



Année 2025

Thèse N°070/25

LA MYASTHÉNIE AUTO-IMMUNE :
EXPÉRIENCE DU SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHU HASSAN II DE FÈS
(À propos de 57 Cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/02/2025

PAR

M. MRHARI Anas

Né le 01 Janvier 1999 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Myasthénie - Thymectomie - Bloc neuromusculaire - Anticorps anti RACh - Anticorps anti-Musk

JURY

M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZIPRÉSIDENT

Professeur d'enseignement supérieur de Neurologie

Mme. BOUCHAL SIHAMRAPPORTEUR

Professeur agrégée de Neurologie

Mme. EL MIDAOUI AOULATEF

Professeur d'enseignement supérieur de Neurologie

M. HOUARI NAWFAL.....} JUGES

Professeur d'enseignement supérieur d'Anesthésie réanimation

M. ALAMI BADREDDINE.....}

Professeur d'enseignement supérieur de Radiologie

PLAN

PLAN	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES GRAPHIQUES	10
LISTE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION	13
RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE	16
I. Anatomie et physiologie de la jonction neuromusculaire	17
1. La surface présynaptique	17
2. La fente synaptique	18
3. La surface postsynaptique	19
4. Le récepteur de l'acétylcholine (RACH)	20
5. Formation de la jonction neuromusculaire et la kinase musculaire spécifique (Musk)	21
6. Facteur de sécurité pour la transmission neuromusculaire	22
II. Physiopathologie de la myasthénie auto-immune	25
1. Une maladie auto-immune	25
2. Auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine	25
3. Auto-anticorps anti-muscle spécifique kinase	28
4. La myasthénie séronégative	29
MATÉRIEL ET MÉTHODES	30
I. Objectifs	31
II. Critères d'inclusion	31
III. Critères d'exclusion	31
IV. Recueil de données	31
V. Analyse statistique	32
RESULTATS	33
I. Épidémiologie	34
1. Répartition des cas selon le sexe et l'âge	34
2. Âge de début des symptômes	35
3. Délai diagnostique	36
4. Répartition des cas selon l'origine	37

5. Répartition des cas selon l'année d'admission	37
II. Les antécédents	38
1. Antécédents personnels	38
a. Médicaux	38
b. Chirurgicaux	39
c. Toxiques :.....	39
2. Antécédents familiaux	39
III. Symptomatologie Clinique	39
1. Signes révélateurs	39
2. Examen clinique à l'admission	41
3. Score musculaire moteur à l'admission.....	44
IV. Les explorations paracliniques	45
1. Électromyographie	45
2. Imagerie thoracique	46
3. Bilan immunologique	48
4. Autres bilans biologiques	49
V. Les tests pharmacologiques	50
VI. Formes cliniques	50
1. Formes cliniques selon l'âge.....	50
2. Formes selon le type de myasthénie retenu	51
VII. Le traitement	52
1. Le traitement symptomatique	52
2. Le traitement de fond initial	53
3. La thymectomie	54
4. Le traitement de la crise myasthénique ou des poussées sévères ...	55
a. Les immunoglobulines	55
b. Les échanges plasmatiques	56
c. Le séjour en réanimation	56
5. Éducation thérapeutique.....	57
VIII. Le suivi	58
1. Le score musculaire moteur	58
2. Le changement du traitement de fond	59

3. Évolution après la thymectomie	60
4. Profil évolutif global	61
5. Impact professionnel	62
IX. Comparaison entre la myasthénie à anti-RACH, la myasthénie à anti-Musk et la forme doublement séronégative	63
1. Sur le plan clinique	63
a. Signes fonctionnels	63
b. Score musculaire moteur à l'admission	64
2. Sur le plan thérapeutique	64
a. Traitement symptomatique	64
b. Traitement de fond	64
c. Traitement des crises	65
3. Sur le plan évolutif sous un traitement de fond	66
DISCUSSION	67
I. Épidémiologie	68
1. Incidence et prévalence	68
2. Répartition selon l'âge et le sexe	69
3. Facteurs génétiques et environnementaux	71
II. Les antécédents	73
III. Données cliniques	75
1. Signes inauguraux	75
a. Atteinte oculaire	78
b. Atteinte bulbaire	78
c. Atteinte axiale ou périphérique	79
d. Atteinte respiratoire	80
2. Les formes cliniques.....	80
a. La myasthénie à début précoce anti-RACH positif	80
b. La myasthénie à début tardif anti-RACH positif	82
c. La myasthénie à anticorps anti-Musk	82
d. La myasthénie associée aux thymomes	85
e. La myasthénie à anticorps anti-LRP4	85
f. La myasthénie double séronégative	86

IV. Les méthodes de diagnostic	88
1. Les tests pharmacologiques	88
a. Le test à l'édrophonium (Tensilon, Reversol)	88
b. Le test à la néostigmine (Prostigmine, Mestinon)	90
2. Les auto-anticorps	92
a. Dosage des auto-anticorps anti-RACH	92
b. Dosage des anticorps anti-Musk	93
c. Dosage des autres anticorps.....	93
3. Les explorations électro-physiologiques	95
4. L'imagerie thoracique	98
V. Traitement.....	99
1. Traitement symptomatique	99
2. Traitement des crises myasthéniques	102
a. Les échanges plasmatiques (EP)	103
b. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV).....	104
3. Le traitement de fond	104
a. Corticothérapie	105
b. Les immunosuppresseurs	107
c. Les nouveaux traitements de la MG	113
4. La thymectomie	115
5. Les thérapies associées	117
a. Éducation thérapeutique	117
b. Prise en charge paramédicale	117
c. L'information sur les médicaments contre-indiqués	117
d. La prévention des infections	120
e. La fatigue	120
CONCLUSION	121
RESUMES	123
BIBLIOGRAPHIE.....	130
ANNEXES	155

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAN	: Anticorps anti-nucléaire
AC	: Anticorps
ACh	: Acétylcholine
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CNOPS	: Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale
CNSS	: Caisse nationale de sécurité sociale
DCI	: Dénomination commune internationale
DNA	: Acide désoxyribonucléique
EMG	: Electromyogramme
FI	: Facteur intrinsèque
HLA	: Human leukocyte antigen
HMMI	: Hôpital militaire Moulay Ismail
HTA	: Hypertension artérielle
IM	: Intramusculaire
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IV	: Intraveineux
MGFA	: Myasthenia Gravis Foundation of America
Musk	: Muscle specific tyrosine kinase
PMPM	: Potentiel minimal de plaque motrice
RACH	: Récepteur d'Acétylcholine
SR	: Sex-ratio
SEP	: Sclérose en Plaques

T3	: Triiodothyronine
T4	: Thyroxine
TDM	: Tomodensitométrie
TG	: Thyroglobuline
TPO	: Thyroperoxydase
TSH	: Thyréostimuline
VO	: Voie orale

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Schéma de la jonction neuromusculaire des mammifères	23
Figure 2. La jonction neuromusculaire.....	24
Figure 3. Jonction neuromusculaire en situation normale et pathologique...	26
Figure 4. Mécanisme d'action des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine	28
Figure 5. Déficit de l'occlusion palpébrale	42
Figure 6. Ptosis bilatéral asymétrique prédominant à gauche.....	43
Figure 7. « Curtain sign » ou « le signe du rideau »;.....	43
Figure 8. Atrophie linguale chez une patiente myasthénique avec des anticorps anti-Musk positif (Langue à triple sillons).....	44
Figure 9. Stimulation répétitive : stimulation à 3Hz de plusieurs couples nerf- muscle objectivant un décrétement cupuliforme entre le 5ème et le 1er potentiel : lingual, orbuculaire œil G et abducteur 5ème doigt.	46
Figure 10. TDM thoracique en coupes axiales objectivant une masse médiastinale antéro- supérieure d'un thymus hypertrophié mesurant 4.5 cm de diamètre (flèche bleue), chez une patiente suivie pour une myasthénie à anti-RACH positive.	47
Figure 11. Carte myasthénique de service de Neurologie CHU HASSAN II	57
Figure 12. Test du glaçon : Ptosis gauche chez un patient ayant une myasthénie auto-immune s'améliorant après l'application de glace contenue dans un tube	77
Figure 13. Schéma de la jonction neuromusculaire : les différents acteurs de la jonction neuromusculaire impliqués dans les myasthénies auto- immunes. 1. Choline acétyltransférase ; 2. acétylcholinestérase ; 3. muscle specific kinase ; 4. Downstream of tyrosine kinase 7 ; 5. Récepteur de l' acetylcholinesterase ; 6. Rapsyne ; SCN4A [107]	94

Figure 14. schéma illustrant les cibles des traitements émergents et nouveaux de la myasthénie auto-immune 114

Figure 15. Arbre décisionnel pour la prise en charge de la myasthénie auto-immune 116

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1. Répartition des patients selon l'âge actuel.....	34
Graphique 2. Répartition de nos patients selon l'âge de début des symptômes	35
Graphique 3. Répartition des cas en fonction de l'âge du début des symptômes et du sexe.....	35
Graphique 4. Délai diagnostic	36
Graphique 5. Répartition des cas selon le lieu de résidence	37
Graphique 6. Répartition des cas selon l'année d'admission au service de neurologie	37
Graphique 7. Les antécédents médicaux dans notre série	38
Graphique 8. Répartition des cas selon le mode d'installation clinique.....	39
Graphique 9. Fréquence en pourcentage des signes fonctionnels révélateurs dans notre série	41
Graphique 10. Résultats de l'EMG chez nos patients.....	45
Graphique 11. Résultats de la TDM thoracique	47
Graphique 12. Répartition de nos patients selon le dosage de l'AC anti-RACH.	48
Graphique 13. Répartition des patients Anti-RACH négatif selon le dosage de l'AC anti-Musk.....	48
Graphique 14. Répartition des formes cliniques selon l'âge.....	50
Graphique 15. Répartition des cas selon le type de myasthénie retenu.....	51
Graphique 16. Traitement de fond en 1ère intention dans la myasthénie chez nos patients	53
Graphique 17. Résultats anatomopathologiques de la thymectomie.....	54
Graphique 18. Répartition des patients selon le traitement des poussées	56
Graphique 19. Traitement de fond en 2ème intention dans la myasthénie chez nos patients.....	59
Graphique 20. Évolution après thymectomie.....	60
Graphique 21. Évolution des patients dans notre série	61

Graphique 22. Impact professionnel de la maladie chez les patients dans notre série	62
Graphique 23. Comparaison des signes fonctionnels chez les 3 groupes de notre série	63
Graphique 24. Comparaison du SMM chez les 3 groupes de notre série	64
Graphique 25. Comparaison des profils évolutifs chez les 3 groupes de notre série	66
Graphique 26. Répartition des patientes de sexe féminin en fonction de l'âge du début des symptômes	70
Graphique 27. Répartition des patients de sexe masculin en fonction de l'âge du début des symptômes	71
Graphique 28. Comparaison du délai diagnostique avec les données de la littérature.....	75
Graphique 29. Comparaison avec les données de la littérature à propos de la répartition de la symptomatologie initiale.....	76
Graphique 30. Comparaison avec les données de la littérature à propos de la répartition du groupe myasthénie à début précoce anti-RACH positif.....	81
Graphique 31. Comparaison avec les données de la littérature à propos du pourcentage des patients myasthéniques anti-Musk +	83
Graphique 32. Comparaison avec les données de la littérature à propos de l'atteinte bulbaire inaugurale de la maladie chez les patients myasthéniques anti-Musk +	84
Graphique 33. Comparaison avec les données de la littérature concernant les thymomes chez les patients myasthéniques.....	85
Graphique 34. Sous-groupe des patients myasthénique double séronégatifs selon l'étude de Hong et al	87
Graphique 35. Comparaison de la sensibilité du test à la néostigmine avec les données de la littérature	91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Résultats du bilan immunologique réalisés chez nos patients	49
Tableau 2. Résultats des examens paracliniques réalisés chez nos patients	49
Tableau 3. Évolution du score musculaire moteur.....	58
Tableau 4. Les anticholinestérasiques	101
Tableau 5. Effets indésirables et prévention de la corticothérapie	106
Tableau 6. Les nouveaux traitements émergents pour la myasthénie grave par classe thérapeutique	114

INTRODUCTION

La myasthénie auto-immune est une affection due à la présence d'anticorps dirigés contre des composants de la membrane musculaire localisés au niveau de la jonction neuromusculaire. Dans la majorité des cas, il s'agit d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (RACH). Récemment d'autres cibles ont été décrites, telles que les protéines muscle-specific kinase (MuSK) ou lipoproteinrelatedprotein 4 (LRP4). Ces auto-anticorps entraînent un blocage de la transmission au niveau de la plaque motrice. Elle se manifeste cliniquement par un déficit moteur et une fatigabilité musculaire fluctuante qui s'aggrave à l'effort et s'atténue au repos.

Décrite pour la première fois en 1672 par Thomas Willis, cette maladie a été largement documentée dans la littérature médicale avant que son origine auto-immune ne soit démontrée en 1973 par Patrick et Lindstrom à travers une étude expérimentale chez le lapin [1].

Relativement rare, sa prévalence est estimée entre 14 et 20 cas pour 100 000 habitants [2]. Elle peut survenir à tout âge, et touche plus fréquemment les femmes.

Sur le plan clinique, la maladie présente une grande hétérogénéité, avec des manifestations variables selon les groupes musculaires affectés. L'atteinte des muscles respiratoires constitue le principal facteur de gravité. Cependant, une prise en charge précoce et multidisciplinaire, associée aux traitements modernes, a permis de réduire significativement la mortalité liée à cette pathologie.

L'évolution de la myasthénie est imprévisible, caractérisée par des poussées alternant avec des périodes de rémission. Ces exacerbations peuvent

parfois être graves avec des signes bulbaires et ou respiratoires, appelées une crise myasthénique.

Ce travail consiste en une étude rétrospective, descriptive et comparative du profil clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif de l'ensemble des cas de myasthénie, suivis depuis 2003 à 2023, au service de Neurologie au CHU Hassan II de Fès.

RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

I. Anatomie et physiologie de la jonction neuromusculaire :

La jonction neuromusculaire est l'ensemble des contacts synaptiques entre l'arborisation terminale d'un axone d'un motoneurone issu de la corne antérieure de la moelle (partie présynaptique) et la plaque motrice au sein d'une fibre musculaire (partie postsynaptique)[3]. Ces deux éléments sont séparés par une fente de 50 à 100 nm de large[3]. La connaissance de son fonctionnement est importante pour la compréhension de la physiopathologie de la myasthénie auto-immune.

1. La surface présynaptique :

Lorsqu'un nerf moteur atteint un muscle, il se ramifie pour innerver de nombreuses fibres musculaires, chaque fibre recevant un terminal nerveux unique et non myélinisé. La jonction neuromusculaire (JNM) est une synapse spécialisée qui transmet les impulsions nerveuses via l'acétylcholine (ACh), stockée dans des vésicules synaptiques près des zones actives contenant des canaux calciques organisés en doublets parallèles.

Un potentiel d'action active les canaux calciques de type P/Q, permettant une augmentation locale de calcium qui déclenche la libération de l'ACh. Comme le potentiel d'action (1 ms) est plus court que le temps d'activation des canaux calciques (1,3 ms), des agents tels que la 3,4-diaminopyridine ou la quanidine prolongent la durée du potentiel d'action ou inhibent la réabsorption du calcium pour augmenter la libération d'ACh [3].

Le mécanisme de fusion des vésicules synaptiques implique des protéines spécifiques comme munc18, syntaxine, synaptophysine et synaptobrevine, qui forment un complexe d'amarrage. Des protéines comme NSF et SNAP participent à la fusion des membranes par l'hydrolyse de l'ATP.

La synaptotagmine, capteur de calcium, joue un rôle clé dans cette fusion en interagissant avec les phospholipides et la syntaxine, [4], [5], [6].

Une fois le contenu des vésicules libéré, leur membrane est recyclée via un mécanisme dépendant de la clathrine. Les membranes fusionnent avec des endosomes, où de nouvelles vésicules sont formées, remplies d'ACh par transport actif, puis retournent vers la zone active [7].

2. La fente synaptique :

Entre les membranes du nerf et du muscle se trouve la fente synaptique, un espace de 50 nm contenant une matrice extracellulaire riche en protéines qui régulent la synthèse des protéines post-synaptiques et la concentration de l'acétylcholine-estérase (AChE). La lame basale, enrichie en collagène et laminine, interagit avec l' α -dystroglycane de la membrane post-synaptique pour former un réseau qui stabilise les protéines extracellulaires[8].

Après sa libération, l'ACh diffuse rapidement dans la fente grâce à la courte distance et à sa vitesse de diffusion élevée. L'AChE, concentrée dans la lame basale, hydrolyse rapidement l'ACh, réduisant sa concentration et empêchant une activation répétée des récepteurs nicotiques (AChR)[9]. Les inhibiteurs de l'AChE, comme la pyridostigmine, prolongent l'action de l'ACh, retardant la décroissance du courant de plaque terminale et renforçant le potentiel d'action dans les maladies post-synaptiques[10].

Les cellules de Schwann, entourant les terminaisons nerveuses, secrètent une protéine de liaison à l'ACh qui module la transmission neuromusculaire en réduisant la concentration effective d'ACh dans la fente synaptique[11], [12].

3. La surface postsynaptique :

Après avoir traversé la fente synaptique, l'ACh se lie aux récepteurs nicotiques (AChR) situés dans les zones actives des terminaisons nerveuses, ouvrant les canaux ioniques du récepteur et permettant l'entrée de sodium. Cette entrée entraîne un potentiel de plaque terminale qui, en atteignant un seuil de dépolarisation, active les canaux sodiques voltage-dépendants situés dans les plis postsynaptiques. Cela génère un potentiel d'action et induit la contraction musculaire[5].

Les plis synaptiques secondaires augmentent la surface de la membrane postsynaptique et concentrent la dépolarisation au fond des plis[13],[14]. Les AChR, ancrés au complexe protéique lié à la dystrophine via la rapsyn, sont organisés en regroupements structurés. Ces regroupements dépendent de la rapsyn et de l'utrophine, et des mutations dans ces protéines peuvent être associées à des formes congénitales de myasthénie [15],[16].

Les gènes des sous-unités d'AChR sont exprimés préférentiellement par les noyaux situés près de la JNM[17]. D'autres protéines sont également enrichies dans cette région, notamment les canaux sodiques, concentrés à la base des plis par interaction avec des complexes protéiques tels que ceux de la dystrophine/utrophine et de la dystrobrevine. L'utrophine et la dystrobrevine se connectent à la syntrophine, qui s'associe à l'oxyde nitrique synthétase,

influençant la synaptogénèse grâce à une signalisation locale via l'oxyde nitrique [18], [19], [20].

4. Le récepteur de l'acétylcholine (RACH) :

Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (RACH) est composé de quatre sous-unités et existe en deux isoformes : adulte et fœtale [21], [22]. Le RACH adulte comprend deux sous-unités α et une sous-unité de chaque type : β , δ et ϵ . Le RACH fœtal, quant à lui, remplace la sous-unité ϵ par γ . Les sous-unités partagent une grande homologie et possèdent chacune quatre hélices α transmembranaires (M1 à M4). Les domaines extracellulaires forment un vestibule autour des orifices extracellulaire et intracellulaire du canal ionique [23], [24].

Chez le fœtus, le RACH est exprimé sur toute la surface des fibres musculaires, favorisant les contractions spontanées essentielles au développement [25]. Avec l'innervation, l'expression du RACH fœtal diminue au profit du RACH adulte, sauf dans les muscles extra-oculaires des mammifères où le RACH fœtal persiste à l'âge adulte [26], [27]. Chez certains patients atteints de myasthénie congénitale, la réexpression du RACH fœtal permet de compenser les mutations des gènes codant ses sous-unités [28].

Les RACH adulte et fœtal diffèrent par leurs propriétés électrophysiologiques : les canaux adultes ont des temps d'ouverture plus courts et une conductance 50 % supérieure. Ces différences résultent du remplacement de la sous-unité γ par ϵ . De plus, des modifications post-traductionnelles, notamment la phosphorylation, influencent les propriétés des RACH fœtaux, en particulier leur désensibilisation induite par l'agoniste [22].

