

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2025

Thèse N°026/25

LA MYASTHÉNIE

Expérience du service de Neurologie à l'hôpital Militaire Moulay Ismail
de Meknès
(à propos de 33 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/01/2025

PAR

Mme. JADID NOUHAILA

Née le 06 Janvier 1999 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Myasthénie – AC anti-Rach – Jonction neuromusculaire – Thymectomie

JURY

M. ZINEBI ALIPRÉSIDENT

Professeur de Médecine interne

M. TAOUS ABDELLAHRAPPORTEUR

Professeur agrégé de Neurologie

M. TRAIBI AKRAM

Professeur de Chirurgie thoracique

Mme. AIT BERRI MAHA

Professeur agrégée de Neurologie

M. BELABBES SOUFIANE

Professeur agrégé de Radiologie

M. BOULAHRI TARIKMEMBRE ASSOCIÉ

Professeur assistant de Neurologie

} JUGES

PLAN

SOMMAIRE

INTRODUCTION	14
RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE	17
I. Physiologie de la jonction neuromusculaire :	18
1) La synapse neuromusculaire :	18
2) La transmission neuromusculaire :	19
3) Les acteurs de la jonction neuromusculaire :	20
a) L'acétylcholine (ACh) :	20
b) Récepteur de l'acétylcholine (RACH) :	21
II. Physiopathologie de la myasthénie	23
1) Une maladie auto-immune :	23
a) Auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine :	23
b) Auto-anticorps anti-muscle spécifique kinase :	26
c) La myasthénie séronégative :	26
d) Le rôle du Thymus :	28
2) Une maladie multifactorielle :	29
a) Facteurs génétiques :	29
b) Facteurs environnementaux :	30
PATIENTS ET METHODES	31
I. le cadre de l'étude :	32
II. Type d'étude :	32
III. La Population cible :	32

IV. Méthodes de recueil des données :.....	32
V.Considération éthique :.....	33
RESULTATS	34
I. Epidémiologie	35
1) Répartition des cas selon le sexe.....	35
2) Répartition des cas selon l'âge	36
a) Age de début des symptômes :.....	36
b) Age à l'admission :.....	39
c) Age au diagnostic :.....	40
c) Délai diagnostic :.....	41
3) Répartition des cas selon l'origine.....	42
4) Répartition selon la catégorie et la couverture sociale.....	43
5) Répartition des cas selon l'année d'admission	44
II. Les antécédents	46
1) Antécédents personnels	46
2) Antécédents familiaux.....	48
III. Symptomatologie clinique	48
1) Signes révélateurs.....	48
2) Examen clinique à l'admission.....	52
3) Score musculaire moteur à l'admission	53
4) Classification MGFA.....	53

IV. Les explorations paracliniques :	54
1) Electromyographie :	54
2) L'imagerie thoracique.....	55
3) Le bilan immunologique.....	57
4) Le bilan métabolique.....	59
V. Le diagnostic	59
1) Les tests pharmacologiques	59
2) Formes cliniques au diagnostic	60
VI. Le traitement	62
1) Le traitement symptomatique	62
2) Le traitement de fond.....	63
a) La corticothérapie.....	64
b) Les immunosuppresseurs	65
3) La thymectomie.....	65
4) Le traitement des crises myasthéniques.....	67
VII. Le suivi	67
1) Le score musculaire moteur.....	67
2) L'imagerie de contrôle.....	67
3) Le bilan immunologique de contrôle.....	68
4) Le changement du traitement de fond	68
5) La transformation de la forme clinique	68

6) Qualité de vie du patient :	69
DISCUSSION	70
I. Epidémiologie	71
1) Fréquence	71
2) Répartition selon l'âge et le sexe	72
3) Facteurs génétiques	74
III. Données cliniques	80
1) Signes inauguraux	80
a) Atteinte oculaire :	82
b) Atteinte bulbaire ou faciale	83
c) Atteinte axiale et périphérique	83
d) Atteinte respiratoire	84
2) Les formes cliniques	85
a) Selon l'âge	85
b) Selon la présence d'anomalies thymiques :	86
c) Selon les anticorps	88
d) Selon la présentation clinique	93
e) La myasthénie néonatale	94
IV. Les méthodes de diagnostic	94
1) Les tests pharmacologiques	94
a) Le test à l'edrophonium (Tensilon, Reversol)	95

b) Le test à la néostigmine (Prostigmine, Mestinon).....	97
2) Les auto-anticorps	98
a) Dosage des auto-anticorps anti-RACH.....	98
b) Dosage des anticorps anti-Musk.....	100
c) Dosage des anticorps anti LRP4	100
d) Dosage des anticorps anti-titine.....	101
3) Les explorations électrophysiologiques :	102
4) L'imagerie thoracique	105
V. Traitement.....	106
1) Le traitement symptomatique.....	106
2) Le traitement des crises myasthéniques	108
a) Les échanges plasmatiques	108
b) Les immunoglobulines :.....	110
3) Le traitement de fond.....	111
a) La corticothérapie.....	111
b) Les immunosuppresseurs	114
4) La thymectomie	121
5) Les thérapeutiques associées	124
a) Hygiène de vie.....	124
b) Prise en charge paramédicale	125
c) Contre-indications médicamenteuses	125

VI. Perspectives.....	127
CONCLUSION.....	130
RESUMES	133
ANNEXES	139
BIBLIOGRAPHIES.....	148

LISTE DES FIGURES

Figure 1:représentation schématique de le Jonction neuromusculaire	22
Figure 2:Mécanismes d'action des anticorps anti-récepteur de L'acétylcholine	25
Figure 3:Les différents acteurs de la jonction neuromusculaire impliqués dans la myasthénie auto-immune	27
Figure 4:Tracé d'un électromyogramme réalisé sur le couple nerf médian/court abducteur du pouce chez un patient myasthénique de 50 ans, objectivant un bloc neuromusculaire post-synaptique (décrément à 26%).	55
Figure 5 :Coupes TDM axiales objectivant une masse médiastinale : antérosupérieure (étoile jaune), d'un thymus hypertrophié mesurant 3.61 cm de diamètre, chez un patient myasthénique de 54 ans.	57
Figure 6:Thymus après exérèse chez un patient myasthénique opéré pour thymome.....	66
Figure 7:Augmentation de la prévalence de la myasthénie (par million d'habitants), entre les années 1940 et 2010	72
Figure 8:Anticorps spécifiques de la myasthénie auto-immune	101
Figure 9:Algorithmes de traitement pour la MG chronique et les exacerbations aiguës de la MG	124

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1:Répartition des patients en fonction de sexe	35
Tableau 2:Répartition des patients en fonction de l'âge de début de symptômes.....	36
Tableau 3:répartition des cas en fonctions de l'âge du début des symptômes et du sexe.	37
Tableau 4:Répartition de nos patients selon l'âge à l'admission.....	40
Tableau 5:Répartition de nos patients selon l'âge au diagnostic.	41
Tableau 6:Délai diagnostic.....	42
Tableau 7:Répartition de nos patients selon leurs catégories.....	44
Tableau 8:tableau récapitulatif des antécédents chez nos patients.	47
Tableau 9:Répartition des cas selon le mode d'installation clinique.	48
Tableau 10:Fréquence en nombre et en pourcentage des signes fonctionnels révélateurs chez nos patients.....	51
Tableau 11:Répartition des malades selon les stades de la classification MGFA	53
Tableau 12:Résultats de la TDM thoracique.....	56
Tableau 13:Résultats du bilan immunologique réalisés chez nos patients ...	58
Tableau 14:Répartition des formes cliniques selon l'âge.....	60
Tableau 15:Place du traitement de fond dans la myasthénie chez nos patients.	64
Tableau 16:Place de la thymectomie dans la myasthénie chez nos patients.	65
Tableau 17: Les anti-cholinestératiques	108
Tableau 18:Effets indésirables et prévention de la corticothérapie.	113

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1:Répartition des cas en fonction du sexe	35
Graphique 2:Répartition de nos patients selon l'âge de début des symptômes.	37
Graphique 3:Répartition de nos patients de sexe masculin selon L'âge de début des symptômes.	38
Graphique 4:Répartition de nos patients de sexe féminin selon l'âge de début des symptômes.	38
Graphique 5:Répartition des cas en fonction de l'âge du début des symptômes et du sexe	39
Graphique 6:Répartition de nos patients selon l'âge à l'admission	40
Graphique 7:Répartition de nos patients selon l'âge au diagnostic.....	41
Graphique 8:Délai diagnostic	42
Graphique 9:Répartition de nos patients selon l'origine.....	43
Graphique 10:Répartition de nos patients en fonction de leurs catégories. .	44
Graphique 11:répartition du premier groupe	45
Graphique 12:répartition du deuxième groupe	45
Graphique 13:Répartition des cas selon le mode d'installation clinique.....	49
Graphique 14:Répartition des cas selon la première présentation clinique. .	49
Graphique 15:Fréquence en pourcentage des signes fonctionnels révélateurs chez nos patients.	52
Graphique 16:Répartition des malades selon les stades de la classification MGFA	54
Graphique 17:Résultats de la TDM thoracique	56

Graphique 18:Répartition de nos patients selon le dosage de l'AC anti-RACH	58
Graphique 19:Résultats du test à la Prostigmine.....	60
Graphique 20:Répartition des formes cliniques selon l'âge	61
Graphique 21:Répartition des formes cliniques à l'admission	62
Graphique 22:Place du traitement de fond dans la myasthénie chez nos patients.....	64
Graphique 23:Place de la thymectomie dans la myasthénie chez nos patients.	66
Graphique 24:Répartition des cas en fonction de l'âge du début des symptômes et du sexe.....	74
Graphique 25:Comparaison avec les données de la littérature à propos de la répartition de la symptomatologie initiale.	81
Graphique 26:Comparaison avec les données de la littérature à propos de la fréquence de l'association Thymome myasthénie	87
Graphique 27:Comparaison avec les données de la littérature à propos de la fréquence en pourcentage de séropositifs dans le groupe myasthénie oculaire et le groupe myasthénie généralisée.	88
Graphique 28:Comparaison de la fréquence en pourcentage des patients séronégatifs notée dans la littérature avec les patients séronégatifs de notre étude.....	90

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN = Anticorps anti-nucléaire

AC = Anticorps

ACh = Acétylcholine

AMM = Autorisation de mise sur le marché

CHU = Centre hospitalier universitaire

CMH = Complexe d'histocompatibilité

CNOPS = Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale

CNSS = Caisse nationale de sécurité sociale

DNA = Acide désoxyribonucléique

EMG = Electromyogramme

FI = Facteur intrinsèque

HLA = Human leukocyteantigen

HMMI = Hôpital militaire Moulay Ismail

HTA = Hypertension artérielle

IM = Intramusculaire

IRM = Imagerie par résonance magnétique

IV = Intraveineux

IVIG = immunoglobuline intraveineuse

JNM = jonction neuromusculaire

LES = Lupus érythémateux disséminé

MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America

Musk = muscle specific tyrosine kinase

PMPM = potentiel minimal de plaque motrice

PPM = potentiel de plaque motrice

RACH = Récepteur d'Acétylcholine

SNV = système nerveux végétatif

SR = Sex-ratio

SEP = Sclérose en Plaques

T3 = Triiodothyronine

T4 = Thyroxine

TDM = Tomodensitométrie

TG = Thyroglobuline

TPO = Thyroperoxydase

TSH = Thyréostimuline

VO = Voie orale

INTRODUCTION

La myasthénie est une maladie neuromusculaire chronique liée à un défaut de transmission de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle. Cette anomalie de transmission neuromusculaire est limitée aux muscles dont la commande est volontaire. Elle est caractérisée par une fatigabilité excessive et un déficit moteur fluctuant, s'aggravant à l'effort et cédant au repos.

C'est une maladie relativement rare, pouvant survenir à tout âge, avec deux pics de fréquences : un premier entre 20 ans et 40 ans où la femme est préférentiellement atteinte, et un second après 50ans où les hommes sont le plus souvent affectés[1].

Sa physiopathologie est en partie éclaircie et s'articule autour de deux acteurs essentiels, des anticorps pathogènes et le thymus. Des autoanticorps dirigés contre les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine, présents sur la membrane postsynaptique de la jonction neuromusculaire, dont l'effet est un blocage de la transmission au niveau de plaque motrice.

La myasthénie est une affection souvent difficile à diagnostiquer en raison de ses symptômes variés et de son évolution imprévisible. Dans la grande majorité des cas, les premiers signes intéressent les muscles du territoire céphalique en particulier les muscles oculomoteurs, et dans la plupart des cas, la faiblesse musculaire s'étend ensuite à d'autres groupes musculaires.

Son évolution est capricieuse, entrecoupée de poussées pouvant menacer le pronostic vital par l'atteinte des muscles respiratoire.

Les traitements actuels de cette maladie visent à améliorer d'une part la transmission neuromusculaire et d'autre part diminuer la production ou la présence des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine.

Ce travail consiste en une étude rétrospective, descriptive et comparative du profil clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif de l'ensemble des cas de myasthénie, admis au service de Neurologie à l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, durant les dix-neuf ans précédents.

RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

I. Physiologie de la jonction neuromusculaire :

La compréhension des bases anatomiques et le fonctionnement normal de la jonction neuromusculaire permettent de mieux comprendre l'étiopathogénie de la myasthénie.

La jonction neuromusculaire est un contact spécifique entre la terminaison d'un motoneurone périphérique et une fibre musculaire.

Ce processus implique divers éléments qui interagissent pour permettre la contraction musculaire.

1) La synapse neuromusculaire :[2]

La synapse neuromusculaire est considérée comme un modèle de synapses à transmission chimique et d'organisation relativement simple impliquant de nombreux acteurs moléculaires.

Elle comprend trois parties, une partie pré-synaptique qui correspond à l'extrémité axonale, une partie post-synaptique appelée plaque motrice, et entre ces deux on trouve la fente synaptique qui occupe 20 à 40 nm de largeur. (Figure1)

L'élément présynaptique est caractérisé par la présence de vésicules incluses dans les terminaisons du cytoplasme axonal. Ces vésicules servent au stockage du neurotransmetteur spécifique de la plaque motrice qui est l'acétylcholine.

La membrane post-synaptique de la fibre musculaire est enfoncée dans des gouttières peu profondes, sous la terminaison nerveuse, et s'invagine dans

des plis sous neuraux d'environ 1 à 3 μm directement en face des zones actives de l'élément présynaptique.

Les récepteurs nicotiques d'ACh (RACH) sont fortement concentrés au niveau des crêtes des plis sous-neurax (Fig.1). Ces récepteurs nicotiques d'ACh sont un complexe protéique transmembranaire résultant de l'assemblage de cinq sous-unités polypeptidiques 2alpha, 1beta, 1delta, 1epsilon délimitant un canal ionique central.

Un site de liaison de l'ACh est situé sur chacune des deux sous-unités alpha.

2) La transmission neuromusculaire : [3]

La transmission neuromusculaire se caractérise par la libération rapide d'acétylcholine (ACh) par exocytose depuis la terminaison présynaptique sous forme de paquets ou quanta (environ 10 000 molécules d'ACh) dans la fente synaptique.

Cette libération de neurotransmetteur se fixe sur les récepteurs nicotiques présents sur la membrane postsynaptique, ce qui provoque une dépolarisation de la plaque motrice.

En l'absence de stimulation, la libération passive des quantas génère un courant entrant très faible, appelé potentiel miniature de plaque motrice (pmpm), dont l'amplitude (0,2 à 1,2 mV) est insuffisante pour déclencher un potentiel d'action musculaire.

Lorsqu'une stimulation nerveuse survient, elle déclenche une libération plus importante d'ACh, qui se fixe sur ses récepteurs postsynaptiques et ouvre massivement ces derniers. La sommation de plusieurs pmpm produits par

l'ouverture des récepteurs conduit à la formation d'un potentiel de plaque motrice (ppm) d'une amplitude de 15 à 25 mV. Ce potentiel dépolarise la plaque motrice et se propage le long de la fibre musculaire. Lorsque cette dépolarisation atteint un seuil critique, elle active les canaux sodiques voltage-dépendants localisés dans les replis postsynaptiques, permettant l'entrée d'ions sodium et la génération du potentiel d'action musculaire.

Ce processus déclenche une cascade de réactions connue sous le nom de couplage excitation-contraction, qui mène à la contraction de la fibre musculaire.

3) Les acteurs de la jonction neuromusculaire :

a) L'acétylcholine (ACh) :

L'acétylcholine (ACh) n'est pas seulement le transmetteur au niveau de la plaque motrice et du SNC, mais également celui du système nerveux végétatif (SNV) et même de toutes les terminaisons nerveuses.

En condition physiologique, l'acétylcholine est libérée en excès et une partie seulement se fixe à son récepteur canalaire postsynaptique, permettant largement son activation.

L'action de l'acétylcholine se termine par sa séparation des récepteurs au niveau de la fente synaptique grâce à l'enzyme acétylcholinestérase. Cette enzyme à fort pouvoir catalytique permet un recyclage efficace du neurotransmetteur après sa dégradation en choline + acétate. Ces molécules sont recaptées dans les vésicules synaptiques de la terminaison nerveuse afin d'être synthétiser de nouveau.

L'acétate libérée s'associe à un coenzyme A et forme l'acétylcoenzyme A. Ce dernier fournit un groupe acétyl qui se lie à la choline grâce à l'enzyme choline-acétyltransférase, formant ainsi l'acétylcholine.

Par conséquent, un dysfonctionnement au sein du cycle entraîne un dysfonctionnement de transmission neuromusculaire.

b) Récepteur de l'acétylcholine (RACH) :

Les récepteurs de l'acétylcholine (ACh) sont des protéines situées sur la membrane des cellules, notamment des neurones et des fibres musculaires, qui permettent la transmission du signal nerveux. Il existe deux types principaux de récepteurs de l'acétylcholine : récepteurs nicotiques, ionotropes, présents dans la jonction neuromusculaire et le SNC, et des récepteurs muscariniques, métabotropes, présents dans le système nerveux autonome.

Le récepteur de l'acétylcholine (RACH) est un récepteur nicotinique canalaire sélectif aux ions Na^+ et K^+ , il permet de fixer dans sa partie extracellulaire deux molécules d'acétylcholine. Le nombre de récepteurs ouverts durant le potentiel synaptique dépend du nombre de molécules d'acétylcholine. Le récepteur reprend rapidement sa conformation initiale et inactive sa fonction canalaire lorsque l'acétylcholine se dissocie du site de fixation.

Les récepteurs de l'acétylcholine ne sont pas des structures permanentes. Ils sont continuellement dégradés et remplacés. Diverses molécules jouent un rôle essentiel dans la formation du récepteur de l'acétylcholine. L'arginine, le récepteur tyrosine kinase (également appelé muscle-specific kinase, ou MuSK),

ainsi que la rapsynes sont impliqués dans la synthèse, l'agrégation et la maturation des récepteurs cholinergiques.

Leur rôle est crucial, ce qui souligne l'importance de les étudier dans les pathologies affectant la membrane post-synaptique.

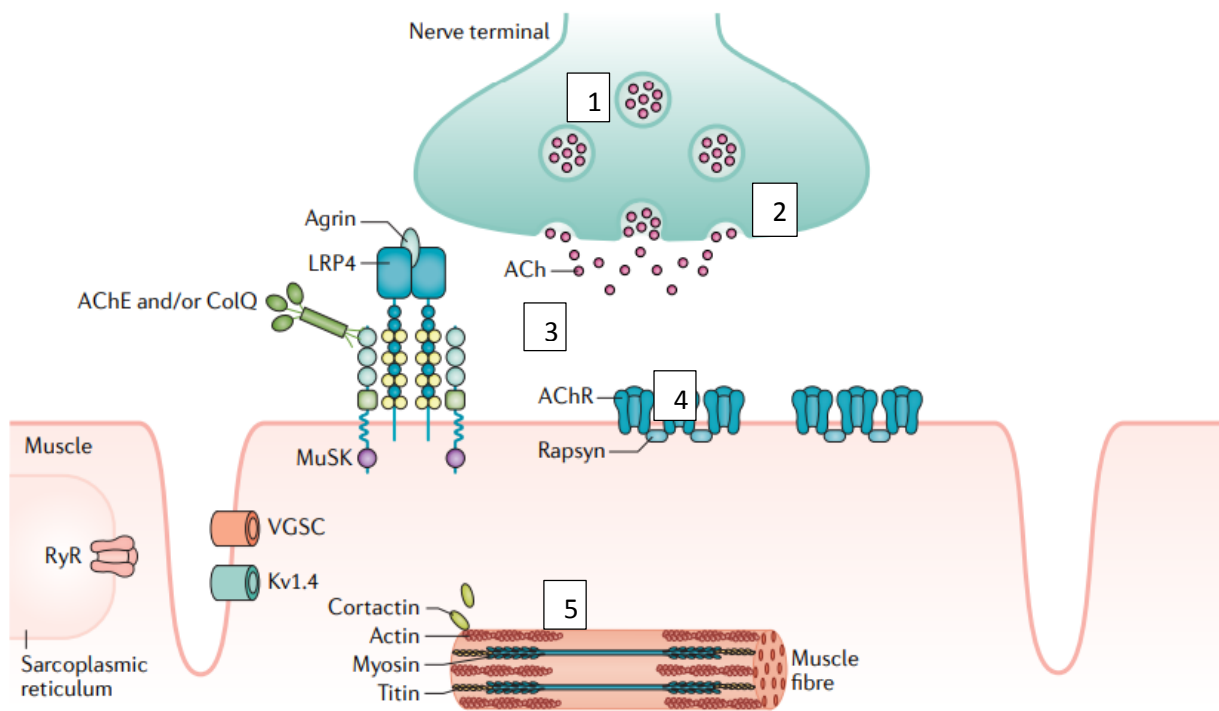


Figure 1:représentation schématique de le Jonction neuromusculaire [4]

1 : le neurotransmetteur acétylcholine est stocké dans Les vésicules synaptiques.

2 : L'arrivée de l'influx nerveux à la terminaison nerveuse entraîne la fusion des vésicules avec la membrane pré-synaptique.

3 : Les vésicules libèrent l'acétylcholine dans la fente synaptique.

4 : Les molécules d'acétylcholine libérées vont se fixer sur la membrane de la cellule musculaire au niveau des récepteurs de l'acétylcholine.

5 : Cette fixation entraîne la contraction des myofibrilles et donc de la fibre musculaire.

II. Physiopathologie de la myasthénie

1) Une maladie auto-immune :

La myasthénie est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire, normalement chargé de défendre l'organisme contre les agents extérieurs potentiellement nuisibles (bactéries, virus...), devient dysfonctionnel et produit des auto-anticorps ciblant des composants de la jonction neuromusculaire. (Figure 2)

Les causes de ce dérèglement du système immunitaire demeurent mal comprises. L'hypothèse la plus courante suggère une combinaison d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux tels que des infections ou certains médicaments.

a) Auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine :

La jonction neuromusculaire est l'interface de communication entre les nerfs et les muscles. C'est là que l'influx nerveux arrive pour déclencher la contraction musculaire. Dans la myasthénie, la présence d'auto-anticorps dirigés contre la jonction neuromusculaire entraîne un défaut de transmission de l'influx nerveux. Le muscle se contracte moins bien et se fatigue plus facilement.

Les anticorps impliqués dans ce dysfonctionnement sont principalement les auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (auto-anticorps anti-RACH) , qui sont retrouvés chez environ 80 à 85 % des patients [5]. Pour les

patients Séronégatifs (dépourvus d'anticorps anti-Rach), il a été retrouvé des anticorps anti-Musk dans 40 à 50 % des cas [6], ou d'autres anticorps plus rares tels que les anticorps anti-LRP-4 (low density lipoprotein related protein).

Ces anticorps sont essentiellement de nature immunoglobuline G (IgG), capables d'activer le système du complément. Ils ont une activité polyclonale dirigée contre toutes les sous-unités du récepteur de l'acétylcholine, avec un tropisme préférentiel pour le site de fixation de la sous-unité alpha[7].

la physiopathologie des anticorps résulte de trois mécanismes [8] :

- Blocage fonctionnel :

Les anticorps se lient directement aux récepteurs d'acétylcholine sur les replis jonctionnels de la membrane post-synaptique. Cela empêche l'acétylcholine, libérée par le nerf moteur, de se fixer à ses récepteurs, perturbant ainsi la transmission neuromusculaire et provoquant une faiblesse musculaire.

- Activation du complément et destruction des récepteurs :

En se fixant aux récepteurs, les anticorps déclenchent une cascade d'activation du complément, entraînant une inflammation et une destruction des récepteurs et des structures postsynaptiques. Ce processus réduit considérablement le nombre de récepteurs disponibles pour la transmission du signal.

- Modulation et endocytose :

Les anticorps peuvent induire une internalisation et une dégradation accélérée des récepteurs AChR. Cela réduit la densité des récepteurs à la

surface de la membrane postsynaptique, affaiblissant encore plus la réponse musculaire à la stimulation nerveuse.

Il existe également des remaniements structurels de la fente synaptique qui est élargie et simplifiée, ce qui expose d'avantage les molécules d'acétylcholine à l'action de l'acétylcholinestérase avant qu'elles n'atteignent les récepteurs[9].

la responsabilité de ces anticorps dans la survenue de MG est attestée par l'amélioration clinique rapide après échanges plasmatiques et la survenue de la forme néonatale chez les nouveaux nés de mères myasthénique[10].

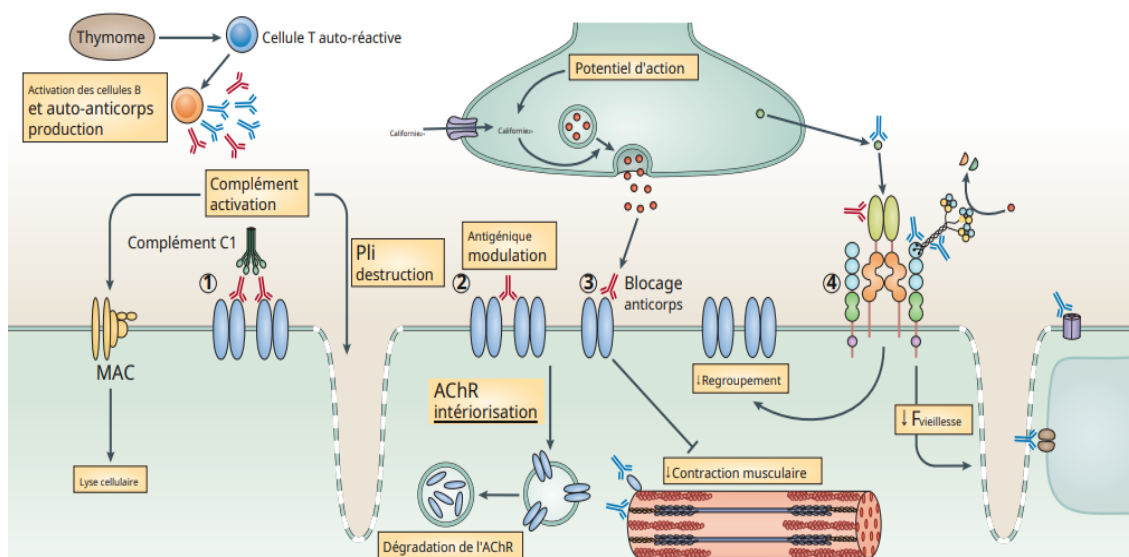


Figure 2: Mécanismes d' action des anticorps anti-récepteur de L'acétylcholine [11]

- 1 : Activation du complément et destruction des récepteurs
- 2 : Modulation et endocytose
- 3 : blocage fonctionnel

4 : action bloquante des anticorps anti-MuSK et anti-LRP4

b) Auto-anticorps anti-muscle spécifique kinase :

Les auto-anticorps anti-muscle spécifique kinase ont été découverts en 2001 dans le cadre de recherches sur les myasthénies généralisées dites "séronégatives", c'est-à-dire sans anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine [12].

Le récepteur de la tyrosine kinase spécifique du muscle strié est une protéine transmembranaire essentielle au bon fonctionnement des jonctions neuromusculaires. En partenariat avec l'agrine et le corécepteur LRP4, il régule l'agrégation des récepteurs d'acétylcholine, assurant ainsi une transmission nerveuse efficace. Les auto-anticorps anti-MuSK perturbent cette fonction (figure 2), provoquant des faiblesses musculaires caractéristiques de certaines formes de myasthénie grave.

La présence de ces auto-anticorps anti-tyrosine kinase est détectée chez 40 à 70% des sujets myasthéniques séronégatifs. Cette découverte a permis de mieux comprendre les formes spécifiques de cette maladie et d'affiner les approches diagnostiques et thérapeutiques.

c) La myasthénie séronégative :

La myasthénie séronégative désigne une forme de myasthénie grave où les patients ne présentent pas d'anticorps contre les récepteurs de l'acétylcholine (anti-RACH), ni contre la protéine MuSK (Muscle-Specific Kinase)[13].

Autrefois, toutes les myasthénies sans anticorps anti-RACH étaient considérées comme séronégatives. Cependant, la découverte des anticorps anti-MuSK a permis de redéfinir le terme "séronégatif" pour désigner uniquement les formes sans ces deux types d'anticorps.

Ces formes de myasthénie peuvent être difficiles à diagnostiquer car les tests sérologiques traditionnels ne permettent pas toujours d'identifier la cause sous-jacente. Elles peuvent cependant être liées à une altération de la fonction neuromusculaire due à d'autres mécanismes auto-immuns.

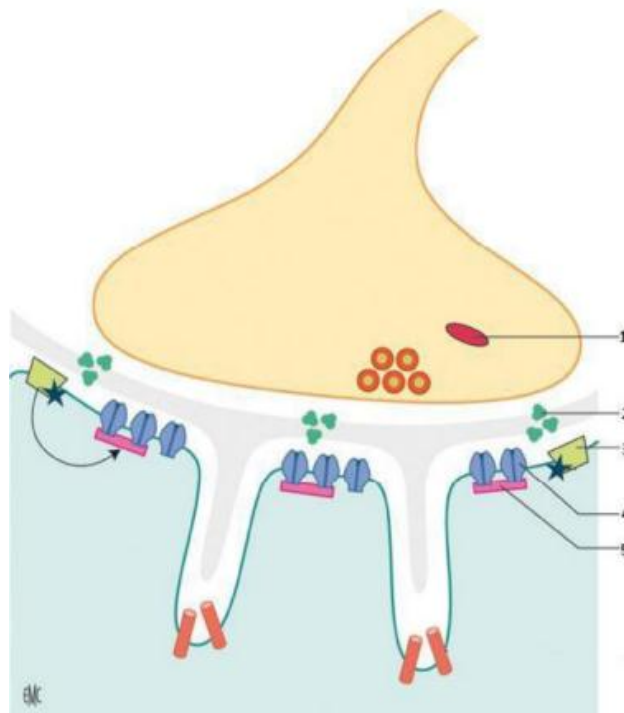


Figure 3: Les différents acteurs de la jonction neuromusculaire impliqués dans la myasthénie auto-immune [14]

1. Choline acétyltransférase
2. Acétylcholine
3. Kinase spécifique du muscle
4. Récepteur de l'acétylcholine

5. Rapsyne

d) Le rôle du Thymus :

Le thymus est un organe lymphoïde bilobé et impaire, situé dans la partie antérieure du thorax, derrière le sternum. IL se projette entre le 4ème cartilage costal et le bord inférieur de la thyroïde. il est particulièrement actif dans les premières années de la vie, mais sa fonction diminue avec l'âge[15].

Cette glande endocrine joue un rôle clé dans le développement du système immunitaire, il permet le maintien de la tolérance immunologique en éliminant les lymphocytes T autoréactifs, responsables de la reconnaissance des antigènes du soi. En parallèle, il contribue à la différenciation et à la maturation des lymphocytes T régulateurs (Tregs), qui empêchent les réactions auto-immunes en modulant l'activité excessive du système immunitaire[16].

Un mécanisme auto-immun conduit les cellules myoïdes de l'organisme à produire des antigènes spécifiques (figure 3), notamment les antigènes du récepteur de l'acétylcholine (RACH). La présence de ces antigènes dans le thymus déclenche une réponse auto-immune, au cours de laquelle des lymphocytes B, stimulés par les lymphocytes T, fabriquent des auto-anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine.[16]

Ces auto-anticorps perturbent la transmission neuromusculaire en bloquant ou détruisant ces récepteurs au niveau de la membrane post-synaptique, ce qui compromet l'action de l'acétylcholine et entraîne une faiblesse musculaire.

Les anomalies thymiques pouvant être retenues en faveur du rôle important du thymus dans la myasthénie sont décrites ci-dessous :

- Hyperplasie thymique, ou le thymus devient anormalement agrandi. Elle s'observe dans la myasthénie à début précoce (< 40 ans) ; La myasthénie est souvent généralisée et grave et le taux des anticorps anti-RACH est élevée[17].
- Thymome qui est une tumeur bénigne, retrouvée chez 10 à 15 % des patients atteints de MG. Le pronostic de la myasthénie associée à un thymome semble généralement moins bon que celui de MG sans thymome. Ces patients ont généralement un taux intermédiaire des anticorps anti-RACH[18].

