anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 1995;8:275-81).
- [124]. Lal J, Bansal T. Myasthenia gravis: Anaesthetic implications and considerations—A report of two cases. *Cumhuriyet Med J.* 2016;38:219)
- [125]. Department of Anesthesiology, Aichi Medical University School of Medicine, 1-1 Karimata, Yazako, Nagakute, Aichi 480-1195, Japan).

- [126]. Sungur Ulke Z, Sentu"rk M. Mivacurium in patients with myasthenia gravis undergoing video-assisted thoracoscopic thymectomy. *Br J Anaesth* 2009; 103:310–311.
- [127]. El-Tahan MR, Doyle DJ, Hassieb AG. High-frequency jet ventilation using the Arndt bronchial blocker for refractory hypoxemia during one-lung ventilation in a myasthenic patient with asthma. *J Clin Anesth* 2014; 26:570–573.
- [128]. Mann R., Blobner M., et al., Preanesthetic train-of-four fade predict the atracurium requirement of myasthenia gravis patients, *ANESTHESIOLOGY*, 93 (2), 346-50, 2000.).
- [129]. Sanfilippo M, Fierro G, Cavalletti MV, et al. Rocuronium in two myasthenic patients undergoing thymectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1365–6).
- [130]. epemolu o, Bom a, Hope F, et al reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of).
- [131]. De Boer HD, Van Egmond J, Driessen JJ, et al. Sugammadex in patients with myasthenia gravis: correspondence. *Anaesthesia*. 2010;65(6):653.
- [132]. Garcia V, Diemunsch P, Boet S. Use of rocuronium and sugammadex for caesarean delivery in a patient with myasthenia gravis. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21(3):286–7.).
- [133]. Kiss G, Lacour A, d'Hollander A. Fade of train-of-four ratio despite administration of more than 12 mg kg (–1) sugammadex in a myasthenia gravis patient receiving rocuronium. *Br J Anaesth*. 2013;110(5):854–5.
- [134]. Sugi Y, Nitahara K, Shiroshita T, et al. Restoration of train-of-four ratio with neostigmine after insufficient recovery with Sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *A A Case Rep*. 2013;1(3):43–5.)
- [135]. Eisenkraft JB, Book WJ, Mann SM, et al . Resistance to succinylcholine in myasthenia gravis: a dose-response study. *Anesthesiology* 1988; 69: 760–3.).

- [136]. Abel M, Eisenkraft JB. Anesthetic implications of myasthenia gravis. *Mt Sinai J Med* 2002;69:31-7.].
- [137]. Almeida C, Coutinho E, Moreira D, et al. Myasthenia gravis and pregnancy: anaesthetic management – a series of cases. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 985–9
- [138]. Vymazal T, Krecmerova M, Bicek V, et al. Feasibility of full and rapid neuromuscular blockade recovery with sugammadex in myasthenia gravis patients undergoing surgery—A series of 117 cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1593-1596.
- [139]. Sanwal MK, Baduni N, Jain A. Caesarean section in a patient with myasthenia gravis: A bigger challenge for the anesthesiologist than the obstetrician. *J Obstet Anaesth Crit Care.* 2012;2:34-37.).
- [140]. Suwanchinda= *J Med. Assoc Thai* 1995 ; 75=605.610
- [141]. Akpolat N, Tilgen H, Gursoy F, Saydam S, Gurel A. Thoracic epidural anaesthesia with bupivacaine for transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 220–22
- [142]. Akpolat N, Tilgen H, Gursoy F, et al. Thoracic epidural anaesthesia with bupivacaine for transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 220–223.).
- [143]. Donati F, Meistelman C, Plaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and the adductor pollicis muscles. *Anesthesiology* 1990;73:850-5.).
- [144]. Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self SG: Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1982; 307:769–75).