5. Formation de la jonction neuromusculaire et la kinase musculaire spécifique (Musk) :

Le développement de la JNM nécessite une série complexe d'interactions entre les motoneurones en développement et les fibres musculaires[9], [13]. Les connaissances actuelles indiquent que l'agrine, une protéine synthétisée par les motoneurones et déposée de façon stable dans la lame basale synaptique, stimule la kinase spécifique des muscles (MuSK), un récepteur tyrosine kinase, qui est exprimé de façon sélective dans les muscles squelettiques.

Ce signal est supposé regrouper d'importantes protéines postsynaptiques, y compris les RACH, à la JNM[29]. Cette hypothèse est basée sur des données montrant que l'agrine peut stimuler de multiples aspects de la différenciation postsynaptique dans des myotubes en culture, y compris le regroupement et la phosphorylation de la tyrosine des RACH[30].

Les souris dépourvues d'agrine ou de MuSK ne parviennent pas à former de synapses neuromusculaires et, par conséquent, meurent à la naissance parce qu'elles ne parviennent pas à se déplacer ou à respirer[31], [32]. Les souris mutantes MuSK ne concentrent pas les RACH ou d'autres protéines synaptiques au niveau de la JNM, mais ces protéines sont au contraire uniformément exprimées le long de la fibre musculaire. Le mécanisme précis par lequel l'agrine active la MuSK est mal compris[33], [34].

L'agrine stimule la phosphorylation tyrosine rapide de MuSK dans les myotubes, ce qui est cohérent avec l'idée que MuSK est un récepteur, ou un composant d'un complexe récepteur, pour l'agrine. En revanche, l'expression

forcée de MuSK dans les fibroblastes ou les myoblastes n'entraîne pas sa phosphorylation par l'agrine [31].

En outre, l'agrine recombinante et MuSK in vitro ne se lient pas, ce qui indique que des composants supplémentaires susceptibles d'être exprimés dans les myotubes et les fibres musculaires squelettiques, et non dans les myoblastes ou les fibroblastes, sont essentiels pour que l'agrine puisse activer MuSK. De plus, MuSK a été identifié comme une cible antigénique chez les patients atteints de myasthénie et séronégatifs pour les anticorps dirigés contre le RACH.

6. Facteur de sécurité pour la transmission neuromusculaire :

Le facteur de sécurité est défini comme le rapport entre l'amplitude du potentiel de la plaque terminale et la différence entre le potentiel de membrane et le potentiel de seuil pour l'initiation d'un potentiel d'action. Normalement, le terminal nerveux libère suffisamment d'ACh pour induire un potentiel de plaque terminale excitateur, qui est supérieur au seuil nécessaire pour initier un potentiel d'action, et par conséquent, le facteur de sécurité est assez élevé.

La libération quantique, les propriétés de conduction des AChR, la densité des AChR et l'activité des AChE contribuent au potentiel de plaque terminale et au facteur de sécurité. La concentration des canaux sodiques à la surface postsynaptique affecte le facteur de sécurité en rendant le seuil du potentiel d'action plus facile à atteindre. En outre, l'architecture du repli synaptique, qui permet de concentrer le courant sur les canaux sodiques, améliore le potentiel de plaque terminale.

L'activité de l'AChE met fin à l'action de l'ACh et son inhibition augmente l'activation des RACH. Les facteurs post-synaptiques influencent également le facteur de sécurité. La stimulation répétitive réduit la libération des transmetteurs, ce qui, dans des conditions normales, réduit le potentiel de plaque terminale, mais pas suffisamment pour empêcher la génération d'un potentiel d'action. Dans des situations pathologiques, telles que la myasthénie, cette réduction peut être suffisante pour produire une défaillance de la transmission.

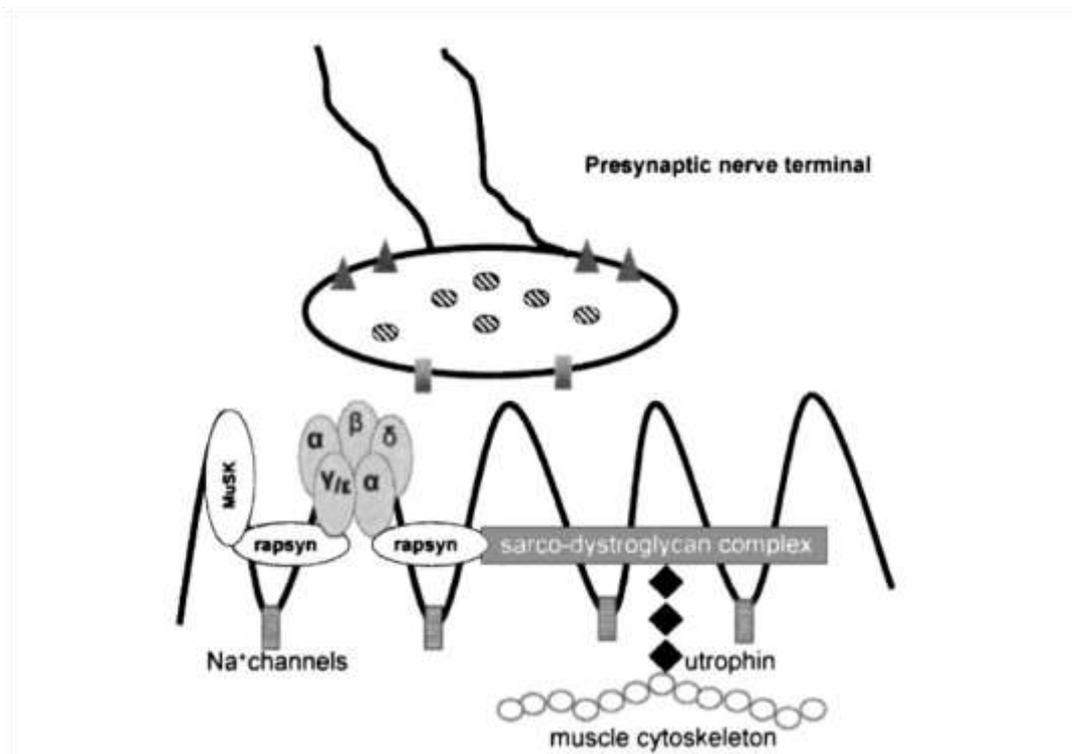


Figure 1. Schéma de la jonction neuromusculaire des mammifères[35]

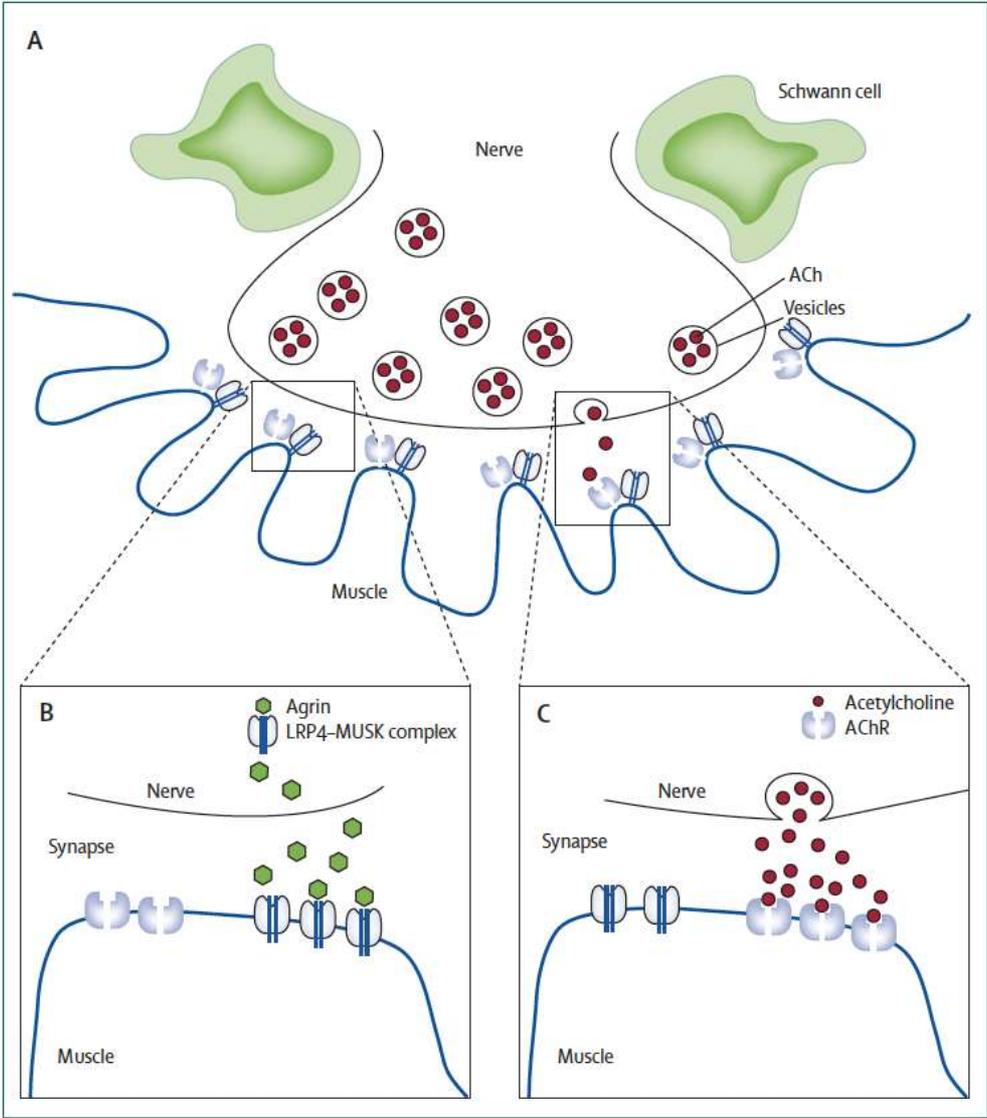


Figure 2. La jonction neuromusculaire[36]

II. Physiopathologie de la myasthénie auto-immune :

1. Une maladie auto-immune :

La myasthénie est une maladie résultant d'un dysfonctionnement du système immunitaire. Normalement, les anticorps jouent un rôle protecteur dans l'organisme. Cependant, pour des raisons encore mal comprises, ces anticorps peuvent s'attaquer aux tissus de leur propre organisme, ce qui conduit à la formation d'auto-anticorps. L'origine de cette pathologie semble être liée aux lymphocytes T, qui régulent les lymphocytes B, responsables de la production de ces auto-anticorps [37].

2. Auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine :

La myasthénie est une maladie neurologique auto-immune caractérisée par un défaut de transmission de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle. Cette anomalie touche spécifiquement la jonction neuromusculaire, et plus précisément l'élément postsynaptique. Ce dysfonctionnement affecte uniquement les muscles sous contrôle volontaire [37].

Dans la majorité des cas, ce trouble est lié à la présence anormale d'auto-anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (auto-anticorps anti-RACH). Ces anticorps, présents dans le sang des patients, se fixent principalement sur la membrane postsynaptique, bloquant ainsi l'action de l'acétylcholine. Ces mécanismes perturbent la transmission du signal nerveux et constituent la base de la pathogénie de la maladie.

Les auto-anticorps anti-RACH sont retrouvés chez 85 % des patients atteints de myasthénie généralisée, mais seulement chez 50 % des patients présentant une forme oculaire isolée [38].

Comme mentionné précédemment, le récepteur de l'acétylcholine est composé de cinq sous-unités. En conséquence, il existe différents auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine, chacun ciblant une sous-unité spécifique de ce récepteur. C'est pourquoi ces auto-anticorps sont qualifiés de polyclonaux.

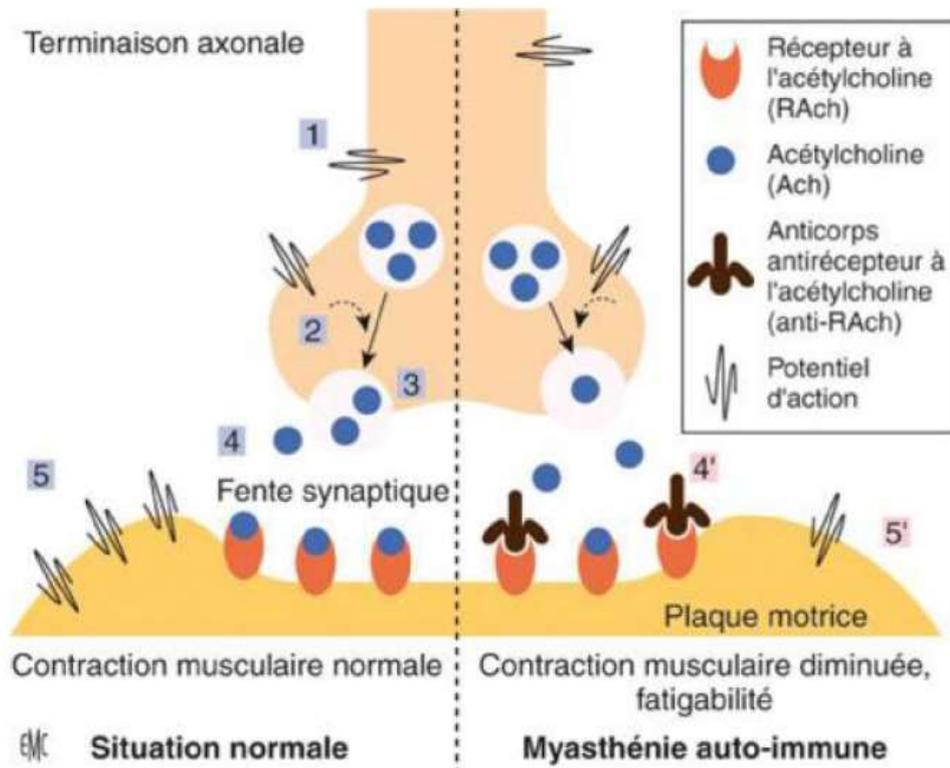


Figure 3. Jonction neuromusculaire en situation normale et pathologique [37]

1. Arrivée d'un potentiel d'action au niveau de la terminaison axonale
2. Rassemblement des vésicules synaptiques remplies d'acétylcholine
3. Fusionnement des vésicules synaptiques à la membrane et exocytose du neuromédiateur
4. Fixation de l'acétylcholine sur son récepteur
5. Naissance d'un potentiel de plaque motrice

Les anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (anti-RACH) sont pathogènes et agissent selon trois mécanismes distincts, entraînant une réduction du nombre de récepteurs fonctionnels. Cela entraîne une diminution significative de la conduction nerveuse vers la fibre musculaire.

- ✓ Blocage fonctionnel des récepteurs: Les anticorps anti-RACH se lient directement au site de fixation de l'acétylcholine sur la membrane post-synaptique, empêchant ainsi l'action de ce neurotransmetteur. Ce phénomène est comparable à un effet curare.
- ✓ Modulation antigénique : Les anticorps anti-RACH forment des ponts entre deux récepteurs cholinergiques voisins, provoquant leur polymérisation. Ce processus conduit à une endocytose, au cours de laquelle les récepteurs ainsi que des portions de la membrane post-synaptique sont internalisés dans la cellule postsynaptique.
- ✓ Destruction partielle de la membrane post-synaptique: Les anticorps anti-RACH, en se liant à un complexe d'attaque membranaire, déclenchent une lyse localisée. Cela provoque un remaniement de la membrane post-synaptique, avec une réduction des replis synaptiques et un élargissement de la fente synaptique. En conséquence, l'acétylcholine est davantage exposée à l'action de l'acétylcholine estérase, réduisant encore son efficacité.

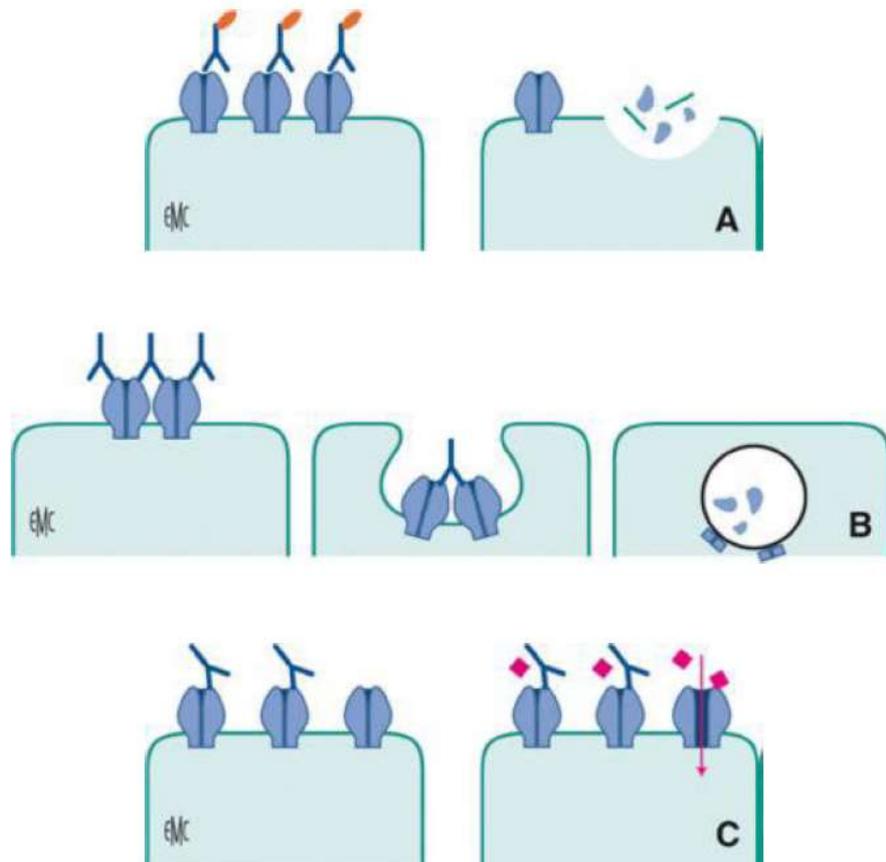


Figure 4. Mécanisme d'action des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine [37]

A. Destruction de la membrane post-synaptique sous l'action du complément

B. Dégradation des récepteurs membranaires par endocytose

C. Action bloquante des anticorps

3. Auto-anticorps anti-muscle spécifique kinase :

En 2001, le récepteur de la tyrosine kinase spécifique du muscle strié (MuSK) a été identifié comme antigène impliqué dans certains cas de myasthénie. Auparavant, ces formes étaient désignées comme des myasthénies séronégatives [6].

Les auto-anticorps anti-MuSK ne sont pas présents dans les myasthénies liées aux anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (anti-RACH),

ni dans d'autres pathologies neurologiques. Cependant, ils ont été détectés chez 40 à 70 % des patients séronégatifs pour les auto-anticorps anti-RACH.

Le récepteur de la tyrosine kinase spécifique du muscle joue un rôle clé dans le développement et la stabilité de la jonction neuromusculaire, notamment en favorisant l'agrégation des récepteurs de l'acétylcholine sous l'effet de l'arginine libérée par les terminaisons nerveuses.

Dans les myasthénies associées à des auto-anticorps anti-MuSK, ces derniers se lient aux antigènes MuSK exprimés par les cellules, bloquant ainsi l'agrégation des récepteurs de l'acétylcholine et perturbant la transmission neuromusculaire [6].

4. La myasthénie séronégative :

Autrefois, toutes les myasthénies dépourvues d'auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (anti-RACH) étaient regroupées sous le terme de myasthénies séronégatives. Cependant, depuis l'identification des auto-anticorps anti-MuSK, le terme "myasthénie séronégative" est désormais réservé aux formes dépourvues à la fois d'auto-anticorps anti-RACH et anti-MuSK[39].

On suppose que la plupart des myasthénies doublement séronégatives sont également d'origine auto-immun pour deux raisons : d'une part, l'injection de sérums de patients doublement séronégatifs à des animaux induit la maladie, et d'autre part, les plasmaphérèses entraînent une amélioration clinique chez les patients [39].