2) Une maladie multifactorielle :

a) Facteurs génétiques :

La myasthénie est une maladie auto-immune dont les mécanismes exacts ne sont pas encore complètement élucidés, mais des facteurs génétiques contribuent à sa susceptibilité. Le patrimoine génétique, unique à chaque individu, interviendrait d'une manière complexe dans la genèse de la maladie, en interaction avec des facteurs environnementaux et épigénétiques[19]. En effet, Les gènes du complexe HLA, notamment HLA-DR3, HLA-B8, et HLA-DQ5, sont particulièrement impliqués dans la prédisposition à cette maladie.

En outre, des polymorphismes génétiques dans des gènes immunorégulateurs comme CTLA-4 ou PD-1 favorisent des anomalies dans la tolérance immunitaire[19].

Ces mécanismes sous-jacents expliquent en partie la diversité des formes cliniques de la myasthénie grave et la prédisposition familiale observée dans certaines maladies auto-immunes.

b) Facteurs environnementaux :

Bien que la prédisposition génétique soit primordiale, l'environnement peut jouer un rôle clé dans la pathogénie de la myasthénie.

Les infections, en particulier les infections virales et bactériennes, peuvent déclencher ou exacerber la maladie en activant une réponse immunitaire anormale. Certains médicaments, comme les antibiotiques aminoglycosides et les bêta-bloquants, peuvent aggraver les symptômes en interférant avec la fonction neuromusculaire. Le stress, la fatigue excessive et les changements hormonaux, notamment pendant la grossesse ou la ménopause, sont aussi des facteurs déclencheurs ou aggravants.

PATIENTS

ET METHODES

I. le cadre de l'étude :

L'étude s'est déroulée au service de neurologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

II. Type d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive étalée sur 19 ans depuis l'année 2005 jusqu'à l'année 2024, et qui a fait recenser 33 cas de myasthénie colligés au service de neurologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

III. La Population cible :

1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude, tous les patients diagnostiqués myasthéniques, et qui ont été suivis et pris en charge au sein du service entre mars 2005 et mars 2024.

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de cette étude les patients hospitalisés en dehors de la période d'étude ou non revu régulièrement en consultation après leur sortie, ainsi que les dossiers incomplets sur le plan clinique et radiologique.

IV. Méthodes de recueil des données :

Les dossiers cliniques des malades ont été extraits des archives de service de neurologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, puis exploités grâce à une fiche préétablie (annexe1) comprenant l'âge du patient, le sexe, les antécédents, le délai d'évolution avant le diagnostic, les modalités

thérapeutiques : médicamenteuses, chirurgicales, et éventuels paramètres évolutifs.

V.Considération éthique :

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

RESULTATS

Les résultats de l'étude comportent des données épidémiologiques, cliniques et radiologiques. Ils sont représentés sous forme de tableaux et illustrés par des graphiques pour faciliter leur analyse.

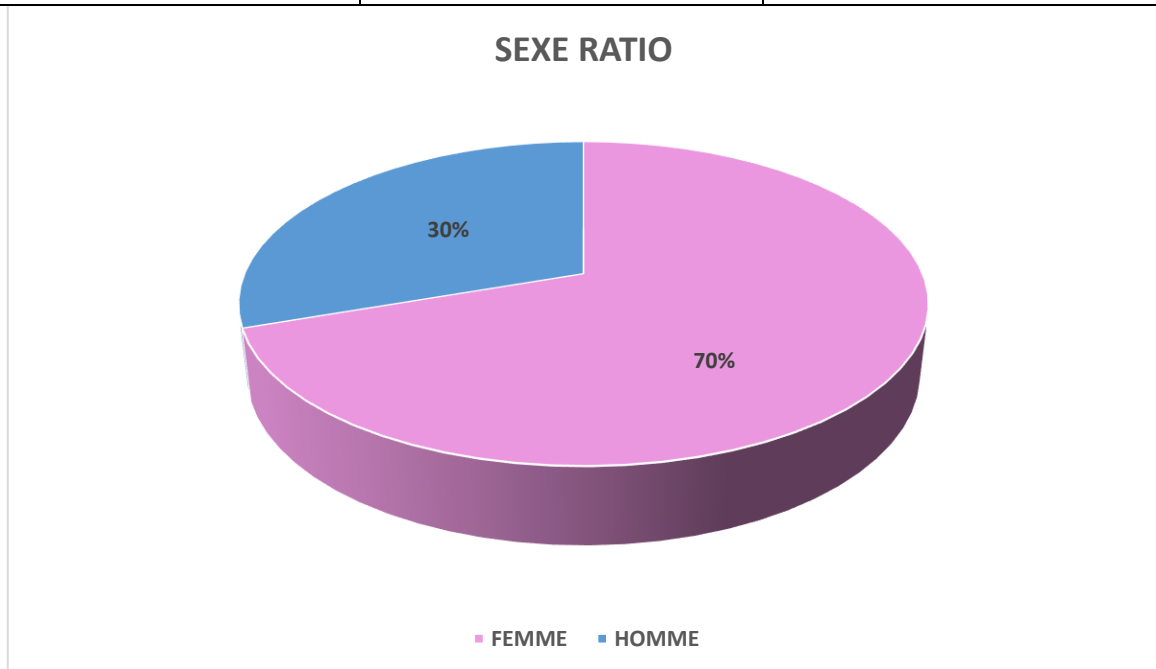
I. Epidémiologie

1) Répartition des cas selon le sexe

Notre série a montré une prédominance féminine, 23 cas étaient de sexe féminin soit 70% et 10 cas de sexe masculin soit 30%, ce qui représente un sexe ratio de 0,43.

Tableau 1: Répartition des patients en fonction de sexe

Sexe	Nombre des cas	Pourcentage
Féminin	23	70%
Masculin	10	30%
Total	33	100%



Graphique 1: Répartition des cas en fonction du sexe

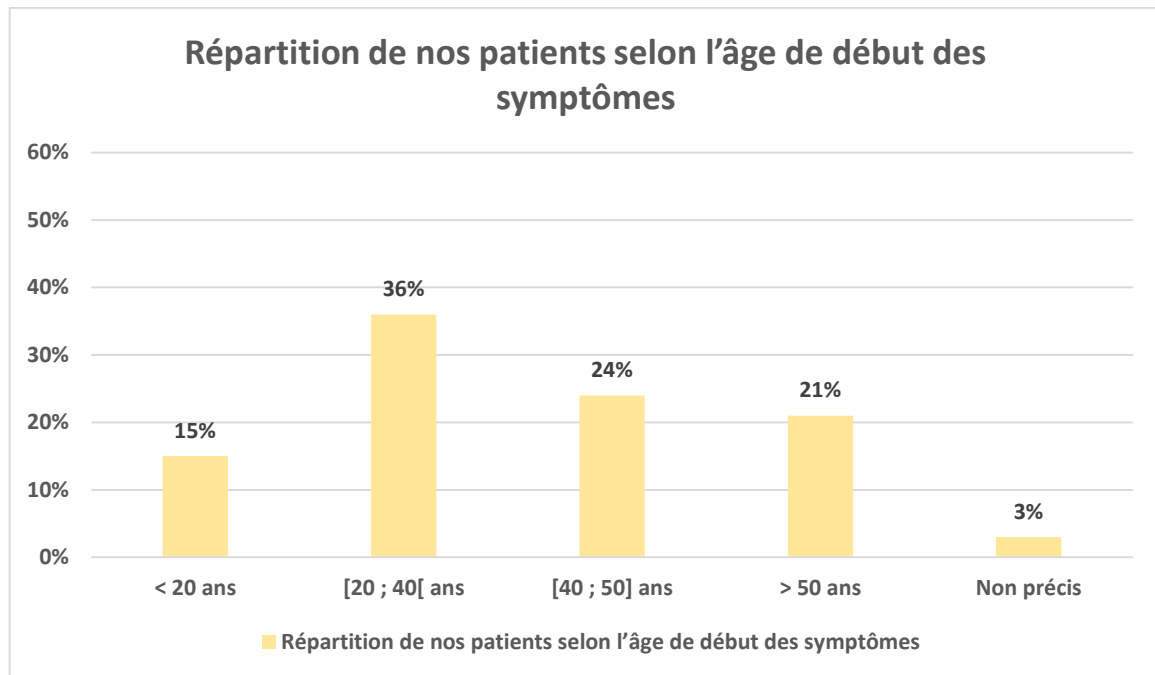
2) Répartition des cas selon l'âge

a) Age de début des symptômes :

L'âge moyen à l'apparition du premier symptôme révélateur était de 37 ans, avec un âge minimal de 1 an et un âge maximal de 69 ans. Les patients âgés de 20 à 40 ans représentaient 36 % de l'ensemble des cas, suivis par ceux de la tranche d'âge 40–50 ans, qui constituaient 24 % des patients. Par ailleurs, 15 % des patients avaient déclaré la myasthénie avant l'âge de 20 ans.

Tableau 2: Répartition des patients en fonction de l' âge de début de symptômes

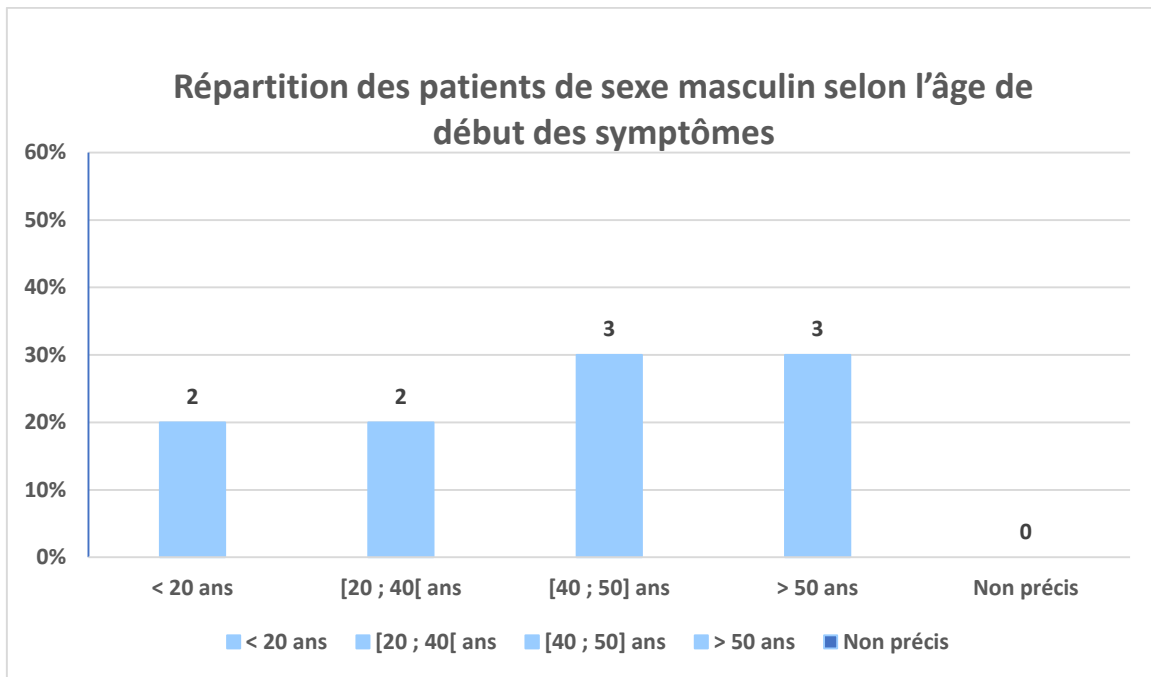
Age (ans)	Nombre des cas	Pourcentage
<20	5	15%
20–40	12	36%
40–50	8	24%
> 50 ans	7	21%
Non précis	1	3%
Total	33	100%



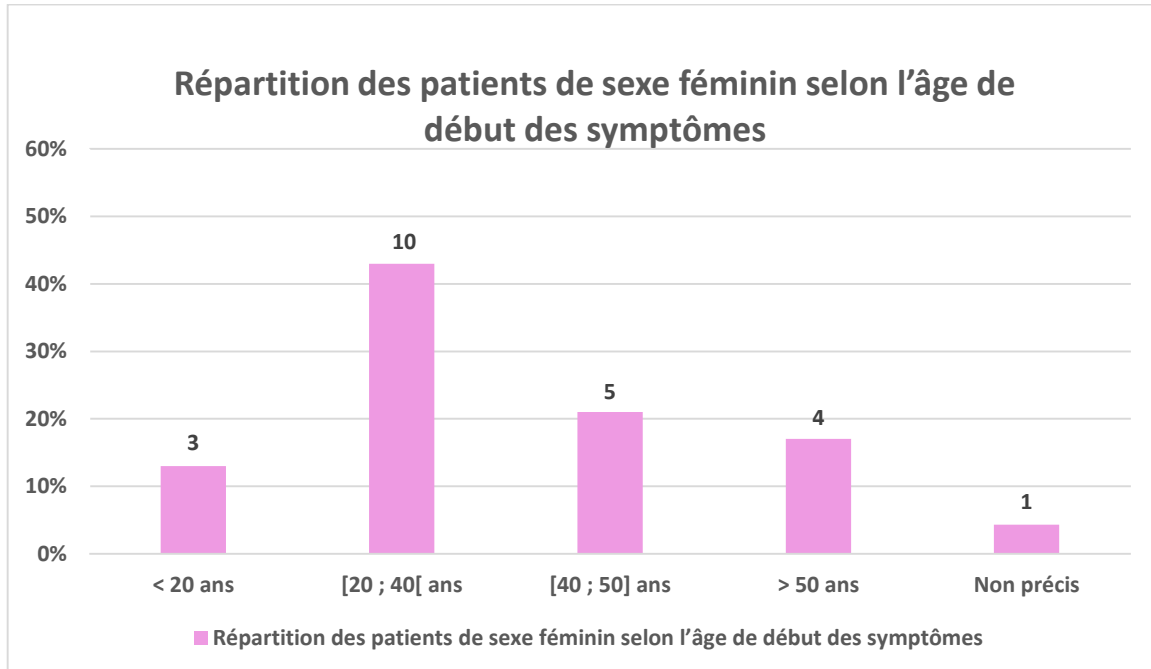
Graphique 2: Répartition de nos patients selon l'âge de début des symptômes.

Tableau 3: répartition des cas en fonctions de l'âge du début des symptômes et du sexe.

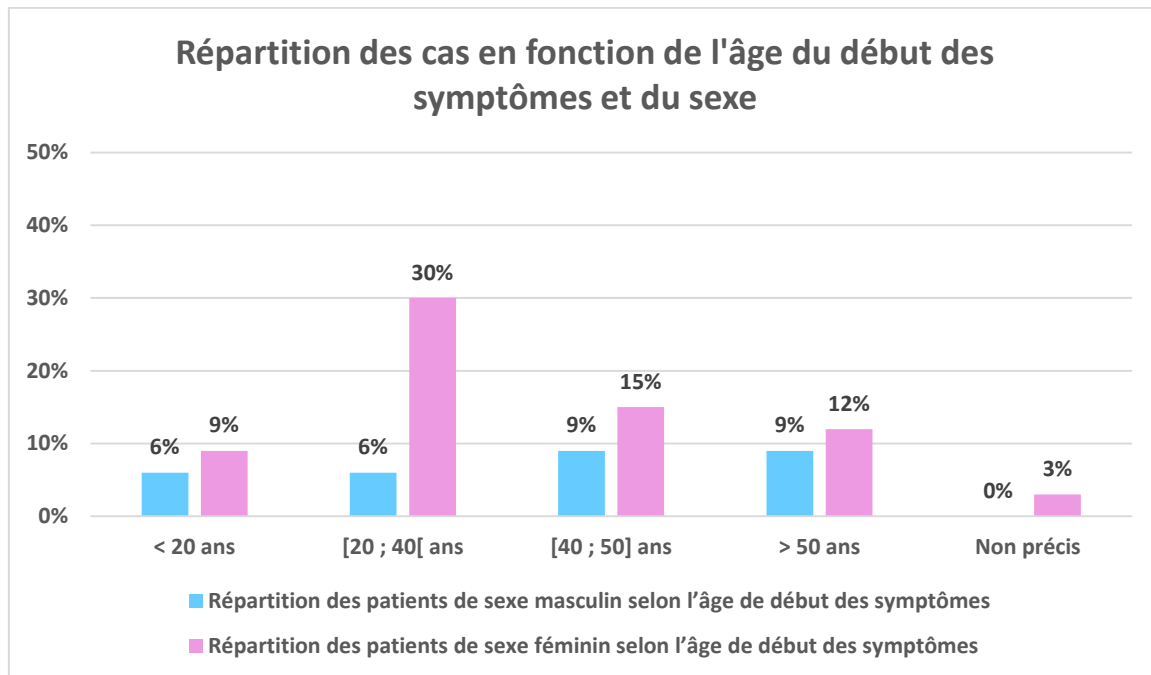
Age	<20 ans	20-40	40-50	> 50 ans	Non précis	Total
Masculin	2	2	3	3	0	10
Féminin	3	10	5	4	1	23
Total	5	12	8	7	1	33



Graphique 3: Répartition de nos patients de sexe masculin selon L'âge de début des symptômes.



Graphique 4: Répartition de nos patients de sexe féminin selon l' âge de début des symptômes.



Graphique 5: Répartition des cas en fonction de l'âge du début des symptômes et du sexe

En classant les patients par groupes selon leur âge au moment du diagnostic et leur sexe, nous observons un pic de fréquence chez les femmes âgées de 20 à 40 ans.

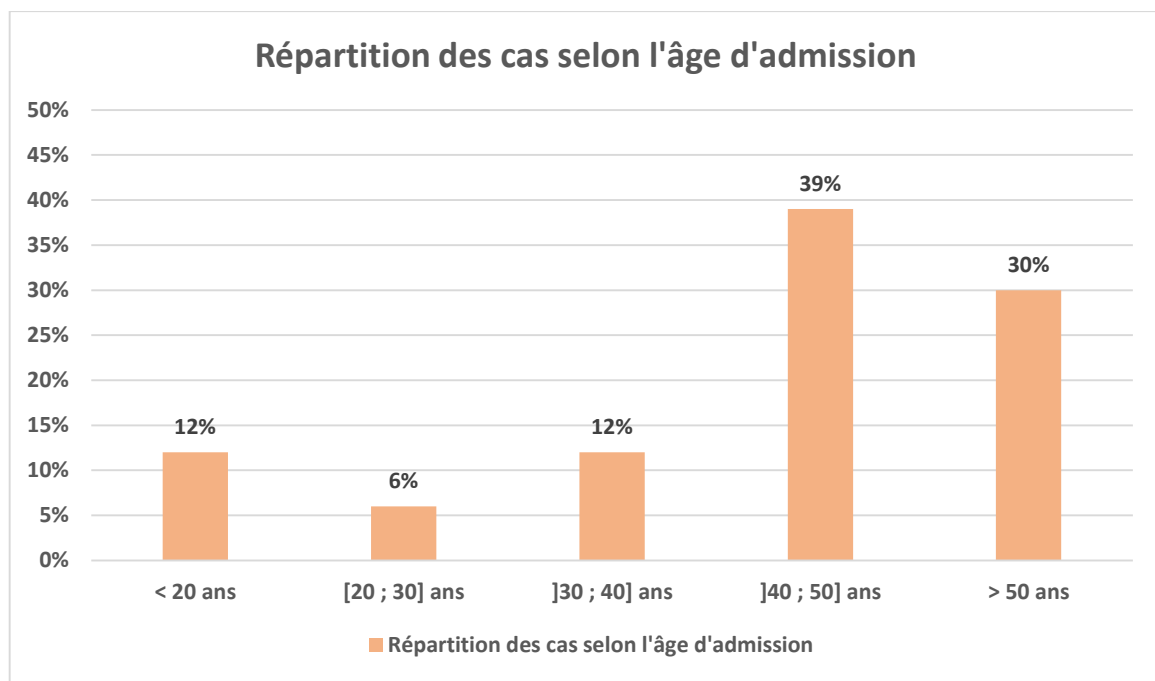
b) Age à l'admission :

L'âge moyen des patients au moment de la première admission est de 40 ans avec des limites d'âge de 68 ans pour le plus âgé et de 4 ans pour le sujet le plus jeune.

La tranche d'âge la plus représentée au sein de la série est celle des 40 à 50 ans avec 39 %, suivie par celle des plus de 50 ans, qui représente 30 % des cas. Les groupes des patients âgés de moins de 20 ans et de ceux dont la tranche d'âge se situe entre 30 et 40 ans sont à égalité, chacun représentant respectivement 12 % des cas.

Tableau 4: Répartition de nos patients selon l'âge à l'admission

Age	Nombre de cas	Pourcentage
<20 ans	4	12%
20-30	2	6%
30-40	4	12%
40-50	13	39%
> 50 ans	10	30%

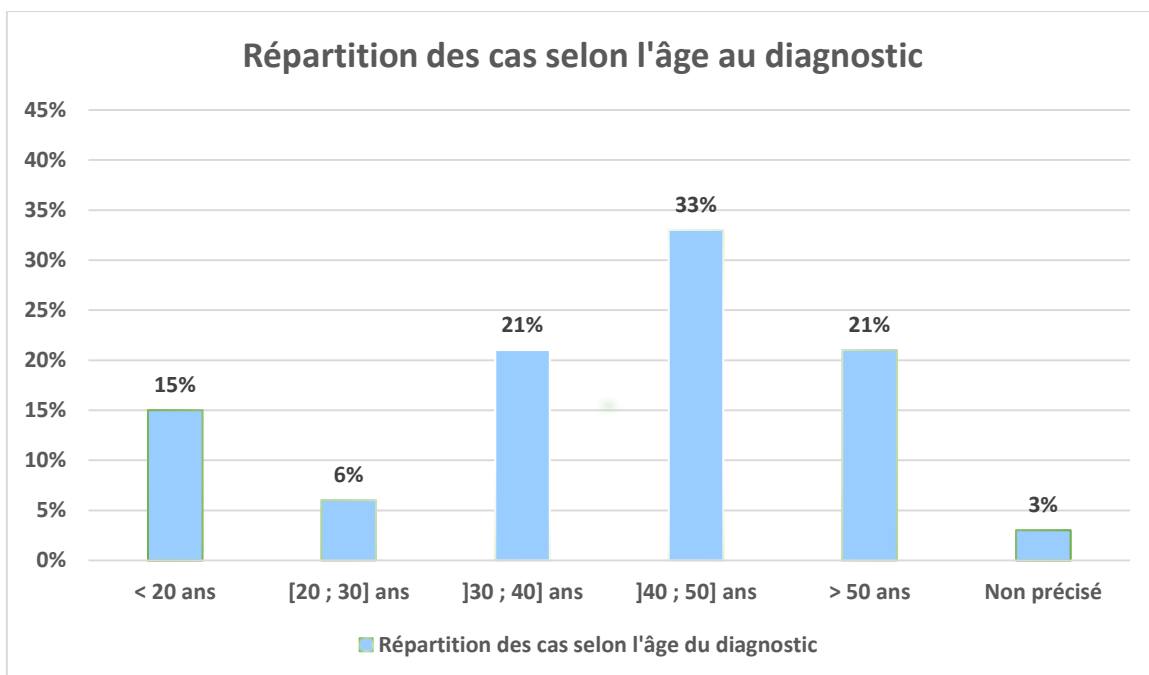
**Graphique 6: Répartition de nos patients selon l'âge à l'admission****c) Age au diagnostic :**

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 38,2 ans. La tranche des 40 à 50 ans est la plus représentée avec 33 % des cas, Les tranches des 30 à 40 ans et des plus de 50 ans suivent avec chacune 21 % des cas. Les personnes de moins de 20 ans comptent pour 15 %, tandis que les 20 à 30 ans représentent seulement 6 %, indiquant une proportion plus faible

dans cette catégorie. Enfin, 3 % des cas n'ont pas d'âge précisé, suggérant une donnée manquante ou non renseignée.

Tableau 5: Répartition de nos patients selon l'âge au diagnostic.

Age	Nombre de cas	Pourcentage
<20 ans	5	12%
20-30	2	6%
30-40	7	21%
40-50	11	33%
> 50 ans	7	21%
Non précis	1	3%



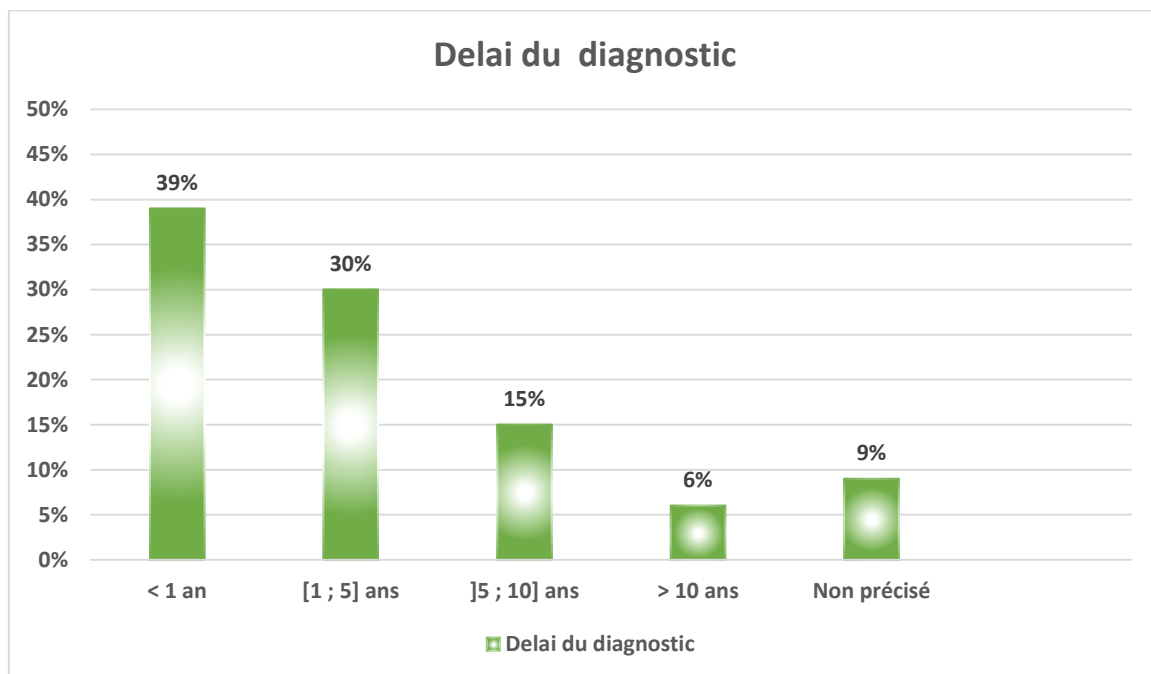
Graphique 7: Répartition de nos patients selon l'âge au diagnostic.

c) Délai diagnostic :

Le délai médian entre l'apparition du premier symptôme et le diagnostic de la maladie est de 2 ans et 3 mois.

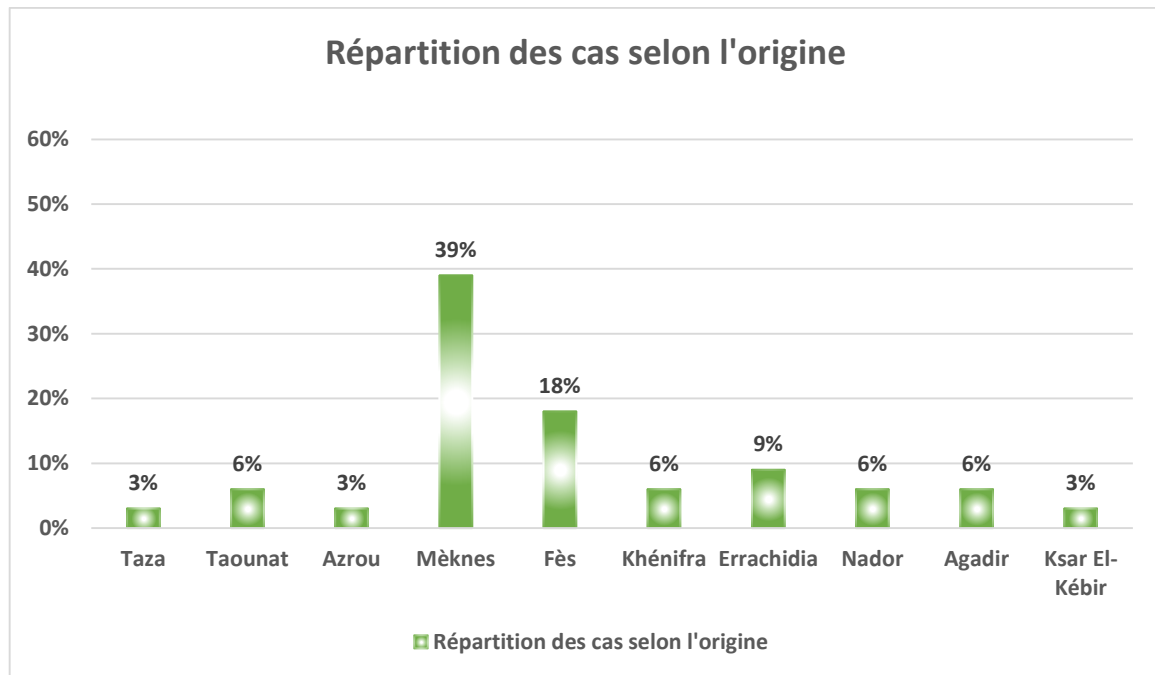
Tableau 6:Délai diagnostic

Age	Nombre des cas	Pourcentage
<1 ans	13	39%
1-5	10	30%
5-10	5	15%
> 10 ans	2	6%
Non précisé	3	9%

**Graphique 8:Délai diagnostic**

3) Répartition des cas selon l'origine

Nous avons pu identifier le lieu de résidence des 33 patients de notre série, la majorité des habitants sont originaires de Meknès



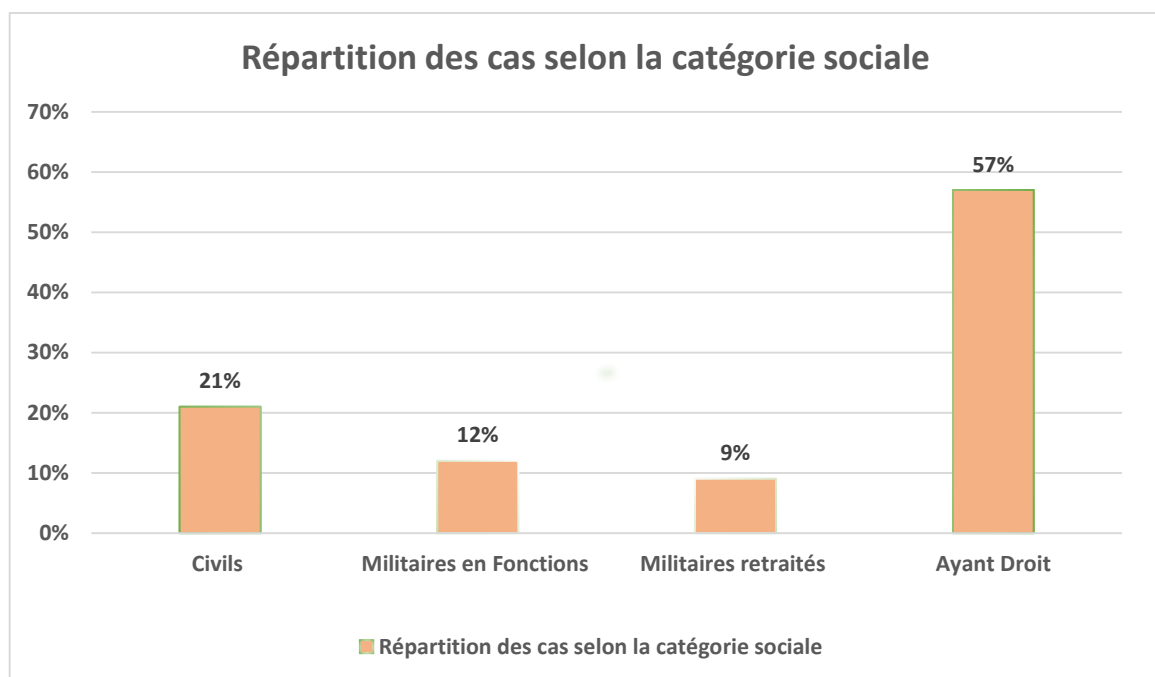
Graphique 9: Répartition de nos patients selon l'origine.

4) Répartition selon la catégorie et la couverture sociale

Plus de la moitié des patients de notre série avaient le statut d'ayants droit (épouse ou enfant de militaire), soit 57% des cas. Alors que les civils sous autorisation constituaient 21% de nos patients. Les militaires en fonction quant à eux ne représentaient que 12% de l'ensemble des patients.