- [145]. Miller JD, Lee C: Muscle disease, Anesthesia and Uncommon Disease, 3rd edition. Edited by Katz J, Benumof JL, Kadis LB. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990, pp 590–644).
- [146]. Buzzelo W, Noeldge G, Kerieg N,et al vecuronium for muscle relaxation in patients with myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1986 ;64 :507-9).
- [147]. Sommer N, Melms A, Weller M,et al. Ocular myasthenia gravis. A critical review of clinical and pathophysiological aspects. *Documenta Ophthalmologica* 1993;84:309–33.).
- [148]. Debaene B, Meistelman C, Beaussier M,et al. Visual estimation of train of four responses at the orbicularis oculi and post-tetanic-count at the adductor pollicis during intense neuromuscular block. *Anesth Analg* 1994;78:697-700.)
- [149]. Indication de la curarisation en anesthésie. *Ann FrAnesth Reanim* 2000;19:fi 34-37).
- [150]. Lunn JN, Hunter AR, Scott DB : anesthesia related surgical mortality ; anesthesia 1983 ;38 : 1090).
- [151]. Wainwright AP, Brodrick PM. Suxamethonium in myasthenia gravis. *Anaesthesia* 1987; 42: 950–7.
- [152]. Eisenkraft JB, Jeffrey Book W, Papatestas AE. Sensitivity to vecuronium in myasthenia gravis: a dose-response study. *Can J Anaesth* 1990; 37: 301–6.).
- [153]. Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(1):17–22.,Kiss).
- [154]. Jens C. ruckert MD, Michael Walter MD,et al . Pulmonary function After Thoracoscopic Thymectomy Versus Median Sternotomy for Myasthenia Gravis.*Ann Thorac Surg* [2000;70:1656-61].

- [155]. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*. 1997;48:1253-1260
- [156]. Souter MJ, Manno EM. Ventilatory management and extubation criteria of the neurological/neurosurgical patient. *Neurohospitalist*. 2012;3:39-45).
- [157]. Xue L, Wang L, Dong J, et al. Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy for thymoma patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52:692-697
- [158]. Muller-Hermelink HK, Marx A, Geuder K, Kirchner T. The pathological basis of thymoma-associated myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:56–65).
- [159]. Vincent A, Leite MI. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:519-525
- [160]. Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care*. 2005;3:189-194
- [161]. Kim JM, Mangold J. sensitivity to both vecuronium and neostigmine in a sero-negative myasthenic patient. *Br J anesesth* 1989 ; 63 : 497 ,
- [162]. Rolbin WH, Levinson G, Shinder SM et al. Anesthetic considerations for myasthenia gravis and pregnancy. *Anesth Analg* 1978 ; 46 :441.).
- [163]. Baraka A. Anaesthesia and myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 1992;39:476-86).
- [164]. Bowman WC. Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* 1980;59:935-43
- [165]. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the. Myas-thenia Gravis Foundation of America. Myasthenia gravis. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000; 55:16 23

- [166]. COHN HE, SOLIT RW, SCHATZ NS, SCHLEZINGER N Surgical treatment in myasthenia gravis : a 27-year experience. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1974 ; 68 : 876-885
- [167]. OSSERMAN KE, GENKINS G Studies in myasthenia gravis: review of a twentyyear experience in over 1 200 patients. J. Mt. Sinai Hosp. 1971; 38 : 497-503
- [168]. Orsini B, Thomas PA, Pages PB, et al. Epithor projet (French Society of thoracic and cardiovascular surgery) . comparative study for surgical management of thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis from the French national database Epithor. Eur J cardiothorac Surg 2016 ;50 :418-22
- [169]. Alshaikh JT, Amdur R, Sidawy A et al. Thymectomy is safe for myasthenia gravis patients : analysis of the NSQIP database. Muscle Nerve 2016 ; 53 :370-4
- [170]. Alshaikh JT, Amdur R, Sidawy A et al. Thymectomy is safe for myasthenia gravis patients : analysis of the NSQIP database. Muscle Nerve 2016 ; 53 :370-4
- [171]. Vincent A, Leite MI. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. Curr Opin Neurol. 2005;18:519-525



Serment d'Hippocrate

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.



قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 280

سنة : 2020

الإدارة المحيطة بالجراحة لاستئصال الغدة الصعترية للوهن العضلي الشديد (دراسة بأثر رجعي حول 50 حالة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

السيدة ندى بنزوين

المزودة في 25 دجنبر 1993 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الوهن العضلي الوبيل - استئصال التوتة - تخدير - الكوراري

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

عضو

السيد عبد الله عشير

أستاذ في جراحة الصدر

السيد أحمد هيجري

أستاذ في التخدير والإنعاش

السيد المهدي أواب

أستاذ في التخدير والإنعاش

السيد جواد تاديلي

أستاذ في التخدير والإنعاش

السيد محمد بوشاخ

أستاذ في جراحة الصدر