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers de cas de myasthénie auto-immune, colligés au service de neurologie au CHU Hassan II de Fès (service hospitalier et hôpital du jour). La durée de l'analyse est de 10 ans allant de 2013 à 2023. Les résultats ont été comparés avec les données de la littérature

I. Objectifs :

Décrire le profil clinique, paraclinique et évolutif de la myasthénie auto-immune chez une population marocaine

II. Critères d'inclusion :

1- Patients suivis en service de neurologie (Hôpital du jour et hospitalisation) pour une symptomatologie neurologique évocatrice d'une myasthénie et présentant au moins un des critères suivants :

- ▲ Un test à la prostigmine positif
- ▲ Un décrétement à l'EMG $\geq 10\%$
- ▲ Des anticorps anti-RACH ou anti-Musk positifs
- ▲ Une anomalie de la loge thymique sur l'imagerie thoracique.

III. Critères d'exclusion :

Patients ayant un diagnostic incertain de myasthénie

IV. Recueil de données :

Pour l'analyse des dossiers, nous avons établi une fiche d'exploitation comportant les données cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des patients porteurs d'une myasthénie auto-immune. Les différentes

données sont recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés disponibles sur « Hosix ».

V. Analyse statistique :

Les tableaux et les graphiques ont été réalisés par Excel 2010. Les variables qualitatives ont été décrites en effectif et en pourcentage. Les variables quantitatives de distribution symétrique ont été décrites en moyenne, et les variables de distribution asymétrique en médiane. Il est nécessaire de noter que les résultats obtenus exprimés en pourcentage ont été rapportés au nombre total des cas.

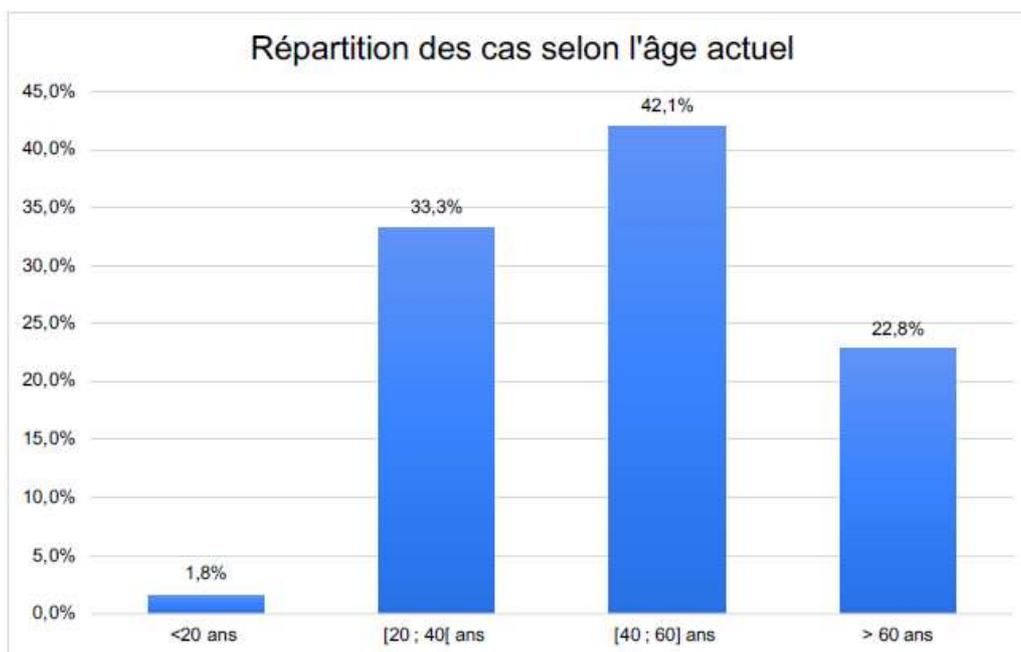
RESULTATS

I. Épidémiologie :

1. Répartition des cas selon le sexe et l'âge :

57 cas atteints de myasthénie auto-immune ont été colligés dans ce travail. L'analyse des résultats a montré une **nette prédominance féminine (36 femmes)** avec une sex-ratioF/H de 1,71(36/21).

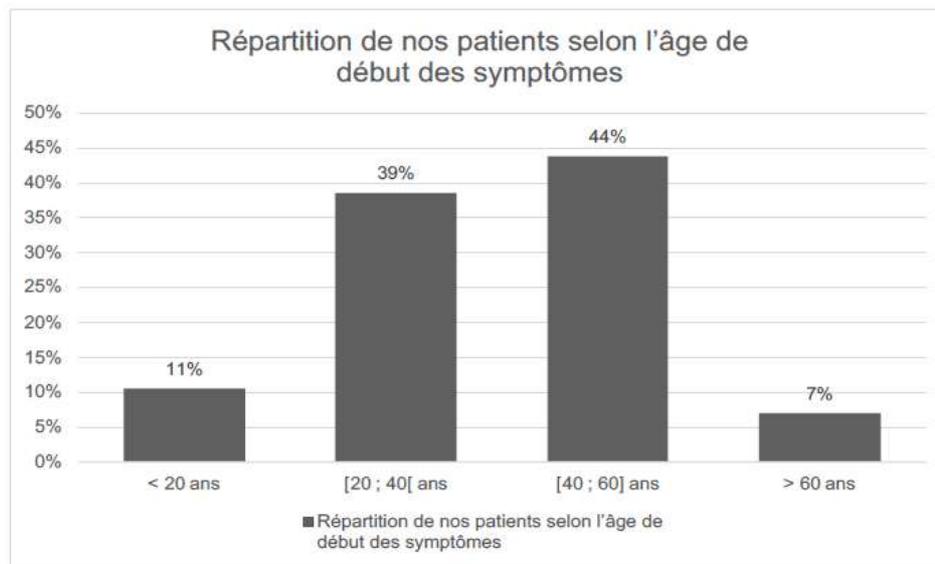
L'âge moyen des patients au moment de l'étude est de 45,9 ans avec des limites d'âge de 78 ans et de 19 ans. La tranche d'âge la plus représentée au sein de la série est celle des 40 à 60 ans (42%), suivie de la tranche d'âge des 20 à 40 ans (33%), puis celle des plus de 60 ans (23 %) et en dernier lieu celle des moins de 20 ans (2%) (Graphique 1).



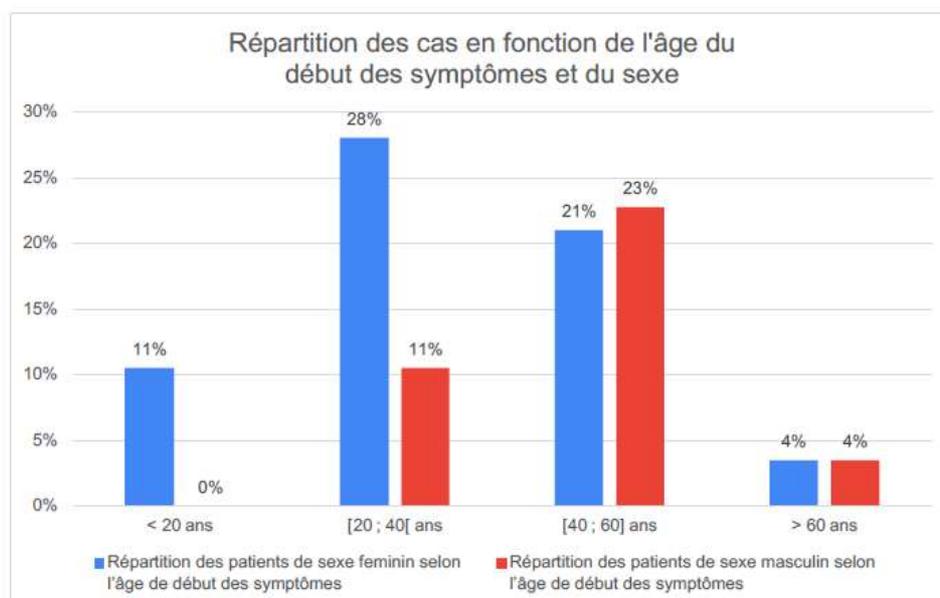
Graphique 1. Répartition des patients selon l'âge actuel

2. Âge de début des symptômes :

L'âge moyen à l'apparition du premier signe était de 39,14 ans avec un âge minimal de 16 ans et un âge maximal de 77 ans. Les patients ayant un âge entre 40 et 60 ans représentaient 44% de l'ensemble des patients, suivis de la tranche d'âge 20–40 ans (39 % des cas), et en dernier lieu les âges extrêmes, représentant respectivement 11 % (< 20 ans) et 7 % (> 60 ans). (Graphique 2).



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

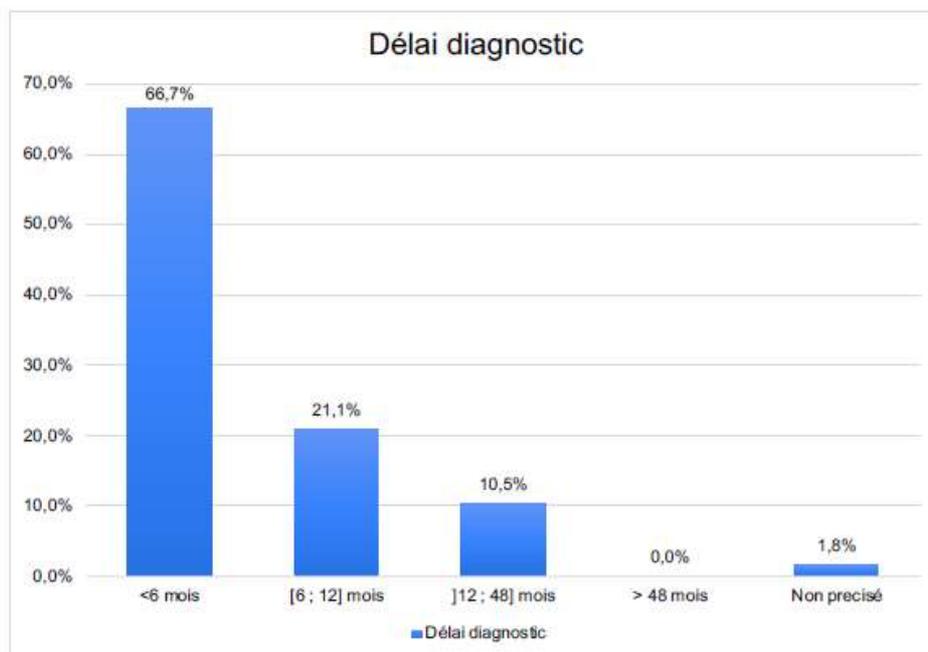


Graphique 3. Répartition des cas en fonction de l'âge du début des symptômes et du sexe

⇒ Ainsi en répartissant les patients en groupes selon l'âge au diagnostic et le sexe. Nous retrouvons un pic de fréquence chez la femme entre 20 et 40 ans. (Graphique 3).

3. Délai diagnostic :

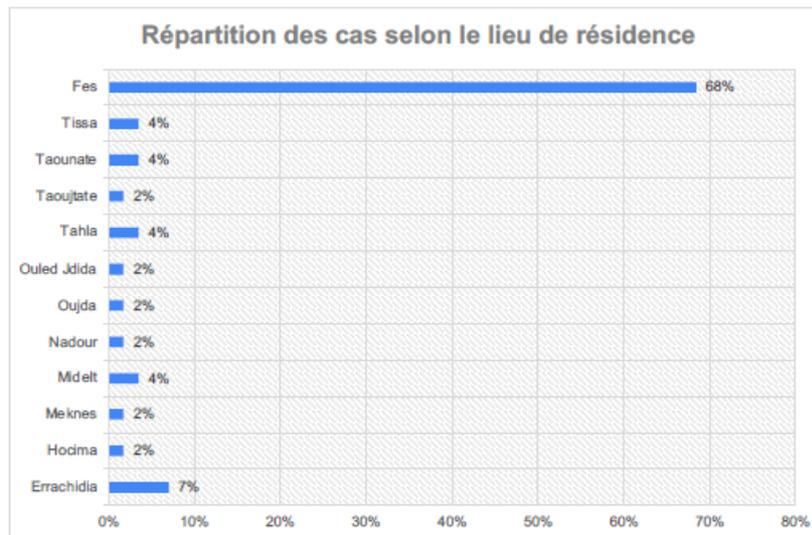
La médiane du délai diagnostic entre le premier signe révélateur et le diagnostic de la maladie est de 7,2 mois. Le délai le plus court était d'une semaine et le plus long était de 4 ans. (Graphique 4).



Graphique 4. Délai diagnostic

4. Répartition des cas selon l'origine

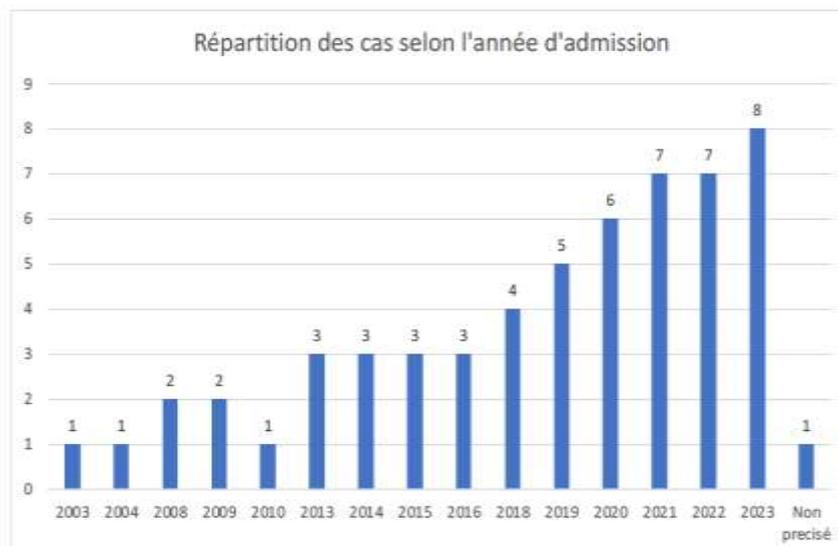
Nous avons pu identifier les lieux de résidence des 57 patients de notre série. (79% sont d'origine urbaine et plus de la moitié sont originaires de Fès). (Graphique 5).



Graphique 5. Répartition des cas selon le lieu de résidence

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

Le nombre maximal de cas de myasthénie a été noté en 2023 avec 8 cas, soit 14,3%. La moyenne annuelle des nouveaux cas de myasthénie est de 5,6 cas/an. (Graphique 6).



Graphique 6. Répartition des cas selon l'année d'admission au service de neurologie

II. Les antécédents

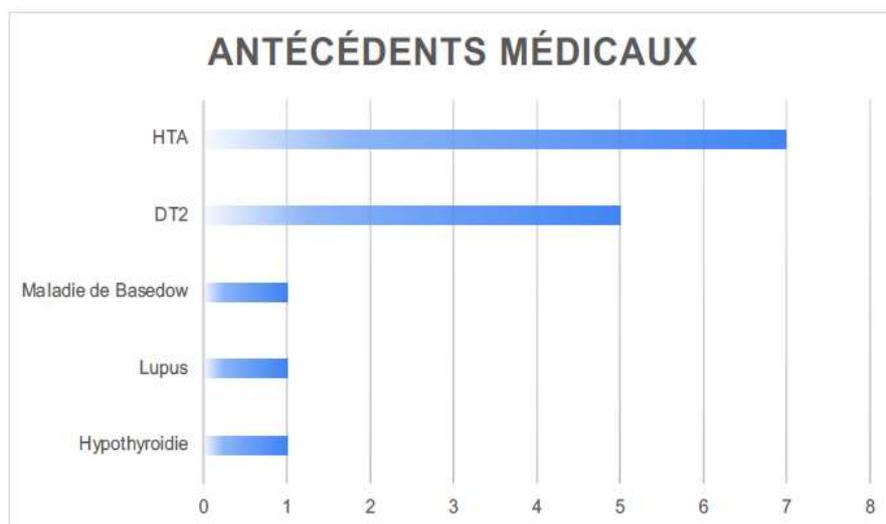
1. Antécédents personnels

a. Médicaux :

Des antécédents personnels pathologiques ont été notés chez 26 patients (Graphique 7).

Il s'agit de :

- ▲ Antécédents cardiovasculaires : 7 cas d'hypertension artérielle (HTA), et 1 cas de valvulopathie.
- ▲ Antécédents médicaux de maladies auto-immunes associées (un cas avait une maladie de Basedow, et un autre avait un Lupus)
- ▲ D'autres antécédents médicaux ont été retrouvés chez 14 de nos patients



Graphique 7. Les antécédents médicaux dans notre série

b. Chirurgicaux :

3 cas avaient une chirurgie hépatobiliaire, et 2 cas avaient une thyroïdectomie.

c. Toxiques :

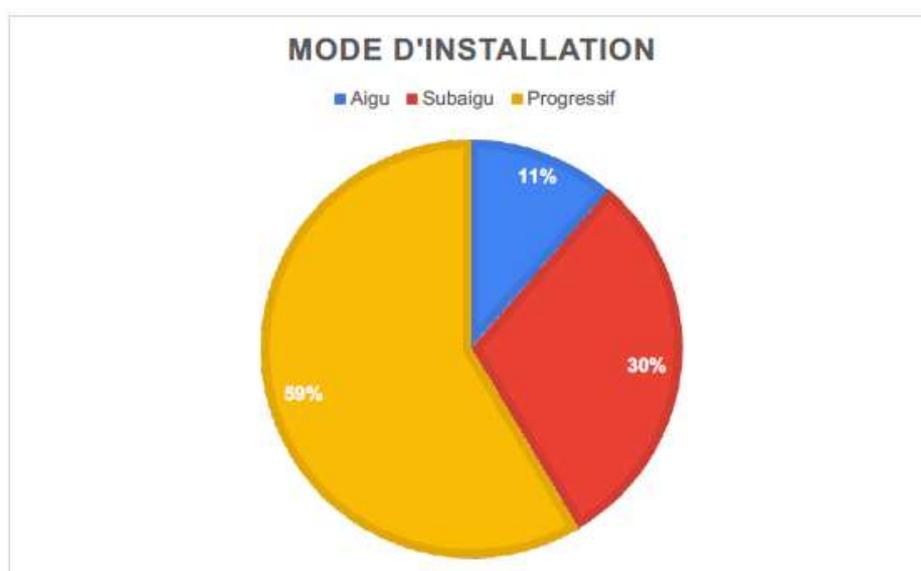
Un tabagisme actif est noté chez 12 cas, et une notion d'alcoolisme est retrouvé chez un seul cas.

2. Antécédents familiaux :

Aucune notion de cas de myasthénie familiale n'a été rapportée dans notre série

III. Symptomatologie Clinique :**1. Signes révélateurs :**

Dans notre série, le mode d'installation de la maladie était subaigu dans 30 % des cas (quelques semaines), et progressif dans 59 % des cas (quelques mois). (Graphique 8).

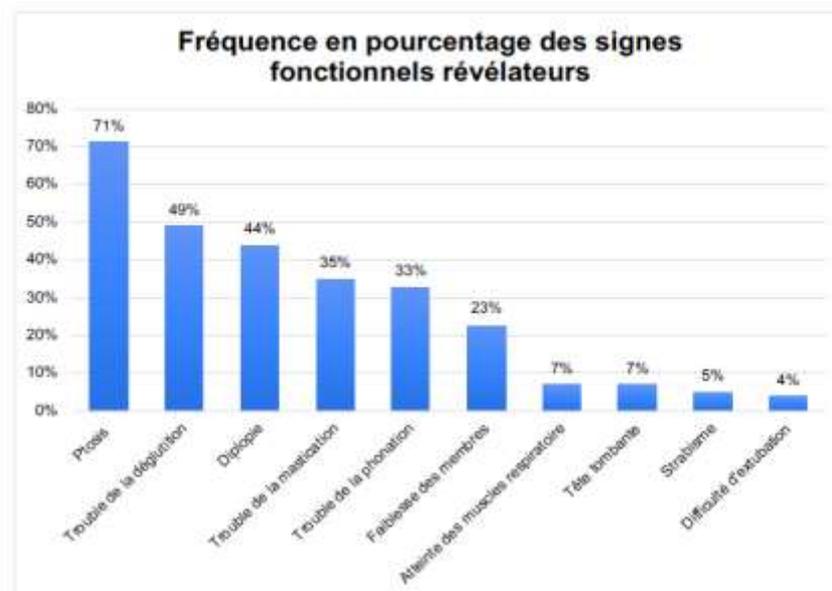


Graphique 8. Répartition des cas selon le mode d'installation clinique

La présentation clinique lors du premier examen clinique était polysymptomatique chez la majorité de nos patients avec un pourcentage de 84% (soit 48 patients), alors qu'elle était monosymptomatique chez 16% des cas (soit 9 patients).