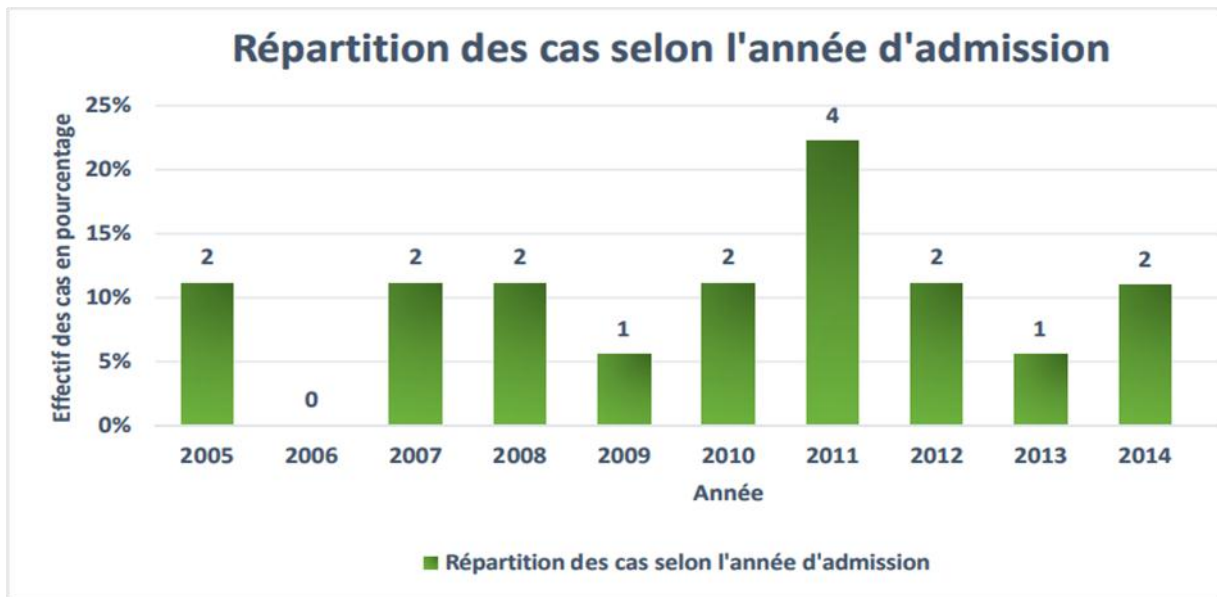
Tableau 7: Répartition de nos patients selon leurs catégories.

Catégorie	Nombre des cas	Pourcentage
Civil	7	21%
Militaire en fonction	4	12%
Militaire retraité	3	9%
Ayant droit	19	57%

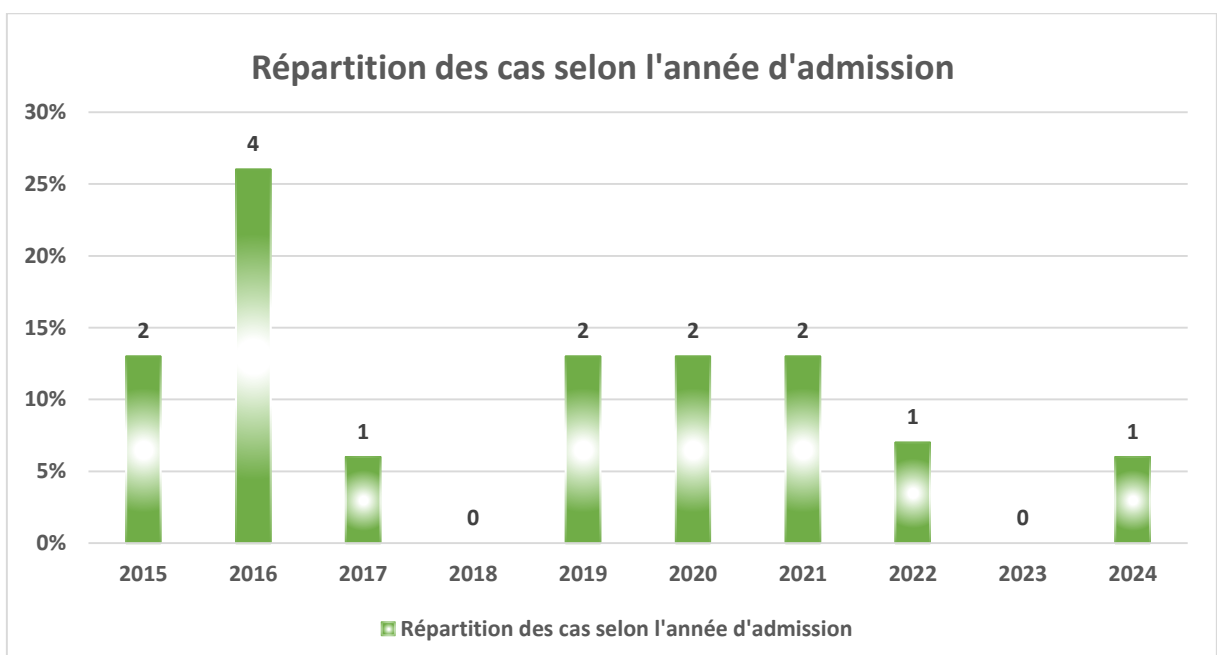
**Graphique 10: Répartition de nos patients en fonction de leurs catégories.**

5) Répartition des cas selon l'année d'admission

Pour effectuer cette répartition, nous avons divisé nos patients en deux groupes : le premier groupe représente les patients admis au service entre 2005 et 2014 (voir graphique 11), et le deuxième groupe comprend les patients admis entre 2015 et 2024 (voir graphique 12).



Graphique 11:répartition du premier groupe



Graphique 12:répartition du deuxième groupe

Le nombre maximal de nouveaux cas de myasthénie a été observé en 2011 et 2016, avec 4 cas enregistrés chaque année. La moyenne annuelle des nouveaux cas est estimée à 1,8 cas par an.

II. Les antécédents

1) Antécédents personnels

Dans notre série, les antécédents personnels pathologiques ont été identifiés chez 15 patients. Parmi eux on trouve des troubles endocriniens (5 cas), cardiovasculaires (7 cas), néoplasiques (2 cas), auto-immuns (3 cas), chirurgicaux (3 cas) et toxico-allergiques (5 cas). Une consanguinité a été retrouvée chez 9 % des patients, incluant un cas de premier degré et deux cas de second degré. Ces antécédents variés soulignent l'hétérogénéité des profils cliniques observés.

Tableau 8: tableau récapitulatif des antécédents chez nos patients.

Type d'antécédant	Maladie	Nombre de cas
Antécédents endocriniens	Diabète de type 2	3
	Goitre multinodulaire	2
Antécédents cardiovasculaires	Hypertension artérielle (HTA)	4
	Valvulopathie	3
Antécédents néoplasiques	Adénocarcinome du col	1
	Tumeur gastrique	1
Maladies auto-immunes	Maladie de Basedow	2
	Lupus	1
Antécédents chirurgicaux	Perforation gastroduodénale	1
	Cholécystectomie	1
	Thyroïdectomie partielle	1
Antécédents toxico-allergiques	Tabagisme actif	2
	Tabagisme passif	1
	Asthme	2
Consanguinité	Premier degré (chez un enfant de 4 ans)	1
	Second degré	2
Total consanguinité	Patients avec notion de consanguinité (% parmi les patients)	9%

2) Antécédents familiaux

Dans les antécédents familiaux, on retrouve chez 2 patients une notion de diabète de type I chez la fratrie.

1 Notion d'hyperthyroïdie chez la mère d'une patiente.

1 seul cas de myasthénie familiale a été rapportée dans notre Série.

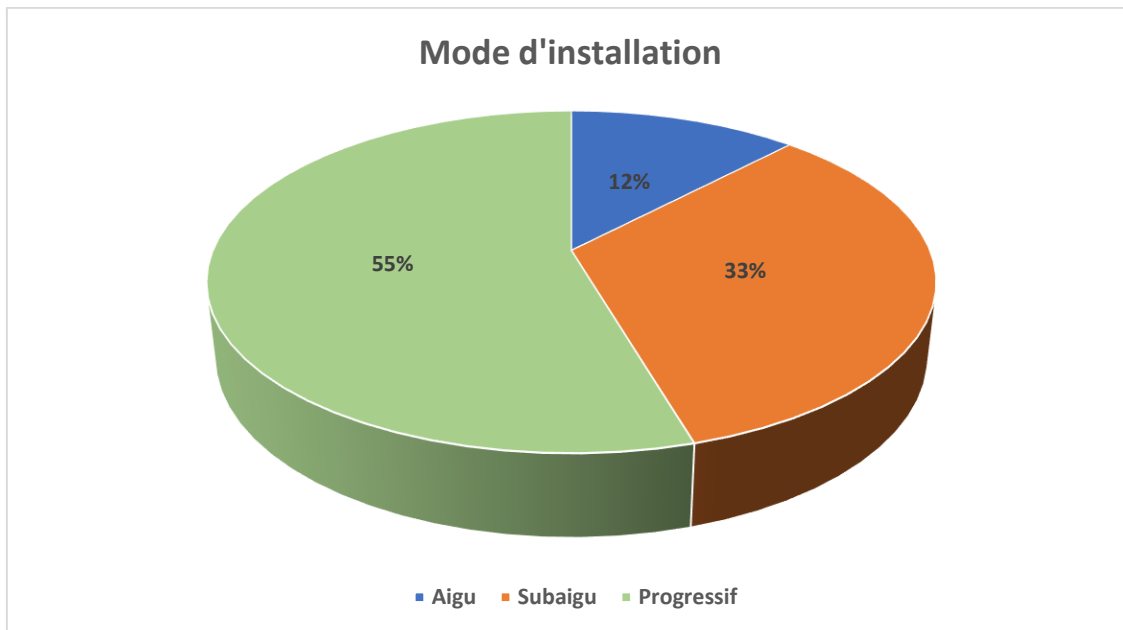
III. Symptomatologie clinique

1) Signes révélateurs

Dans la majorité des cas, soit 55 %, la maladie s'installe de manière progressive, indiquant une évolution lente et continue. Le mode subaigu représente 33 % des cas, traduisant une installation intermédiaire entre l'évolution aiguë et progressive. Enfin, seulement 12 % des cas ont un début aigu, caractérisé par une apparition rapide des symptômes.

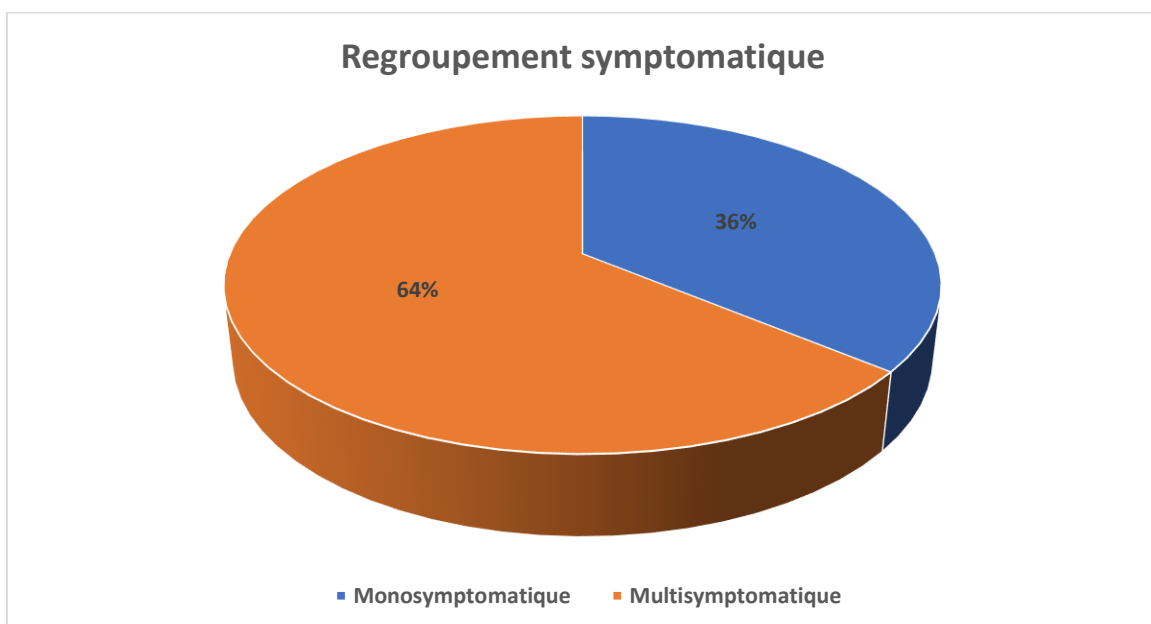
Tableau 9: Répartition des cas selon le mode d'installation clinique.

Mode d'installation	Nombre de cas	Pourcentage
Aiguë	4	12%
Subaiguë	11	33%
Progressive	18	54%
Total	33	100%



Graphique 13: Répartition des cas selon le mode d'installation clinique.

Lors du premier examen clinique, 64 % des patients (soit 21 sur 33) présentaient une symptomatologie multiple. Cela signifie que ces patients manifestaient plusieurs signes cliniques concomitants. En revanche, 36 % des patients (soit 12 sur 33) avaient une présentation monosymptomatique, où un seul symptôme prédominait lors de l'examen initial.



Graphique 14: Répartition des cas selon la première présentation clinique.

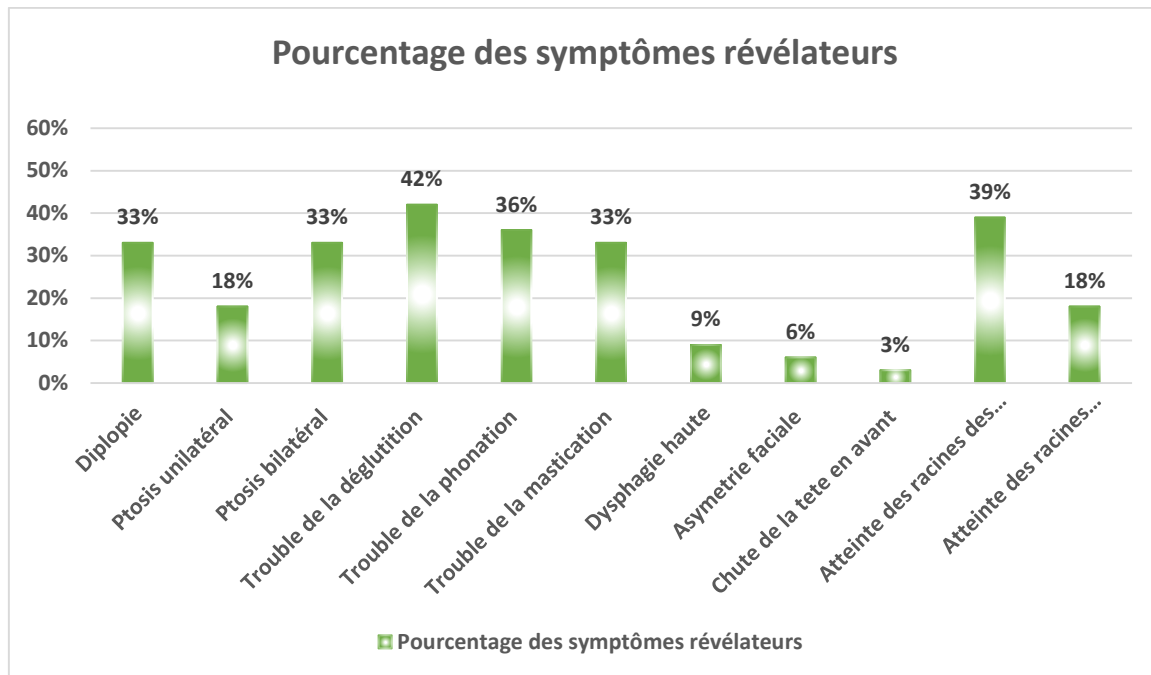
Les principaux signes fonctionnels révélateurs observés chez les patients montrent une prédominance des atteintes oculaires, présentes dans 87 % des cas (29 patients). Ces atteintes, caractérisées par un ptosis unilatéral ou bilatéral, avec ou sans diplopie, étaient inaugurales chez 60 % des patients (20 cas). Les atteintes pharyngolaryngées touchent 54 % des patients (18 cas), incluant des troubles de la phonation, de la mastication, de la déglutition et une dysphagie haute, bien que ces signes soient inauguraux dans seulement 3 cas.

Les atteintes des racines des membres concernent 39 % des patients (13 cas), avec une fatigabilité musculaire généralisée ou localisée, ces symptômes étant inauguraux dans 30 % des cas (10 patients). Les atteintes respiratoires, telles que dyspnée, bradypnée ou orthopnée, ont été rapportées par 18 % des patients (6 cas). Par ailleurs, des symptômes moins fréquents comprennent l'asymétrie faciale (6 %, soit 2 cas) et la chute de la tête en avant (3 %, 1 seul patient).

Ces observations mettent en évidence la grande variabilité clinique de la maladie, avec des manifestations touchant plusieurs systèmes et une prédominance des atteintes oculaires.

Tableau 10:Fréquence en nombre et en pourcentage des signes fonctionnels révélateurs chez nos patients.

Symptôme	Nombre de cas	Pourcentage
Diplopie	11	33%
Ptosis unilatéral	6	18%
Ptosis bilatéral	11	33%
Trouble de déglutition	14	42%
Trouble de phonation	12	36%
Trouble de mastication	11	33%
Dysphagie	3	9%
Asymétrie faciale	2	6%
Chute de la tête	1	3%
Atteinte des racines des membres	13	39%
Atteinte des muscles respiratoire	6	18%



Graphique 15:Fréquence en pourcentage des signes fonctionnels révélateurs chez nos patients.

2) Examen clinique à l'admission

Lors du premier examen clinique en milieu hospitalier, une inoclusion palpébrale a été observée chez 63 % des patients (21 sur 33). Un déficit moteur, principalement localisé à la ceinture scapulaire et parfois à la région pelvienne, a été identifié chez 39 % des patients (13 cas). Une difficulté à soulever la tête du lit a été signalée chez 3 % des patients (1 cas).

Par ailleurs, 12 % des patients (4 cas) présentaient une voix nasonnée à l'admission, et une amyotrophie de la langue a été constatée chez un seul patient. De même, une diminution de l'ampliation thoracique a été notée chez 12 % des patients (4 cas). Enfin, aucun signe d'amyotrophie des membres n'a été relevé lors de l'examen clinique initial.

3) Score musculaire moteur à l'admission

L'évaluation du score musculaire moteur (Annexe 2) chez nos patients a révélé des valeurs strictement inférieures à 100, avec une limite supérieure de 92, une limite inférieure de 38 et une moyenne de 68.

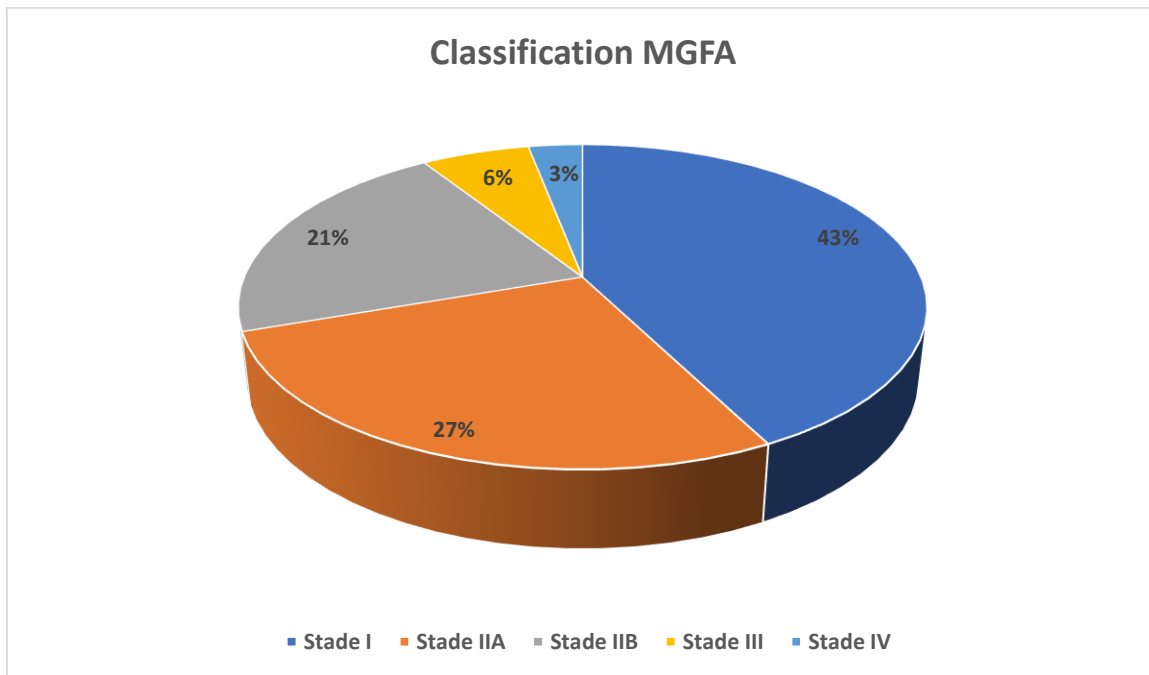
4) Classification MGFA

Au moment de l'examen clinique à l'admission, près de la moitié des patients étaient au stade I, selon la classification de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). (Annexe 3).

L'intérêt de cette classification est de mieux évaluer nos patients sur le plan clinique.

Tableau 11: Répartition des malades selon les stades de la classification MGFA

Stade	Nombre de cas	Pourcentage
Stade I	14	42%
Stade II A	9	27%
Stade II B	7	21%
Stade III A	2	6%
Stade IV A	1	3%
Total	33	100%

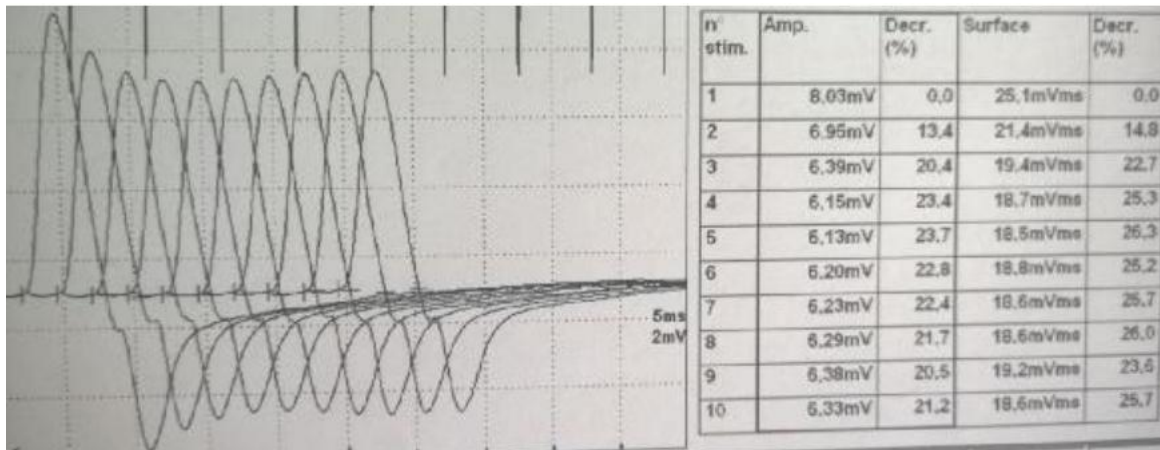


Graphique 16: Répartition des malades selon les stades de la classification MGFA

IV. Les explorations paracliniques :

1) Electromyographie :

Outre les manifestations cliniques, le diagnostic de myasthénie a fait appel à l'EMG dans tous les cas. La stimulation répétitive a été réalisée sur les couples nerf-muscle. Il a objectivé un bloc neuro-musculaire chez 16 patients soit un pourcentage de 48 %, et il a été négatif chez 17 patients soit un pourcentage de 52%.



Service de Neurologie Hôpital Militaire Moulay Ismaël Meknès

Figure 4: Tracé d'un électromyogramme réalisé sur le couple nerf médian/court abducteur du pouce chez un patient myasthénique de 50 ans, objectivant un bloc neuromusculaire post-synaptique (décrément à 26%).

2) L'imagerie thoracique

a) radiographie thoracique

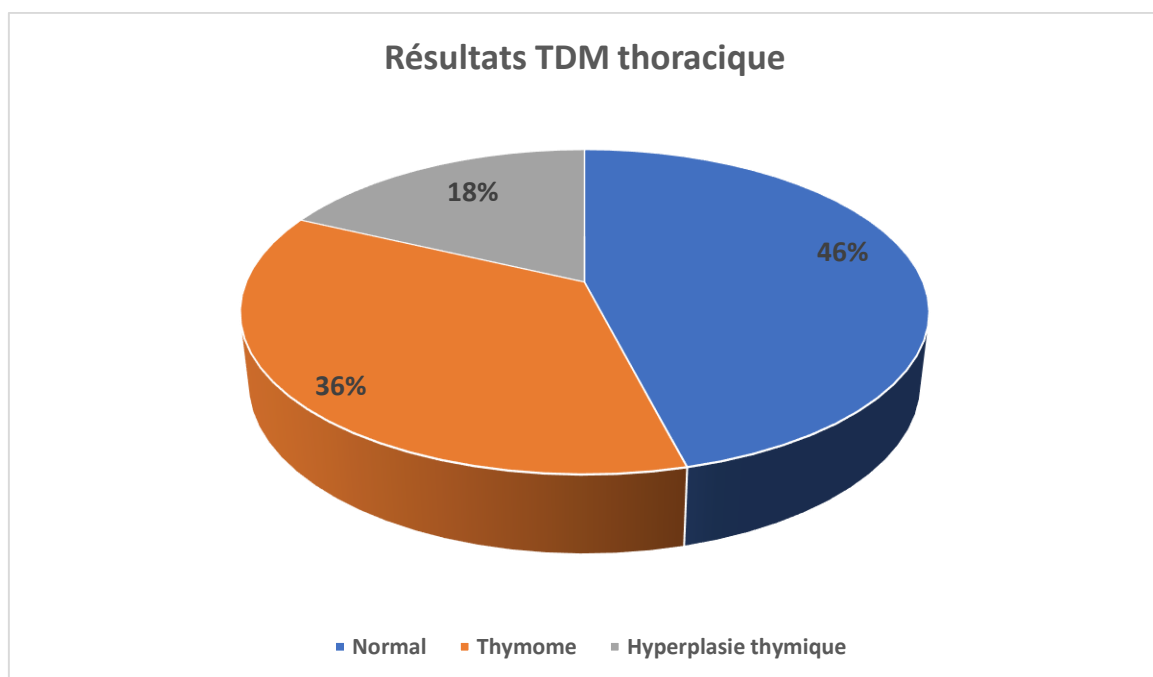
La radiographie thoracique a été réalisée chez tous les patients, elle était normale chez 28 patients, mais elles avaient objectivé une opacité médiastinale dans 5 cas.

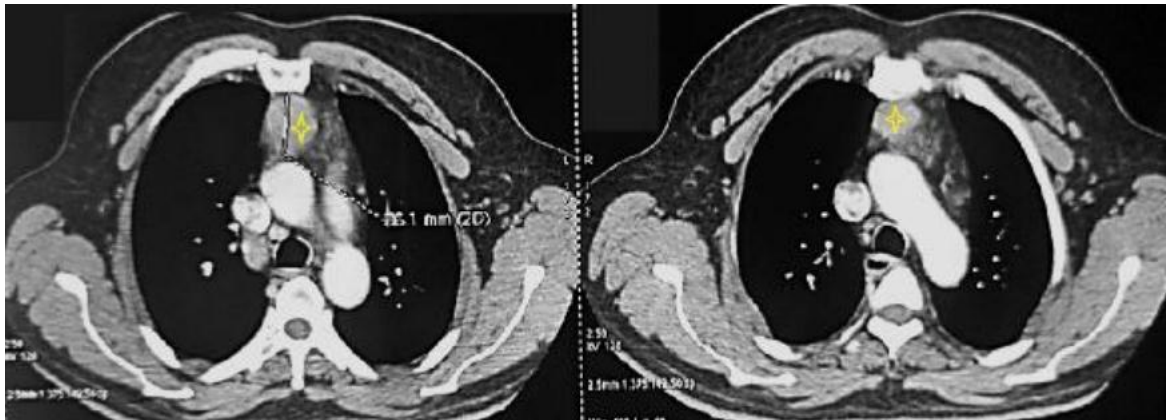
b) tomodensitométrie thoracique

Dans notre série tous les patients ont bénéficié d'une TDM thoracique. Elle était normale chez 15 patients, par contre, elle a mis en évidence un thymome chez 12 patients, et une hyperplasie thymique dans les 6 cas restants.

Tableau 12: Résultats de la TDM thoracique

Résultat de la TDM	Nombre de cas	Pourcentage
Normale	15	46%
Thymome	12	36%
Hyperplasie thymique	6	18%
Total	33	100%

**Graphique 17: Résultats de la TDM thoracique**

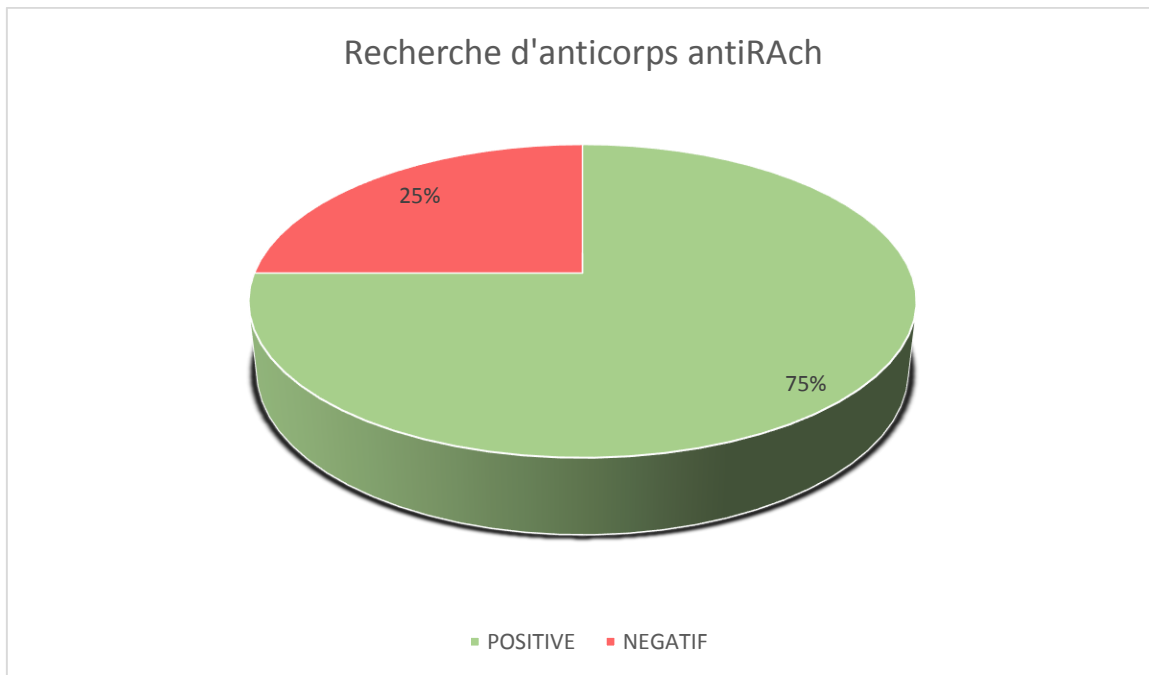


Service de Radiologie Hôpital Militaire Moulay Ismaël Meknès

Figure 5 : Coupes TDM axiales objectivant une masse médiastinale : antérosupérieure (étoile jaune), d'un thymus hypertrophié mesurant 3.61 cm de diamètre, chez un patient myasthénique de 54 ans.

3) Le bilan immunologique

Les anticorps anti-RAch ont été dosés chez tous les patients, avec un résultat positif dans 75 % des cas (soit 25 patients) et négatif dans les 25 % restants (soit 8 patients). Par ailleurs, les anticorps anti-MuSK ont été dosés chez 8 patients séronégatifs pour les anticorps anti-RAch, et se sont révélés négatifs dans chacun des 8 cas.



Graphique 18: Répartition de nos patients selon le dosage de l'AC anti-RACH

Pour explorer les manifestations auto-immunes associées, différents anticorps ont été recherchés chez nos patients. Ils étaient positifs dans 6 cas.

Tableau 13: Résultats du bilan immunologique réalisés chez nos patients

Examen réalisé	Nombre de patients	Résultats positifs
Anticorps anti-TG	13	2
Anticorps anti-TPO	16	2
Anticorps anti-FI	2	0
Anticorps anti-DNA	3	0
AAN	4	2

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

4) Le bilan métabolique

Un bilan biologique complémentaire, incluant le dosage des hormones thyroïdiennes (TSH, T3, T4), a été réalisé chez 23 patients, et le dosage de la vitamine B12 chez 7 patients. Ce bilan a permis de diagnostiquer une hyperthyroïdie auto-immune chez deux patientes, caractérisée par un taux de TSH bas, des niveaux élevés de T3 et T4, ainsi que des anticorps anti-TPO positifs.