Les principaux signes fonctionnels révélateurs rapportés par nos patients sont:

- ▲ Une **atteinte oculaire** dans 72% des cas, (41 patients), faite de ptosis unilatéral ou bilatéral asymétrique, et/ ou diplopie.
- ▲ Une **atteinte bulbaire** chez 15% des patients (9 cas), faite de troubles de la phonation, de la mastication, de la déglutition et de dysphagie haute.
- ▲ Une **atteinte des membres** chez 13% patients (7 cas) faite de fatigabilité musculaire généralisée, ou atteignant seulement les deux membres supérieurs ou inférieurs.
- ▲ Une atteinte des muscles respiratoires chez 7 % des cas. (4 patients).
- ▲ Une **tête tombante** en avant chez 7% patients. (4 cas)
- ▲ La fluctuation des symptômes et l'aggravation à l'effort étaient présentes chez 81 % des cas.



Graphique 9. Fréquence en pourcentage des signes fonctionnels révélateurs dans notre série

2. Examen clinique à l'admission :

Lors du premier examen clinique en milieu hospitalier

- ▲ 82% des patients (47 cas), présentaient un déficit moteur proximal avec une atteinte de la ceinture scapulaire dans 80% des patients (38 cas), et une atteinte de la ceinture pelvienne dans 60 % des patients (28 cas), et d'une difficulté à décoller la tête du lit dans 42 % des patients, (20 cas).
- ▲ 74% des patients (42 cas) avait un déficit de l'occlusion palpébrale. (Figure 5)
- ▲ 64 % des patients (37 cas) présentaient un ptosis unilatéral ou bilatéral asymétrique ou une paralysie oculomotrice. (Figure 6)
- ▲ 45% des patients (26 cas) avaient une voix nasonnée.
- ▲ 36% des patients (17 cas) présentaient une diminution de l'ampliation thoracique.
- ▲ 5% des patients (3 cas) avaient des ROT abolis.

- ▲ 10,5% des patients (6 cas) avaient un signe « **Curtain sign ou enhanced ptosis** ». (Figure 7).
- ▲ 8,7% des patients (5 cas) avaient un signe de « **Cogan** » positif.
- ▲ 3,5% des patients (2cas) ayant une atrophie linguale, (Figure4).
- ▲ 8,7% des patients (5 cas) ont présenté une crise myasthénique, comme mode révélateur de leur maladie



Figure 5. Déficit de l'occlusion palpébrale



Figure 6. Ptosis bilatéral asymétrique prédominant à gauche



Figure 7. « Curtain sign » ou « le signe du rideau »; Dans la MG, l'atteinte extraoculaire est asymétrique, ce qui entraîne un ptosis bilatéral mais souvent asymétrique. L'élévation manuelle de la paupière la plus ptosée (A) entraîne une diminution du niveau d'excitation et la paupière moins ptosée s'affaisse soudainement (B)

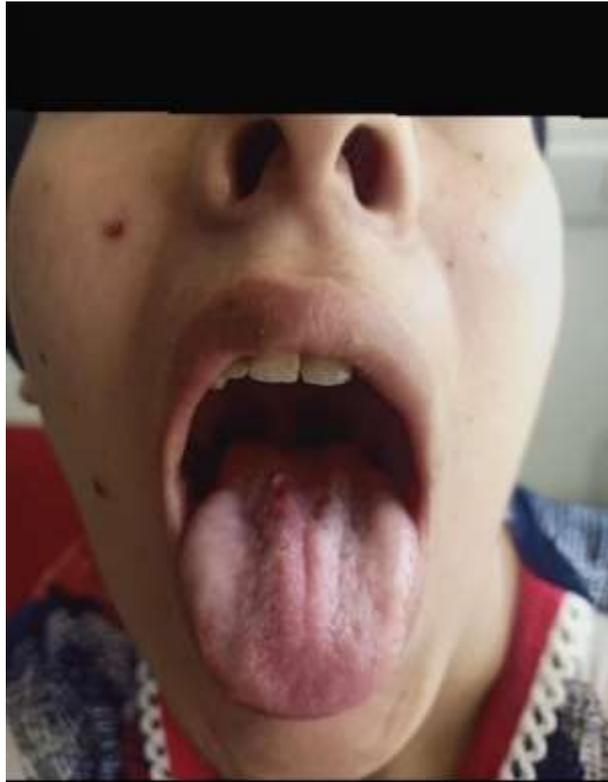


Figure 8. Atrophie linguale chez une patiente myasthénique avec des anticorps anti-Musk positif (Langue à triple sillons)

3. Score musculaire moteur à l'admission

Tous les patients de notre série avaient un score musculaire moteur strictement inférieur à 100, compris entre 95 et 10 avec une moyenne de 62.

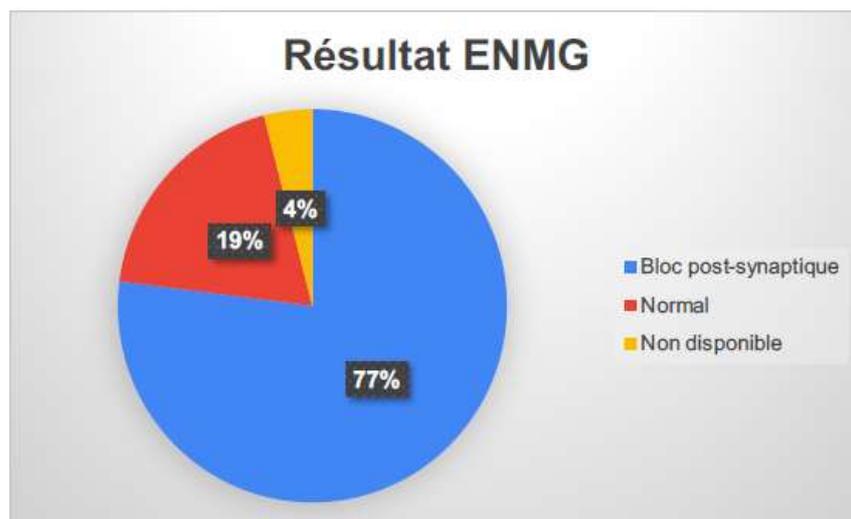
IV. Les explorations paracliniques :

1. Électromyographie :

L'ENMG repose sur la conduction nerveuse et l'évaluation des stimulations répétitives. Chaque test est intéressant en se basant sur l'adéquation entre la clinique et le territoire exploré, nécessitant une stratégie exploratoire adaptée à la situation clinique]. L'ENMG est effectué après 12 heures d'arrêt des anticholinestérasiques pour ne pas fausser les résultats.

La recherche du bloc neuromusculaire a été réalisée sur différents couples nerf/muscle peuvent être évalués (ulnaire/hypothenar, radial/anconé, axillaire/deltoïde, accessoire/trapèze supérieur, facial/nasalis...). Seuls ont été pris en considération les décrets $\geq 10\%$, entre le 1° et le 5° potentiel d'action moteur. (Figure 9).

Dans notre série, l'EMG a objectivé un bloc neuromusculaire post-synaptique dans 77 % des cas (44 patients) au moment de la prise en charge initiale. L'EMG était normal chez 19 % des cas (11 patients). Les données d'ENMG n'étaient pas disponibles chez 2 cas. (Graphique 10).



Graphique 10. Résultats de l'EMG chez nos patients.

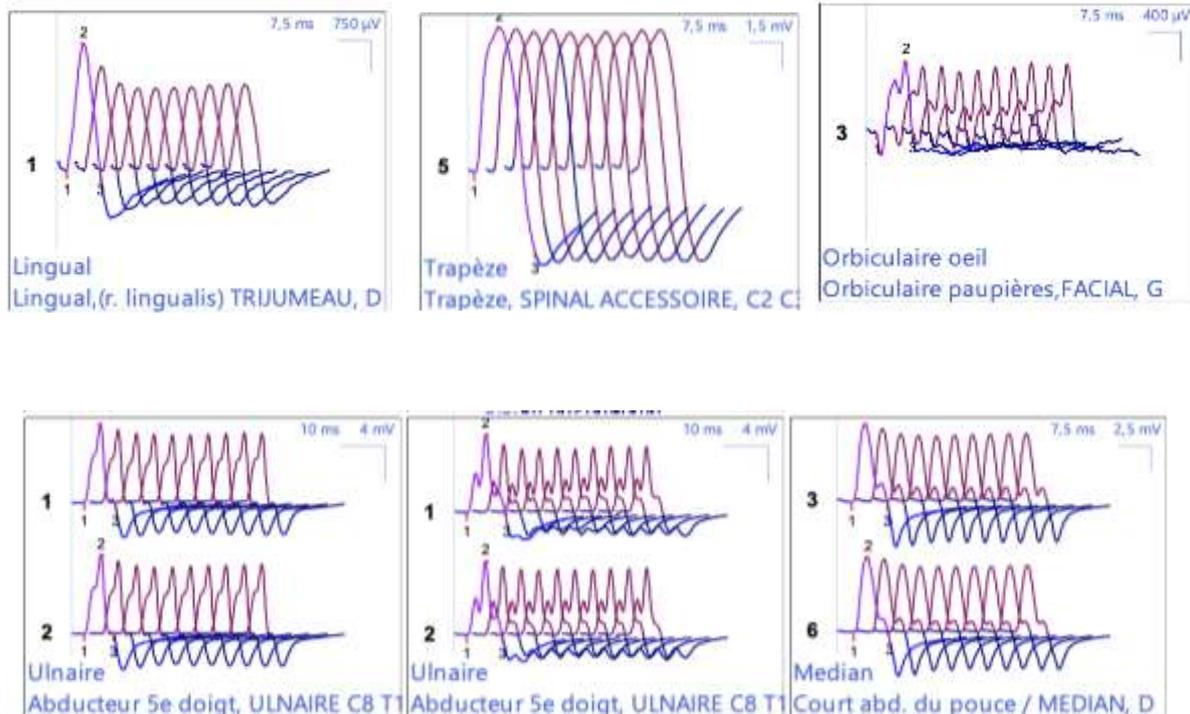


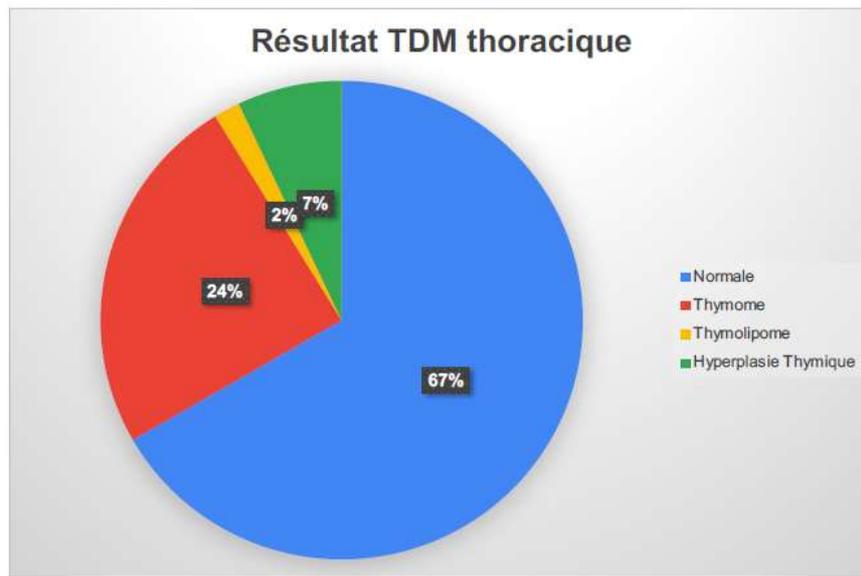
Figure 9. Stimulation répétitive : stimulation à 3Hz de plusieurs couples nerf-muscle objectivant un décrétement cupuliforme entre le 5ème et le 1er potentiel : lingual, orbiculaire œil G et abducteur 5ème doigt.

2. Imagerie thoracique :

La radiographie et la tomodensitométrie thoracique ont été réalisées chez tous nos patients. Les radiographies pulmonaires de face et profil étaient normales chez 50 patients. Elles avaient objectivé une opacité médiastinale dans 12% des cas (soit 7 patients).

La TDM thoracique était normale dans 67 % des cas (soit 38 patients). Elle a ainsi mis en évidence, (Graphique 11) :

- ▲ Un thymome dans 14 cas (soit 26% des cas).
- ▲ Une hypertrophie thymique dans 4 cas (soit 7% des cas),
- ▲ Un thymolipome chez 1 patient.



Graphique 11. Résultats de la TDM thoracique

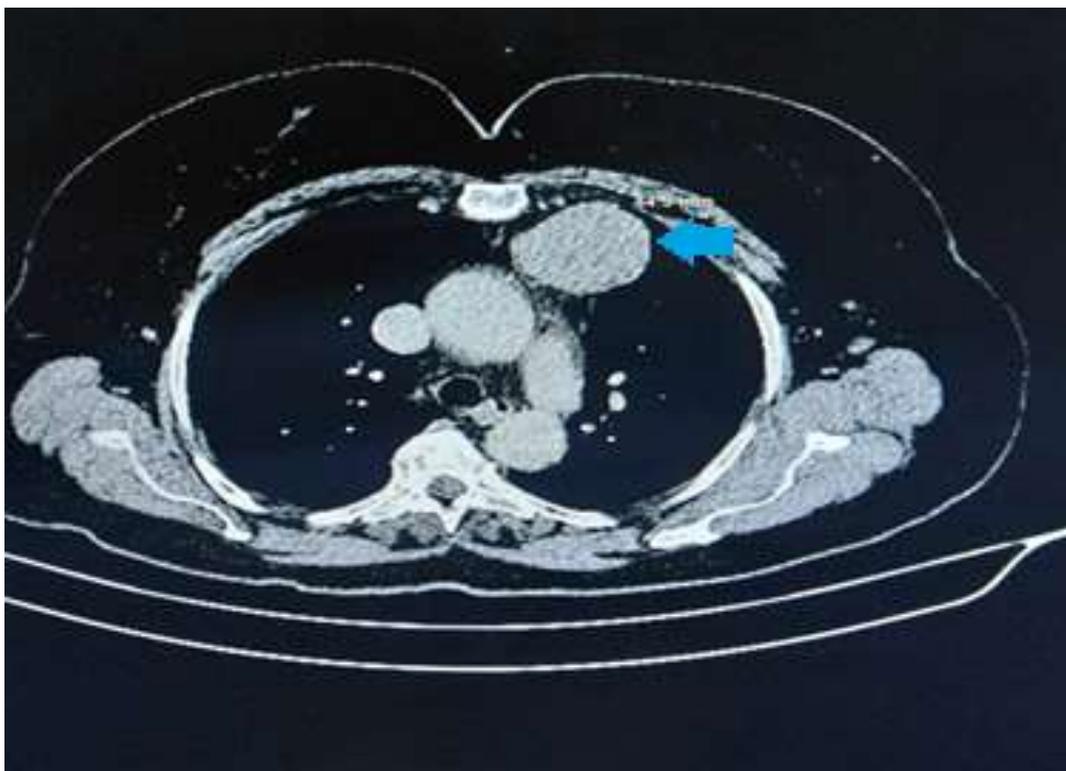
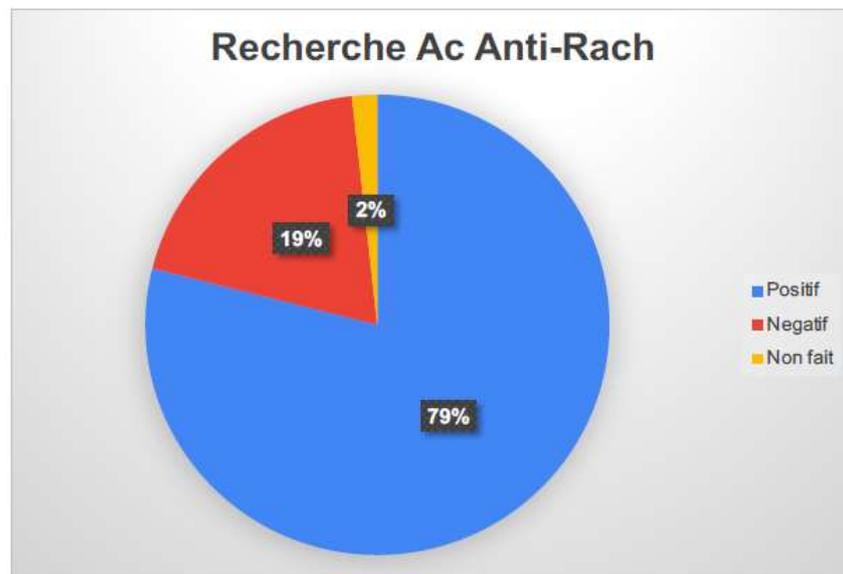


Figure 10. TDM thoracique en coupes axiales objectivant une masse médiastinale antéro-supérieure d'un thymus hypertrophié mesurant 4.5 cm de diamètre (flèche bleue), chez une patiente suivie pour une myasthénie à anti-RACH positive.

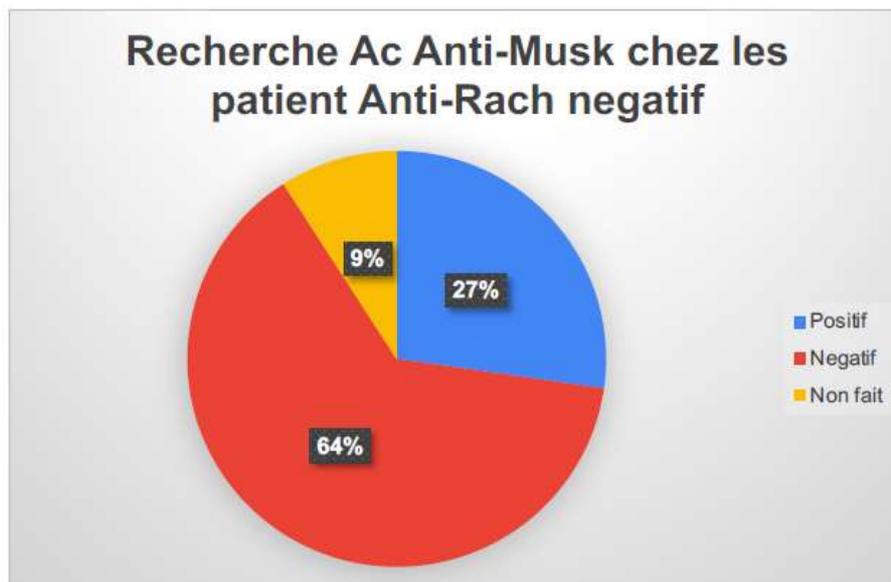
3. Bilan immunologique :

Le dosage des AC anti-RACH a été réalisé chez 56 patients, et il était positif dans 79% des cas (soit 45 patients) (Graphique 12).

10 des 11 patients séronégatifs au premier dosage des AC anti-RACH, ont effectué un dosage des AC anticorps anti-Musk, qui s'est avéré positif dans 3 cas, (soit 27 %). (Graphique 13).



Graphique 12. Répartition de nos patients selon le dosage de l'AC anti-RACH.



Graphique 13. Répartition des patients Anti-RACH négatif selon le dosage de l'AC anti-Musk

Dans le cadre de la recherche de maladies auto-immunes associées, un bilan immunologique a été réalisé. Les résultats obtenus ont été résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Résultats du bilan immunologique réalisés chez nos patients

Bilan immunologique	Nombre de patients	Résultats positifs
Anticorps anti-TPO	11	2
Anticorps anti-DNA	6	1
AAN	6	2

TPO = Thyroperoxydase ; DNA = Acide désoxyribonucléique ; AAN = Anticorps anti-nucléaire

4. Autres bilans biologiques :

28 patients (49% des cas) ont bénéficié d'un dosage des hormones thyroïdiennes (TSH, T3, T4), et 18 patients (31% des cas) ont eu un dosage de la vitamine B12 et la vitamine D₃. Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus.

Tableau 2. Résultats des examens paracliniques réalisés chez nos patients

Examen réalisé	Nombre de patients	Valeurs normales	Valeurs augmentées	Valeurs basses
TSH	28	25	1	2
T3	10	7	2	1
T4	10	7	2	1
Vitamine B12	18	17	1	0
Vitamine D	8	6	0	2

TSH = Thyréostimuline ; T3 = Triiodothyronine ; T4 = Thyroxine

Ce bilan a permis de retenir le diagnostic d'une hyperthyroïdie auto-immune chez un patient, ayant un taux bas de la TSH et des taux élevés de la T3 et la T4, et cela en association à des anticorps anti TPO positifs.

V. Les tests pharmacologiques :

Leur but est de confirmer le diagnostic clinique, en entraînant en quelques minutes une régression transitoire plus ou moins complète des symptômes.

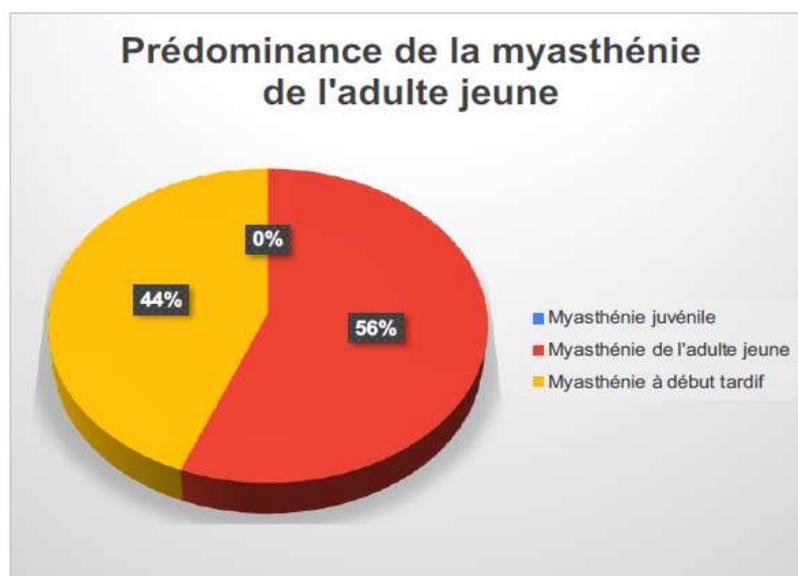
Dans notre série, le test à la Prostigmine a été réalisé chez 53 patients, (soit 93% des cas), et s'est avéré positif dans 90% des cas.

Dans les 9 cas où le test était négatif ou n'a pas été réalisé, le diagnostic a été porté grâce aux autres critères d'inclusion, (dosage des AC anti-RACH, ENMG...).

VI. Formes cliniques :

1. Formes cliniques selon l'âge :

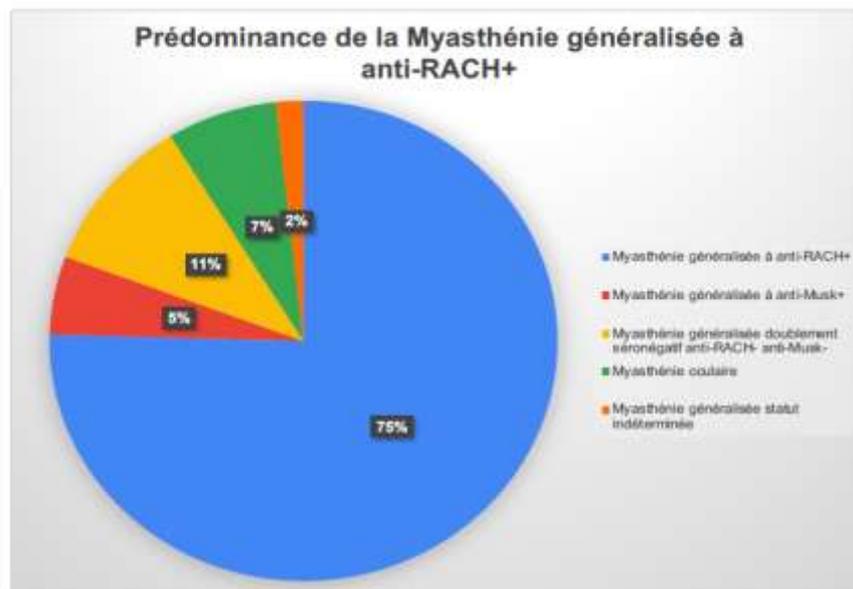
Nous n'avons recensé aucun cas de forme juvénile débutant avant l'âge de 15 ans. 56% des cas étaient des myasthénies de l'adulte jeune (inférieur à 40 ans), et 44% des cas étaient des myasthénies à début tardif.



Graphique 14. Répartition des formes cliniques selon l'âge.

2. Formes selon le type de myasthénie retenu :

- ▲ 75% de ces patients (soit 43 cas) présentaient une myasthénie généralisée à anti-RACH+.
- ▲ 11% (soit 6 cas) avaient une myasthénie généralisée doublement séronégatif anti-RACH- anti-Musk-.
- ▲ 5% (soit 3 cas) avaient une myasthénie généralisée à anti-Musk +.
- ▲ 2% (soit 1 cas) avait une myasthénie généralisée statut indéterminé.
- ▲ 7% (soit 4 cas) présentaient une myasthénie oculaire (2 anti-RACH+ et 2 doublement séronégatif).



Graphique 15. Répartition des cas selon le type de myasthénie retenu

VII. Le traitement :

1. Le traitement symptomatique :

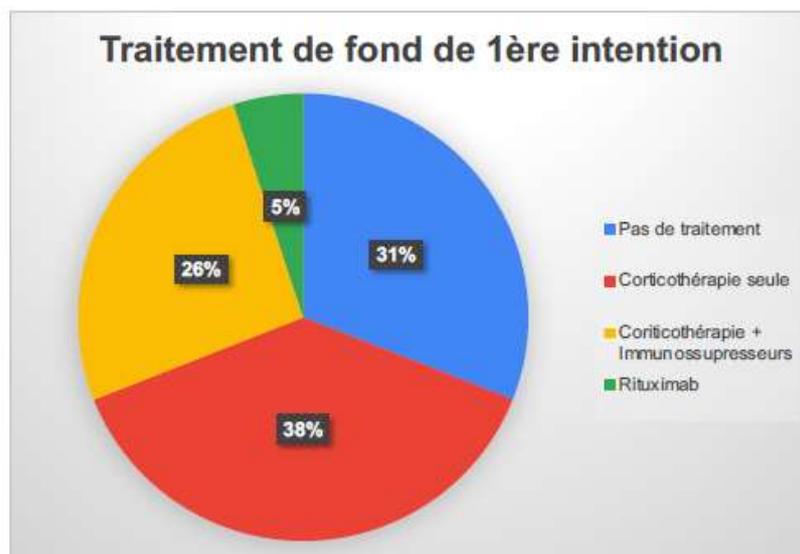
Dans notre série, 100% des patients ont été mis sous traitement anticholinestérasique. 84% (soit 48 cas) ont été mis sous pyridostigmine (Mestinon®) par voie orale, et 16 % des patients sous chlorure d'ambénonium (Mytélase®) par voie orale (soit 9 cas). 98% des patients étaient sous un seul type de traitement anticholinestérasique.

La dose quotidienne de pyridostigmine (Mestinon®) en début de traitement variait selon l'individu, allant de 60mg/j à 360mg/j et était répartie entre 3 et 6 prises par jour avec une moyenne de 240mg/j. La dose quotidienne de chlorure d'ambénonium (Mytélase®) en début de traitement allait de 10mg/j (en prise unique nocturne dans le cas d'association avec la Pyridostigmine) jusqu' à 50mg/j, répartie entre une et 5 prises par jour.

2. Le traitement de fond initial :

En tout sur 57 patients, 70% des patients (soit 40 cas) avaient un traitement de fond en première intention, constitué soit d'une corticothérapie seule, soit d'une association corticothérapie et immunosuppresseur.

38% des patients étaient sous corticothérapie seule (soit 22 cas), 26% sous association corticothérapie + Immunosuppresseur classique (14 cas sous azathioprine et 1 cas sous cyclophosphamide) et 5% sous Rituximab (soit 3 cas) (Graphique 16).



Graphique 16. Traitement de fond en 1ère intention dans la myasthénie chez nos patients

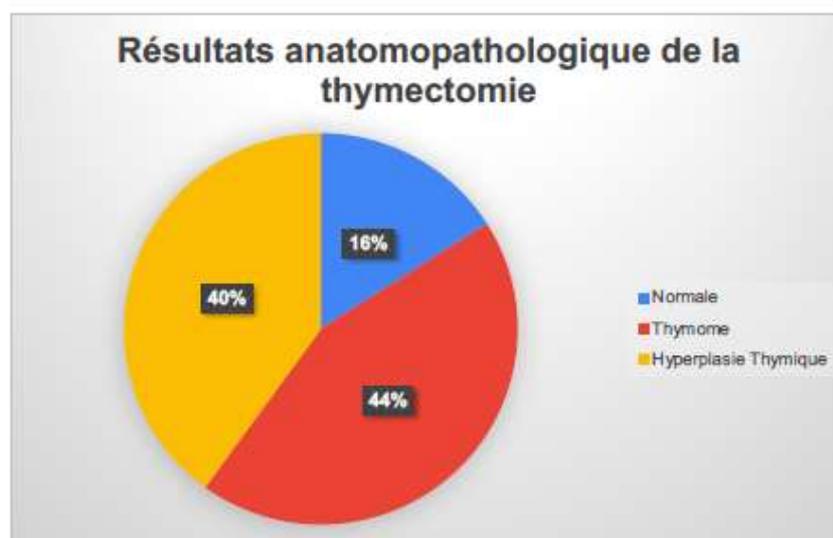
3. La thymectomie :

Dans notre série, 44% des patients ont subi une thymectomie (soit 25 cas). 52 % des patients thymectomisés (soit 13 cas) présentaient des anomalies radiologiques (thymome, hypertrophie thymique). 48% des patients thymectomisés (soit 12 patients), n'avaient aucune anomalie à l'imagerie thoracique mais ils étaient tous anti-RACH positif.

Le délai entre le début de la maladie et la date de la thymectomie variait entre 3 mois et 10 ans, avec une moyenne de 22 mois.

La voie trans-sternale était privilégiée chez tous les patient 100% des cas.

L'étude anatomopathologique était normale chez 4 cas (soit 16% des patients thymectomisés), elle a révélé un thymome malin chez 11 cas (soit 44%), et une hyperplasie thymique chez 10 cas (soit 40%)



Graphique 17. Résultats anatomopathologiques de la thymectomie

4. Le traitement de la crise myasthénique ou des poussées sévères :

a. Les immunoglobulines :

Dans notre étude, 35 cas (soit 61% des patients) ont nécessité, le recours aux immunoglobulines suite à des crises myasthéniques ou poussées sévères. La dose utilisée était généralement de 0,4g/kg/j durant 5 jours.

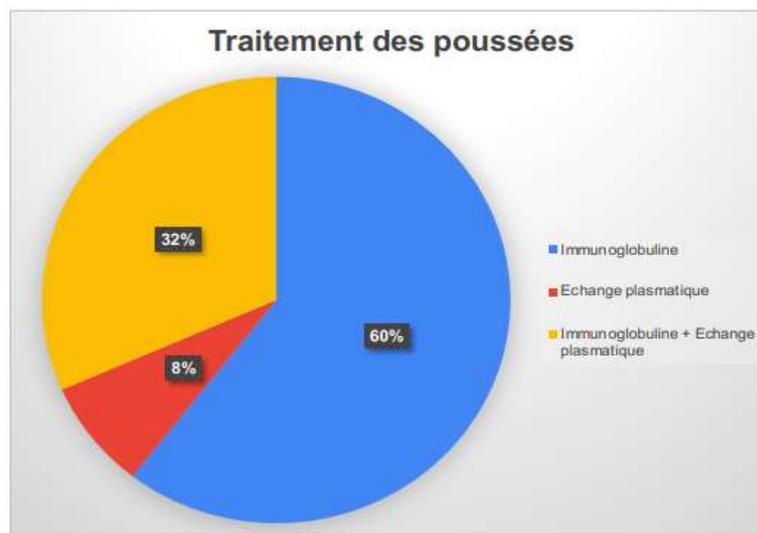
27 cas (47% des patients) n'ont nécessité qu'une seule cure d'immunoglobulines, tandis que 8 cas (14% des patients) ont reçu 2 cures.

31 de ces patients (soit 88%) avaient une myasthénie généralisée anti-RACH +, 3 cas (soit 9%) avaient une myasthénie généralisée doublement séronégative, et 1 seul (soit 3 %) avait une myasthénie généralisée anti-Musk+.

b. Les échanges plasmatiques :

Dans notre série, 15 cas (soit 26%) ont bénéficié de séances d'échanges plasmatiques, à raison de cinq séances au rythme d'une séance, un jour sur deux. La plasmaphérèse a été indiquée en 1^{ère} intention pour 3 cas (20% des patients ayant bénéficié d'EP), ou après échec des immunoglobulines pour les 12 cas restants (80% des patients ayant bénéficié d'EP).

10 de ces patients avaient une myasthénie généralisée anti-RACH +, 3 cas avaient une myasthénie généralisée doublement séronégative, et 2 avaient une myasthénie généralisée anti-Musk +



Graphique 18. Répartition des patients selon le traitement des poussées

c. Le séjour en réanimation :

Dans cette série, l'état de 24 patients a nécessité l'hospitalisation en réanimation pour crise myasthénique, avec un séjour entre 4 jours et un 2 mois.

17 cas présentaient une crise myasthénique sur infection pulmonaire, 3 cas une crise myasthénique en post-thymectomie, 1 cas de crise myasthénique en post-césarienne, et 3 cas une crise myasthénique sans aucun facteur déclenchant identifié. 9 patients ont nécessité une ventilation mécanique.

5. Éducation thérapeutique :

Dans notre série, dans plus de 50% des cas, il a été mentionné que les patients ont reçu une carte myasthénique comprenant une liste des médicaments contre indiqués ainsi que quelques conseils pour l'hygiène de vie, pour le reste ça n'a pas été précisé.

<u>Médicaments contre indiqués</u> الأدوية الممنوعة	<u>Consignes</u> نصائح	 Carte de suivi de myasthénie
<ul style="list-style-type: none"> ■ Aminoside ■ Colimycine ■ Polymycine ■ Cyclines injectables ■ Quinins ■ Chloroquine ■ Quinidine ■ Procainamide ■ Diphenylhydantoïde ■ Triméthadione ■ Bétabloquants (même en collyre) ■ Dantrolène ■ D-pénicillamine ■ Curarisants 	<p>Je suis un patient myasthénique, je dois consulter aux urgences ou en neurologie si je ressens :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ une difficulté respiratoire ■ des difficultés pour avaler ■ une aggravation nette de la faiblesse musculaire ■ Signes de surdosage : sueurs, hypersécrétion salivaire et bronchique, nausées, diarrhées, coliques intestinales, crampes et fasciculations <p>أنا مريض مصاب بتعب العضلات، إذا - بصعوبة في التنفس شعرت بـ</p>	<p>Identifiant du porteur :</p> <p>Nom et prénom :</p> <p>Dossier n° :</p> <p>Adresse :</p> <p>Téléphone :</p>
<p><u>Médicaments à prendre avec précaution</u> الاحتياطات من الأدوية التالية</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neuroleptiques - Benzodiazépines - Phénothiazine - Carbamazépine - Corticoïdes <p>(première semaine de traitement)</p>	<p>- صعوبة في بلع الطعام</p> <p>- فشل كبير في العضلات</p> <p>- علامات تدل على تجاوز الجرعة: العرق، الفراط في الإفرازات، التقيؤ، اللعابية و الصدرية، برغبة في الإسهال، الأبطئية، تشنج عضلي</p> <p>يجب أن أذهب إلى أقرب قسم مستعجلات أو قسم أعصاب</p>	<p><u>Coordonnées du médecin traitant</u></p> <p>Docteur :</p> <p>Etablissement :</p> <p>Info neuro : 048642726.</p> <p><u>Personne à contacter en cas d'urgence</u></p> <p>Nom et prénom :</p> <p>Adresse :</p> <p>Téléphone :</p>

Figure 11. Carte myasthénique de service de Neurologie CHU HASSAN II

VIII. Le suivi :

1. Le score musculaire moteur :

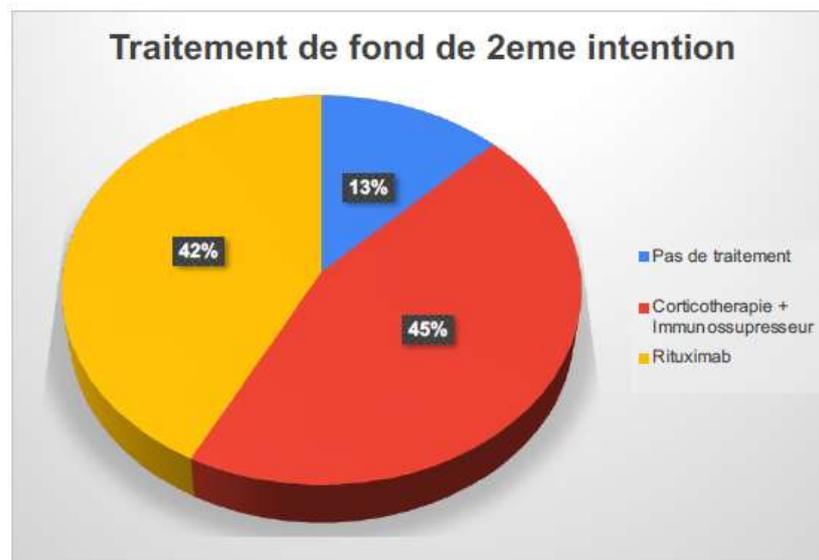
Dans notre série, le score musculaire moteur moyen au début du traitement était de 62, versus 68 à 3 mois, 73 à 2 ans et 83 à 4 ans de suivi. L'indice de progression du score musculaire moteur était en moyenne de 5.25 points par an.

Tableau 3. Évolution du score musculaire moteur.