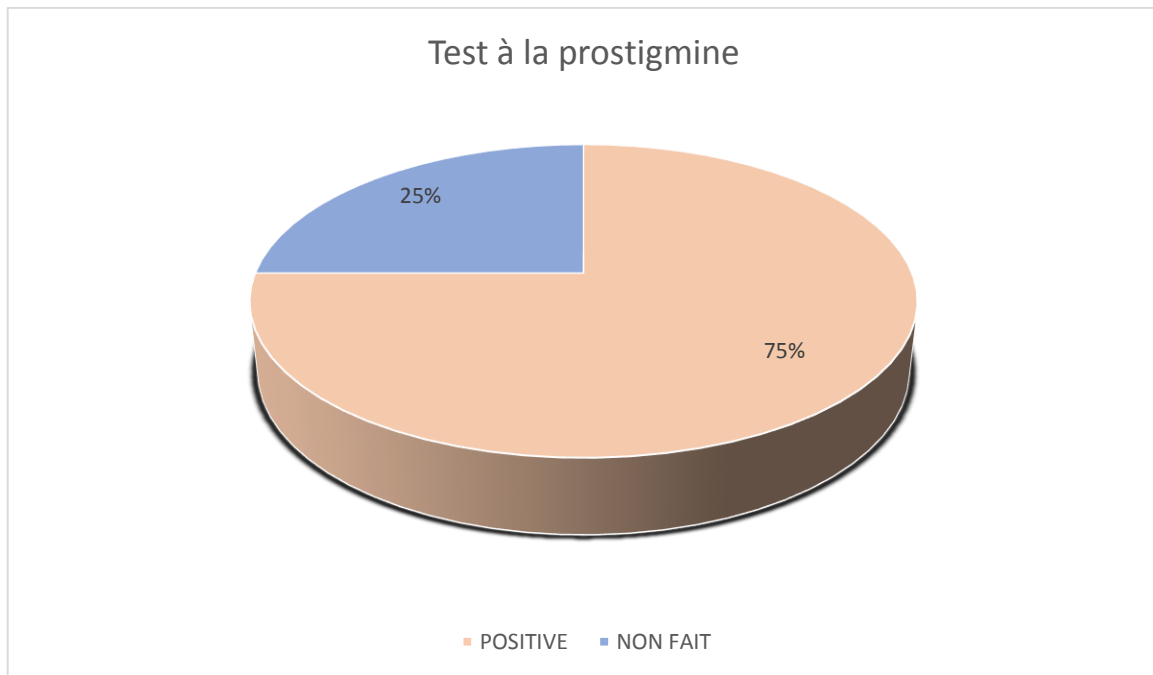
Chez un autre patient, le bilan a révélé un syndrome neuro-anémique paucisymptomatique, associé à une anémie macrocytaire observée à l'hémogramme et un taux de vitamine B12 bas.

V. Le diagnostic

1) Les tests pharmacologiques

Le test à la Prostigmine est un examen utilisé pour diagnostiquer la myasthénie cliniquement. Il repose sur l'administration d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (la Prostigmine), qui améliore temporairement la transmission neuromusculaire et réduit la faiblesse musculaire chez les patients atteints de cette maladie.

Dans notre série, ce test a été réalisé chez seulement 25 patients et s'est révélé positif pour chacun d'entre eux.



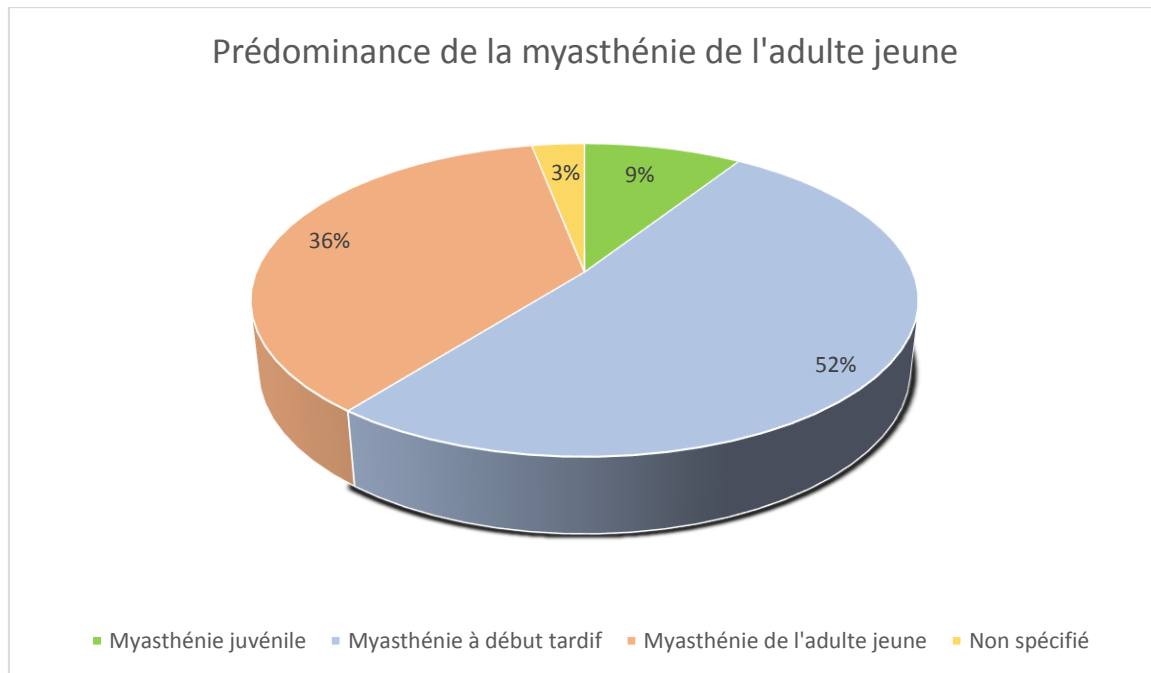
Graphique 19: Résultats du test à la Prostigmine.

2) 2) Formes cliniques au diagnostic

Parmi les patients de notre étude, nous avons identifié 3 cas de myasthénie juvénile débutant avant l'âge de 15 ans, représentant 9 % des patients. La majorité des cas (52 %) concernaient des myasthénies de l'adulte jeune (moins de 40 ans), tandis que 36 % correspondaient à des formes à début tardif. Enfin, pour un patient (3 %), l'âge au moment du diagnostic n'a pas été précisé.

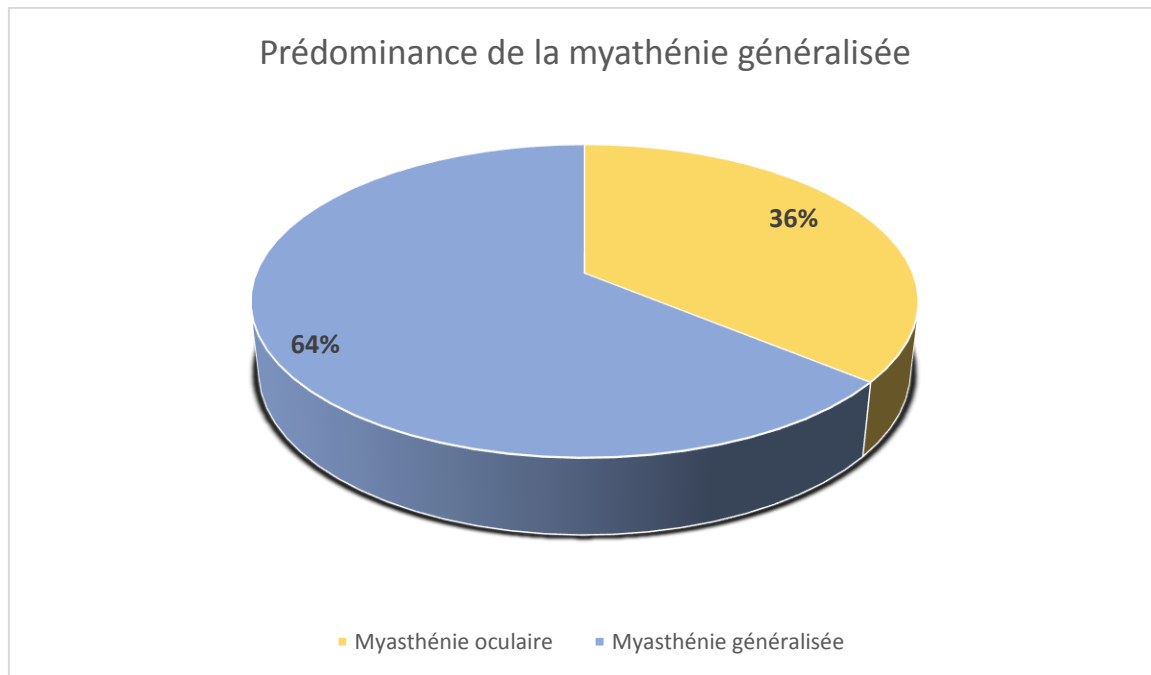
Tableau 14: Répartition des formes cliniques selon l'âge

Age de début	Nombre de cas	Pourcentage
Avant 15 ans	3	9%
Adulte jeune	17	52%
A début tardif	12	36%
Non précis	1	3%
Total	33	100%



Graphique 20: Répartition des formes cliniques selon l'âge

La totalité de nos patients, y compris ceux qui étaient séronégatifs, présentaient des signes caractéristiques de la myasthénie. À l'admission, 36 % des patients (12 cas) présentaient une myasthénie oculaire. Parmi eux, 83 % (10 cas) avaient une forme monosymptomatique, faite principalement d'un ptosis unilatéral. De plus, 64 % des patients (21 cas) avaient une myasthénie généralisée dès l'admission.



Graphique 21: Répartition des formes cliniques à l'admission

VI. Le traitement

1) Le traitement symptomatique

Les substances anticholinestérasiques, qui prolongent l'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane post-synaptique en bloquant de manière réversible l'acétylcholinestérase, sont prescrites en première intention pour le traitement symptomatique. Dans notre étude, tous les patients ont été mis sous traitement anticholinestérasique.

- Pyridostigmine (MestinonR) : 25 patients (75 %) l'ont reçue par voie orale, avec une dose quotidienne variant de 60 mg/j à 360 mg/j, répartie entre 2 et 6 prises par jour.
- Chlorure d'ambénonium (MytélaseR) : 8 patients (25 %) l'ont pris par voie orale, avec une dose quotidienne allant de 10 mg/j (en prise unique nocturne lorsqu'associée à la pyridostigmine) à 50 mg/j, répartie entre 1 et 5 prises par jour.

Pour trois patients, un traitement combinant pyridostigmine et chlorure d'ambénonium a été utilisé. Pour les 30 autres patients, un seul anticholinestérasique a suffi.

L'âge moyen au début du traitement était de 36,5 ans, avec des extrêmes allant de 4 à 68 ans.

2) Le traitement de fond

Le traitement de fond de la myasthénie consiste principalement en l'utilisation d'immunosuppresseurs, de corticostéroïdes et de thymectomie pour réduire la production d'anticorps nuisibles. Des échanges plasmatiques et des immunoglobulines intraveineuses (IVIG) peuvent également être employés pour neutraliser les anticorps.

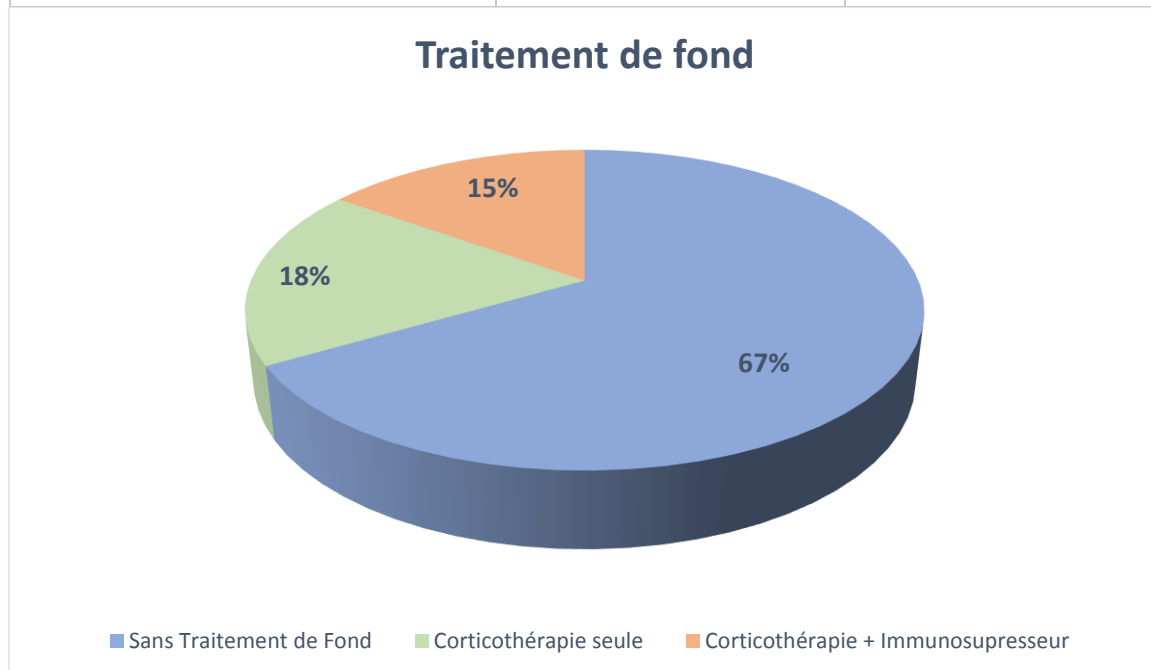
Ces interventions visent à diminuer la sévérité et la fréquence des symptômes, améliorant ainsi la qualité de vie des patients.

Dans notre série, plus de la moitié des patients n'ont pas eu recours au traitement de fond. Sur les 33 cas étudiés, 45 % des patients (soit 15 cas) avaient un traitement de fond. Constitué soit d'une corticothérapie seule, soit d'une association corticothérapie + immunosuppresseur.

18% des patients étaient sous corticothérapie seule (soit 4 cas), et 15% sous association corticothérapie + Immunosuppresseur (soit 5 cas).

Tableau 15:Place du traitement de fond dans la myasthénie chez nos patients.

Type de Traitement	Nombre de cas	Pourcentage
Pas de traitement de fond	22	67%
Corticothérapie seule	6	18%
Cortico+immunosuppresseur	5	15%
Total	33	100%



Graphique 22:Place du traitement de fond dans la myasthénie chez nos patients.

a) La corticothérapie

La corticothérapie est le traitement de fond de première ligne pour la myasthénie.

Dans notre étude, 33 % des patients (11cas) ont débuté une corticothérapie, dont 24 % l'ont commencée durant leur suivi et 9 % dès la

première consultation. Les doses quotidiennes administrées allaient de 5 mg/j à 60 mg/j, avec une dose moyenne de 22,5 mg/j.

b) Les immunosuppresseurs

Dans cette étude, 24 % des patients (soit 8 patients) ont été mis sous traitement immunosuppresseur, en association avec une corticothérapie chez seulement 5 cas.

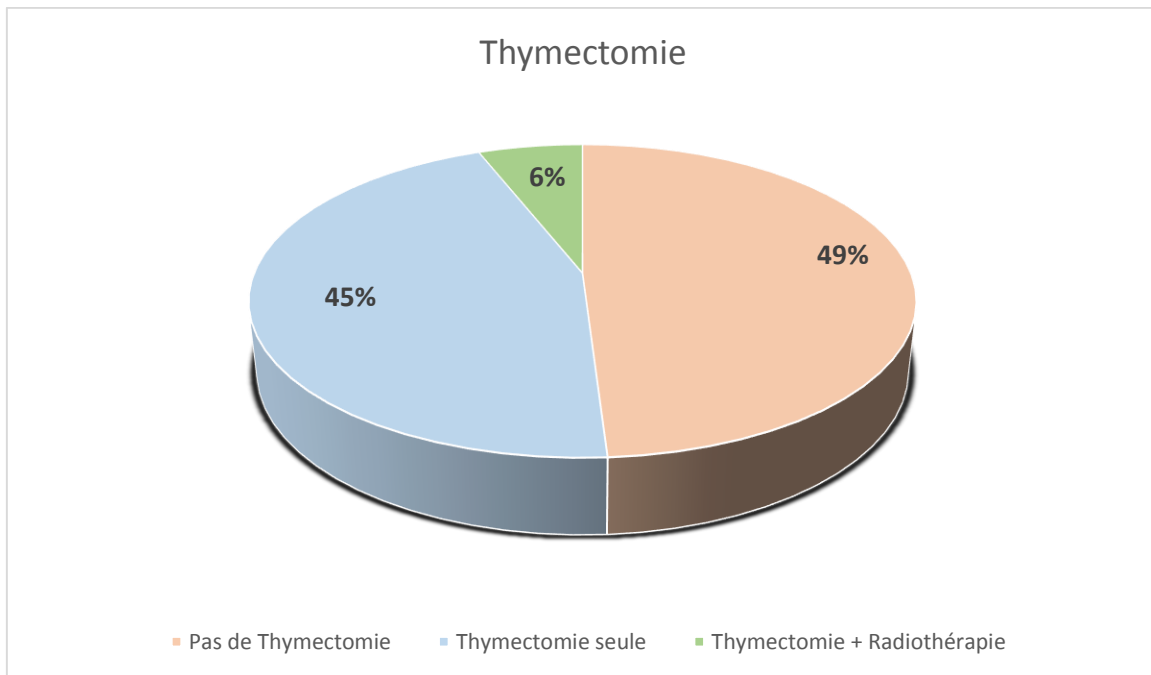
3) La thymectomie

Dans notre série, 51 % des patients (17 cas) ont subi une thymectomie. Toutes les thymectomies ont été réalisées sur des patients présentant des anomalies radiologiques, telles que thymome ou hyperplasie thymique.

La voie trans-sternale a été utilisée dans 60 % des cas, tandis que la voie transcervicale a été choisie pour les 40 % restants. Le délai moyen entre le début de la maladie et la thymectomie était de 3,2 ans. De plus, 6 % des patients thymectomisés (2 cas) ont nécessité une radiothérapie complémentaire en raison de la présence d'un thymome malin.

Tableau 16:Place de la thymectomie dans la myasthénie chez nos patients.

Place de thymectomie	Nombre de cas	Pourcentage
Pas de thymectomie	16	49%
Thymectomie seule	15	45%
Thymectomie+radiothérapie	2	6%
Total	33	100%



Graphique 23:Place de la thymectomie dans la myasthénie chez nos patients.



Photo prise à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès

Figure 6:Thymus après exérèse chez un patient myasthénique opéré pour thymome.

4) Le traitement des crises myasthéniques

Dans cette série, 9 patients (27 %) ont dû recourir aux immunoglobulines en raison d'une crise myasthénique sévère.

Le traitement consistait en une dose journalière de 0,4 g/kg, administrée pendant 3 à 5 jours.

VII. Le suivi

1) Le score musculaire moteur

Le score musculaire moteur de nos patients a été évalué à différents moments de suivi après leur admission.

Au début du traitement, le score musculaire moyen était de 68, avec des valeurs extrêmes allant de 38 à 92. Après trois mois de suivi, le score musculaire moyen était de 78, les valeurs extrêmes étant de 55 à 100. Après deux ans de suivi, le score musculaire moyen avait augmenté à 89, avec des valeurs extrêmes de 68 à 100. Enfin, au bout de quatre ans de suivi, le score musculaire moyen était de 90, avec des valeurs extrêmes allant de 85 à 100.

Ces données montrent une amélioration progressive des scores musculaires au fil du temps, indiquant une évolution favorable du traitement des patients.

2) L'imagerie de contrôle

Dans notre série, 49 % des patients, soit 16 cas, n'ont pas subi de thymectomie. Tous ces patients ont bénéficié d'une tomodensitométrie thoracique de contrôle, qui s'est révélée normale dans 100 % des cas.

3) Le bilan immunologique de contrôle

Au cours de notre suivi, après la mise en place du traitement initial, une nouvelle recherche d'anticorps anti-RACH a été effectuée chez 60 % des patients (soit 20 cas). Le délai moyen entre la première recherche d'AC anti-RACH et le contrôle était de 2,3 ans. Parmi ces patients, certains avaient des taux élevés au début, tandis que d'autres avaient des taux normaux. Le contrôle s'est avéré normal dans tous les cas.

4) Le changement du traitement de fond

La majorité de nos patients ont bien progressé après le début du traitement symptomatique. Cependant, pour certains, un traitement de fond à base de corticothérapie est resté indispensable pour obtenir une meilleure amélioration clinique. De plus, 5 patients (soit 15%) ont modifié leur traitement de fond en ajoutant un immunosuppresseur (azathioprine) à la corticothérapie de base, en raison d'une absence d'amélioration sous corticothérapie seule, en association avec le traitement symptomatique.

5) La transformation de la forme clinique

Comme mentionné précédemment, 21 patients présentaient une myasthénie généralisée dès leur admission, tandis que 12 patients avaient une symptomatologie se limitant à une atteinte oculaire.

Parmi les 36 % de patients présentant une myasthénie oculaire initiale (12 cas), 58 % ont évolué vers une myasthénie généralisée après 2 ans de suivi (soit 7cas). Les 5 restants ont été classés myasthénie oculaire pure.

6) Qualité de vie du patient :

Lors de la première consultation après le début du traitement, 39 % des patients (15 cas) ont rapporté une nette amélioration, tandis que 33 % (11 cas) ont observé une amélioration partielle, et 15 % (5 cas) ont noté une aggravation de leur état. De plus, 13 % des patients (4 cas) ont nécessité une admission en réanimation à la suite de crises myasthéniques.

DISCUSSION

I. Epidémiologie

1) Fréquence

Les troubles de la jonction neuromusculaire (JNM) regroupent diverses pathologies, allant des maladies génétiques comme les syndromes myasthéniques congénitaux aux formes acquises, d'origine auto-immune, telles que la myasthénie auto-immune, le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS) et la neuromyotonie. Parmi ces affections, la myasthénie auto-immune est la plus fréquente [20].

Au fil des décennies, la prévalence de cette maladie a montré une tendance à l'augmentation (figure 5), oscillant généralement entre 15 et 20 cas pour 100 000 habitants [21]. Cependant, dans certains pays, ces chiffres sont nettement supérieurs. Aux États-Unis, par exemple, une étude récente a établi une prévalence de 37 cas pour 100 000 habitants, avec une incidence annuelle de 3,2 pour 100 000 [21,22].

L'incidence mondiale varie entre 4 et 18 cas par million d'habitants par an, atteignant jusqu'à 21 cas par million dans des régions comme Barcelone ou Taïwan [23,24].

De manière notable, plusieurs recherches ont mis en évidence une augmentation de l'incidence de la myasthénie chez les personnes âgées au cours des dernières décennies, notamment au Canada, en Europe et au Japon [25,26,27].

En Colombie-Britannique (Canada), le nombre annuel de cas positifs aux anticorps anti-RACH a presque triplé chez les personnes de 65 ans et plus,

passant de 21,4 cas par million entre 1984 et 1988 à 52,9 cas entre 2004 et 2008[26].

Cette augmentation peut s'expliquer par plusieurs facteurs : une meilleure connaissance de la maladie, des tests diagnostiques plus sensibles et spécifiques, ainsi que des avancées thérapeutiques ayant significativement réduit la mortalité.

Dans notre série, nous avons recensé 33 cas de myasthénie entre 2005 et 2024. Ce chiffre n'est pas représentatif de l'ensemble des cas de myasthénie de la région, car cette série est très sélective (militaires et leurs familles) et ne concerne qu'un seul centre hospitalier de la région. D'autres patients sont suivis dans le centre hospitalier régional ainsi que dans le secteur privé.

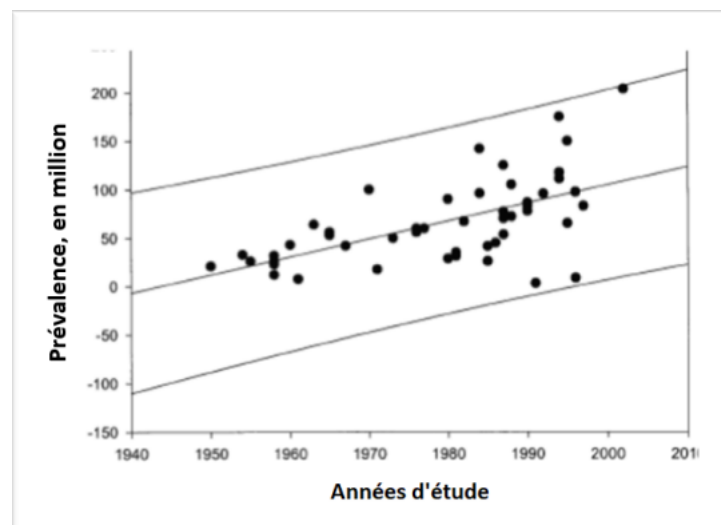


Figure 7:Augmentation de la prévalence de la myasthénie (par million d'habitants), entre les années 1940 et 2010 [29]

2) Répartition selon l'âge et le sexe

La myasthénie peut survenir à tout âge, mais son incidence varie selon le sexe et l'âge, avec deux pics de fréquence généralement identifiés dans la plupart des études.

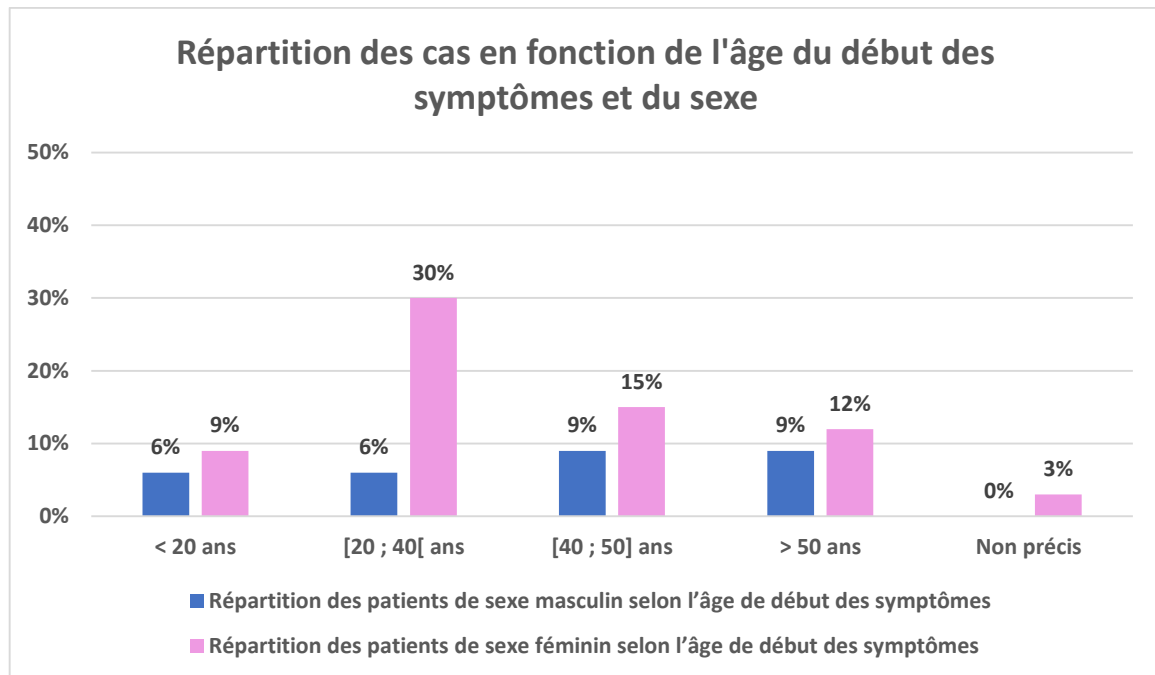
Chez les femmes, des études réalisées par Wing Lok et al. ont observé des pics d'incidence entre 40 et 49 ans, ainsi qu'entre 60 et 69 ans, tandis que Lavnic et al ont noté des pics similaires, mais légèrement décalés, entre 20 et 40 ans, puis entre 70 et 80 ans [29,30].

Chez les hommes, Mantegazza et al ont rapporté deux pics d'incidence, le premier dans la trentaine et le second dans la soixantaine [30,31]. De leur côté, Restenyte et al ont relevé des pics entre 40 et 49 ans, puis entre 60 et 79 ans [32,33].

Globalement, les hommes présentent des pics de présentation plus tardifs que les femmes. Ainsi, chez les femmes de moins de 40 ans, l'incidence est près de trois fois plus élevée que chez les hommes. Cependant, cette différence s'estompe à la puberté et entre 40 et 50 ans, où l'incidence devient équivalente entre les deux sexes. Au-delà de 50 ans, l'incidence tend à être plus élevée chez les hommes [35].

Dans cette étude, on note également un pic de fréquence à l'âge adulte précoce à très nette prédominance féminine (10 femmes pour 2 hommes).

A partir de l'âge de 40 ans, la distribution entre les deux sexes devient presque similaire.



Graphique 24: Répartition des cas en fonction de l'âge du début des symptômes et du sexe.

3) Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques jouent un rôle clé dans la susceptibilité à la myasthénie, bien que la maladie soit principalement auto-immune.

Des études ont révélé une association significative entre certains allèles du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), en particulier les allèles HLA-DR3 et HLA-B8, et un risque accru de développer la myasthénie. Ces associations varient selon le sous-type d'anticorps impliqué (anti-RACH ou anti-MuSK) et les populations étudiées[36].

Ainsi, chez les patients japonais, l'allèle HLA-B12 est particulièrement présent, surtout chez les femmes ayant un début précoce de la maladie. Cet allèle est également corrélé de manière significative à l'hyperplasie thymique. Par ailleurs, l'HLA-B5 est fréquemment retrouvé chez les patients présentant un thymome [37].

Dans la population asiatique, la myasthénie oculaire est associée à l'antigène HLA-BW46.

Alors que, chez les femmes caucasiennes atteintes de myasthénie débutant avant l'âge de 40 ans, les antigènes HLA-A1, HLA-B8 et HLA-DR3 prédominent nettement, souvent en lien avec une hyperplasie thymique.

Par ailleurs, des polymorphismes génétiques affectant les voies de signalisation immunitaire, notamment ceux impliquant le CTLA-4 et le TNF-alpha, pourraient également moduler le risque de myasthénie grave[38].

Une étude réalisée au CHU Avicenne de Rabat a exploré le lien de causalité entre la myasthénie auto-immune, la maladie de Basedow et le diabète de type 1. Cette recherche a permis d'identifier des facteurs génétiques de susceptibilité partagés entre la myasthénie et le diabète. En particulier, un gène impliqué dans les phases précoces de la maladie a été localisé sur le chromosome 1, à proximité du locus Bcl-2 [39].

Dans le cas de la myasthénie, le gène codant pour la sous-unité alpha du récepteur neuromusculaire de l'acétylcholine jouerait un rôle crucial. Ce gène pourrait produire une sous-unité alpha susceptible d'être présentée au système immunitaire par les molécules HLA de classe II, initiant ainsi un processus d'auto-immunisation[39].

L'étude révèle également que la relation pathogénique entre la myasthénie et les dysthyroïdies auto-immunes n'est pas clairement établie. Cependant, leur co-occurrence chez un même individu suggère une prédisposition génétique aux maladies auto-immunes[39].

Dans notre étude, deux patients ont présenté une association entre la myasthénie auto-immune et la maladie de Basedow, tandis qu'un patient a également été diagnostiqué avec une myasthénie auto-immune associée au lupus. Par ailleurs, deux autres patients de la série ont des antécédents familiaux de diabète de type 1 parmi leurs frères et sœurs, ainsi qu'une hyperthyroïdie chez la mère de l'un d'entre eux, ce qui pourrait évoquer une maladie de Basedow.

Notons également qu'un lien de consanguinité de premier degré a été observé chez le plus jeune patient de la série, diagnostiqué avec une myasthénie avant l'âge de 1 an. De plus, deux autres patients atteints de myasthénie présentent une consanguinité de second degré.

Enfin, un seul cas de myasthénie familiale a été identifié au sein de cette série. Cette forme ne touche que 5% des myasthéniques[40].

II. Les Antécédents

La co-occurrence de la myasthénie avec d'autres pathologies, notamment les maladies auto-immunes, est fréquemment décrite dans la littérature. Cette association peut compliquer le diagnostic, surtout chez les patients âgés ou présentant un terrain vasculaire[41].

Dans notre étude, 6 % des cas présentaient des antécédents personnels de maladie de Basedow, et 3 % avaient des antécédents familiaux d'hyperthyroïdie. Des travaux, tels que ceux de H. Zaddouq (CHU Avicenne de Rabat) et de Poulas et al. (Grèce), ont également mis en évidence cette association, en particulier avec les dysthyroïdies auto-immunes comme la maladie de Basedow [38,41].

Il est effectivement bien connu que la prévalence de l'hyperthyroïdie est plus élevée chez les patients atteints de myasthénie que dans la population générale, variant de 2 à 17,5 % [43]. Environ 5 à 10 % des patients atteints de myasthénie développent une forme d'hyperthyroïdie, souvent liée à des maladies thyroïdiennes auto-immunes telles que la maladie de Basedow. Inversement, les patients atteints de maladie de Basedow peuvent parfois présenter des signes de myasthénie.

L'apparition d'une thyrotoxicose peut altérer l'évolution de la myasthénie et compliquer le diagnostic, notamment en raison de la similitude des symptômes, en particulier dans les formes oculaires.

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

Le lupus érythémateux disséminé a été trouvé chez un patient de cette série, La myasthénie et le lupus érythémateux systémique (LES) peuvent coexister chez certains patients. Cette association est relativement rare, mais elle a été documentée dans plusieurs études[43,44].

Une étude a rapporté que la prévalence du lupus chez les patients atteints de myasthénie variait entre 1,12 % et 8,4 %, tandis que la prévalence de la myasthénie chez les patients atteints de Lupus était d'environ 1,3 %[46].

Des études ont observé que la myasthénie peut précéder le diagnostic de lupus de plusieurs années, être diagnostiquée simultanément ou se manifester plusieurs années après le lupus.

Chez les patients myasthéniques, le lupus apparaît généralement plus tardivement que dans la population générale, avec une moyenne d'âge de 48 ans. La prédominance féminine est moins marquée, et le tableau clinique du lupus est souvent moins sévère. L'association entre thymome et lupus n'est pas fortuite, suggérant un lien pathogénique entre les deux maladies. Cependant, l'évolution de la maladie lupique n'est généralement pas influencée par la thymectomie. Le mécanisme exact reliant ces deux pathologies reste à définir, mais la perte de la fonction thymique, notamment en présence d'un thymome, pourrait favoriser l'expression de lymphocytes T auto réactifs et l'activation des cellules B, contribuant ainsi au développement de ces maladies auto-immunes[47].

Nous pensons qu'un thymome doit être recherché de principe en cas de lupus de révélation tardive et que l'apparition d'un lupus doit être surveillée après thymectomie[48].

6% des patients ont des antécédents familiaux de diabète de type 1 touchant la fratrie. L'association de la myasthénie et du diabète de type 1 a plusieurs fois été décrite dans la littérature[49], et la présence d'antécédents familiaux de diabète de type 1 dans notre série montre une fois encore le rôle que joue la génétique dans cette maladie.

Parmi nos patients, 21 % présentent des antécédents cardiovasculaires, comprenant 4 cas d'hypertension artérielle (HTA) et 3 cas de valvulopathie. Bien qu'aucun lien direct entre la myasthénie et l'apparition d'une HTA n'ait été établi dans la littérature, il est important de noter que certains traitements, comme les corticoïdes, peuvent induire indirectement une HTA. En revanche,

plusieurs études ont révélé une association entre la myasthénie et les cardiomyopathies, notamment la cardiomyopathie de type Takotsubo, qui se manifeste fréquemment lors des crises myasthéniques[50].

6% de nos patients avaient un antécédent néoplasique.

Une étude suédoise a révélé que 22,4 % des patients myasthéniques développaient des cancers extra-thymiques, avec une incidence plus élevée chez les patients présentant une myasthénie à début tardif (28,4 %), ou associée à un thymome (29,2 %). Les types de cancers les plus courants étaient les cancers de la peau et des organes génitaux masculins. De plus, l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs épargnant les corticostéroïdes (CSIS) était associée à une augmentation significative du risque de cancer, en particulier pour les cancers des organes digestifs, des organes génitaux masculins et de la peau[51].

On décrit également dans cette série un cas de maladie de Biermer, avec une anémie macrocytaire, un déficit en vitamine B12, des anticorps anti-facteur intrinsèque positifs et anti-cellules pariétales négatifs, La maladie de Biermer, étant elle aussi fréquemment citée dans la littérature médicale en association avec la myasthénie[52].

C'est ainsi que fréquemment dans littérature, des associations sont décrites avec d'autres maladies auto-immunes telles qu'une polyarthrite rhumatoïde, une anémie de Biermer, un lupus érythémateux disséminé, une sarcoïdose, un syndrome de Gougerot-Sjögren, une polymyosite, une rectocolite hémorragique, un pemphigus, un purpura thrombopénique ou une anémie hémolytique auto-immune[53].

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

III. Données cliniques

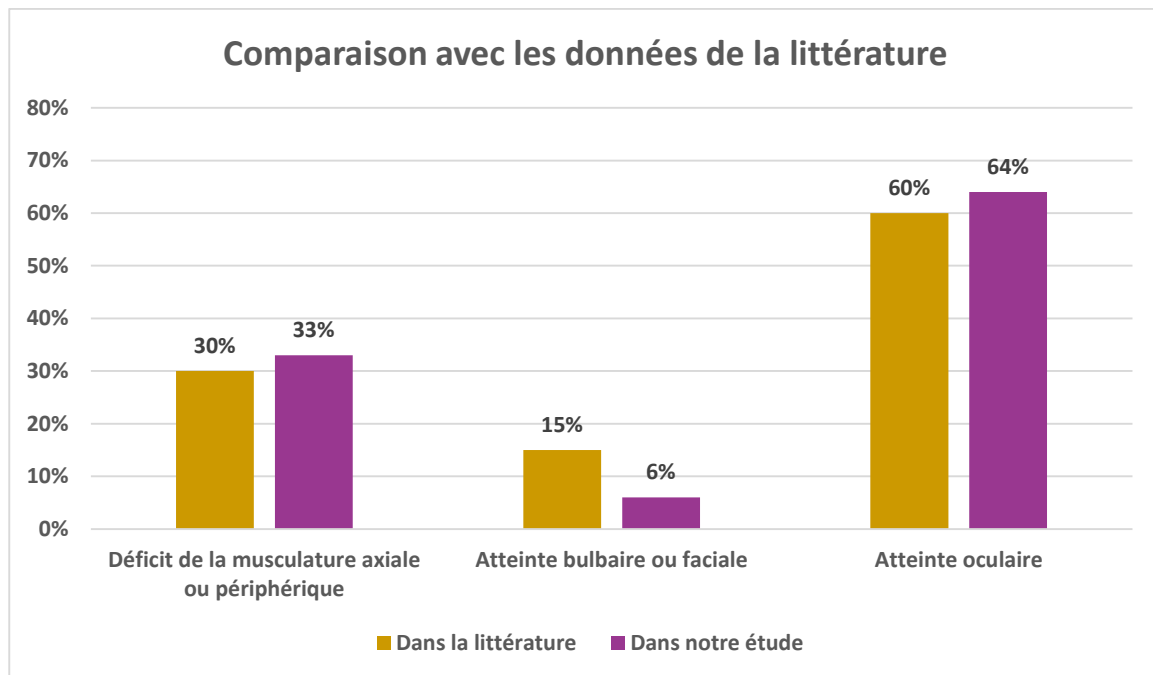
1) Signes inauguraux

Le mode de révélation de la myasthénie varie d'un patient à l'autre, mais il est généralement progressif et insidieux[54]. Dans notre étude, 55 % des patients ont présenté un début progressif de leur maladie. La myasthénie peut également se manifester à la suite d'un traumatisme physique ou psychologique, d'une infection, d'un déséquilibre endocrinien (comme une dysthyroïdie, la puberté, la grossesse ou le postpartum), d'une anesthésie générale ou encore d'une vaccination [55].

Dans environ 50 à 60 % des cas, la maladie débute par des symptômes oculaires, qui peuvent rester limités à la forme oculaire ou évoluer vers une forme généralisée. Environ 10 à 15 % des patients se présentent initialement avec des troubles bulbaires, tandis que les formes généralisées, affectant les muscles des membres ou respiratoires, représentent 20 à 30 % des cas au début. Une crise myasthénique, caractérisée par une insuffisance respiratoire aiguë, constitue un mode inaugural rare mais sévère[56].

Ces données sont en accord avec les résultats de notre étude, où 64 % des patients ont présenté une atteinte oculaire comme premier symptôme, 33

% un déficit de la musculature axiale ou périphérique, et seulement 6 % une atteinte bulbaire ou faciale en début de maladie.



Graphique 25: Comparaison avec les données de la littérature à propos de la répartition de la symptomatologie initiale.

La symptomatologie de la myasthénie se distingue par une faiblesse musculaire fluctuante, souvent exacerbée par l'effort et améliorée par le repos. Cette fatigabilité est le signe central de la maladie, touchant principalement les muscles volontaires. La faiblesse musculaire est influencée par plusieurs facteurs, notamment le temps de la journée, en étant généralement plus sévère en soirée. Les conditions environnementales jouent également un rôle : la chaleur peut accentuer les symptômes, tandis que le froid les atténue, ce qui est exploité dans les tests diagnostiques comme le test du glaçon et le test du sèche-cheveux. (Annexe 5)

- La manifestation clinique du déficit varie en fonction des territoires musculaires atteints :

a) Atteinte oculaire :

L'atteinte oculaire se manifeste principalement par un ptosis, causé par l'affaiblissement du muscle releveur des paupières, pouvant être unilatéral ou bilatéral, souvent intermittent et plus prononcé en fin de journée. Elle peut également se traduire par une diplopie ou une vision floue, parfois transitoire [55].

Lors de l'inspection clinique, une fermeture palpébrale incomplète peut être observée. L'examen clinique vise à détecter une diminution de la résistance à l'occlusion palpébrale, une lenteur dans l'élévation, l'abaissement ou le mouvement latéral des yeux. Dans certains cas, une ophtalmoplégie complète peut être présente[57].

Au sein de notre série nous avons dénombré chez 66% de nos patients une inoclusion palpébrale lors de l'examen clinique d'admission.

Dans 15 % des cas le déficit musculaire reste localisé à la musculature oculaire. Cependant, le diagnostic de myasthénie purement oculaire nécessite un recul de plusieurs années sur la maladie. Notre série comptait 18% d'atteinte oculaire pure.

Le déficit musculaire se généralise chez environ 85 % des patients. On parle de myasthénie généralisée lorsque le déficit déborde les muscles oculomoteurs[31]. Dans notre étude la myasthénie à point de départ oculaire s'est généralisée dans 50% des cas.

b) Atteinte bulbaire ou faciale

L'atteinte bulbaire résulte principalement de l'implication des muscles responsables de la déglutition et de la phonation, ce qui entraîne une voix faible et nasonnée, qui peut s'accroître ou apparaître parfois lors de la conversation. Les patients peuvent également présenter des difficultés à avaler, avec un risque de fausses routes alimentaires, un reflux de liquide par le nez ou une sensation de stase salivaire, qui sont des signes fréquents de la myasthénie[58].

Dans notre étude, 3% des cas ont débuté par une dysphonie, et des troubles de mastication ont été identifiés au cours de l'évolution de la myasthénie chez 45 % des patients de notre série.

L'atteinte faciale peut affecter les muscles responsables des expressions faciales, rendant l'expression du visage moins dynamique et parfois asymétrique, en particulier lors du sourire ou du froncement des sourcils. Le déficit facial a été observé chez 3 % des patients de notre étude, se manifestant par un faciès triste et inexpressif, un effacement des rides, ainsi qu'une impossibilité de gonfler les joues ou de siffler.

La littérature rapporte également des cas exceptionnels d'agueusie, d'anosmie ou d'hypoesthésie faciale[58].

c) Atteinte axiale et périphérique

Elle touche de façon élective la musculature proximale des membres et la musculature du tronc principalement les extenseurs de la nuque. Elle était le symptôme inaugural chez 33% des patients de notre étude, pour toucher 45% du total de nos patients au cours de l'évolution de la myasthénie.

Les myalgies sont rares mais possibles. De plus, il n'existe pas d'amyotrophie, hormis dans les formes très évoluées [58]. D'ailleurs, un seul cas d'amyotrophie a été observé, et aucun signe de myalgie n'a été constaté dans notre étude.

Des formes de myasthénie limitées aux membres ont été décrites [58]. Le déficit de la racine des membres peut se révéler par des chutes, des difficultés à se relever d'un fauteuil, d'un lit ou d'une position accroupie lorsqu'il touche les membres inférieurs, alors que l'atteinte des membres supérieurs sera marquée par des difficultés à maintenir les bras en l'air rendant parfois difficiles certains gestes de la vie quotidienne comme se coiffer ou porter les aliments à sa bouche [58].

L'atteinte axiale prédomine sur les muscles cervicaux, se manifestant par des difficultés à maintenir la tête relevée ou une chute de la tête en avant [58]. Une atteinte qui a touché 6% de nos patients au cours de l'évolution de leur maladie.

d) Atteinte respiratoire

Le déficit musculaire peut également toucher les muscles respiratoires (diaphragme, muscles intercostaux, abdominaux, scalènes) justifiant parfois le recours à une ventilation mécanique lors des crises myasthéniques[58]. Cependant, l'atteinte respiratoire qui se manifeste essentiellement par une détresse respiratoire aiguë et diagnostiquée par une polypnée et/ou une orthopnée témoignant de la paralysie diaphragmatique, est rarement inaugurale comme dit précédemment.

Dans notre étude 18% des patients ont eu une atteinte respiratoire, jamais de manière inaugurale, elle a cependant nécessité un transfert en réanimation dans 50% des cas.

2) Les formes cliniques

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

a) Selon l'âge

La myasthénie juvénile : c'est une forme rare de myasthénie auto-immune qui se manifeste chez les enfants et les adolescents avant l'âge de 15 ans, avec un âge moyen d'apparition des symptômes autour de 10 ans. Elle représente environ 10 à 15 % de l'ensemble des cas de myasthénie dans le monde [59]. Bien que les signes cliniques soient similaires à ceux observés chez l'adulte [60]. les formes oculaires prédominent et la majorité des patients ont des anticorps anti RACH positifs [31,60].

Dans notre étude nous avons répertorié 9% de cas de myasthénie juvénile.

La myasthénie de l'adulte jeune : elle débute avant l'âge de 40 ans avec une nette prédominance féminine. Elle constitue dans le cadre de notre étude 41% des cas de myasthénie dont principalement des femmes (Sex-ratio 11/3). Selon la littérature, la majorité de ces patients présentent des anticorps antirécepteurs d'acétylcholine et des anomalies thymiques (hyperplasie thymique ou thymome) [35], chose que l'on retrouve dans notre étude avec 83% d'anticorps anti RACH positifs chez nos patients entre 20 et 40 ans.

D'autre part 66 % de ces patients présentent une anomalie thymique (hyperplasie thymique, thymome) à la radiologie.

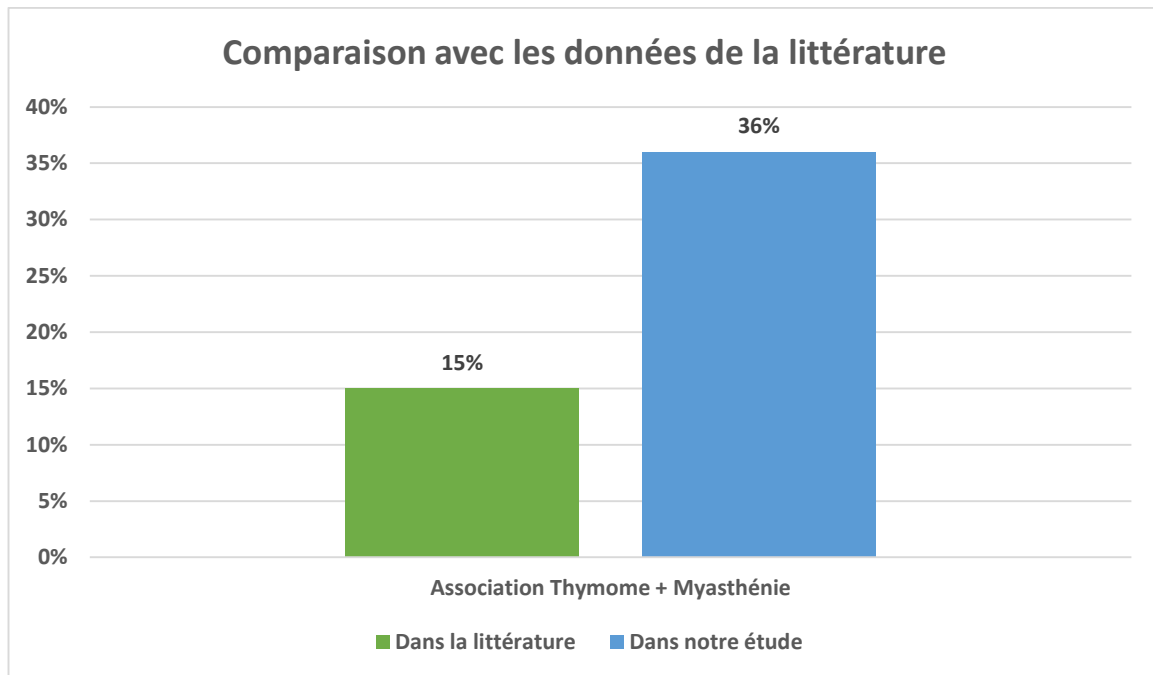
Myasthénie à début tardif : se manifeste généralement après l'âge de 50 ans avec une nette prédominance masculine et une association fréquente avec des tumeurs thymiques. Elle est décrite dans la littérature par une atteinte plutôt bulbaire et de la musculature axiale pouvant évoluer rapidement vers une forme généralisée[60]. Ces dernières années, la prévalence de cette forme de myasthénie a considérablement augmenté[62].

Le diagnostic de la myasthénie est plus difficile et souvent retardé chez le sujet âgé, du fait de la comorbidité, de la multiplicité des diagnostics différentiels à cet âge, et de la méconnaissance par les médecins non spécialistes du second pic d'incidence de la maladie [63].

Dans la présente étude nous avons répertorié 24 % des cas de myasthénie à début tardif, avec une égalité entre les deux sexes, avec une forme généralisée dans 57 % des cas.

b) Selon la présence d'anomalies thymiques :

Dans la littérature un thymome est retrouvé chez 10 à 15 % des patients atteints de myasthénie, touchant les 2 sexes et survenant à tout âge avec un pic à l'âge de 50 ans [16]. Dans notre étude cependant, le nombre de thymomes diagnostiqués semble plus important, vu que 36% des patients de notre série présentaient un thymome avec un âge moyen de 49 ans. Alors que 18% des patients restants présentaient une hyperplasie thymique.



Graphique 26: Comparaison avec les données de la littérature à propos de la fréquence de l'association Thymome myasthénie

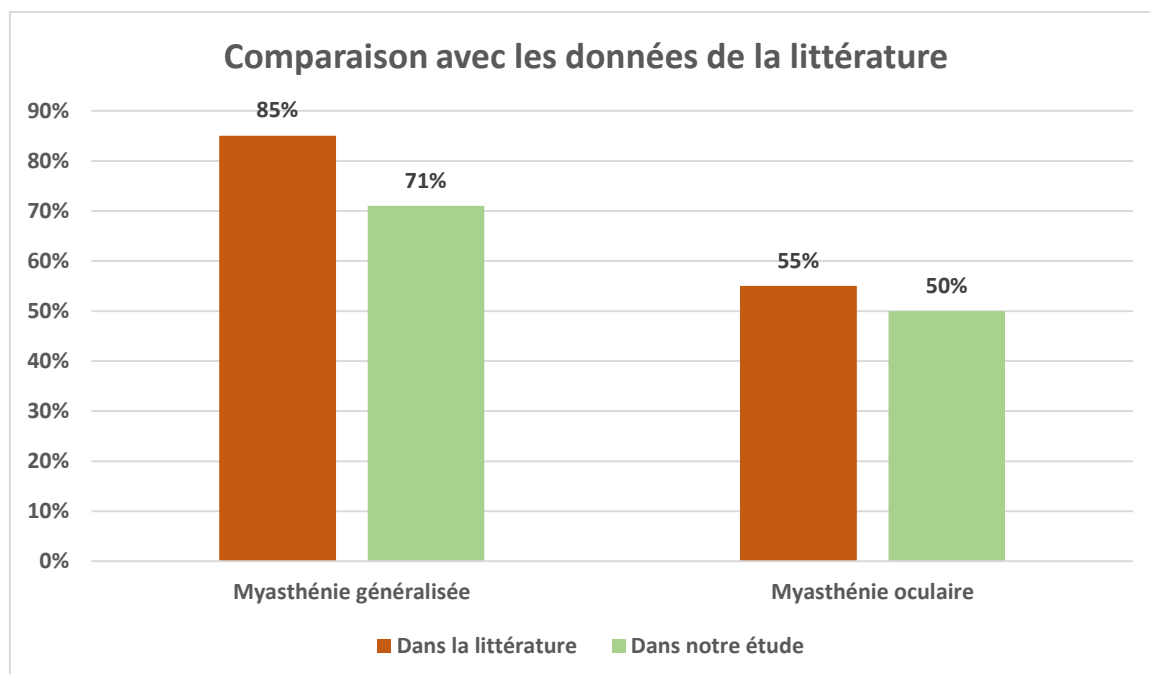
Le pronostic de la myasthénie associée à un thymome est généralement moins favorable que celui de la myasthénie sans thymome. Ces patients présentent souvent des taux élevés d'anticorps anti-récepteurs d'acétylcholine (anti-RACH)[64]. Ainsi, parmi les 12 cas de notre série présentant un thymome, 2 cas ont nécessité une radiothérapie post-opératoire, et 3 autres cas ont nécessité un transfert en réanimation pour la prise en charge de leur crise myasthénique, avec un taux d'AC anti-RACH allant jusqu'à 150 nmol/l. Dans la littérature d'autres anticorps en relation avec un syndrome paranéoplasique ont été retrouvés dans la myasthénie avec thymome : anticorps anti canaux K⁺ voltage dépendants, anticorps anti- canaux calciques, anticorps anti-Hu, anti-titine et anti-récepteur de la ryanodine [64,65].

L'hyperplasie thymique est fréquemment observée dans les formes de myasthénie à début précoce (avant 40 ans), où la maladie est souvent

généralisée et sévère, avec des taux élevés d'anticorps anti-RACH [17]. Dans notre série, 6 cas ont présenté une hyperplasie thymique visible à la TDM. L'âge de survenue variait de 1 an à 50 ans (1 an, 14 ans, 38 ans, 39 ans, 40 ans et 50 ans). Parmi ces cas, la myasthénie était généralisée dans 5 cas, tandis qu'un seul patient présentait une atteinte purement oculaire. Sur les 6 patients ayant une hyperplasie thymique, seulement 4 ont été opérés.

c) Selon les anticorps

Myasthénie séropositive : elle constitue la forme la plus fréquente des myasthénies auto-immunes. Les anticorps anti-RACH sont habituellement retrouvés chez 80 à 90 % des myasthénies généralisées et chez 50 à 60 % des myasthénies oculaires [59,66]. Dans notre série ce taux atteint 50% dans les cas de myasthénies oculaires et il est de 71% dans les cas de myasthénies généralisées.



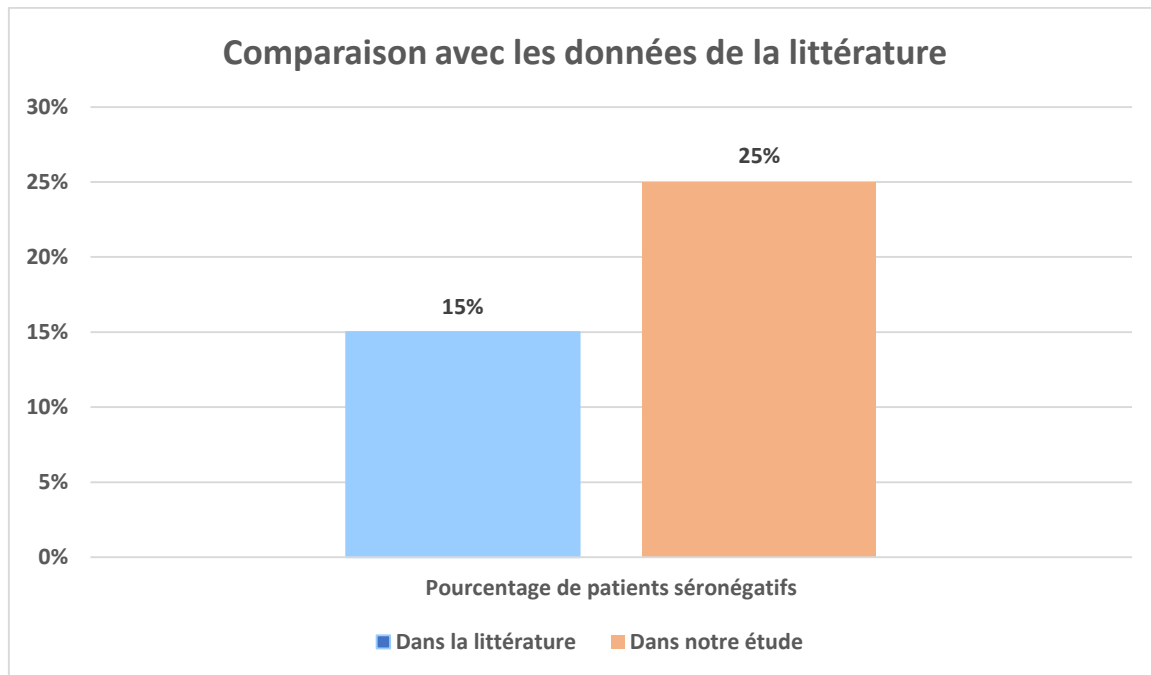
Graphique 27: Comparaison avec les données de la littérature à propos de la fréquence en pourcentage de séropositifs dans le groupe myasthénie oculaire et le groupe myasthénie généralisée.

Ainsi l'action de ces anticorps anti récepteurs d'acétylcholine, chez les patients séropositifs, comme vu précédemment, est responsable d'une perte en récepteurs par trois mécanismes [8] :

- Blocage du site de fixation de l'acétylcholine
- Dégradation accélérée du RACH membranaire, consécutive à un portage de deux molécules adjacentes par les anticorps qui sont divalents.
- Destruction par le complément de la membrane post-synaptique par les complexes d'attaque membranaire du complément [8].

Myasthénie séronégative : dans 10 à 20 % des myasthénies généralisées, on ne détecte pas d'anticorps anti-RACH par la technique standard d'immunoprécipitation. En 2001, un nouvel auto-anticorps anti-Musk (anticorps anti-muscle specific tyrosine kinase) a été mis en évidence chez 40% des patients avec myasthénie séronégative[59,67]. De plus, en cas de myasthénie doublement séronégative, il est désormais possible de doser les anticorps LRP4.

Dans le cadre de notre étude 25% de nos patients étaient séronégatifs pour les anticorps anti-RACH. Une recherche des AC anti-Musk a été réalisée par la suite pour l'ensemble de ce sous-groupe, mais s'est finalement révélée négative dans l'ensemble des cas.



Graphique 28: Comparaison de la fréquence en pourcentage des patients séronégatifs notée dans la littérature avec les patients séronégatifs de notre étude.

En fait, ce qui explique cette séronégativité est que certains de ces patients séronégatifs possèdent des anticorps ayant une faible affinité au RACH, et qui peuvent ne pas être détectés dans les dosages standards. Mais aujourd'hui, grâce à un nouveau procédé mis au point par un groupe britannique, il est possible de les détecter [69]. Au cours de leurs études, leurs tests se sont révélés positifs dans la moitié des cas de myasthénies séronégatives.

Cependant, la séronégativité présente chez certains patients myasthéniques ne résulte pas toujours de la sensibilité insuffisante de la méthode de détection. Chez ces patients séronégatifs, la faiblesse myasthénique provient de processus auto-immuns dirigés vers des cibles post-synaptiques distinctes du RACH. Des anticorps anti-Musk sont présents dans environ 40% des cas séronégatifs de myasthénie généralisée. Des

anticorps anti LRP4 peuvent aussi être détectés chez cette catégorie de patients.

Musk et LRP4 ne sont pas impliqués directement dans la transmission neuromusculaire, mais le sont dans la maturation de la plaque motrice. La protéine membranaire LRP4 est le récepteur de la glycoprotéine agrine, qui est libérée par la terminaison nerveuse et qui contribue au maintien du regroupement des RACH sous la terminaison nerveuse. On en sait encore peu sur les myasthénies avec des anticorps anti-LRP4. Ce sous-type a été décrit de façon indépendante en 2011 par deux groupes en provenance du Japon et d'Allemagne[69,70].

L'anti-LRP4 survient principalement chez les myasthéniques femmes d'âge adulte précoce, et dans l'ensemble son phénotype clinique ressemble étroitement à celui de myasthénie antiRACH positif tout en étant moins sévère que les myasthénies anti-Musk (+). Il convient de souligner que, même après l'identification de l'anti-LRP 4, certains patients myasthéniques demeurent encore triplement séronégatifs [72].

Concernant les myasthénies avec AC anti-Musk positifs, voici les éléments essentiels qui ressortent de la littérature :

- La myasthénie anti-Musk-positif se produit principalement chez les femmes d'âge adulte moyen.
- Cliniquement, il y a plusieurs différences importantes entre ce type de myasthénie et les myasthénies séropositives à l'AC anti-RACH. Par exemple, la faiblesse musculaire limitée seulement aux muscles de l'œil

y est rare. Mais, il est impossible de les différencier uniquement sur le plan clinique.

- Les patients ayant des anticorps anti-Musk peuvent avoir des présentations atypiques caractérisées par une atteinte oropharyngée, une asymétrie du visage et du cou, et une faiblesse des muscles respiratoires en premier plan[73].
- Une atrophie du visage et de la langue peut être diagnostiquée par l'examen clinique et/ou par IRM [74].
- Le risque de crise myasthénique est particulièrement élevé, et les chances de parvenir à une rémission complète stable sont nettement inférieures aux myasthéniques séropositifs à l'anti-RACH [75].
- Comme dans les myasthénies anti-RACH positif, la myasthénie néonatale se produit chez certains nouveau-nés de mères myasthéniques en raison du transfert des anticorps maternels.
- L'électromyographie (EMG) peut montrer des résultats évocateurs de myopathie en combinaison avec une activité spontanée anormale. Cela peut facilement être interprété comme une preuve de maladie inflammatoire musculaire[6].
- Les tests pharmacologiques avec l'administration intraveineuse d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (par exemple edrophonium chlorure, appelé aussi «test de Tensilon») ne sont pas utiles en cas de suspicion de myasthénie anti-Musk[76].
- Le thymus est normal ou seulement très légèrement affecté [76,77].
- Considérant le manque de preuves sur le rôle du thymus, la thymectomie n'est pas recommandée aux patients anti-Musk+.

- Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, comme la pyridostigmine, sont souvent mal tolérés en raison des crampes musculaires invalidantes qu'ils causent.
- Un traitement immunosuppresseur intensif est souvent nécessaire. L'administration de l'anticorps anti-CD20 rituximab, se traduit souvent par un bon effet thérapeutique de longue durée[78,79] .
- La Plasmaphérèse et l'administration intraveineuse d'immunoglobulines sont utilisées pour surmonter les exacerbations graves de l'anti- Musk MG[81] .

d) Selon la présentation clinique

Myasthénie oculaire : Les manifestations oculaires peuvent être inaugurales dans la myasthénie dans 60% des cas. Après 2 ans, la maladie se généralise chez 80 à 90 % des patients par atteinte des muscles pharyngolaryngés, muscles des membres voire muscles respiratoires. Dans notre série, elle était inaugurale chez 60% des patients, et s'est généralisée après 2 ans chez 75% de nos patients, laissant ainsi une proportion de 18% de myasthénie oculaire pure dans notre série.

La myasthénie oculaire pure est fréquente chez les asiatiques (> 56% des cas de myasthénie), avec une nette prédilection pour les enfants. Les anticorps anti-RACH ne sont positifs que dans 50% des cas. Les anticorps anti-Musk sont rarement retrouvés dans la myasthénie oculaire[81,82] . Dans notre étude les patients à myasthénie oculaire pure avaient tous des anti-RACH négatifs.

e) La myasthénie néonatale

Cette forme de myasthénie congénitale se transmet de la mère à l'enfant lors de la grossesse. Les nouveau-nés de mères myasthéniques encourent un risque de 10 à 15% de présenter une myasthénie néonatale. Ce sont les anticorps à l'origine de la myasthénie maternelle qui effectuent un passage transplacentaire et se retrouvent dans le sang du bébé pour une durée limitée. Ce syndrome myasthénique néonatal est donc transitoire[84]. Ce qui les exclut ainsi des myasthénies acquises, et de notre étude par la même occasion.

Le tableau clinique classique comporte des difficultés alimentaires (suction faible, trouble de déglutition), une hypotonie axiale et segmentaire, une mimique pauvre, un épuisement rapide du cri et une hypoventilation.

L'évolution naturelle se fait vers la régression des signes dans un délai très variable de 15 jours à 5 semaines et la guérison va de pair avec la régression des taux des anticorps anti-RACH[85].