	Dès l'admission	À 3 mois de suivi	À 2 ans de suivi	À 4 ans de suivi
Nombre de patient	57	57	42	27
Score musculaire moyen	62	68	73	83
Valeurs extrêmes	[10 ; 95]	[16 ; 100]	[24 ; 100]	[38 ; 100]

2. Le changement du traitement de fond :

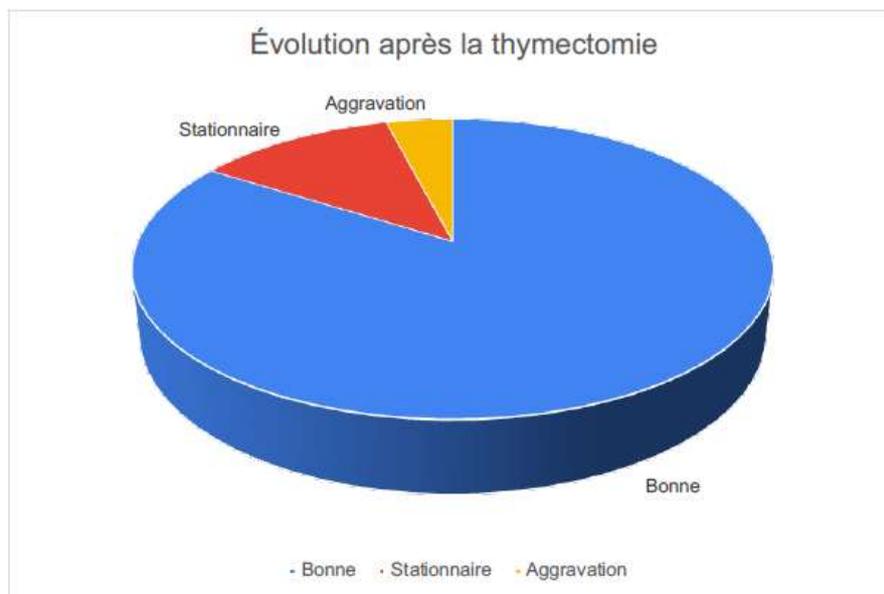
Sur les 40 patients mis initialement sous un traitement de fond en 1^{ère} intention, 35 (soit 87%) ont nécessité le recours à un traitement de 2^{ème} intention suite à la non amélioration ou à cause des effets indésirables, soit par une association corticothérapie + immunosuppresseurs chez 18 cas (soit 45%) ou par une immunothérapie par Rituximab chez 15 cas (soit 37%).



Graphique 19. Traitement de fond en 2^{ème} intention dans la myasthénie chez nos patients.

3. Évolution après la thymectomie :

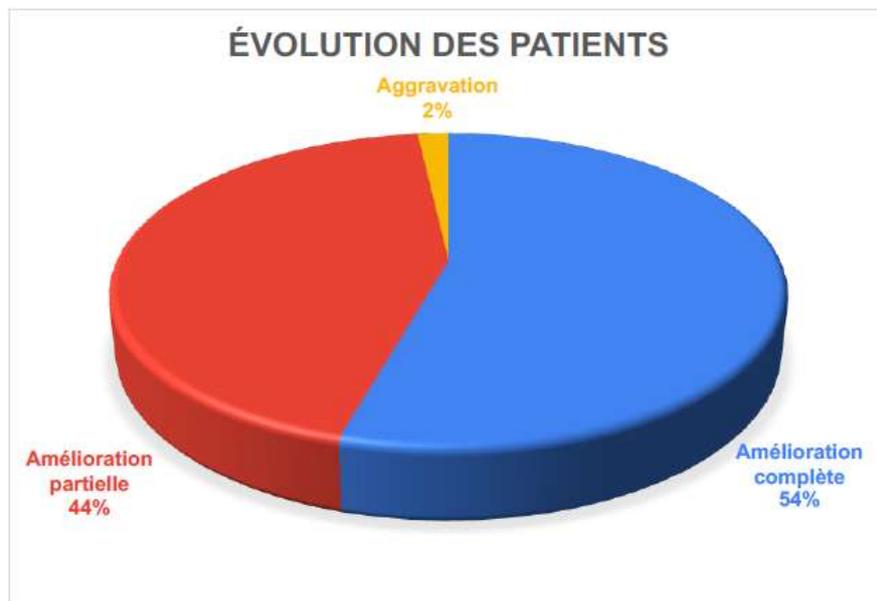
Chez les 25 patients thymectomisés, l'évolution était bonne chez 21 cas (soit 84%), stationnaire chez 3 cas (soit 12%) et a été marquée par une aggravation chez 1 seul patient, (soit 4%).



Graphique 20. Évolution après thymectomie

4. Profil évolutif global :

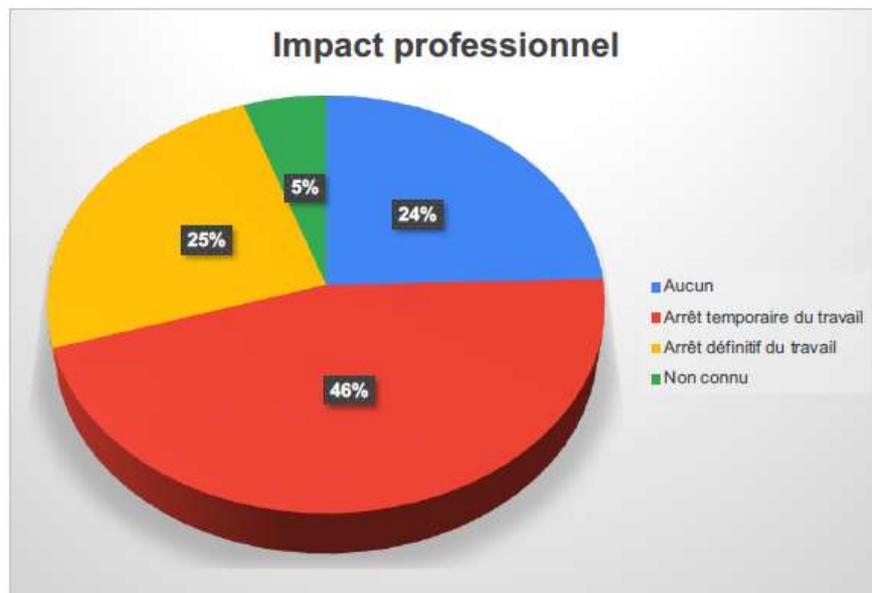
L'amélioration des patients était complète chez 31 patients (soit 54% des cas) avec régression de la symptomatologie initiale, alors que chez 25 patients (soit 44% des cas) l'amélioration n'était que partielle, un seul patient a présenté une aggravation (2% des cas). Par ailleurs, on n'a noté aucun décès dans notre série.



Graphique 21. Évolution des patients dans notre série

5. Impact professionnel :

Dans notre série, 14 patients (soit 25% des cas) ont rapporté la notion d'arrêt définitif du travail après la maladie, 26 cas (soit 46% des patients) n'ont arrêté leurs activités professionnelles que de façon temporaire, alors que 14 cas (25 % des patients) n'ont eu aucun impact professionnel. Par ailleurs, l'impact professionnel n'a pas pu être recensé chez 3 patients, (5% des cas).



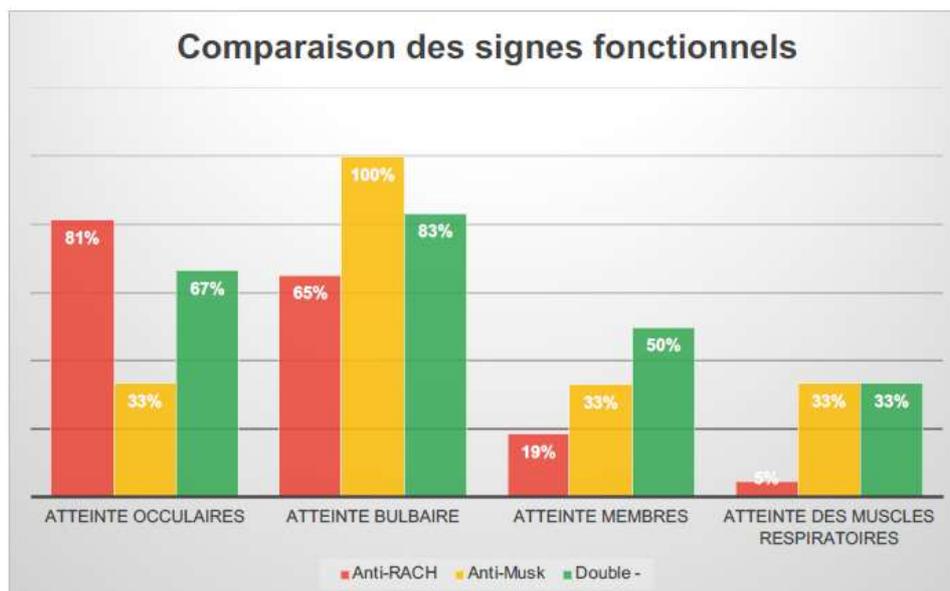
Graphique 22. Impact professionnel de la maladie chez les patients dans notre série

IX. Comparaison entre la myasthénie à anti-RACH, la myasthénie à anti-Musk et la forme doublement séronégative

1. Sur le plan clinique :

a. Signes fonctionnels :

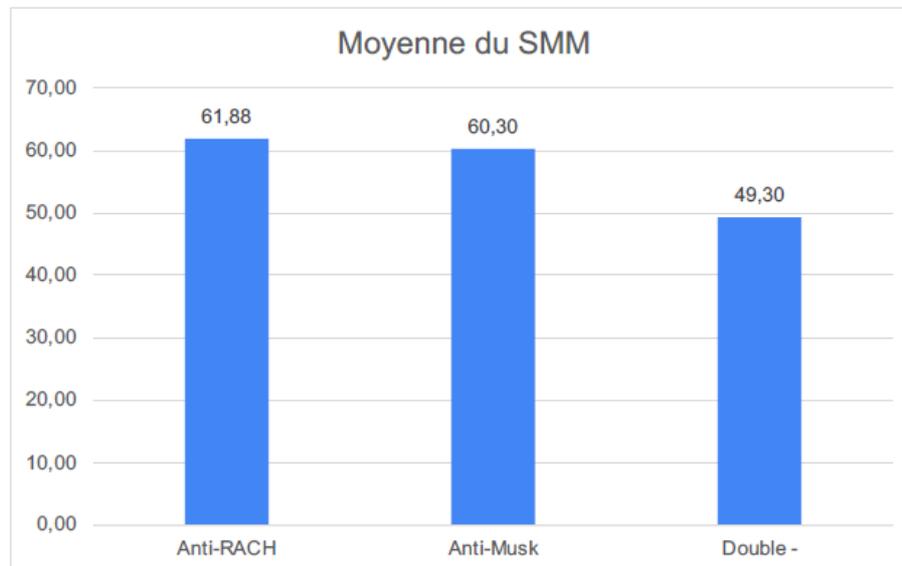
La présentation clinique lors du premier examen clinique montrait une prédominance des signes oculaires chez le groupe anti-RACH positifs, et la présence des signes bulbaires chez tous les patients anti-Musk positifs. Les signes bulbaires prédominaient chez le groupe double séronégatif, (graphie 24).



Graphique 23. Comparaison des signes fonctionnels chez les 3 groupes de notre série

b. Score musculaire moteur à l'admission :

La moyenne du score musculaire moteur à l'admission chez le groupe anti-RACH positif était de 61.8, pour le groupe anti-Musk positif elle était à 60.3, le groupe double séronégatif présentait la moyenne la plus basse 49,3.



Graphique 24. Comparaison du SMM chez les 3 groupes de notre série

2. Sur le plan thérapeutique :**a. Traitement symptomatique :**

La dose moyenne journalière de pyridostigmine (Mestinon®) chez le groupe double séronégatif était de 300 mg soit 5 cp, chez le groupe anti-Musk elle était de 180 mg soit 3 cp, et 240 mg soit 4 cp pour le groupe anti-RACH positif.

b. Traitement de fond :

- ▲ Pour le groupe anti-RACH positif, 23% des patients n'ont pas nécessité un traitement de fond en première intention, 46% étaient sous corticothérapie en première intention, 30% ont eu recours aux immunosuppresseurs en 1^{ère} intention.

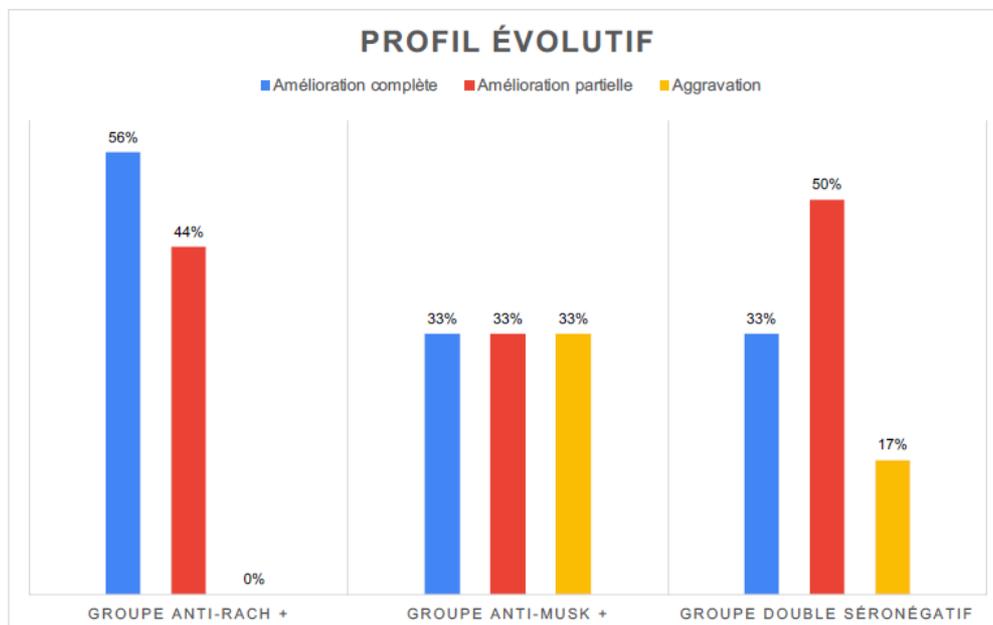
- ▲ Pour le groupe anti-Musk positif, tous les patients ont été mis sous rituximab en 1ère intention.
- ▲ Pour le groupe double séronégatif, 75% ont été mis sous corticothérapie en première intention, un seul patient soit 25% a nécessité un traitement immunosuppresseurs, et un seul patient n'a pas nécessité de traitement de fond.

c. Traitement des crises :

- ▲ Parmi les 27 patients du groupe anti-RACH + ayant présenté des crises myasthéniques, 26 (96% des cas) ont reçu au moins une cure d'immunoglobulines, et 9 patients (33% cas) ont eu recours aux échanges plasmatiques.
- ▲ Pour le groupe anti-Musk +, tous les patients (3 cas) ont eu recours à un traitement de crise, dont 1 cas a reçu une cure d'immunoglobuline, et les 2 autres ont bénéficié de séances d'échanges plasmatiques.
- ▲ 3 patients soit 50% du groupe double séronégatif ont nécessité un traitement de crise, les 3 autres ont nécessité à la fois un traitement par immunoglobulines et des séances d'échanges plasmatiques.

3. Sur le plan évolutif sous un traitement de fond :

- ▲ L'amélioration chez le groupe anti-RACH+ était complète chez 24 patients (56% cas), et partielle chez 19 patients (44% des cas). Aucun cas d'aggravation n'a été noté dans ce groupe.
- ▲ Pour le groupe anti-Musk +, l'amélioration était complète chez 1 patient soit 33 % des cas, partielle chez 1 patient soit 33% des cas, et aggravation chez 1 patient soit 33% des cas.
- ▲ Chez le groupe double séronégatif, une amélioration complète a été notée chez 2 patients soit 33 %, une amélioration partielle chez 3 patients soit 50 % des cas, et une aggravation a été retrouvée chez 1 seul patient, soit 17%



Graphique 25. Comparaison des profils évolutifs chez les 3 groupes de notre série

DISCUSSION

I. Épidémiologie :

1. Incidence et prévalence :

Sur la base de 35 études réalisées jusqu'en 2007 [40], le taux d'incidence de la MG varie de 1,7 à 21,3, avec un taux global de 5,3 par million de personnes-années. Le taux d'incidence regroupé après 1976 est environ deux fois plus élevé que celui d'avant 1976, qui est respectivement de 6,5 contre 3,5[41]. Le taux d'incidence global de la MG positive aux anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine se situe entre 4 et 18 par million de personnes-années [42]. L'incidence de la MG Musk est estimée à 0,1 par million de personnes-années en Hollande et à 0,32 par million de personnes-années en Grèce [40].

Les données sur l'incidence de la MG ont varié dans le temps et entre les différentes régions géographiques, ce qui pose la question de savoir s'il existe une réelle variation géographique (qui pourrait indiquer l'étiologie de la maladie) ou si cela est dû à des biais méthodologiques. La plupart des études épidémiologiques portant sur des maladies rares et hétérogènes telles que la MG présentent des limites telles que des populations d'étude réduites, des critères d'inclusion et des sources de données différents, des critères de diagnostic différents, et fournissent souvent des données qui ne peuvent pas être comparées.

L'écart d'incidence dû aux biais méthodologiques devrait disparaître au fur et à mesure que les études s'étendent sur plusieurs années et que leur qualité s'améliore, ce qui pourrait révéler de véritables tendances géographiques.[43]

Selon la localisation géographique, la prévalence de la MG varie de 1,5 à 17,9 [40] ou de 2,19 à 36,71 cas/100 000 habitants. On estime ainsi le nombre de patients entre 56 000 et 123 000 en Europe et 60 000 aux États-Unis [42], [44].

Dans notre série, nous avons recensé 57 cas de myasthénie entre 2003 et 2023. Ce chiffre n'est pas représentatif de l'ensemble des cas de myasthénie de la région car cette série ne concerne qu'un seul centre hospitalier de la région, et elle n'inclue pas les autres patients suivis dans des centres hospitaliers régionaux ou dans le secteur libéral

2. Répartition selon l'âge et le sexe :

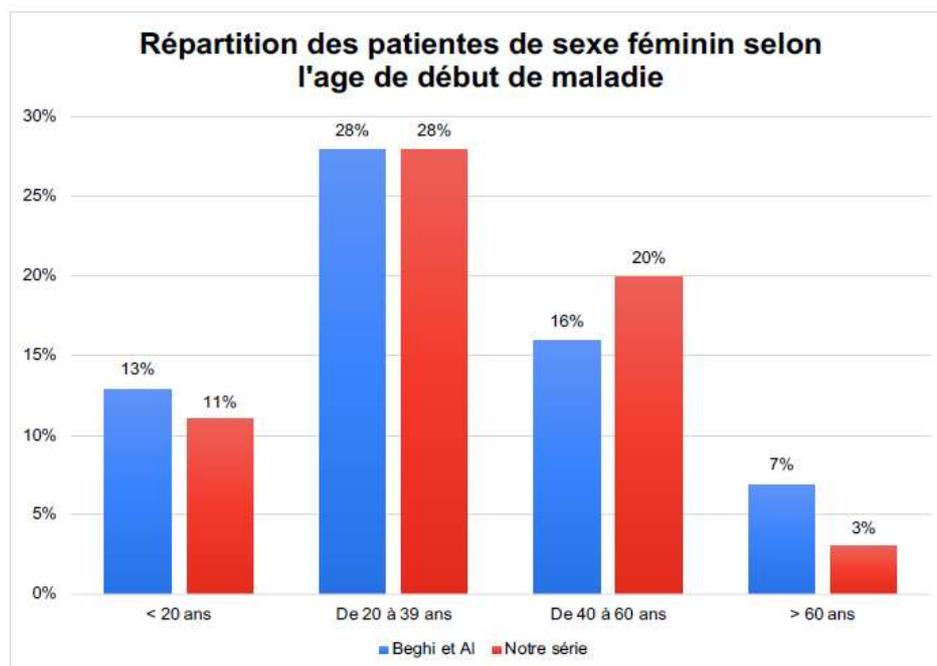
La MG touche tous les âges, mais elle est considérée comme « une maladie des jeunes femmes et des hommes âgés ». Au cours des 30 dernières années, on a observé une augmentation constante des cas de MG à déclenchement tardif dans les pays occidentaux [45] et asiatiques [46].

L'incidence des patients atteints de MG dont l'âge d'apparition est de 50 ans ou plus a été multipliée par 1,5, tandis que le nombre de patients dont l'âge d'apparition est de 65 ans ou plus a été multiplié par 2,3 [45]. Cette augmentation est probablement due à une meilleure reconnaissance de la maladie et à l'amélioration des tests diagnostiques. Cependant, elle peut également suggérer un contexte immunologique distinct chez les personnes âgées ou l'implication de facteurs environnementaux.