Le traitement de myasthénie néonatale transitoire n'est pas bien codifié, une prise en charge symptomatique peut suffire dans les formes modérées, parfois un traitement anticholinestérasique est utile[84].

IV. Les méthodes de diagnostic

1) Les tests pharmacologiques

Le test pharmacologique repose sur l'évaluation clinique avant et après l'administration d'une substance anticholinestérasique. Cet inhibiteur du cholinestérase agit en bloquant la dégradation de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. Cette inhibition entraîne une augmentation de la

concentration d'acétylcholine dans la fente synaptique, ce qui améliore son interaction avec les récepteurs post-synaptiques. Cela se traduit par une élévation de l'amplitude et de la durée des potentiels de plaque motrice, renforçant ainsi la transmission neuromusculaire.

En pratique, ce mécanisme contribue à une augmentation temporaire du facteur de sécurité de la transmission neuromusculaire, un concept qui reflète la marge d'efficacité entre le signal nerveux émis et la capacité de la fibre musculaire à répondre. Cette amélioration permet de réduire momentanément la faiblesse musculaire.

Les substances couramment utilisées pour ce test incluent Le chlorure d'édrophonium, commercialisé sous les noms de Reversol®, Tensilon®, ou Le bromure de néostigmine, disponible sous les noms Mestinon®, Prostigmine®.

L'administration doit être réalisée sous surveillance médicale stricte, en raison du risque potentiel d'effets secondaires tels que des bradycardies, une hypersalivation ou des crampes abdominales. Une amélioration rapide mais temporaire des symptômes moteurs après l'injection constitue un indicateur positif en faveur de la myasthénie grave, mais il existe toutefois d'autres pathologies pouvant répondre positivement : la sclérose latérale amyotrophique, le syndrome de Lambert-Eaton, la poliomyélite...

a) Le test à l'édrophonium (Tensilon, Reversol)

Ce test consiste à injecter, par voie intraveineuse et sous surveillance médicale, de l'édrophonium, inhibiteur de l'activité anticholinestérasique, améliorant ainsi la force musculaire dans les deux minutes suivant son injection et dont l'effet dure de 4 à 6 minutes[86]. On utilise généralement une

dose de 10 mg d'edrophonium. Le test est débuté par une injection de 2 mg d'edrophonium. En cas d'absence de réponse clinique, de nouvelles doses de 2 mg, 3 mg puis 4mg peuvent être administrées afin de totaliser une posologie de 10 mg.

Ceci permet de minimiser les effets secondaires muscariniques pour les patients répondant à une faible dose d'edrophonium. S'ils sont présents, ces effets muscariniques (larmolement, salivation, crampes abdominales, fasciculations musculaires) ne durent généralement pas plus de 10 minutes et peuvent être réduits par l'administration intraveineuse ou sublinguale d'atropine[87].

L'amélioration de la faiblesse musculaire après l'injection de l'agent pharmacologique est interprétée comme un test positif et est très évocatrice de myasthénie. La sensibilité du test est estimée à 86% en cas de myasthénie oculaire et 95% pour les formes généralisées[88].

En revanche, les patients présentant des troubles oculomoteurs sans aucun ptosis sont plus difficiles à évaluer du fait du caractère subjectif de la diplopie ; l'effet du test n'étant pas assez prolongé pour permettre la réalisation d'un test de Lancaster de contrôle afin d'objectiver l'amélioration de la diplopie. La sensibilité du test pour ces patients présentant un trouble oculomoteur isolé n'est que de 65%. La spécificité du test est estimée à 97%[88,89].

Compte tenu du caractère souvent subjectif du déficit, il est important de faire successivement une injection de placebo puis de l'anticholinestérasique. La réponse doit être jugée sur les critères les plus

objectifs possibles : mesure de la force musculaire (annexe 2), voire amélioration de l'électromyogramme.

L'Asthme, l'insuffisance cardiaque et l'âge avancé, sont des contre-indications relatives à ce test qui ne devra être réalisé sur ces terrains qu'en cas de nécessité absolue et en unité de soins intensifs.

Les cas de complication faite de bradycardies et de syncopes sont rares, mais certains préconisent tout de même une surveillance cardiaque accrue lors de la réalisation du test[91].

Si une réponse franche est un bon élément diagnostique, une réponse négative ne permet pas d'éliminer le diagnostic de myasthénie.

De plus, les faux-négatifs sont assez communs dans le premier mois suivant le début des symptômes. Par conséquent, si le test est négatif ou non concluant mais que la suspicion de la myasthénie reste élevée, il peut être utile de le répéter une ou deux fois à distance, celui-ci pouvant se positiver secondairement. Par ailleurs, des cas de faux-positifs, bien que très rares, ont été rapportés[92].

b) Le test à la néostigmine (Prostigmine, Mestinon).

La néostigmine (prostigmine) est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ayant une durée d'action plus longue que l'edrophonium, augmentant ainsi la sensibilité du test. Il n'est généralement pas réalisé en première intention mais plutôt lorsque le test à l'edrophonium est négatif. Le dosage chez l'adulte est de 0,5 mg de prostigmine associé à 0,4 mg d'atropine mélangés dans la même seringue. L'effet maximal survient généralement 30 à 45 minutes après l'injection et dure une à deux heures[93].

La prostigmine présente des avantages spécifiques par rapport au test à l'édrophonium dans certaines situations cliniques, grâce à sa durée d'action prolongée et à son administration par voie intramusculaire. Cette approche est particulièrement adaptée pour le diagnostic de la myasthénie chez l'enfant, un contexte où l'injection intraveineuse de Tensilon peut provoquer des pleurs intenses et un manque de coopération, rendant l'évaluation clinique difficile. Avec son action retardée, la prostigmine permet à l'enfant de se calmer après l'injection, offrant ainsi des conditions plus favorables pour réaliser un examen clinique précis et serein.

Certains patients atteints de myasthénie et présentant un test à l'édrophonium négatif, pourront montrer une réponse positive au test à la Néostigmine[89]. En revanche, tout comme le test à l'édrophonium, un test à la néostigmine négatif n'élimine en rien le diagnostic de myasthénie. Sur les 33 cas que compte notre étude, 25 patients ont eu un test positif à la néostigmine, et 8 patients n'ont réalisé aucun test pharmacologique de diagnostic de myasthénie. Aucun effet indésirable n'a été signalé suite au test.

2) Les auto-anticorps

a) Dosage des auto-anticorps anti-RACH

La recherche d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (RACH) dans le sang est un examen biologique spécifique pour le diagnostic de la myasthénie grave. Un résultat positif de ce dosage est considéré comme confirmatoire, bien que son absence n'exclut pas le diagnostic.

➤ Technique de dosage des auto-anticorps anti-RACH :

Le dosage des anticorps anti-RACH repose sur une méthode d'immunoprécipitation. Un complexe récepteur-ligand est formé en associant le récepteur de l'acétylcholine soluble à de l'alpha-bungarotoxine radiomarquée, une toxine extraite du venin de serpent et ayant une affinité élevée pour le RACH[94]. La quantité de radioactivité mesurée dans le précipité permet de déterminer le taux d'anticorps anti-RACH, exprimé en nanomoles (nmol). Un résultat est considéré comme positif lorsque la concentration sérique dépasse 0,4 nmol.

➤ Corrélation avec la sévérité clinique :

Le taux plasmatique d'auto-anticorps anti-RACH n'est pas toujours corrélé à la gravité clinique de la maladie. Certains patients peuvent présenter des taux indétectables d'anticorps malgré une symptomatologie sévère, tandis que d'autres en rémission peuvent avoir des niveaux élevés d'anticorps circulants[94,95]. La sévérité clinique semble davantage liée aux propriétés fonctionnelles des anticorps qu'à leur concentration. Toutefois, chez un même patient, une diminution significative du taux d'anticorps, d'au moins 50 %, est souvent associée à une amélioration des symptômes [95].

➤ Séronégativité et limitations du test :

Environ 10 à 15 % des patients atteints de myasthénie sont séronégatifs pour les anticorps anti-RACH. Cette séronégativité peut également résulter de tests effectués à un stade précoce de la maladie, lorsque la production d'anticorps est encore insuffisante pour être détectée. Ainsi, si le test est

négatif initialement, il est recommandé de le répéter après 6 à 12 mois, car les anticorps peuvent devenir positifs secondairement[97].

En cas de séronégativité persistante, il est important de rechercher d'autres auto-anticorps, tels que les anticorps anti-MuSK ou anti-LRP4, qui sont détectés chez une proportion des patients séronégatifs pour les anticorps anti-RACH. De plus, des études ont identifié des anticorps anti-RACH de faible affinité chez environ 66 % des patients séronégatifs atteints de myasthénie généralisée, bien que cette méthode ne soit pas encore largement disponible dans le commerce[98].

b) Dosage des anticorps anti-Musk

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

Ainsi chez les patients atteints de myasthénie généralisée avec des anti-RACH on retrouve des anticorps anti-Musk positifs dans environ 40% des patients dans ce groupe. Cet anticorps n'étant pas retrouvé dans les myasthénies séropositives[98]. Cependant, la présence d'anticorps anti-Musk dans les formes oculaires est très rare[82].

c) Dosage des anticorps anti LRP4

Environ 20 % des patients doublement séronégatifs, c'est-à-dire ceux ne présentant ni anticorps anti-RACH ni anticorps anti-MuSK, possèdent des anticorps dirigés contre la protéine LRP4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4). Cette protéine, située au niveau des jonctions neuromusculaires, joue un rôle clé en tant que récepteur de l'agrine. En se

liant à LRP4, l'agrine contribue au maintien et à l'organisation des récepteurs de l'acétylcholine (RACH) sous la terminaison nerveuse[70].

Une étude réalisée en 2013 sur 800 sérums de patients atteints de myasthénie provenant de 10 pays a révélé que 18,7 % des cas doublement séronégatifs étaient liés aux anticorps anti-LRP4. Sur le plan clinique, cette forme de myasthénie se rapproche davantage de celle associée aux anticorps anti-RACH que de celle liée aux anticorps anti-MuSK. Contrairement à la myasthénie anti-MuSK, où les atteintes oculaires sont rares, 27 % des cas de myasthénie anti-LRP4 présentaient une atteinte des muscles oculaires. Cette forme touche plus les femmes que les hommes et la réponse aux traitements était similaire à celle observée dans la myasthénie anti-RACH[99].

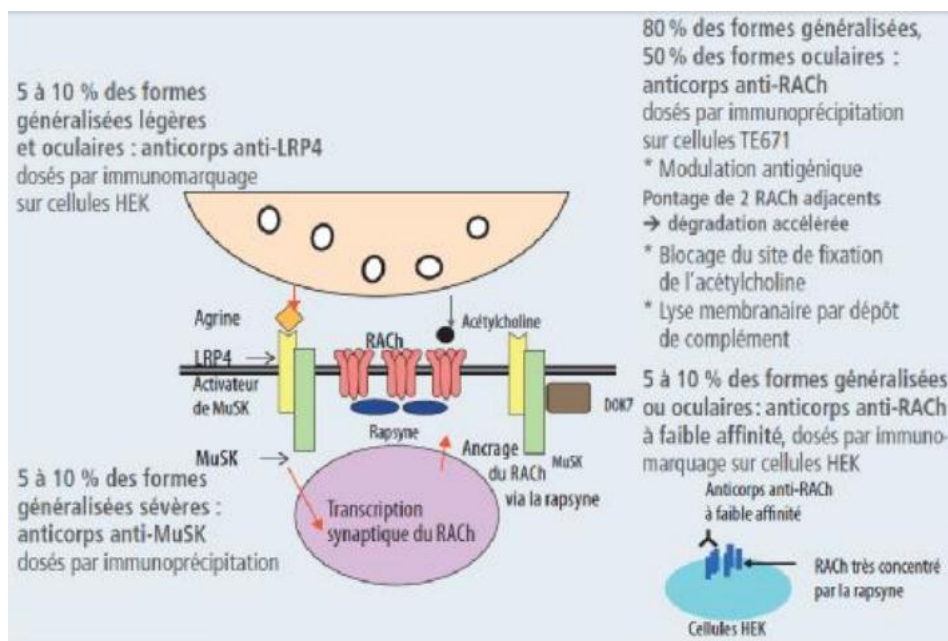


Figure 8:Anticorps spécifiques de la myasthénie auto-immune[100]

d) Dosage des anticorps anti-titine

Les anticorps anti-titine (également appelés MGT-30) ciblent un fragment de 30 kDa de la titine, une macroprotéine musculaire. Leur présence

est associée au développement d'une myosite concomitante. Ces anticorps sont principalement observés chez les patients atteints de myasthénie tardive (après 50 ans) et, chez les patients plus jeunes, ils indiquent souvent la présence d'un thymome[101].

Une étude menée par une équipe norvégio-polonaise a analysé une cohorte de 295 patients atteints de myasthénie et identifié 81 individus (soit 27 %) présentant des anticorps anti-titine. Parmi eux, 54 % avaient un thymome, 0,6 % présentaient une myasthénie à début précoce associée à un thymome, et 55 % avaient une myasthénie à début tardif sans thymome. Ces résultats, publiés en juin 2014, mettent en évidence la forte valeur prédictive des anticorps anti-titine pour le diagnostic de thymome dans les cas de myasthénie à début précoce[102].

Par conséquent, la recherche d'anticorps anti-titine pourrait contribuer à détecter les thymomes chez les patients atteints de myasthénie à début précoce et constituer un marqueur utile pour la myasthénie à début tardif.

3) Les explorations électrophysiologiques :

➤ L'électromyogramme

Son intérêt réside dans la mise en évidence d'un bloc neuromusculaire postsynaptique.

Deux méthodes d'explorations peuvent être utilisées : l'examen de stimulodétection et l'examen de fibres uniques. Tous deux ne sont pas spécifique de la myasthénie, des fluctuations de l'électromyogramme sont aussi retrouvées dans les atteintes neuropathiques et myopathiques.

- Examen de stimulodétection

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

Physiologiquement, la répétition de stimulations supra-maximales entraîne une diminution de l'amplitude du potentiel de plaque motrice ce qui n'a aucune conséquence sur le potentiel d'action musculaire des sujets sains. Mais chez le sujet myasthénique, du fait de la diminution du nombre de RACH fonctionnels, le potentiel de plaque motrice peut chuter en dessous de la marge de sécurité et donc ne pas générer de potentiel d'action. La réduction du nombre de fibres activées est responsable d'une chute de l'amplitude du potentiel d'action musculaire. Lorsque ce décrétement est supérieur à 10% entre la 1^{ère} et la 5^{ème} stimulation, le test est considéré comme significatif d'une atteinte de la jonction neuromusculaire. Il existe une corrélation certaine entre la valeur du décrétement et la gravité de l'altération[103].

Lors de ce test, différents couples nerfs/muscles peuvent être analysés. En général, l'examen est de meilleure sensibilité pour les muscles proximaux et faciaux, mais il est aussi important de prendre en compte les données cliniques du patient afin d'étudier si possible les territoires musculaires cliniquement faibles.

La sensibilité est d'environ 75% pour les patients myasthéniques à forme généralisée et de 50% pour les patients atteints de myasthénie oculaire pure. Celle-ci peut être améliorée grâce à l'étude de fibres uniques[104].

Dans notre étude, l'EMG en stimulation répétée à basse fréquence a été réalisé chez tous nos patients et a objectivé un bloc neuromusculaire postsynaptique dans 42% des cas de myasthénie généralisée et 41% des cas de myasthénie oculaire pure.

- Etude de fibres uniques

Cette méthode est de meilleure sensibilité mais aussi beaucoup plus délicate à réaliser. Le but étant de décomposer le potentiel d'unité motrice en différents potentiels de fibres musculaires qui le constituent à l'aide d'une électrode-aiguille capable d'enregistrer l'activité électrique dans un volume conducteur très limité.

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

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

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

temps de montée et aux variations d'amplitude du potentiel non propagé de plaque motrice. Dans les anomalies de la transmission neuromusculaire, le jitter est augmenté. Cette technique doit être réalisée au mieux sur un muscle cliniquement atteint et présente une sensibilité supérieure à 97% lorsque l'étude porte sur deux sites distincts (face et membre)[105].

Michael Benatar, dans sa revue de la littérature publiée en 2006, trouve en moyenne selon les études une sensibilité et une spécificité respectivement de 97% et 92% dans les cas de myasthénie oculaire, et 98% dans les cas de myasthénie généralisée[90].

4) L'imagerie thoracique

Lorsque le diagnostic de myasthénie est confirmé, il est indispensable de faire pratiquer une radiographie thoracique standard associée à un scanner thoracique ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) aux patients.

La radiographie du thorax, complétée par une TDM thoracique ou l'IRM explore la loge thymique, à la recherche d'un thymome bénin ou malin, ou d'un thymus hyperplasique (thymus macroscopiquement normal, mais caractérisé par une prolifération de follicules germinatifs à centre clair).

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

Dans notre étude nous avons réalisé une radiographie thoracique standard et une TDM thoracique chez tous nos patients, et nous avons retrouvés dans 36% des cas un thymome et dans 18% des cas une hyperplasie thymique.

V. Traitement

1) Le traitement symptomatique

Le traitement anticholinestérasique est indiqué en première intention afin de pallier aux symptômes myasthéniques.

Sur le plan physiologique, l'acétylcholine-estérase joue un rôle clé dans la dégradation de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. En inhibant cette enzyme, les anticholinestérasiques augmentent les concentrations locales d'acétylcholine, prolongeant ainsi son action et améliorant la transmission neuromusculaire.

Trois molécules sont couramment utilisées dans cet objectif : la pyridostigmine (Mestinon), le chlorure d'ambénonium (Mytélase) et la néostigmine (Prostigmine), généralement prescrites dans cet ordre de préférence[64]. La durée d'action varie selon le médicament : environ 4 heures pour le Mestinon, 4 à 6 heures pour la Mytélase, et 1 à 1,5 heure pour la Prostigmine. Ces médicaments sont administrés par voie orale, répartis tout au long de la journée, généralement 30 minutes avant les repas.

La posologie quotidienne est ajustée progressivement pour atteindre la dose minimale efficace, ce qui permet de limiter les effets indésirables. Le Mestinon, par exemple, est souvent initié à une dose de 30 à 60 mg trois fois par jour, avec des augmentations progressives jusqu'à 90 à 120 mg toutes les 4 heures si le traitement est bien toléré et efficace. La dose maximale recommandée ne dépasse pas 600 mg par jour.

Les effets secondaires, liés principalement à une stimulation muscarinique excessive, incluent crampes abdominales, nausées, vomissements et diarrhées, et touchent environ un tiers des patients[106]. En cas de symptômes sévères imitant une crise aiguë de myasthénie, des anticholinergiques comme la belladone ou l'atropine peuvent être prescrits.

Bradycardie, asthme et adénome de prostate sont des contre-indications relatives au traitement.

Le Mestinon retard (présent dans un nombre limité de pays : Allemagne, Etats-Unis...) est quelques fois indiqué lorsque les anticholinestérasiques classiques ne suffisent pas à stabiliser l'état du patient au cours de la journée. Il permet d'obtenir une durée d'action prolongée. Cependant, le Mestinon retard est prescrit dans les cas extrêmes car inflige de nombreux effets indésirables graves au niveau gastrointestinal et respiratoire.

Les anticholinestérasiques sont particulièrement efficaces en monothérapie dans les formes modérées de myasthénie séronégative pour les anticorps anti-RACH, mais une résistance au traitement peut se développer avec le temps. Leur efficacité est notable sur un ptosis isolé dans 50 % à 70 % des cas. Toutefois, leur impact reste limité à environ 20 % en présence de troubles oculomoteurs. Dans ces situations, les patients répondent souvent mieux aux traitements immunosuppresseurs[107].

Tableau 17: Les anti-cholinestératiques [108]

DCI	Nom commercial	Voie d'administration	Présentation	Durée d'action
Bromure de Pyridostigmine	Mestinon	VO	60mg	3-4h
Pyridostigmine Retard	Mestinon Retard	VO	180mg	8-10h
Chlorure d'Ambénonium	Mytérase	VO	10mg	4-6h
Edrophonium	Tensilon	IV	10mg	5mn
Néostigmine	Prostigmine	VO/IM/IV	1,5mg 1,5mg 0,5mg	1-3h

VO = Voie orale ; IV = Intraveineuse ; IM = Intramusculaire

2) Le traitement des crises myasthéniques

La plasmaphérèse, et l'administration intraveineuse d'immunoglobulines, sont les traitements les plus utilisés lors des crises myasthéniques. Cependant il est rare que les patients dépendent de l'un de ces traitements pour une longue période de temps[109].

a) Les échanges plasmatiques

Ce traitement consistant à filtrer le sérum en éliminant les anticorps pathogènes et d'autres composants plasmatiques tels que les cytokines et les molécules d'adhésion solubles, est exclusivement dédié aux sujets gravement

touchés avant la thymectomie et lors des poussées myasthéniques aiguës[110].

La plupart du temps, 4 à 6 échanges plasmatiques sont effectués tous les 2 jours durant la période de crise. Ils ont pour but de diminuer rapidement le taux des anticorps anti-RACH. Ils entraînent donc une amélioration de l'état général en quelques jours pour les patients séropositifs aux anticorps anti-RACH. L'amélioration est malheureusement transitoire puisque la quantité d'anticorps anti-RACH réaugmente inévitablement par la suite.

Pour pérenniser le bénéfice de ce traitement à long terme, il est alors indispensable de combiner les échanges plasmatiques à une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur.

L'accès veineux pour l'échange plasmatique peut être obtenu par un cathéter veineux central ou via les veines périphériques. Récemment, une étude rétrospective a montré que l'accès aux veines périphériques peut être utilisé avec succès dans la plupart des patients myasthéniques réduisant ainsi le risque de complications graves et mortelles de la technique [107].

Toutefois, les échanges plasmatiques présentent tout de même des inconvénients comme le risque d'infection et l'hypotension.

De plus la plasmaphérèse n'est pas disponible dans toutes les structures hospitalières, dans ce cas-là le traitement par injection intraveineuse d'immunoglobulines à fortes doses peut être proposé en alternative[110].

b) Les immunoglobulines :

Lors des crises de myasthénie, ce sont les immunoglobulines intraveineuses qui sont le plus fréquemment indiquées. Ce traitement est aussi efficace que les échanges plasmatiques lorsqu'il est prodigué à fortes doses. Les immunoglobulines agissent en neutralisant les anticorps anti-RACH, bien que leur mécanisme d'action reste assez complexe et pas entièrement compris.

Les immunoglobulines semblent affecter l'homéostasie immunitaire en interférant à plusieurs niveaux, y compris au niveau de la modulation de la réponse immunitaire, et par l'inhibition de l'activation du complément[111].

La dose injectée est généralement de 0,4g/kg/j durant 3 ou 5 jours selon la gravité des symptômes.

Ce traitement présente l'avantage de pouvoir être exécuté dans tous les centres hospitaliers. En revanche, mis à part leur coût onéreux, le traitement aux immunoglobulines intraveineuses présente d'autres inconvénients tels que le risque d'allergies et une amélioration relativement courte ne dépassant pas généralement les 6 semaines [112].

Bien que les immunoglobulines intraveineuses (IVIg) soient généralement utilisées pour les patients atteints de myasthénie en exacerbation ou en crise, un traitement d'entretien par IVIg peut être envisagé chez les patients n'ayant pas réussi à obtenir un contrôle optimal des symptômes avec les immunosuppresseurs conventionnels[113].

C'est ainsi qu'on a eu recours, dans notre série, aux immunoglobulines en IV pour traiter des crises myasthéniques graves survenues chez 27% de nos patients.

3) Le traitement de fond

La plupart des recommandations thérapeutiques sur l'utilisation de traitements de fond pour myasthénie sont basées sur des données provenant soit de petits essais contrôlés randomisés, ou à partir d'observations cliniques non contrôlées[35].

a) La corticothérapie

La corticothérapie est généralement prescrite lorsque les symptômes de la myasthénie ne sont pas suffisamment contrôlés par les inhibiteurs de la cholinestérase. Ce traitement agit en réduisant les taux d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. En revanche, une diminution de la posologie peut entraîner une stabilisation ou une augmentation de ces taux.

Un traitement précoce par corticostéroïdes, initié dès le début de la maladie, peut permettre une rémission rapide et durable. Environ 70 à 80 % des patients sous corticothérapie observent une amélioration significative ou une résolution complète des symptômes, contre seulement 10 à 20 % des patients qui atteignent une rémission spontanée[114].

➤ Principes d'utilisation

La dose initiale des corticostéroïdes est généralement fixée autour de 1 mg/kg/jour. Ce dosage est maintenu pendant 4 à 6 semaines, ou jusqu'à ce qu'une amélioration des symptômes soit observée, avant d'être progressivement réduit selon des protocoles variés, à condition que

l'amélioration reste stable. En pratique, la réduction se fait en diminuant la dose de 10 mg par mois jusqu'à atteindre environ 0,5 mg/kg/jour, puis de 5 mg par mois jusqu'à stabiliser le traitement autour de 10 mg/jour.

➤ Précautions lors de l'instauration du traitement

Le début d'une corticothérapie chez un patient myasthénique comporte un risque d'aggravation de la maladie au cours des deux premières semaines, pouvant parfois nécessiter une assistance ventilatoire. Pour cette raison, l'initiation du traitement se fait en milieu hospitalier par mesure de sécurité[115].

Pour réduire ce risque, une approche progressive est parfois privilégiée:

- Débuter avec des doses plus faibles.
- Augmenter la dose progressivement.
- Associer le traitement avec des anticholinestérasiques pour mieux contrôler une éventuelle détérioration.

➤ Durée du traitement

Dans la majorité des cas, le traitement doit être poursuivi pendant de nombreuses années, voire à vie, avec des ajustements temporaires en cas de rechutes. Cependant, cette prolongation du traitement augmente le risque d'effets indésirables liés à la corticothérapie[116].

➤ Effets secondaires

Les effets secondaires liés à la corticothérapie sont nombreux et toucheraient, d'après certains auteurs, 38 à 67 % des patients. Parmi ces effets indésirables, on citera les risques d'hypokaliémie, d'hypertension artérielle, de

diabète, d'ostéoporose, de glaucome et cataracte. La corticothérapie peut également entraîner l'apparition d'œdèmes, d'ulcères digestifs, de troubles neuropsychiques, d'une insuffisance surrénale à l'arrêt du traitement et peut également majorer les risques infectieux.

Tableau 18: Effets indésirables et prévention de la corticothérapie.

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

Il est à noter que l'utilisation de prednisone par voie orale à des doses relativement faibles (20 mg / jour, à augmenter de 5-10 mg / jour tous les 3 jours jusqu'à disparition des symptômes) pourrait être plus efficace que les médicaments anticholinestérasiques dans la myasthénie oculaire pure[117] .

La prednisone devrait donc être considérée chez tous les patients atteints de myasthénie oculaire et qui ne répondent pas aux médicaments anticholinestérasiques. Bien que non définitive, la preuve suggère que le

traitement de corticostéroïdes pourrait retarder ou réduire la fréquence de progression de MG oculaire à une myasthénie généralisée[82].

b) Les immunosuppresseurs [99]

Les traitements immunosuppresseurs agissent en limitant la prolifération des lymphocytes T et B, ce qui réduit efficacement le nombre d'anticorps anti-récepteurs. Ils permettent d'obtenir une rémission ou une amélioration dans 70 à 90 % des cas, bien que leur efficacité ne se manifeste qu'après plusieurs semaines de traitement.

L'azathioprine (Imurel®) est l'immunosuppresseur le plus fréquemment utilisé. Le traitement débute généralement à une dose de 50 mg par jour, augmentée de 50 mg par semaine jusqu'à atteindre une posologie de 2 à 3 mg/kg/jour.

Étant toxiques, les immunosuppresseurs peuvent entraîner des effets secondaires graves, notamment :

- Hématotoxicité à court terme : leucopénie (diminution des globules blancs).
- Risque accru de cancer à long terme.

Il est donc essentiel de réaliser un bilan hématologique complet avant de commencer le traitement. Ce bilan doit être renouvelé régulièrement tout au long de la prise d'immunosuppresseurs pour surveiller d'éventuelles anomalies.

De nombreux immunosuppresseurs existent comme le méthotrexate, le mycophénolate mofétil (Cellcept®), la cyclosporine (Néoral®), le tacrolimus

(Prograf®) ... ; mais ils sont plus rarement indiqués car leur risque d'effets indésirables est plus important.

Les immunosuppresseurs sont administrés seuls ou en complément d'une corticothérapie. Le dernier cas améliore souvent les formes résistantes à l'une ou l'autre de ces thérapies. Dans les formes graves, les corticoïdes étant prescrits à fortes doses, les immunosuppresseurs présentent l'avantage de diminuer la corticothérapie. Ce traitement doit être poursuivi à long terme, souvent durant plusieurs années.

- Azathioprine (Imurel®) :

L'Azathioprine reste le premier choix pour un traitement immunosuppresseur à long terme. Cependant, il est important de souligner qu'il n'y a que très peu de données sur l'efficacité de l'azathioprine provenant d'études contrôlées[118]. Un inconvénient important de l'azathioprine est le délai d'action retardé. Ainsi, l'azathioprine est donc commencée en association avec la corticothérapie pour obtenir un effet thérapeutique rapide. Ajustés individuellement pour les besoins du patient, la dose quotidienne de prednisone est ensuite réduite progressivement sur une période de temps prolongée. Dans une étude randomisée en double aveugle de 34 patients atteints de myasthénie publiée en 1998, Palais et al.[115] ont comparé d'une part la prednisolone et azathioprine contre d'une autre part la prednisolone seule durant 3 ans. Le premier groupe a reçu de la prednisolone (un jour sur deux) plus azathioprine (2.5 mg / kg); alors que l'autre groupe a reçu la prednisolone un jour sur deux associé à un placebo. La dose de prednisolone

ne différait pas significativement entre les deux groupes à 1 an, mais a été réduite à 2 et 3 ans dans le groupe de l'azathioprine.

- Cyclophosphamide (Endoxan®) [88] :

Des doses de cyclophosphamide (allant de 500 à 1000 mg / m²) peuvent être données toutes les 4 à 12 semaines dans le cas de myasthénies réfractaires. Il peut être également administré par voie orale en une dose quotidienne de 2.1 mg/kg/j mais nécessitant une grande prudence en raison de sa toxicité médullaire[119]. Voilà pourquoi il est obligatoire de réévaluer la nécessité du traitement au cyclophosphamide après 6 mois de traitement en décidant de maintenir ou de diminuer la dose quotidienne, et de surveiller en outre, de possibles lésions du myocarde, la fibrose pulmonaire et l'induction de cancer qui sont des conséquences possibles de l'utilisation du cyclophosphamide. Drachman et al.[120] ont d'ailleurs traité trois patients myasthéniques, pour lesquels le traitement avec la thymectomie, la plasmaphérèse et les immunosuppresseurs conventionnels ont échoué, en utilisant le cyclophosphamide à forte dose (50 mg/ kg / jour par voie intraveineuse pendant 4 jours), et cela en association avec une forme recombinante du facteur de croissance hématopoïétique spécifique de la lignée granulocytaire (G-CSF en anglais : Granulocyte Colony-Stimulating Factor : Neupogen®) qui est un stimulant de colonies granulocytes, utilisé pour prévenir la neutropénie chez les personnes qui reçoivent des traitements anti-néoplasiques myélotdéresseurs. Il s'en est suivi une amélioration marquée dans la faiblesse myasthénique chez les trois patients.

- Méthotrexate :

Le méthotrexate est une alternative couramment utilisée à l'azathioprine. C'est un anti-métabolite qui a été utilisé depuis des décennies dans le traitement du cancer. Ainsi à faible dose, le méthotrexate est un médicament généralement sûr et bien toléré dans le traitement de certaines maladies auto-immunes. Cependant, il y a peu de preuves sur son efficacité sur la myasthénie. Récemment publiée, une étude en simple aveugle fournit la preuve que le méthotrexate a une efficacité et une tolérance similaire à l'azathioprine[121].

- Mycophénolate mofétil (CELLCEPT®) :

Plusieurs études ont suggéré un effet très bénéfique de cet immunosuppresseur. C'est un inhibiteur réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase dans la biosynthèse de la purine, qui est nécessaire pour les cellules T et les cellules B. La plupart des patients tolèrent bien des doses quotidiennes allant de 1 à 2,5 g/j.

Deux études pivots n'ont cependant pas confirmé l'efficacité du mycophénolate, mais il est important de noter que leurs études sont très critiquables du fait de la trop courte durée d'étude qu'ils ont choisi pour l'évaluation de l'effet du médicament sur la myasthénie (respectivement 12 et 36 semaines d'observation), alors que dans les autres études l'amélioration chez les patients ne s'est ressentie qu'à partir de 12 mois de traitement[121,122].

- Cyclosporine (Néoral®) :

La cyclosporine est un agent immunosuppresseur qui a révolutionné la transplantation d'organes dans les années 80 en doublant le taux de survie à

1 an des allogreffes. Concernant son action sur la myasthénie, Plusieurs études ont démontré les effets bénéfiques de la cyclosporine dans le traitement des patients myasthéniques[123,124,125]. Lors d'une étude prospective et contrôlée contre placebo, 39 patients ayant une myasthénie généralisée et corticodépendante ont reçu une dose de cyclosporine (5 mg/kg/j), placebo dans l'autre bras, pendant une durée de 6 mois[127]. A la fin de l'étude, les patients dans le groupe de la cyclosporine avaient une amélioration plus significative avec notamment une diminution des doses de corticoïdes et une réduction du taux d'anticorps. Cependant bien que le pourcentage de réduction des corticoïdes fût plus élevé dans le groupe de la cyclosporine, la différence était statistiquement non significative.

Les effets secondaires observés, quant à eux ont provoqué l'arrêt de médication chez un tiers des patients du groupe cyclosporine ; 10% l'ont fait à la suite de la survenue d'une néphrotoxicité lentement progressive. En clair et de notre point de vue, la cyclosporine est un médicament de réserve qui ne doit pas être utilisé en première ligne contre la myasthénie et dont l'utilisation doit être restreinte en raison des effets secondaires graves, et des nombreuses interactions médicamenteuses, mais également à cause de son coût relativement élevé et de la nécessité de mesures régulières des concentrations sanguines de cyclosporine.

- Rituximab :

Le rituximab fournit des attentes prometteuses pour le traitement de la myasthénie. C'est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule de surface CD20 (présente sur la plupart des lymphocytes B). Il

permet alors de diminuer de façon substantielle le nombre de lymphocytes B par un effet toxique direct sur ces cellules. Il est approuvé pour le traitement de certains types de lymphomes et de l'arthrite rhumatoïde active sévère chez les adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à d'autres médicaments antirhumatismaux. Les études de toxicité ont cependant montré que le nombre de lymphocytes B périphériques diminuent en dessous de la normale dès la première dose de rituximab. Le taux des lymphocytes B augmente dans les 6 mois de traitement revenant à des niveaux normaux entre 9 et 12 mois après la fin du traitement[128]. Même si aucun essai de phase III contrôlé randomisé et en double aveugle n'a été mené jusqu'à présent, les études rétrospectives de petites séries et des études non contrôlées décrivent un bénéfice clinique durable et prononcé, même dans le cas de patients résistants aux anti-cholinestérasiques et aux immunosuppresseurs[128,129]. Mais l'information la plus notable, c'est le bénéfice clinique net, obtenu chez des patients avec des AC anti-Musk (+)[131].

En l'absence d'études contrôlées, le rituximab est considéré comme un immunosuppresseur de troisième ligne, utilisé généralement à la dose de 375 mg/m² une fois par semaine pendant un mois, puis selon un schéma d'entretien pas très bien établi à ce jour. Avec un effet positif retardé, observé à partir de 2 mois de traitement[132].

Parmi les effets indésirables, une urticaire, une fièvre, des frissons, peuvent se voir chez près de la moitié des cas après une injection de rituximab. Cependant un pré-traitement avec de l'hydrocortisone en association avec un antihistaminique H1, améliore ces réactions[133]. Des cas de leucoencéphalopathies multifocales progressives ont été décrits[134], et ont

été fatals suite à l'utilisation hors AMM du rituximab pour le traitement de certaines maladies auto-immunes, dont le lupus érythémateux disséminé, et la vascularite[134,135].

- Cures à long termes d'Immunoglobulines et/ou d'échanges plasmatiques :

Constituent une stratégie thérapeutique très utile tant qu'on n'a pas trouvé de traitement de fond efficace, et cela en suivant un schéma thérapeutique adapté, ayant donné des résultats encourageants. Dans une série italienne récente portant sur 677 patients, une amélioration a été notée dans deux tiers des cas, avec une proportion de patients en rémission complète beaucoup plus faible dans le groupe avec anticorps anti-Musk que dans celui avec anticorps anti-RACH ou sans anticorps décelables: 3 contre 20 %[100].

➤ En conclusion, l'utilisation des traitements immunosuppresseurs doit être soigneusement réfléchi. Ces traitements de longue durée sont responsables d'effets secondaires parfois sévères et nécessitent souvent une surveillance biologique étroite.

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

➤ L'association de la corticothérapie à un immunosuppresseur, notamment l'azathioprine, se justifie d'emblée dans les formes les plus sévères ou pour les formes résistantes à des doses modérées de corticoïdes. L'association des corticoïdes à l'azathioprine permettrait de diminuer la corticothérapie et donc ses effets secondaires tout en prolongeant les durées de rémission[118].

L'arrêt des immunosuppresseurs est marqué par un risque important de rechute. Certains auteurs préconisent une durée d'utilisation minimale de cinq ans, avec stabilisation des troubles pendant au moins un an, avant de suspendre les corticoïdes et/ou les immunosuppresseurs.

➤ 27% des patients de notre série ont nécessité la mise en place d'un traitement immunosuppresseur fait d'azathioprine et cela en addition à la corticothérapie initiale. Ce qui a conduit à une stabilisation de leur symptomatologie et une régression de la dose initiale de corticothérapie.

4) La thymectomie

La thymectomie, l'une des premières approches thérapeutiques reconnues pour la myasthénie [137], demeure un sujet de débat quant à sa place exacte dans la prise en charge de cette maladie.

En cas d'augmentation de la taille du thymus détectée par scanner thoracique ou en présence d'un thymome, une exérèse complète de la tumeur est préconisée. Cette intervention est souvent complétée par une radiothérapie en raison de la forte radiosensibilité de ce type de tumeur, notamment en cas de malignité.

Cependant, bien que la thymectomie puisse apporter des bénéfices, elle conduit rarement à une guérison complète de la myasthénie, en particulier chez les patients atteints de formes sévères. Dans de tels cas, un traitement immunomodulateur reste souvent nécessaire. Par ailleurs, chez d'autres patients, la thymectomie a été réalisée pendant de nombreuses années sans preuve formelle de son efficacité.

Pour des raisons éthiques, aucune étude prospective randomisée ne peut comparer directement la thymectomie au traitement médical seul, rendant difficile l'évaluation précise de l'impact de la thymectomie sur l'amélioration clinique observée. Les rares études comparatives disponibles sont principalement rétrospectives et suggèrent, pour la plupart, des résultats favorables à la thymectomie. Elle semble être associée à des taux plus élevés de rémission (27 % contre 6 %), d'amélioration clinique (26 % contre 13 %), et à un taux de décès lié à la maladie significativement plus faible (11 % contre 34 %) [138].

Ces résultats doivent toutefois être nuancés par les travaux de Grob et al, qui montrent qu'alors que la thymectomie offrait un avantage en termes de rémission dans les années 1950, elle ne procure plus de bénéfice clinique significatif aujourd'hui, en raison des avancées majeures des traitements médicaux, notamment l'utilisation généralisée des corticoïdes et des immunosuppresseurs[139].

Une étude récente randomisée a cependant confirmé l'efficacité de la thymectomie sur l'utilisation des corticoïdes et sur l'amélioration d'un score clinique de référence pour la myasthénie[140]. Cette étude a comparé deux

groupes de patients atteints de myasthénie avec anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (AChR Ab+) : ceux ayant subi une thymectomie associée à une prise de prednisone en alternance, et ceux traités uniquement par prednisone. Les résultats montrent que les patients ayant subi une thymectomie présentaient de meilleurs scores cliniques, moins de crises nécessitant une hospitalisation et un besoin réduit en prednisone ou en azathioprine. Ces bénéfices sont apparus dès les trois premiers mois et se sont maintenus sur une période de suivi de 3 à 5 ans.

Ainsi, la thymectomie est recommandée pour les patients âgés de 18 à 65 ans présentant une myasthénie généralisée avec anticorps anti-AChR, évoluant depuis moins de 5 ans, et traités par corticoïdes.

Les bénéfices de la thymectomie semblent être maximaux chez les patients plus jeunes (moins de 40 ans) et ceux dont la durée de la maladie est inférieure à 12 mois, notamment en cas d'hyperplasie thymique.

Elle n'a pas d'intérêt pour les myasthénies à anticorps anti-Musk, à anti-LRP4 ou pour les myasthénies oculaires[141].

Pour l'ensemble de nos patients, l'indication de ces différents traitements s'est basée sur le consensus suivant :

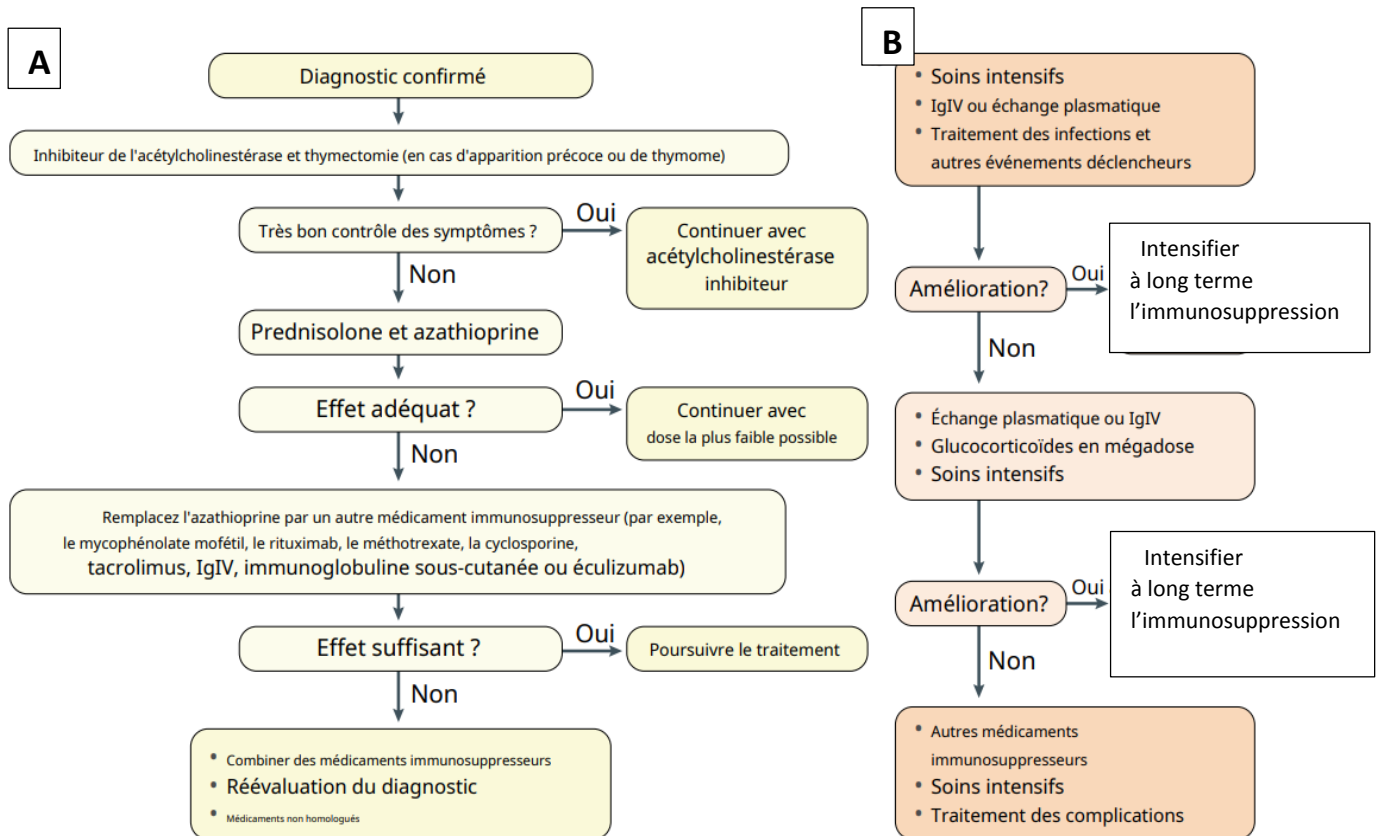


Figure 9: Algorithmes de traitement pour la MG chronique et les exacerbations aiguës de la MG

A : Traitement de la myasthénie chronique

B : Traitement des exacerbations aiguës

5) Les thérapeutiques associées

a) Hygiène de vie

Comme pour toute pathologie chronique, la myasthénie nécessite une éducation du patient à sa maladie et particulièrement aux facteurs favorisant des crises myasthéniques.

Une participation à de l'exercice physique modéré, adapté en fonction de l'état du moment, doit être encouragée avec des repos fréquents [113].

b) Prise en charge paramédicale

Dans les formes sévères ou réfractaires aux traitements de fond, une prise en charge sociale et par des spécialistes en kinésithérapie, en orthophonie, en ergothérapie, en revalidation ou en psychologie peut s'avérer nécessaire tout comme l'orientation du patient vers une association de malades.

c) Contre-indications médicamenteuses

- Contre-indication absolue :

La D-pénicillamine.

- Sont à éviter :

(Car provoquent des exacerbations de faiblesse myasthénique chez la majorité des patients) (Annexe 4)

Anesthésiques

- Curarisants (Atracurium, Cisatracurium, Mivacurium, Pancuronium, Rocuronium, Vécuronium)
- Anesthésiques volatils (par inhalation)
- Barbituriques IM ou IV (Phénobarbital, Thiopental)
- Autres anesthésiques non barbituriques (Kétamine, Propanidide, Procaïne)

Antibiotiques

- Aminosides (gentamycine, neomycine, streptomycine, tobramycine)
- Macrolides (érythromycine, azithromycine)

- Macrolides et apparentés (Telithromycine, Lincomycine Clindamycine)
- Fluoroquinolones (Ciprofloxacin, Levofloxacin)
- Cyclines injectables (Tigécycline)

Cardiovasculaires

- Anti-arythmiques, Quinidine, Hydroquinidine, Procainamide, Propafenone, Lidocaïne en IV (intraveineux)
- Bêtabloquants
- Inhibiteurs calciques (Diltiazem, Vérapamil, Nifédipine)
- Anticoagulants – Antiagrégants (Dipyridamole)

Divers

- Interféron-alpha
- Magnésium voie orale
- Produits de contraste injectables pour imagerie médicale (Iode, Gadopentétate de méglumine)
- Statines (effet négatif dans la myasthénie rapporté mais discuté)
- Patch nicotinique
- Alcaloïdes de quinquina (Schweppes® et boissons à alcaloïdes apparentés à la quinine)
- L'allopurinol potentialise l'effet de l'azathioprine : il faut réduire la dose de 2/3 et surveiller étroitement la NFS.

· 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.

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

VI. Perspectives

- Grâce à la recherche scientifique, l'origine virale du déclenchement de la myasthénie a été confirmée. En effet une équipe de chercheurs est parvenue à décrypter le déclenchement de la maladie en utilisant une molécule mimant l'ARN double brin viral, apportant ainsi une preuve de concept qu'une infection virale pourrait entraîner une inflammation du thymus et conduire au développement d'une myasthénie auto-immune [114]. Le virus incriminé est le polyomavirus.
- La découverte d'un nouveau biomarqueur anti-LRP4 permet un meilleur diagnostic et une meilleure connaissance de la myasthénie. D'autres anticorps comme l'AC anti-cortactine qu'on retrouve plus souvent dans les myasthénies triplement séronégatives, et l'AC anti-titine associé le plus souvent à la présence d'un thymome sont actuellement à l'étude.
- Toujours grâce à la recherche et au développement clinique, plusieurs nouvelles thérapies pour la myasthénie ont vu le jour où sont actuellement dans les dernières phases de développement.

· Tirasemtiv

Nouvel anticholinestérasique, activateur de la troponine dans les muscles squelettiques. Il est toujours en essai clinique, mais les résultats de la phase II ont cependant montré une grande efficacité dans l'amélioration de la force musculaire et du score de la myasthénie proportionnellement à la dose, avec une très bonne tolérance clinique[142].

· Bortezomib

C'est un inhibiteur du protéasome, ayant déjà montré ses effets dans le myélome multiple, avec de très encourageantes études précliniques montrant son efficacité sur la myasthénie[143].

· Belimumab

Déjà approuvé aux Etats-Unis, au Canada et en Europe pour le traitement du lupus érythémateux disséminé. Il se présente de par son rôle antiprolifératif des lymphocytes B, comme étant une nouvelle option thérapeutique dans le cas des myasthénies[144].

· Eculizumab

L'eculizumab, est un anticorps monoclonal qui bloque l'activation du complément. C'est le premier traitement approuvé en cas d'hémoglobinurie paroxystique nocturne. De plus des résultats d'une étude sur l'utilisation de l'eculizumab dans la myasthénie généralisée sévère et réfractaire ont montré un bénéfice clinique important et une excellente tolérance[145].

· Etanercept

Anti-TNF $-\alpha$ ayant déjà reçu l'autorisation européenne pour traiter l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite rhumatoïde juvénile, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis cutané et la spondylarthrite ankylosante, a démontré récemment dans des études précliniques une certaine efficacité sur la myasthénie. Les études cliniques réalisées par la suite ont montré des résultats très décevants, avec plusieurs cas d'aggravation de la myasthénie en plus de nombreux effets secondaires observés[146].

CONCLUSION

Notre étude, enrichie par une analyse approfondie de la littérature actuelle, a permis de mettre en évidence plusieurs caractéristiques essentielles de la myasthénie :

✓ La myasthénie auto-immune représente la cause la plus fréquente des syndromes myasthéniques, ce qui en fait un motif majeur de consultation neurologique. Cette pathologie présente une distribution bimodale selon l'âge: elle touche toutes les tranches d'âge, avec un premier pic entre 20 et 40 ans, marqué par une prédominance féminine, et un second pic après 50 ans, caractérisé par une prévalence masculine.

✓ Sur le plan clinique, la maladie se distingue par une grande diversité de manifestations, ce qui peut compliquer le diagnostic, en particulier chez les sujets âgés ou dans les formes atypiques. Une évaluation approfondie et une recherche active sont souvent nécessaires face à des symptômes évocateurs.

✓ La myasthénie se caractérise également par une diversité sérologique, incluant des formes avec anticorps anti-RACH, anti-MuSK, anti-LRP4 ou séronégatives. Cette distinction est cruciale pour adapter le traitement à chaque cas.

✓ En ce qui concerne la prise en charge, les anticholinestérasiques constituent le traitement de base. La thymectomie est indiquée en cas de thymome ou dans certaines formes généralisées chez les jeunes, en l'absence d'anticorps anti-MuSK. Les formes sévères ou invalidantes nécessitent souvent l'utilisation d'immunosuppresseurs et de corticothérapie. Lors d'une crise myasthénique, le recours aux échanges plasmatiques ou aux

immunoglobulines intraveineuses, associé à des soins de réanimation, s'impose comme une approche salvatrice.

✓ Les perspectives thérapeutiques évoluent rapidement. Bien que les traitements traditionnels, tels que la pyridostigmine, la corticothérapie, l'azathioprine et la thymectomie, restent des piliers, de nouvelles options, comme le Rituximab, offrent des espoirs prometteurs. Parallèlement, des débats subsistent sur l'efficacité à long terme de la thymectomie. Ces avancées pourraient redéfinir les paradigmes de prise en charge de la myasthénie dans les années à venir.

RESUMES

RESUME

INTRODUCTION : La myasthénie est une affection rare d'origine auto-immune, causée par un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire, et se traduisant cliniquement par une faiblesse musculaire accentuée à l'effort.

OBJECTIF : Evaluer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des malades atteints de myasthénie.

PATIENTS ET METHODES : Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers de 33 cas de myasthénie colligés au service de neurologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismaïl de Meknès durant une période de 19 ans, et nous avons comparé ces résultats avec les données de la littérature.

RESULTATS : Dans cette série, les femmes étaient plus représentées que les hommes (SR=0,43), la tranche d'âge entre 20 à 40 ans était majoritaire (36%) et constituait un pic de fréquence avec une très nette prédominance féminine (83%). 87% des patients de notre série bénéficiaient d'une couverture sociale. Le délai moyen entre l'apparition du premier signe clinique et la première consultation était de 2 ans et 3 mois. On y retrouve des antécédents personnels de maladie de Basedow chez 6% de nos patients, et des antécédents de diabète de type 1 touchant la fratrie dans 6% des cas de notre série. Les symptômes inauguraux étaient d'apparition progressive dans 54% des cas, touchant principalement l'œil (87%), la mâchoire (33%), les racines des membres (30%), et la région pharyngo-laryngée (54%). La forme de myasthénie généralisée prédominait au moment du diagnostic (64%), et la myasthénie

séronégative constituait notamment 25% des cas lors de l'admission. Au cours des 2 premières années de suivi, nous avons identifié 18% des cas de notre série comme étant des myasthénies oculaires pures. Cependant, aucun cas de myasthénie anti-Musk n'a été retrouvé dans notre étude. L'imagerie thoracique a révélé dans 36% des cas la présence d'un thymome, et dans 18% des cas une hyperplasie thymique.

Un traitement médical initial constitué principalement d'un anticholinestératique a été donné chez 100% de nos patients. Par la suite 42% des patients de notre série ont nécessité un traitement de fond, constitué soit de corticothérapie seule (18%) soit d'une association corticothérapie + immunosuppresseurs (24%).

CONCLUSION : Nos résultats étaient globalement concordants avec les données de la littérature et avec les caractéristiques connues de la myasthénie (présence de pic de fréquence, la prédominance féminine, la prépondérance de la forme généralisée et séropositive à l'AC anti-RACH). Nous notons cependant une fréquence plus élevée de thymomes dans notre série par rapport aux données de la littérature.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Myasthenia is a rare autoimmune disorder caused by dysfunction in neuromuscular transmission, clinically manifested by muscle weakness that worsens with exertion.

OBJECTIVE: To evaluate the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic, and evolutionary characteristics of patients with myasthenia.

PATIENTS AND METHODS: We retrospectively analyzed the medical records of 33 cases of myasthenia managed in the neurology department of the Moulay Ismaïl Military Hospital in Meknes over a period of 19 years, comparing these results with data from the literature.

RESULTS: In this series, women were more represented than men (sex ratio = 0.43). The 20–40 age group was the most affected (36%), forming a peak of frequency with a marked female predominance (83%). Social coverage was available for 87% of the patients. The average delay between the onset of the first clinical sign and the initial consultation was 2 years and 3 months. Personal history of Basedow's disease was found in 6% of patients, while 6% had a sibling with type 1 diabetes. The initial symptoms appeared progressively in 54% of cases, primarily affecting the eyes (87%), jaw (33%), proximal limbs (30%), and pharyngo-laryngeal region (54%). Generalized myasthenia was predominant at the time of diagnosis (64%), and seronegative myasthenia accounted for 25% of cases upon admission. During the first two years of follow-up, 18% of the cases were identified as pure ocular myasthenia. However, no cases of anti-MuSK myasthenia were identified in our study. Thoracic imaging revealed thymomas in 36% of cases and thymic hyperplasia

in 18%. Initial medical treatment with an anticholinesterase was administered to 100% of patients. Subsequently, 42% of the patients required maintenance therapy, consisting of either corticosteroids alone (18%) or a combination of corticosteroids and immunosuppressants (24%).

CONCLUSION: Our results were generally consistent with the literature and the known characteristics of myasthenia, including frequency peaks, female predominance, the prevalence of generalized and seropositive forms (anti-AChR antibodies). However, we observed a higher frequency of thymomas in our series compared to data from the literature.

المخلص

المقدمة: الوهن العضلي هو اضطراب نادر ناتج عن خلل في النقل العصبي العضلي، ويتجلى سريريًا بضعف عضلي يزداد سوءًا مع الجهد.

الهدف: تقييم الخصائص الوبائية والسريرية والباراكلينيكية والعلاجية والتطورية للمرضى المصابين بالوهن العضلي.

المرضى والطرق: قمنا بتحليل استعادي للملفات الطبية لـ 33 حالة وهن عضلي تم تجميعها في قسم الأعصاب بمستشفى مولاي إسماعيل العسكري بمكناس على مدى فترة 19 عامًا، ومقارنة هذه النتائج مع بيانات الأدبيات الطبية.

النتائج: في هذه السلسلة، كانت النساء أكثر تمثيلًا من الرجال (نسبة الجنس = 0.43). كانت الفئة العمرية بين 20 و40 عامًا الأكثر تأثرًا (36%)، مع ذروة واضحة عند النساء (83%). حصل 87% من المرضى على تغطية اجتماعية. كان متوسط الوقت بين ظهور العلامة السريرية الأولى والاستشارة الأولى هو سنتين و3 أشهر. وُجد تاريخ مرضي شخصي لمرض بازو عند 6% من المرضى، بينما أصيب 6% من الأشقاء بداء السكري من النوع الأول.

ظهرت الأعراض الأولية بشكل تدريجي في 54% من الحالات، مع تأثير رئيسي على العينين (87%)، الفك (33%)، الأطراف القريبة (30%)، ومنطقة البلعوم والحنجرة (54%). كانت الوهن العضلي العام هو الشكل السائد عند التشخيص (64%)، وشكل الوهن العضلي السلبي للأجسام المضادة شكّل 25% من الحالات عند الدخول. خلال أول عامين من المتابعة، تم تصنيف 18% من الحالات على أنها وهن عضلي عيني نقي. ومع ذلك، لم يتم العثور على أي حالات وهن عضلي مضاد لمستقبلات MuSK في دراستنا. وكشفت صور الصدر عن وجود ورم في الغدة الزعترية في 36% من الحالات، وفرط تنسج الغدة الزعترية في 18%.

تلقي 100% من المرضى علاجًا مبدئيًا بمضادات الكولينستريز. فيما بعد، احتاج 42% من المرضى إلى علاج مستمر، شمل الكورتيكوستيرويدات فقط (18%) أو مزيجًا من الكورتيكوستيرويدات والمثبطات المناعية (24%).

الخلاصة: كانت نتائجنا متوافقة بشكل عام مع الأدبيات الطبية والخصائص المعروفة للوهن العضلي، بما في ذلك الذروات العمرية، غلبة الإناث، انتشار الشكل العام للمرض، والشكل الإيجابي للأجسام المضادة لمستقبلات الأسيتيل كولين. ومع ذلك، لاحظنا تكرارًا أعلى للأورام الزعترية في سلسلتنا مقارنةً ببيانات الأدبيات.

ANNEXES

Annexe 1

Fiche d'exploitation de la myasthénie

Nom : Prénom : Dossier N° : Age : Sexe :

Etat civil : Origine : Ville de résidence : Tel :

Couverture sociale : Mutuelle FAR , CNOPS , CNSS , Autre , Rien

Antécédents :

Médicaux : HTA , Tuberculose , Vaccination , Asthme , Diabète , Aphtose

Affection auto-immune , infection , Autre

Chirurgicaux :

Consanguinité des parents :

Cas similaire :

Signes révélateurs :

- Mode d'installation : aigu , subaigu , Progressif
- Date de début :
- Troubles visuels : Diplopie , Ptosis unilatéral , Ptosis bilatéral
- Troubles de la déglutition :
- Troubles de la phonation :
- Troubles de la mastication :
- Dysphagie haute :
- Asymétrie faciale :

- Chute de la tête en avant :
- Atteinte des racines des membres :
- Atteinte des muscles respiratoires :

Examen à l'admission :

- Déficit moteur : ceinture scapulaire , ceinture pelvienne
- Voix nasonnée :
- Inocclusion palpébrale :
- Ampliation thoracique diminuée :
- Difficulté de décoller la tête du lit :
- Amyotrophie : de la langue , des membres

Score musculaire moteur à l'admission :

Test à la Prostigmine positif , Non fait

EMG: Date:

BNM:

Couple Nerf/muscle:

Radio pulmonaire : normal anormal

TDM thoracique :

- Thymome , Hyperplasie thymique , Normale

Recherche d'anticorps : Anti RACH : positive , négative Anti Musk :
positive , négative

Ionogramme :

Hémogramme :

Annexe 2

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

Annexe 3

Classification clinique correspondant à la « Myasthénie Gravis Foundation of America »

Classe I : Faiblesse de tout muscle de l'œil, faiblesse de la fermeture des paupières, la force musculaire est par ailleurs normale

Classe II : Des muscles extra-oculaires sont légèrement atteints, atteinte de tout degré de sévérité des muscles oculaires possible

Ila : Atteinte principalement des muscles axiaux ou des extrémités ou de ces deux groupes, atteinte moins importante de la musculature oro-pharyngée possible

Ilb : Atteinte principalement de la musculature oro-pharyngée ou de la musculature respiratoire ou des deux, atteinte moins importante ou égale des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux possible

Classe III : Faiblesse moyennement sévère de muscles autres que les muscles oculaires, possible atteinte de tout degré de sévérité des muscles oculaires

IIIa : Atteinte principalement des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux, avec atteinte moins grave possible de la musculature oro-pharyngée

IIIb : Atteinte prédominante de la musculature oro-pharyngée ou des muscles respiratoires ou des deux, avec atteinte moins sévère ou égale possible de la musculature des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux

Classe IV : Faiblesse importante de muscles autres qu'oculaires, avec atteinte possible de tout degré de sévérité des muscles de l'œil

IVa : Atteinte prédominante des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux, avec atteinte moins sévère de la musculature oro-pharyngée possible

IVb : Atteinte prédominante de la musculature oro-pharyngée ou des muscles respiratoires ou des deux, avec atteinte possible moins sévère ou d'importance égale des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux

Classe V : Définie par l'intubation avec ou sans ventilation mécanique, à l'exception d'une telle mesure dans le cadre d'une prise en charge post-opératoire de routine.

Une sonde gastrique sans intubation rentre dans le cadre de la classe IVb.

Annexe 4Médicaments contres indiquées [58] :

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

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

Annexe 5TESTS DIAGNOSTIQUES ANECDOTIQUES

Ces tests décrits dans la littérature ne sont signalés qu'à titre anecdotique puisqu'ils n'ont plus aucune place dans la démarche diagnostique.

Test au glaçon

Il est positif lorsque le ptosis disparaît transitoirement après application d'un glaçon sur la paupière ptosée à travers une compresse durant 2 à 4 minutes.

Test ou manœuvre de Marie Walker

Ce test consiste à poser un garrot à la racine du bras (tensiomètre gonflé à 20mm de mercure au-dessus de la pression systolique), puis à faire effectuer des contractions répétées de la main ischémisée pendant 1 minute environ ou jusqu'à un degré de fatigue intense. Lors de la levée du garrot, l'aggravation du déficit myasthénique provoquée par l'effort dans le territoire ischémisé diffuse à distance, avec par exemple

aggravation ou apparition d'un ptosis palpébral ou d'une diplopie.

L'aggravation du bloc neuromusculaire serait liée à la libération dans le territoire ischémisé, lors des efforts répétés, d'un facteur humoral qui, d'après certains, serait l'acide lactique. Cette molécule serait sans effet sur une jonction neuromusculaire normale mais aggraverait le bloc myasthénique.

Source Annexe 5 : GAJDOS, P., Myasthenic syndrome. Diagnostic trends. Rev Prat, 2000. 50(4): p. 419-23

BIBLIOGRAPHIES

- [1] D. Grob, N. Brunner, T. Namba, et M. Pagala, « Lifetime course of myasthenia gravis », *Muscle Nerve*, vol. 37, n° 2, p. 141-149, févr. 2008, doi: 10.1002/mus.20950.
- [2] « Neurophysiologie – Campus 2019 – Google Drive ».
- [3] E. Masson, « Principaux mécanismes impliqués dans la transmission synaptique au sein de l'appareil neuromusculaire », EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/203476/principaux-mecanismes-impliques-dans-la-transmissi>
- [4] N. E. Gilhus, S. Tzartos, A. Evoli, J. Palace, T. M. Burns, et J. J. G. M. Verschuuren, « Myasthenia gravis », *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 5, n° 1, p. 30, mai 2019, doi: 10.1038/s41572-019-0079-y.
- [5] M. N. Meriggioli et D. B. Sanders, « Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? », *Expert Rev. Clin. Immunol.*, vol. 8, n° 5, p. 427, juill. 2012, doi: 10.1586/eci.12.34.
- [6] J. T. Guptill, D. B. Sanders, et A. Evoli, « Anti-musk antibody myasthenia gravis: Clinical findings and response to treatment in two large cohorts », *Muscle Nerve*, vol. 44, n° 1, p. 36-40, 2011, doi: 10.1002/mus.22006.
- [7] A. Vincent et J. Newsom-Davis, « Acetylcholine receptor antibody characteristics in myasthenia gravis. I. Patients with generalized myasthenia or disease restricted to ocular muscles », *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 49, n° 2, p. 257, août 1982.
- [8] D. B. Drachman, R. N. Adams, E. F. Stanley, et A. Pestronk, « Mechanisms of acetylcholine receptor loss in myasthenia gravis », *J. Neurol. Neurosurg.*

- Psychiatry*, vol. 43, n° 7, p. 601-610, juill. 1980, doi: 10.1136/jnnp.43.7.601.
- [9] « Le récepteur périphérique de l'acétylcholine : physiologie, physiopathologie appliquée aux maladies neuromusculaires et à la curarisation », *ResearchGate*, oct. 2024, doi: 10.1016/S1164-6756(01)00133-5.
- [10] B. Thanvi et T. Lo, « Update on myasthenia gravis », *Postgrad. Med. J.*, vol. 80, n° 950, p. 690, déc. 2004, doi: 10.1136/pgmj.2004.018903.
- [11] N. E. Gilhus, G. O. Skeie, F. Romi, K. Lazaridis, P. Zisimopoulou, et S. Tzartos, « Myasthenia gravis — autoantibody characteristics and their implications for therapy », *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 12, n° 5, p. 259-268, mai 2016, doi: 10.1038/nrneurol.2016.44.
- [12] « IgG1-3 MuSK Antibodies Inhibit AChR Cluster Formation, Restored by SHP2 Inhibitor, Despite Normal MuSK, DOK7, or AChR Subunit Phosphorylation », *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*.. Disponible sur: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/NXI.0000000000200147>
- [13] « Centre de ressources sur la myasthénie grave séronégative | Fondation américaine pour la myasthénie grave », Myasthenia Gravis Foundation of America. Disponible sur: <https://myasthenia.org/fr/understanding-mg/seronegative-mg-resource-center/>
- [14] E. Masson, « Myasthénies et syndromes myasthéniques », *EM-Consulte*.. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/271189/myasthenies-et-syndromes-myastheniques>
- [15] G. D. Perkin, *Neurologie: Manuel et atlas*. De Boeck Supérieur, 2002.