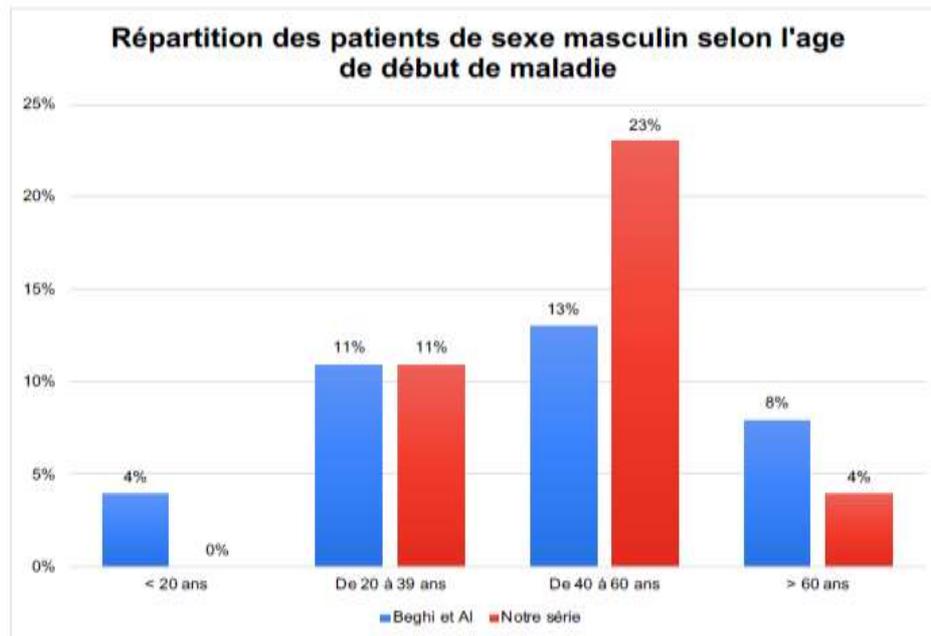
L'âge d'apparition le plus courant se situe entre 20 et 39 ans chez les femmes [47] et entre 50 et 70 ans chez les hommes [48]. La courbe de l'âge d'apparition est constamment bimodale chez les femmes, avec un pic d'apparition précoce et un pic d'apparition tardive, et tend à ne présenter qu'un

seul pic d'apparition tardive chez les hommes. La cause de cette distribution a hanté les chercheurs pendant de nombreuses années. Le sexe est un facteur de risque épidémiologique déterminant pour le développement des maladies auto-immunes, étant donné que le système immunitaire est un sujet de dimorphisme sexuel [49]. De nombreuses maladies auto-immunes, dont la MG, sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes. Dans la forme précoce de la MG, le rapport femme/homme est de 3/1 [50]. Ces observations soulèvent la question des œstrogènes en tant que médiateurs des différences entre les sexes dans l'auto-immunité [51].

Dans notre étude, similairement à la série italienne de Beghi et al, on observe une prédominance féminine avec un sex-ratio global de 1.71, et on note également un pic de fréquence à l'âge adulte précoce à très nette prédominance féminine. Une légère prédominance masculine au-delà de 40 ans, pas assez significative pour être considérée comme un pic.



Graphique 26. Répartition des patientes de sexe féminin en fonction de l'âge du début des symptômes



Graphique 27. Répartition des patients de sexe masculin en fonction de l'âge du début des symptômes

3. Facteurs génétiques et environnementaux :

La susceptibilité génétique chez les patients atteints de MG a été suggérée dans différentes associations d'antigènes de leucocytes humains (HLA). La corrélation avec les HLA fluctue largement en fonction du sexe, de l'âge d'apparition de la maladie et de l'histologie thymique des patients, et elle diffère entre les populations caucasiennes et asiatiques [52]. La MG à début précoce, qui survient plus fréquemment chez les jeunes femmes, est associée aux allèles HLA-A1, B8, -DR3, tandis que la MG à début tardif survient principalement chez les hommes qui présentent des associations avec les allèles HLA-A3, B7, -DR2 [42].

Les haplotypes DQ9 et HLA-DRB1(*)09 ont été associés à la MG chez des patients asiatiques [53]. Les patients atteints de Musk-MG semblent être associés aux allèles HLA-DR et DQ5 [53], [54]. AH8.1 a également été associé au lupus érythémateux disséminé (LED) et à la maladie cœliaque, ce qui

suggère un fond génétique commun pour les maladies auto-immunes [53]. Certains allèles seraient protecteurs pour les hommes atteints de MG [55].

Chez un individu présentant un génotype sensible, l'exposition à des facteurs environnementaux peut déclencher un processus auto-immun [56].

Les variantes génétiques qui rendent un individu sensible ou le protègent du développement d'une maladie auto-immune sont probablement le résultat d'une adaptation évolutive à l'environnement [42].

Les facteurs environnementaux, tels que les événements stressants de la vie, les infections virales et divers médicaments ou toxines, ont été incriminés dans le développement de la MG. Certains patients rapportent que la maladie est précipitée par une infection virale ou bactérienne, respiratoire ou autre (4 %), un stress émotionnel (4 %), un traumatisme physique (3 %), une hyperthyroïdie (2 %) ou une prise de médicaments comme les hormones thyroïdiennes (1 %), des procédures chirurgicales, en particulier la thyroïdectomie (1 %), la grossesse et l'accouchement (1 %) [57].

Une corrélation entre les maladies auto-immunes et les infections a été suggérée, notamment l'hépatite C, le virus de l'herpès simplex, le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus, le virus T-lymphotrope humain, le virus du Nil occidental [58] et, plus récemment, le SRAS-CoV-2 [59]. Le SARS-CoV-2 peut exacerber la MG [60] et également la déclencher. Trois cas de MG avec anticorps anti-RACH associés au SRAS-CoV-2 ont été décrits en août 2020 [59], les symptômes de la MG survenant dans les 5 à 7 jours suivant l'apparition de la fièvre chez des patients ne présentant pas de troubles neurologiques ou auto-immuns antérieurs.

L'hypothèse de l'excès d'hygiène suggère qu'une meilleure qualité de vie et une moindre incidence d'infections telle que la tuberculose dans les pays développés expliquent l'augmentation de l'incidence et de la prévalence de la MG. Cependant, les données provenant de pays où les taux de maladies infectieuses sont élevés et où les tendances en matière de MG sont similaires, ne confirment pas cette théorie [61].

Dans notre série, 3 patients présentaient une MG associée à une autre maladie auto-immune : 1 patient avec une maladie de Basedow, un autre avec un Lupus et le troisième avec une thyroïdite auto-immune. Cependant, aucun cas de myasthénie familiale n'a été recensé lors de notre étude[61].

II. Les antécédents :

L'anamnèse dans notre étude a pu relever différents types d'antécédents:

2% des cas ont des antécédents personnels de maladie de Basedow, 2% ont des antécédents personnels de Lupus et 2% des antécédents de thyroïdite auto-immune. Plusieurs études ont signalé la cooccurrence entre myasthénie et les dysthyroïdies auto-immunes. Il est effectivement bien connu que la prévalence de l'hyperthyroïdie est plus importante chez les myasthéniques que dans la population générale : elle varie ainsi de 2 à 17,5% [62]. Elle ajoute également une difficulté au diagnostic de la myasthénie, car elle peut aussi être à l'origine de troubles oculomoteurs et d'anomalies palpébrales.

C'est ainsi que fréquemment dans la 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 recto-

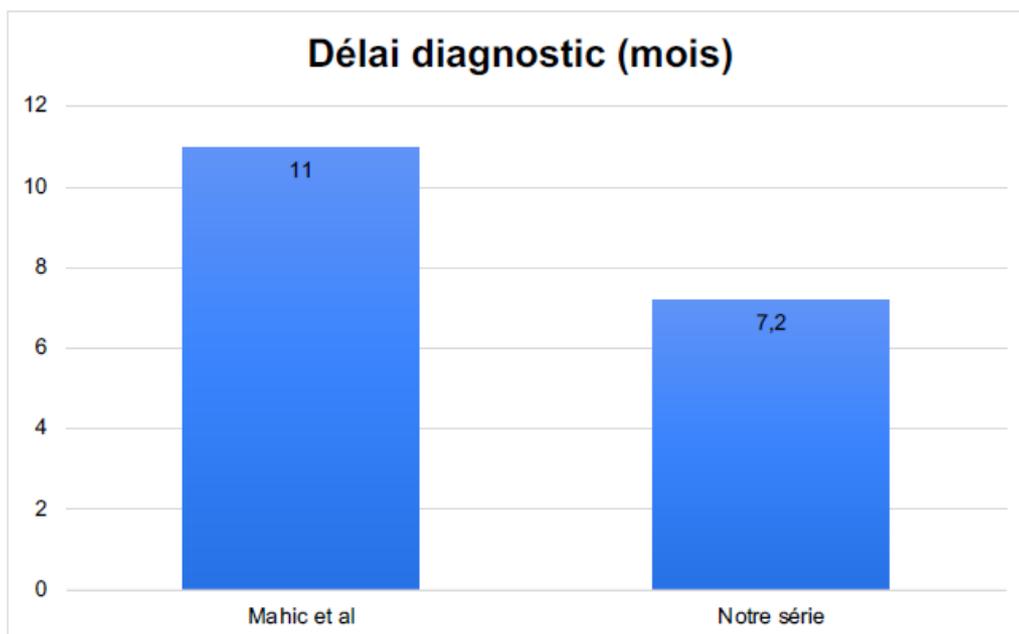
colite hémorragique, un pemphigus, un purpura thrombopénique ou une anémie hémolytique auto-immune [63]. Cependant, la maladie auto-immune la plus fréquemment associée à la myasthénie reste les dysthyroïdies auto-immunes, et particulièrement la maladie de Basedow, ainsi, un bilan thyroïdien (T3, T4, TSH, AC anti-top) 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.

14% des patients présentent également des antécédents cardiovasculaires, dont 7 cas de HTA et 1 cas de valvulopathie. Selon la littérature il n'y a pas de liens directs entre la myasthénie et la survenue d'une HTA, cependant certains traitements comme la corticothérapie peuvent indirectement induire une HTA. Un lien subsiste tout de même entre la myasthénie et les cardiomyopathies [64].

III. Données cliniques :

1. Signes inauguraux :

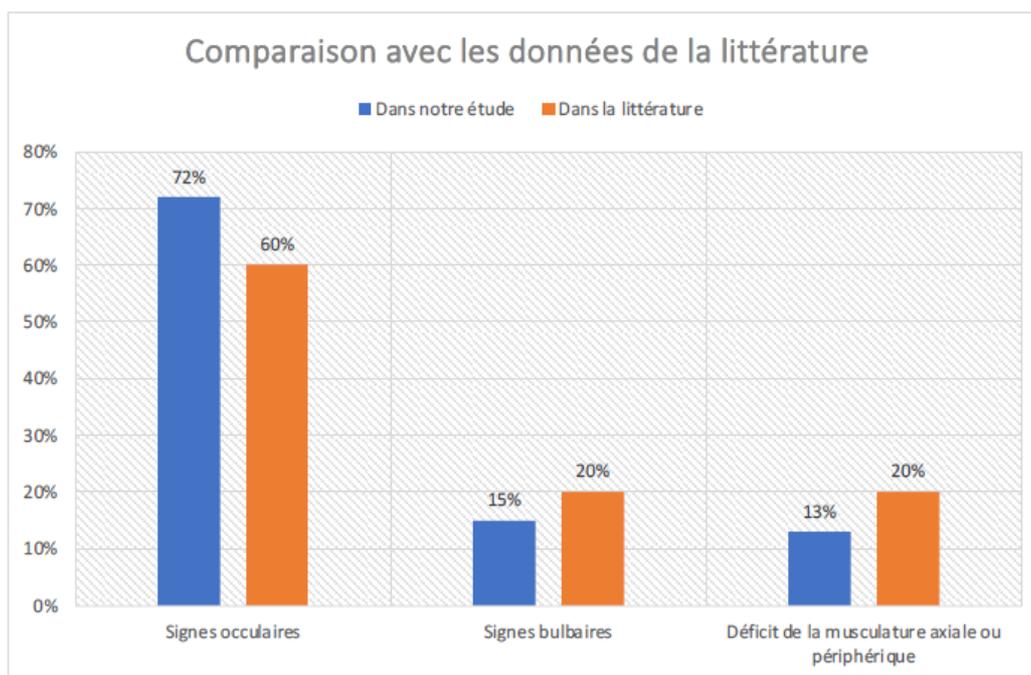
Le mode de révélation de la myasthénie est en général progressif et insidieux [24]. Le délai entre le premier symptôme et le diagnostic est relativement long, ce retard peut être expliqué par la fluctuation des symptômes, ainsi que la variabilité du tableau clinique. Dans l'étude de Mahic et Al menée sur 778 patients, le délai diagnostique moyen était de 11 mois [65]. Dans notre série, le délai moyen était de 7,2 mois.



Graphique 28. Comparaison du délai diagnostique avec les données de la littérature

La myasthénie peut se révéler à l'occasion d'un traumatisme physique ou psychologique, d'une infection, d'une modification endocrinienne (dysthyroïdie, puberté, grossesse, post-partum), d'une anesthésie générale, d'une vaccination [66]. Dans notre étude, 59% des patients ont eu un début progressif de leur maladie.

Classiquement, tous âges confondus, la symptomatologie initiale débute dans 60 % des cas par une atteinte oculaire, 20 % des cas par une atteinte bulbaire ou faciale et 20 % des cas par un déficit de la musculature axiale ou périphérique [66]. Ce qui concorde avec les résultats de notre étude puisque 72 % des patients ont inauguré leur symptomatologie par une atteinte oculaire, 15 % par une atteinte bulbaire ou faciale, et 13 % par un déficit de la musculature axiale ou périphérique.



Graphique 29. Comparaison avec les données de la littérature à propos de la répartition de la symptomatologie initiale

Une fois installé, le déficit musculaire est caractéristique, caractérisé par une fluctuation et variabilité à l'effort. Il s'accroît ou apparaît après des efforts répétés, tandis que le repos permet une amélioration.

Il est souvent plus prononcé en fin de journée. Ce déficit peut également s'aggraver lors d'efforts impliquant d'autres groupes musculaires, comme l'a décrit Mary Walker (par exemple, une ptose palpébrale qui s'accroît pendant la marche...). La température a aussi une influence : la chaleur tend à l'aggraver (test au sèche-cheveux), tandis que le froid l'améliore (test du glaçon sur une paupière tombante) [66].

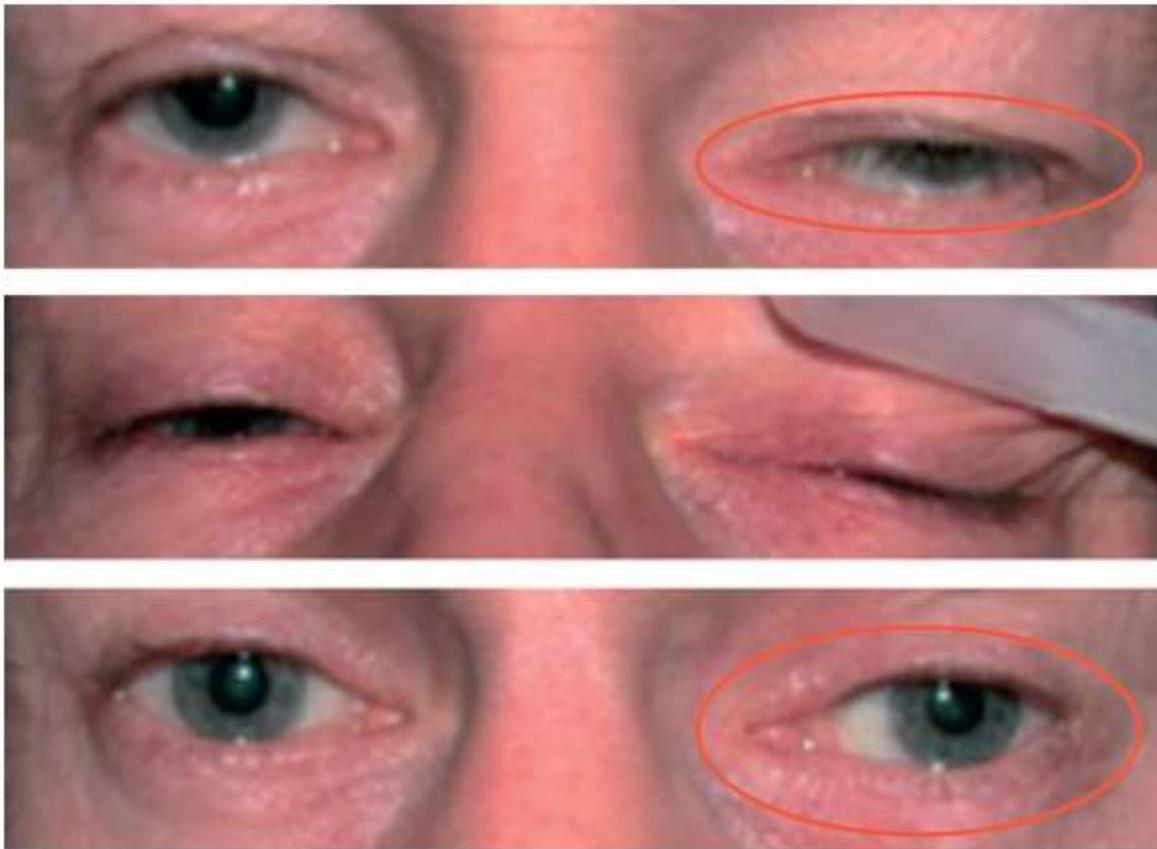


Figure 12. Test du glaçon : Ptosis gauche chez un patient ayant une myasthénie auto-immune s'améliorant après l'application de glace contenue dans un tube [66].

La présentation clinique du déficit varie selon les groupes musculaires atteints :

a. Atteinte oculaire :

Le patient se plaint alors d'un ptosis, qui peut être uni ou bilatéral, souvent intermittent, et plus marqué en fin de journée. Il peut également signaler une diplopie ou une vision floue, parfois transitoires [67]. Dans notre étude, 10 % des patients ont d'abord consulté un ophtalmologue. Dans 15 % des cas, le déficit musculaire reste limité aux muscles oculaires, mais le diagnostic de myasthénie purement oculaire requiert plusieurs années de suivi. Dans notre série, 17 % des patients présentaient une 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[38], [68].

L'examen peut révéler une fermeture incomplète de la paupière en raison d'une atteinte du muscle orbiculaire. Dans notre série, 67 % des patients ont présenté une occlusion palpébrale incomplète lors de l'examen clinique à l'admission.

b. Atteinte bulbaire :

La paralysie des muscles pharyngolaryngés peut se révéler par une dysphonie avec une voix faible et nasonnée, s'accroissant ou apparaissant parfois lors de la conversation. Des troubles de la déglutition avec dysphagie, fausses routes alimentaires, reflux de liquide par le nez ou sensation de stase salivaire peuvent également être des signes révélateurs de la myasthénie [38].

Nous avons noté 7% de cas de myasthénie débutant par une dysphonie dans notre étude. On retrouve parfois des troubles de la mastication pouvant s'aggraver au cours du repas, allant jusqu'à l'aspect de mâchoire tombante plus ou moins permanente [38]. Nous avons identifié des troubles de mastication au cours de l'évolution de la myasthénie chez 43 % des patients de notre série.

Alors que le déficit facial a été retrouvé chez 21 % des patients de notre étude au cours de l'évolution de la myasthénie, et s'est révélé par un faciès triste et inexpressif, un effacement des rides, déficit dans l'occlusion palpébrale, ou une impossibilité de gonfler les joues ou de siffler.

Une atrophie linguale est décrite dans quelques séries de MG et plus fréquemment dans la forme à anti-MuSK, et elle est réversible sous corticothérapie et immunosuppresseurs [69]. Dans notre série, on a noté 2 cas d'atrophie linguale avec un aspect d'une langue à triple sillon, atteints de MG à anti-Musk.