- [16] S. Berrih-Aknin *et al.*, « The role of the thymus in myasthenia gravis: immunohistological and immunological studies in 115 cases », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 505, p. 50-70, 1987, doi: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb51282.x.
- [17] E. Masson, « Myasthénie et syndromes myasthéniques », EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/11724/myasthenie-et-syndromes-myastheniques>
- [18] G. O. Skeie et F. Romi, « Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects », *Eur. J. Neurol.*, vol. 15, n° 10, p. 1029-1033, oct. 2008, doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02242.x.
- [19] « Centre de ressources sur la myasthénie grave séronégative | Fondation américaine pour la myasthénie grave », Myasthenia Gravis Foundation of America.. Disponible sur: <https://myasthenia.org/fr/understanding-mg/seronegative-mg-resource-center/>
- [20] N. Salari *et al.*, « Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis », *J. Transl. Med.*, vol. 19, p. 516, déc. 2021, doi: 10.1186/s12967-021-03185-7.
- [21] A.-M. Bubuioac, A. Kudabayeva, S. Turuspekova, V. Lisnic, et M. A. Leone, « The epidemiology of myasthenia gravis », *J. Med. Life*, vol. 14, n° 1, p. 7-16, 2021, doi: 10.25122/jml-2020-0145.
- [22] L. Dresser, R. Wlodarski, K. Rezaia, et B. Soliven, « Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations », *J. Clin. Med.*, vol. 10, n° 11, p. 2235, mai 2021, doi: 10.3390/jcm10112235.

- [23] E. Rodrigues, E. Umeh, A. Uday, N. Navaratnarajah, et K. Moy, « Incidence and Prevalence of Myasthenia Gravis in the United States: A Claims-Based Analysis (S19.007) », *Neurology*, vol. 100, n° 17_supplement_2, p. 2994, avr. 2023, doi: 10.1212/WNL.0000000000202945.
- [24] C.-H. Lai et H.-F. Tseng, « Nationwide population-based epidemiological study of myasthenia gravis in taiwan », *Neuroepidemiology*, vol. 35, n° 1, p. 66-71, 2010, doi: 10.1159/000311012.
- [25] L. H. Phillips et J. C. Torner, « Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis », *Neurology*, vol. 47, n° 5, p. 1233-1238, nov. 1996, doi: 10.1212/wnl.47.5.1233.
- [26] Z. Pakzad, T. Aziz, et J. Oger, « Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada », *Neurology*, vol. 76, n° 17, p. 1526-1528, avr. 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e318217e735.
- [27] A. Vincent, L. Clover, C. Buckley, J. Grimley Evans, P. M. Rothwell, et UK Myasthenia Gravis Survey, « Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 74, n° 8, p. 1105-1108, août 2003, doi: 10.1136/jnnp.74.8.1105.
- [28] M. Matsuda *et al.*, « Increase in incidence of elderly-onset patients with myasthenia gravis in Nagano Prefecture, Japan », *Intern. Med. Tokyo Jpn.*, vol. 44, n° 6, p. 572-577, juin 2005, doi: 10.2169/internalmedicine.44.572.
- [29] L. H. Phillips, « The epidemiology of myasthenia gravis », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 998, p. 407-412, sept. 2003, doi: 10.1196/annals.1254.053.

- [30] « 20031_035.pdf ». Disponible sur: https://www.neurology-asia.org/articles/20031_035.pdf
- [31] D. Lavrnić *et al.*, « Epidemiological and clinical characteristics of myasthenia gravis in Belgrade, Yugoslavia (1983–1992) », *Acta Neurol. Scand.*, vol. 100, n° 3, p. 168-174, sept. 1999, doi: 10.1111/j.1600-0404.1999.tb00733.x.
- [32] A. de A. X. Aguiar *et al.*, « Myasthenia gravis in Ceará, Brazil: clinical and epidemiological aspects », *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 68, n° 6, p. 843-848, déc. 2010, doi: 10.1590/s0004-282x2010000600003.
- [33] R. Mantegazza *et al.*, « Myasthenia gravis (MG): epidemiological data and prognostic factors », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 998, p. 413-423, sept. 2003, doi: 10.1196/annals.1254.054.
- [34] A. M. Mourão *et al.*, « Clinical profile of patients with myasthenia gravis followed at the University Hospital, Federal University of Minas Gerais », *Rev. Assoc. Medica Bras.* 1992, vol. 61, n° 2, p. 156-160, 2015, doi: 10.1590/1806-9282.61.02.156.
- [35] M. N. Meriggioli et D. B. Sanders, « Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity », *Lancet Neurol.*, vol. 8, n° 5, p. 475-490, mai 2009, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70063-8.
- [36] F. T. Christiansen, M. S. Pollack, M. J. Garlepp, et R. L. Dawkins, « Myasthenia gravis and HLA antigens in American blacks and other races », *J. Neuroimmunol.*, vol. 7, n° 2-3, p. 121-129, déc. 1984, doi: 10.1016/s0165-5728(84)80012-0.

- [37] T. Yoshida, M. Tsuchiya, A. Ono, H. Yoshimatsu, E. Satoyoshi, et K. Tsuji, « HLA antigens and myasthenia gravis in Japan », *J. Neurol. Sci.*, vol. 32, n° 2, p. 195-201, juin 1977, doi: 10.1016/0022-510X(77)90234-9.
- [38] F. Li, W. Yuan, et X. Wu, « Association of CTLA-4 polymorphisms with increased risks of myasthenia gravis », *Ann. Hum. Genet.*, vol. 82, n° 6, p. 358-369, nov. 2018, doi: 10.1111/ahg.12262.
- [39] E. Masson, « P2086 Myasthénie et maladie de basedow chez un diabétique de type 1 : Quel lien de causalité ? », EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/801127/resume/p2086-myasthenie-et-maladie-de-basedow-chez-un-dia>
- [40] F.-C. Liu, C.-F. Kuo, L.-C. See, H.-I. Tsai, et H.-P. Yu, « Familial aggregation of myasthenia gravis in affected families: a population-based study », *Clin. Epidemiol.*, vol. 9, p. 527-535, nov. 2017, doi: 10.2147/CLEP.S146617.
- [41] E. Masson, « Myasthénie du sujet âgé : analyse rétrospective de 23 observations », EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/37580/myasthenie-du-sujet-age-analyse-retrospective-de-2>
- [42] K. Poulas *et al.*, « Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 71, n° 3, p. 352-356, sept. 2001, doi: 10.1136/jnnp.71.3.352.
- [43] E. Masson, « Myasthénie et hyperthyroïdie : à propos de deux observations », EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/76815/myasthenie-et-hyperthyroidie-a-propos-de-deux-obs>

- [44] M. Nagarajan *et al.*, « Systemic Lupus Erythematosus and Myasthenia Gravis: A Rare Association », *Indian J. Nephrol.*, vol. 29, n° 1, p. 62-64, 2019, doi: 10.4103/ijn.IJN_12_18.
- [45] E. Sîrbu, O. Milaş, M. Petrica, et L. Petrica, « Systemic lupus erythematosus followed by myasthenia gravis: a rare association », *Open Med.*, vol. 8, n° 6, p. 799-802, déc. 2013, doi: 10.2478/s11536-013-0239-5.
- [46] J. Jiménez-Alonso, N. Navarrete-Navarrete, E. Jiménez-Jáimez, et L. Jáimez, « Myasthenia gravis and systemic lupus erythematosus: presentation of 5 cases and PubMed review », *Neurol. Engl. Ed.*, vol. 36, n° 7, p. 556-557, sept. 2021, doi: 10.1016/j.nrleng.2020.08.017.
- [47] M. J. Park, Y. A. Kim, S. S. Lee, B. C. Kim, M. K. Kim, et K. H. Cho, « Appearance of systemic lupus erythematosus in patients with myasthenia gravis following thymectomy: two case reports », *J. Korean Med. Sci.*, vol. 19, n° 1, p. 134-136, févr. 2004, doi: 10.3346/jkms.2004.19.1.134.
- [48] « Myasthenia gravis plus thymectomy increases risk for lupus ». Disponible sur: <https://www.healio.com/news/rheumatology/20210811/myasthenia-gravis-plus-thymectomy-increases-risk-for-lupus>
- [49] K. Li, Y. Ouyang, et H. Yang, « Myasthenia gravis and five autoimmune diseases: a bidirectional Mendelian randomization study », *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.*, vol. 45, n° 4, p. 1699-1706, avr. 2024, doi: 10.1007/s10072-023-07163-3.
- [50] Y. Kuo, T. H. Ottens, I. van der Bilt, R. W. Keunen, et S. Akin, « Myasthenic crisis-induced Takotsubo cardiomyopathy in an elderly man: A case report

- of an underestimated but deadly combination », *World J. Cardiol.*, vol. 13, n° 1, p. 21-27, janv. 2021, doi: 10.4330/wjc.v13.i1.21.
- [51] J. Verwijst, E. Westerberg, et A. R. Punga, « Cancer in myasthenia gravis subtypes in relation to immunosuppressive treatment and acetylcholine receptor antibodies: A Swedish nationwide register study », *Eur. J. Neurol.*, vol. 28, n° 5, p. 1706-1715, mai 2021, doi: 10.1111/ene.14730.
- [52] E. Masson, « Myasthénie associée à une maladie de Biermer », EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/785841/myasthenie-associee-a-une-maladie-de-biermer>
- [53] « PNDS – Myasthénie autoimmune », 2015.
- [54] F. H. Djibo *et al.*, « Myasthénie : aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs », *Cah. Santé Médecine Thérapeutique*, vol. 33, n° 4, p. 232-236, oct. 2024, doi: 10.1684/sanmt.2024.277.
- [55] D. Grob, N. Brunner, T. Namba, et M. Pagala, « Lifetime course of myasthenia gravis », *Muscle Nerve*, vol. 37, n° 2, p. 141-149, févr. 2008, doi: 10.1002/mus.20950.
- [56] L. Dresser, R. Wlodarski, K. Rezania, et B. Soliven, « Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations », *J. Clin. Med.*, vol. 10, n° 11, p. 2235, mai 2021, doi: 10.3390/jcm10112235.
- [57] E. Masson, « Myasthénies oculaires : diagnostic et traitement », EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/276351/myasthenies-oculaires-diagnostic-et-traitement>

- [58] P. Gajdos, « [Myasthenia gravis] », *Rev. Prat.*, vol. 52, n° 1, p. 71-77, janv. 2002.
- [59] P. Gadiant, J. Bolton, et V. Puri, « Juvenile myasthenia gravis: three case reports and a literature review », *J. Child Neurol.*, vol. 24, n° 5, p. 584-590, mai 2009, doi: 10.1177/0883073808325651.
- [60] A. E. Midaoui, O. Messouak, et M. Belahsen, « Service de Neurologie, CHU Hassan II, Fès, MAROC », vol. 2, 2010.
- [61] « Zhang X, Yang M, Xu J, Zhang M , Lang B,Wang W, Vincent A. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:386–390. – Recherche Google ».
- [62] J. A. Aarli, « Late-onset myasthenia gravis: a changing scene », *Arch. Neurol.*, vol. 56, n° 1, p. 25-27, janv. 1999, doi: 10.1001/archneur.56.1.25.
- [63] Y. L. Yu, B. R. Hawkins, M. S. Ip, V. Wong, et E. Woo, « Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese. 1. Epidemiology and adult disease », *Acta Neurol. Scand.*, vol. 86, n° 2, p. 113-119, août 1992, doi: 10.1111/j.1600-0404.1992.tb05050.x.
- [64] A. Jaretzki *et al.*, « Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 70, n° 1, p. 327-334, juill. 2000, doi: 10.1016/s0003-4975(00)01595-2.
- [65] A. Zekeridou, A. McKeon, et V. A. Lennon, « Frequency of Synaptic Autoantibody Accompaniments and Neurological Manifestations of Thymoma », *JAMA Neurol.*, vol. 73, n° 7, p. 853-859, juill. 2016, doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0603.

- [66] F. Baggi *et al.*, « Anti-titin and antiryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis patients with thymoma », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 841, p. 538-541, mai 1998, doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10978.x.
- [67] B. R. Thanvi et T. C. N. Lo, « Update on myasthenia gravis », *Postgrad. Med. J.*, vol. 80, n° 950, p. 690-700, déc. 2004, doi: 10.1136/pgmj.2004.018903.
- [68] W. Hoch, J. McConville, S. Helms, J. Newsom-Davis, A. Melms, et A. Vincent, « Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies », *Nat. Med.*, vol. 7, n° 3, p. 365-368, mars 2001, doi: 10.1038/85520.
- [69] M. I. Leite *et al.*, « IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in “seronegative” myasthenia gravis », *Brain J. Neurol.*, vol. 131, n° Pt 7, p. 1940-1952, juill. 2008, doi: 10.1093/brain/awn092.
- [70] R. Ohta et M. Motomura, « [Autoantibodies detected in acetylcholine receptor antibody-negative myasthenia gravis] », *Rinsho Byori*, vol. 62, n° 3, p. 255-260, mars 2014.
- [71] M. Motomura et O. Higuchi, « [Progress of myasthenia gravis: discovery of Lrp4 antibodies] », *Rinsho Shinkeigaku*, vol. 52, n° 11, p. 1303-1305, 2012, doi: 10.5692/clinicalneuro.52.1303.
- [72] S. Hoffmann *et al.*, « Autoantibody detection by a live cell-based assay in conventionally antibody-tested triple seronegative Myasthenia gravis », *Neuromuscul. Disord. NMD*, vol. 33, n° 2, p. 139-144, févr. 2023, doi: 10.1016/j.nmd.2023.01.002.
- [73] G. Cenacchi, V. Papa, M. Fanin, E. Pegoraro, et C. Angelini, « Comparison of muscle ultrastructure in myasthenia gravis with anti-MuSK and anti-

- AChR antibodies », *J. Neurol.*, vol. 258, n° 5, p. 746-752, mai 2011, doi: 10.1007/s00415-010-5823-x.
- [74] V. Zouvelou, M. Rentzos, P. Toulas, et I. Evdokimidis, « MRI evidence of early muscle atrophy in MuSK positive myasthenia gravis », *J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging*, vol. 21, n° 3, p. 303-305, juill. 2011, doi: 10.1111/j.1552-6569.2009.00456.x.
- [75] F. Baggi *et al.*, « Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis », *Neurology*, vol. 80, n° 2, p. 188-195, janv. 2013, doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b907b.
- [76] J. T. Guptill, D. B. Sanders, et A. Evoli, « Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts », *Muscle Nerve*, vol. 44, n° 1, p. 36-40, juill. 2011, doi: 10.1002/mus.22006.
- [77] L. Lauriola *et al.*, « Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis », *Neurology*, vol. 64, n° 3, p. 536-538, févr. 2005, doi: 10.1212/01.WNL.0000150587.71497.B6.
- [78] M. I. Leite *et al.*, « Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG », *Ann. Neurol.*, vol. 57, n° 3, p. 444-448, mars 2005, doi: 10.1002/ana.20386.
- [79] S. Huda *et al.*, « IgG-specific cell-based assay detects potentially pathogenic MuSK-Abs in seronegative MG », *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation*, vol. 4, n° 4, p. e357, juill. 2017, doi: 10.1212/NXI.0000000000000357.
- [80] M. Marino *et al.*, « Long-Lasting Rituximab-Induced Reduction of Specific-But Not Total-IgG4 in MuSK-Positive Myasthenia Gravis », *Front. Immunol.*, vol. 11, p. 613, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.00613.

- [81] E. Dziadkowiak, D. Baczyńska, et M. Waliszewska-Prosoł, « MuSK Myasthenia Gravis—Potential Pathomechanisms and Treatment Directed against Specific Targets », *Cells*, vol. 13, n° 6, p. 556, mars 2024, doi: 10.3390/cells13060556.
- [82] M. J. Kupersmith, R. Latkany, et P. Homel, « Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis », *Arch. Neurol.*, vol. 60, n° 2, p. 243-248, févr. 2003, doi: 10.1001/archneur.60.2.243.
- [83] E. Masson, « Myasthénie séronégative et myasthénie avec anticorps anti-MuSK : une série rétrospective de 20 cas », EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/231259/myasthenie-seronegative-et-myasthenie-avec-anticor>
- [84] J. L. V. Lindroos, M.-H. Bjørk, et N. E. Gilhus, « Transient Neonatal Myasthenia Gravis as a Common Complication of a Rare Disease: A Systematic Review », *J. Clin. Med.*, vol. 13, n° 4, p. 1136, févr. 2024, doi: 10.3390/jcm13041136.
- [85] S. Iijima, « Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in neonatal myasthenia gravis », *Pediatr. Neonatol.*, vol. 62, n° 6, p. 581-590, nov. 2021, doi: 10.1016/j.pedneo.2021.05.020.
- [86] S. Thapa, M. Lv, et H. Xu, « Acetylcholinesterase: A Primary Target for Drugs and Insecticides », *Mini Rev. Med. Chem.*, vol. 17, n° 17, p. 1665-1676, 2017, doi: 10.2174/1389557517666170120153930.
- [87] E. B. Ing, S. Y. Ing, T. Ing, et J. A. Ramocki, « The complication rate of edrophonium testing for suspected myasthenia gravis », *Can. J. Ophthalmol. J. Can. Ophthalmol.*, vol. 35, n° 3, p. 141-144; discussion 145, avr. 2000, doi: 10.1016/s0008-4182(00)80007-1.

- [88] L. H. Phillips et P. A. Melnick, « Diagnosis of myasthenia gravis in the 1990s », *Semin. Neurol.*, vol. 10, n° 1, p. 62-69, mars 1990, doi: 10.1055/s-2008-1041255.
- [89] G. A. Nicholson, J. G. McLeod, et L. R. Griffiths, « Comparison of diagnostic tests in myasthenia gravis », *Clin. Exp. Neurol.*, vol. 19, p. 45-49, 1983.
- [90] M. Benatar, « A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis », *Neuromuscul. Disord. NMD*, vol. 16, n° 7, p. 459-467, juill. 2006, doi: 10.1016/j.nmd.2006.05.006.
- [91] M. E. Seybold, « The office Tensilon test for ocular myasthenia gravis », *Arch. Neurol.*, vol. 43, n° 8, p. 842-843, août 1986, doi: 10.1001/archneur.1986.00520080080028.
- [92] L. Y. Dirr, P. D. Donofrio, J. F. Patton, et B. T. Troost, « A false-positive edrophonium test in a patient with a brainstem glioma », *Neurology*, vol. 39, n° 6, p. 865-867, juin 1989, doi: 10.1212/wnl.39.6.865.
- [93] J. Chen et F. Qiu, « Accuracy of prostigmin tests in the diagnosis of myasthenia gravis: a meta-analysis », *Am. J. Transl. Res.*, vol. 16, n° 10, p. 5207-5215, oct. 2024, doi: 10.62347/UBDB9601.
- [94] K. Lazaridis et S. J. Tzartos, « Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics », *Front. Immunol.*, vol. 11, févr. 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.00212.
- [95] D. B. Sanders *et al.*, « Does change in acetylcholine receptor antibody level correlate with clinical change in myasthenia gravis? », *Muscle Nerve*, vol. 49, n° 4, p. 483-486, avr. 2014, doi: 10.1002/mus.23944.

- [96] A. D. Roses, C. W. Olanow, M. W. McAdams, et R. J. Lane, « No direct correlation between serum antiacetylcholine receptor antibody levels and clinical state of individual patients with myasthenia gravis », *Neurology*, vol. 31, n° 2, p. 220-224, févr. 1981, doi: 10.1212/wnl.31.2.220.
- [97] A. Vincent, J. Bowen, J. Newsom-Davis, et J. McConville, « Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets », *Lancet Neurol.*, vol. 2, n° 2, p. 99-106, févr. 2003, doi: 10.1016/s1474-4422(03)00306-5.
- [98] W. Hoch, J. McConville, S. Helms, J. Newsom-Davis, A. Melms, et A. Vincent, « Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies », *Nat. Med.*, vol. 7, n° 3, p. 365-368, mars 2001, doi: 10.1038/85520.
- [99] J. P. Sieb, « Myasthenia gravis: an update for the clinician », *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 175, n° 3, p. 408-418, mars 2014, doi: 10.1111/cei.12217.
- [100] « Syndromes myasthéniques | ». Disponible sur: <https://www.edimark.fr/revues/la-lettre-du-neurologue/1-fevrier-2015-copy/syndromes-myastheniques>
- [101] J. Moura *et al.*, « Anti-titin antibodies in a cohort of myasthenia gravis patients », *J. Thorac. Dis.*, vol. 16, n° 2, p. 973-978, févr. 2024, doi: 10.21037/jtd-23-94.
- [102] C. L et Cukierman L, *Myasthénie : la titine, marqueur de la maladie*. 2014.
- [103] D. B. Sanders, J. F. Howard, et T. R. Johns, « Single-fiber electromyography in myasthenia gravis », *Neurology*, vol. 29, n° 1, p. 68-76, janv. 1979, doi: 10.1212/wnl.29.1.68.

- [104] M. N. Meriggioli et D. B. Sanders, « Advances in the diagnosis of neuromuscular junction disorders », *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 84, n° 8, p. 627-638, août 2005, doi: 10.1097/01.phm.0000171169.79816.4c.
- [105] D. B. Sanders, « Clinical neurophysiology of disorders of the neuromuscular junction », *J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc.*, vol. 10, n° 2, p. 167-180, avr. 1993, doi: 10.1097/00004691-199304000-00004.
- [106] M. K. Alhaidar, S. Abumurad, B. Soliven, et K. Rezaia, « Current Treatment of Myasthenia Gravis », *J. Clin. Med.*, vol. 11, n° 6, Art. n° 6, janv. 2022, doi: 10.3390/jcm11061597.
- [107] M. J. Kupersmith et G. Ying, « Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: effects of treatment », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 89, n° 10, p. 1330-1334, oct. 2005, doi: 10.1136/bjo.2004.063404.
- [108] E. Masson, « Myasthénie et syndromes myasthéniques », EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/2514/myasthenie-et-syndromes-myastheniques>
- [109] E. Masson, « Traitement de la myasthénie auto-immune », EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/248792/traitement-de-la-myasthenie-auto-immune>
- [110] A. Magot, « Traitements de la myasthénie : état des lieux et perspectives », *Neurologies*. Disponible sur: <https://neurologies.fr/traitements-de-la-myasthenie-etat-des-lieux-et-perspectives/>

- [111] A. Jani-Acsadi et R. P. Lisak, « Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment », *J. Neurol. Sci.*, vol. 261, n° 1-2, p. 127-133, oct. 2007, doi: 10.1016/j.jns.2007.04.045.
- [112] P. Gajdos, S. Chevret, et K. V. Toyka, « Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 12, n° 12, p. CD002277, déc. 2012, doi: 10.1002/14651858.CD002277.pub4.
- [113] A. Wilf-Yarkoni, I. Lotan, I. Steiner, et M. A. Hellmann, « Chronic low-dose intravenous immunoglobulins as steroid-sparing therapy in myasthenia gravis », *J. Neurol.*, vol. 268, n° 10, p. 3871-3877, oct. 2021, doi: 10.1007/s00415-021-10544-3.
- [114] R. M. Pascuzzi, H. B. Coslett, et T. R. Johns, « Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients », *Ann. Neurol.*, vol. 15, n° 3, p. 291-298, mars 1984, doi: 10.1002/ana.410150316.
- [115] R. Gold et C. Schneider-Gold, « Current and future standards in treatment of myasthenia gravis », *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.*, vol. 5, n° 4, p. 535-541, oct. 2008, doi: 10.1016/j.nurt.2008.08.011.
- [116] V. C. Juel et J. M. Massey, « Myasthenia gravis », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 2, p. 44, nov. 2007, doi: 10.1186/1750-1172-2-44.
- [117] M. J. Bhanushali, J. Wu, et M. Benatar, « Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis », *Neurology*, vol. 71, n° 17, p. 1335-1341, oct. 2008, doi: 10.1212/01.wnl.0000327669.75695.38.
- [118] J. Palace, J. Newsom-Davis, B. Lecky, et Myasthenia Gravis Study Group, « A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis », *Neurology*, vol. 50, n° 6, p. 1778-1783, juin 1998, doi: 10.1212/WNL.50.6.1778.

- [119] L. Gustavo De Feo, J. Schottlender, N. A. Martelli, et N. A. Molfino, « Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis », *Muscle Nerve*, vol. 26, n° 1, p. 31-36, 2002, doi: 10.1002/mus.10133.
- [120] D. B. Drachman, R. J. Jones, et R. A. Brodsky, « Treatment of refractory myasthenia: “rebooting” with high-dose cyclophosphamide », *Ann. Neurol.*, vol. 53, n° 1, p. 29-34, janv. 2003, doi: 10.1002/ana.10400.
- [121] J. M. Heckmann, A. Rawoot, K. Bateman, R. Renison, et M. Badri, « A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis », *BMC Neurol.*, vol. 11, p. 97, août 2011, doi: 10.1186/1471-2377-11-97.
- [122] M. K. Hehir, T. M. Burns, J. Alpers, M. R. Conaway, M. Sawa, et D. B. Sanders, « Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients », *Muscle Nerve*, vol. 41, n° 5, p. 593-598, mai 2010, doi: 10.1002/mus.21640.
- [123] Muscle Study Group, « A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis », *Neurology*, vol. 71, n° 6, p. 394-399, août 2008, doi: 10.1212/01.wnl.0000312373.67493.7f.
- [124] D. M. Bonifati et C. Angelini, « Long-term cyclosporine treatment in a group of severe myasthenia gravis patients », *J. Neurol.*, vol. 244, n° 9, p. 542-547, sept. 1997, doi: 10.1007/s004150050141.
- [125] R. S. Tindall, J. T. Phillips, J. A. Rollins, L. Wells, et K. Hall, « A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 681, p. 539-551, juin 1993, doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb22937.x.

- [126] E. Ciafaloni, N. K. Nikhar, J. M. Massey, et D. B. Sanders, « Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis », *Neurology*, vol. 55, n° 3, p. 448-450, août 2000, doi: 10.1212/WNL.55.3.448.
- [127] R. S. Tindall, J. T. Phillips, J. A. Rollins, L. Wells, et K. Hall, « A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 681, p. 539-551, juin 1993, doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb22937.x.
- [128] C. Lebrun *et al.*, « Therapeutic target of memory B cells depletion helps to tailor administration frequency of rituximab in myasthenia gravis », *J. Neuroimmunol.*, vol. 298, p. 79-81, sept. 2016, doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.07.009.
- [129] W. S. Baek, A. Bashey, et G. L. Sheean, « Complete remission induced by rituximab in refractory, seronegative, muscle-specific, kinase-positive myasthenia gravis », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 78, n° 7, p. 771-771, juill. 2007, doi: 10.1136/jnnp.2006.093567.
- [130] M. E. Wylam, P. M. Anderson, N. L. Kuntz, et V. Rodriguez, « Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report », *J. Pediatr.*, vol. 143, n° 5, p. 674-677, nov. 2003, doi: 10.1067/S0022-3476(03)00300-7.
- [131] M. K. Hehir *et al.*, « Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review », *Neurology*, vol. 89, n° 10, p. 1069-1077, sept. 2017, doi: 10.1212/WNL.0000000000004341.
- [132] E. Masson, « Myasthénies et syndromes myasthéniques », Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/271189/myasthenies-et-syndromes-myastheniques>

- [133] C. Zhao *et al.*, « Effectiveness and Safety of Rituximab for Refractory Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis », *Front. Neurol.*, vol. 12, oct. 2021, doi: 10.3389/fneur.2021.736190.
- [134] K. R. Carson *et al.*, « Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project », *Blood*, vol. 113, n° 20, p. 4834-4840, mai 2009, doi: 10.1182/blood-2008-10-186999.
- [135] E. Palazzo et S. A. Yahia, « Progressive multifocal leukoencephalopathy in autoimmune diseases », *Joint Bone Spine*, vol. 79, n° 4, p. 351-355, juill. 2012, doi: 10.1016/j.jbspin.2011.11.002.
- [136] E. S. Molloy et L. H. Calabrese, « Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies », *Arthritis Rheum.*, vol. 64, n° 9, p. 3043-3051, sept. 2012, doi: 10.1002/art.34468.
- [137] A. Blalock, M. F. Mason, H. J. Morgan, et S. S. Riven, « MYASTHENIA GRAVIS AND TUMORS OF THE THYMIC REGION: REPORT OF A CASE IN WHICH THE TUMOR WAS REMOVED », *Ann. Surg.*, vol. 110, n° 4, p. 544-561, oct. 1939, doi: 10.1097/00000658-193910000-00005.
- [138] J. M. Buckingham *et al.*, « The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study. », *Ann. Surg.*, vol. 184, n° 4, p. 453-458, oct. 1976.
- [139] D. Grob, E. L. Arsura, N. G. Brunner, et T. Namba, « The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 505, p. 472-499, 1987, doi: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb51317.x.

- [140] G. I. Wolfe *et al.*, « Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, n° 6, p. 511-522, août 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1602489.
- [141] D. B. Sanders *et al.*, « International consensus guidance for management of myasthenia gravis », *Neurology*, vol. 87, n° 4, p. 419-425, juill. 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002790.
- [142] D. B. Sanders, J. Rosenfeld, M. M. Dimachkie, L. Meng, F. I. Malik, et Tirasemtiv in Myasthenia Gravis Study Group, « A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy, Safety, and Tolerability of Single Doses of Tirasemtiv in Patients with Acetylcholine Receptor-Binding Antibody-Positive Myasthenia Gravis », *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.*, vol. 12, n° 2, p. 455-460, avr. 2015, doi: 10.1007/s13311-015-0345-y.
- [143] A. M. Gomez *et al.*, « Targeting plasma cells with proteasome inhibitors: possible roles in treating myasthenia gravis? », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1274, p. 48-59, déc. 2012, doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06824.x.
- [144] Y. Ma, X. Nie, G. Zhu, W. Qi, L. Hao, et X. Guo, « The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis », *CNS Drugs*, vol. 38, n° 2, p. 93-104, févr. 2024, doi: 10.1007/s40263-024-01062-7.
- [145] J. F. Howard Jr, C. Karam, M. Yountz, F. L. O'Brien, T. Mozaffar, et for the R. S. Group, « Long-term efficacy of eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis: responder analyses », *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, vol. 8, n° 7, p. 1398-1407, 2021, doi: 10.1002/acn3.51376.

- [146] D. B. Fee et E. J. Kasarskis, « Myasthenia gravis associated with etanercept therapy », *Muscle Nerve*, vol. 39, n° 6, p. 866-870, juin 2009, doi: 10.1002/mus.21280.



أطروحة رقم 25/026

سنة 2025

الوهن العضلي
تجربة قسم طب الأعصاب بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
(بصدد 33 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/01/17

من طرف

السيدة جديد نهيلة

المزداة في 06 يناير 1999 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

الوهن العضلي - الأجسام المضادة لمستقبلات الأستيلكولين - الوصل العصبي العضلي
استئصال الغدة الزعترية

الجنة

السيد زيني علي الرئيس

أستاذ في الطب الباطني

المشرف السيد الطوس عبد الله

أستاذ مبرز في طب الأعصاب

السيد أطرايبي أكرم أعضاء

أستاذ في جراحة الصدر

السيدة آيت بري مها أعضاء

أستاذة مبرزة في طب الأعصاب

السيد بلعباس سفيان أعضاء

أستاذ مبرز في علم الأشعة

السيد بولهي طارق عضو مشارك

أستاذ مساعد في طب الأعصاب