Dans la littérature, il est également rapporté par quelques séries la présence des symptômes non moteurs dans la MG, comme une dysgueusie, des troubles olfactifs et une dysautonomie [38]. Les symptômes non moteurs n'ont pas été recensés dans notre série et ceci peut être par la méconnaissance de ces signes par les cliniciens.

c. Atteinte axiale ou périphérique :

La myasthénie affecte de manière élective la musculature proximale des membres et les muscles du tronc, avec une prédominance au niveau des extenseurs de la nuque. Dans notre étude, ce symptôme inaugural a été observé chez 14 % des patients et a touché 33 % des patients au cours de

l'évolution de la maladie. Les myalgies sont rares mais possibles, et il n'y a pas d'amyotrophie, sauf dans les formes très avancées [38]. Par ailleurs, aucun signe de myalgie ni d'amyotrophie n'a été constaté dans notre étude.

d. Atteinte respiratoire :

Le déficit musculaire peut également affecter les muscles respiratoires, notamment le diaphragme, les muscles intercostaux, abdominaux et scalènes, nécessitant parfois le recours à la ventilation mécanique lors des crises myasthéniques [38]. L'atteinte respiratoire, qui se manifeste surtout par une détresse respiratoire aiguë avec des signes de polypnée et/ou d'orthopnée indiquant une paralysie diaphragmatique, est rarement inaugurale [70]. Dans notre étude, 8,7 % des patients ont présenté une atteinte respiratoire nécessitant un transfert en réanimation pour 50 % d'entre eux.

Enfin, l'atteinte axiale prédomine sur les muscles cervicaux, entraînant des difficultés à garder la tête relevée ou une chute de la tête vers l'avant, symptôme qui a touché 7 % de nos patients au cours de l'évolution de la maladie [38].

2. Les formes cliniques :

a. La myasthénie à début précoce anti-RACH positif :

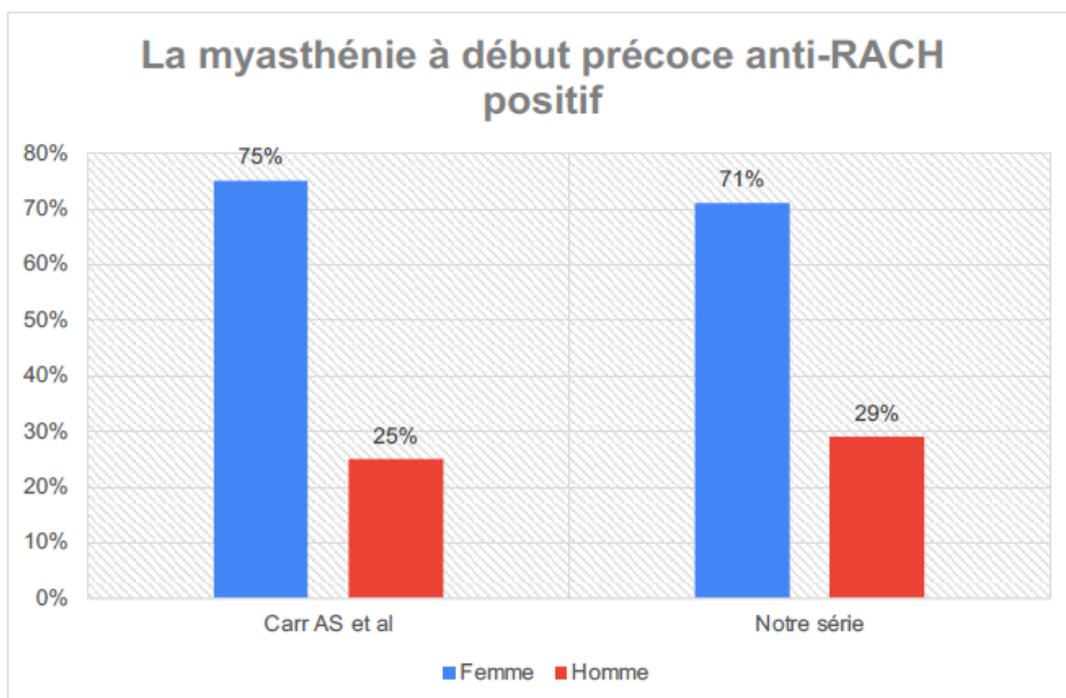
Les patients atteints de myasthénie à début précoce présentent, par définition, un premier symptôme avant l'âge de 50 ans.[71], [72], [73], [74].

Les anticorps anti-RACH sériques sont détectés par des tests diagnostiques standards. L'hyperplasie thymique est fréquente mais n'est pas une condition préalable, et ce groupe répond à la thymectomie. Les cas féminins sont trois fois plus nombreux que les cas masculins[75], [76]. La myasthénie à début précoce est associée aux gènes HLA-DR3, HLA-B8 et à

d'autres gènes de risque auto-immun,[74] et des troubles auto-immuns sont plus souvent signalés chez les parents des patients de ce sous-groupe[77].

Ces résultats suggèrent des différences entre les sous-groupes dans la pathogenèse de la myasthénie.

Dans notre étude, 49% des patients (soit 28 cas) appartenaient à ce sous-groupe, les femmes représentaient 71% du groupe ce qui concorde avec les données de la littérature, un seul cas avait une maladie de Basedow associée à la myasthénie, 19 de ces patients ont bénéficié de thymectomie, l'évolution après thymectomie était bonne chez 16 d'entre eux soit 84 % des cas.



Graphique 30. Comparaison avec les données de la littérature à propos de la répartition du groupe myasthénie à début précoce anti-RACH positif

b. La myasthénie à début tardif anti-RACH positif :

Les patients atteints de myasthénie à début tardif sont définis comme ayant eu leurs premiers symptômes après l'âge de 50 ans. La maladie est légèrement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, et de faibles associations HLA se produisent avec HLA-DR2, HLA-B7, et HLA-DRB1*15:01[78]. Dans ce groupe, l'imagerie thoracique ne montre aucune anomalie thymique, et la chirurgie thymique ne révèle pas d'hyperplasie. Le thymus ne paraît pas impliqué dans la physiopathologie de la MG ; et les patients ne présentent pas d'amélioration clinique à la thymectomie[74].

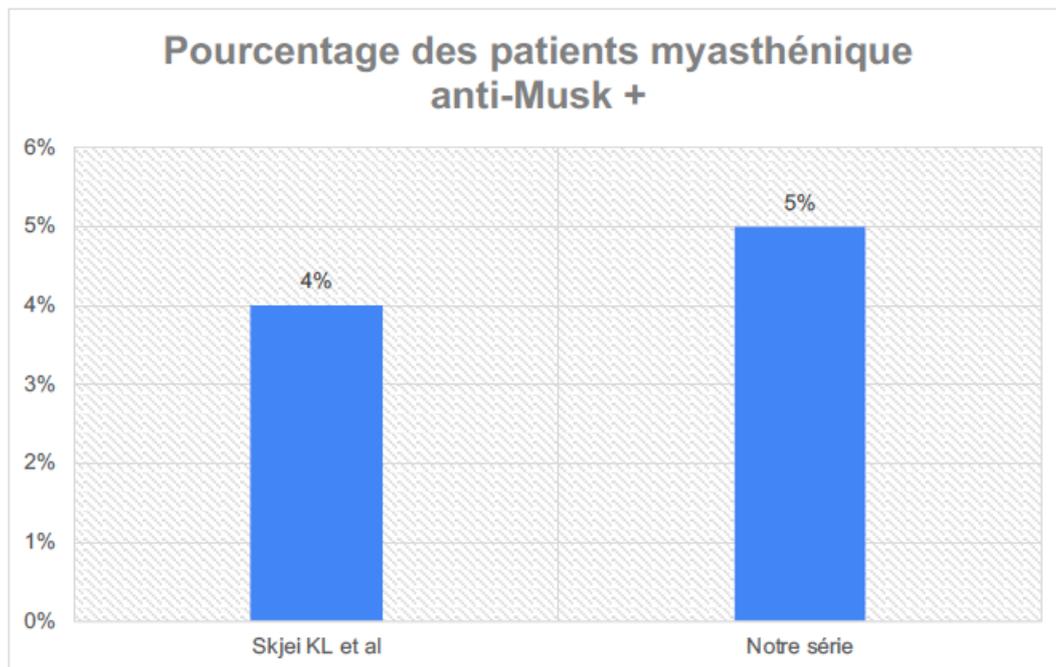
Dans notre étude, 15 patients soit 26% des cas faisaient partie de ce sous-groupe, 60 % étaient des hommes et 40 % des femmes ce qui concorde avec la littérature. 4 patients (26 %) avaient un thymome et ont bénéficié de thymectomie, l'évolution n'était favorable après thymectomie que chez 2 cas soit 50 %.

c. La myasthénie à anticorps anti-Musk :

MUSK est une protéine exprimée dans la membrane musculaire postsynaptique qui est fonctionnellement liée au RACH et nécessaire à son maintien. Globalement, 1 à 4 % des patients atteints de myasthénie présentent des anticorps sériques anti-MUSK, mais des tests de plus en plus sensibles permettront probablement d'identifier un plus grand nombre de cas [79]. Les anticorps anti MUSK et anti-RACH coexistent rarement chez un même patient.

La myasthénie associée au AC anti-MUSK est généralement rapportée chez les adultes, et rarement chez les personnes très âgées ou les enfants[79]. Aucune modification pathologique du thymus n'est rapportée et les patients ne s'améliorent pas généralement à la thymectomie[80].

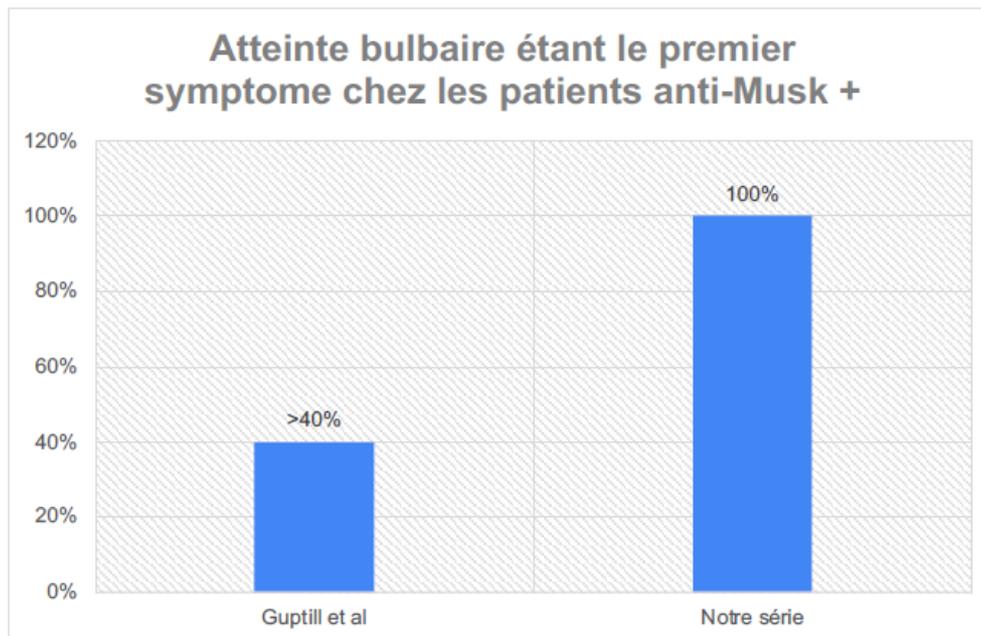
Dans notre étude, les patients appartenant à ce groupe représentaient 5% soit 3 cas, la moyenne d'âge était de 48,3 ans, aucun de ces patients n'avaient d'anomalie thymique, la thymectomie n'a été réalisée chez aucun de ces patients.



Graphique 31. Comparaison avec les données de la littérature à propos du pourcentage des patients myasthéniques anti-Musk +

La myasthénie associée aux AC anti-MUSK présente une atteinte prédominante des muscles crâniens et bulbaires. Chez plus de 40 % des patients atteints de myasthénie associée anti-MUSK, l'atteinte bulbaire est le premier symptôme, avec une faiblesse du visage, du pharynx et de la langue, souvent associée à une atteinte du cou et des voies respiratoires. La faiblesse des membres n'est pas fréquente et les muscles oculaires ne sont souvent pas affectés[81].

Dans notre étude, 1 seul patient soit 33% des cas présentait un ptosis bilatéral asymétrique, les 3 patients soit 100 % des cas ont déclaré leur maladie par une atteinte bulbaire, et seulement 1 patient a présenté une faiblesse des membres. La fluctuation des symptômes au cours de la journée n'a été notée chez aucun des 3 patients.



Graphique 32. Comparaison avec les données de la littérature à propos de l'atteinte bulbaire inaugurale de la maladie chez les patients myasthéniques anti-Musk +

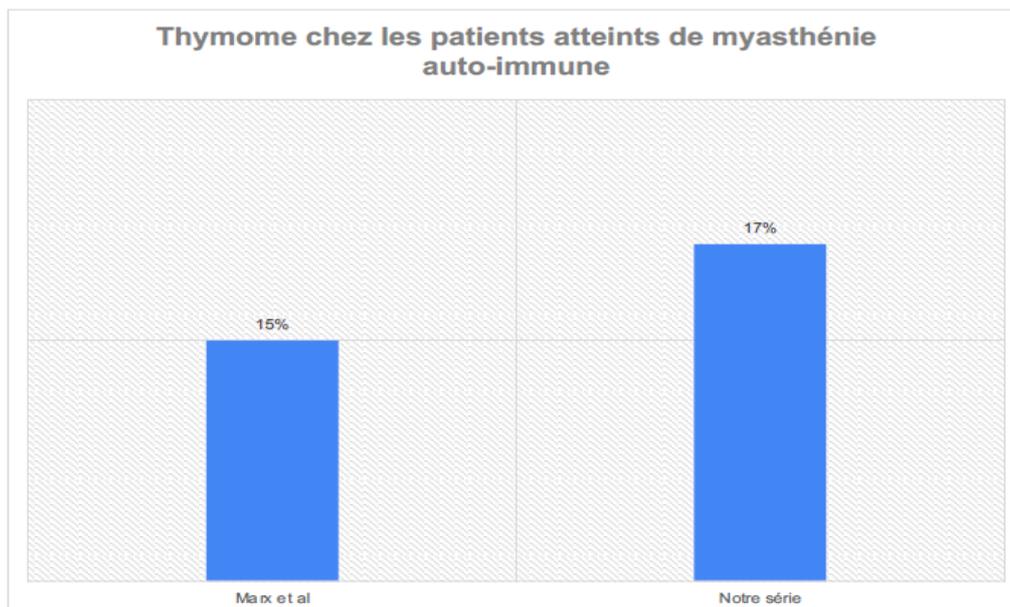
Le risque de crise myasthénique chez ce groupe est particulièrement élevé, et les chances de parvenir à une rémission complète stable sont inférieures aux myasthéniques séropositifs à l'anti-RACH[82].

Dans notre étude, les 3 patients de ce groupe (100%) ont présenté au moins une crise myasthénique et ont eu recours aux immunoglobulines et/ou aux échanges plasmatiques au cours de leur évolution.

d. La myasthénie associée aux thymomes :

Un thymome est observé chez 10 à 15 % des patients atteints de myasthénie auto-immune. Presque tous ont des anticorps anti-RACH positifs et une maladie généralisée. Environ 30 % des patients atteints d'un thymome développent une myasthénie, et un plus grand nombre encore présentent des anticorps anti-RACH sans être atteints de myasthénie[83].

Dans notre étude, 10 patients soit 17% des cas avaient un thymome, et tous présentaient une myasthénie généralisée anti-RACH +, ce qui concorde avec les données de la littérature.



Graphique 33. Comparaison avec les données de la littérature concernant les thymomes chez les patients myasthéniques

e. La myasthénie à anticorps anti-LRP4 :

LRP4 est exprimé dans la membrane musculaire postsynaptique ; c'est un récepteur de l'agraine d'origine nerveuse et un activateur de MUSK, et il est nécessaire pour maintenir la fonction du RACH. Des anticorps LRP4 ont été détectés chez 2 à 27 % des patients atteints de myasthénie double séronégative, avec une prépondérance féminine [84], [85].

La plupart de ces patients présentent une myasthénie oculaire ou une myasthénie légère généralisée, et environ 20 % des patients n'ont qu'une faiblesse oculaire pendant plus de 2 ans. L'atteinte respiratoire est rare. Chez deux tiers des patients atteints de myasthénie associée au LRP4, le thymus est atrophique et normal pour l'âge, mais des cas d'hyperplasie ont été rapportés.[86]

Pour notre étude, la recherche des anticorps anti-LRP4 dans le groupe avec une MG doublement séronégative n'a pas été faite vu la non disponibilité de cette analyse.

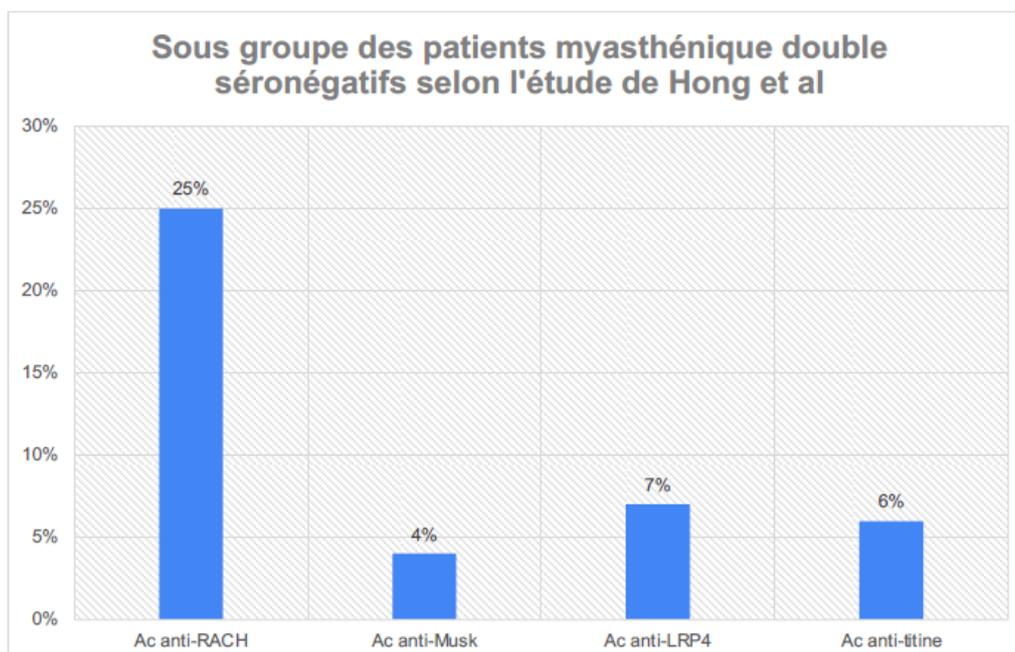
f. La myasthénie double séronégative :

Les anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (RACH), la kinase spécifique du muscle (Musk) et la protéine 4 liée au récepteur de la lipoprotéine (LRP4) jouent un rôle majeur dans le dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire. Les anticorps non jonctionnels, y compris les anticorps contre la titine et le récepteur de la ryanodine (Ry), sont présents chez une partie des patients atteints de myasthénie avec des anticorps anti-RACH, en particulier en cas d'apparition tardive de la maladie ou de thymome, et indiquent des manifestations cliniques plus sévères [87]. Les patients sans anticorps anti-RACH ou Musk détectés par les tests de routine [radio-immunoassay (RIA) ou enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)] représentent environ 20 % de tous les patients atteints de myasthénie et sont habituellement répertoriés comme myasthénie séronégative[87].

L'étude de Hong et al publiée dans le European Journal of Neurology en 2017 a été menée sur 81 patients chinois atteints de MG, précédemment classés comme séronégatifs selon les tests de routine pour les anticorps anti-

RACH et anti-MuSK, ces échantillons ont été analysés par de nouveaux test radio-immunologiques et des tests cellulaires très sensibles pour les anticorps anti-RACH, anti-MuSK, anti-LRP4, et anti-titine. L'étude a démontré que 37% des patients atteints de myasthénie double séronégative étaient positifs pour au moins un des anticorps testés. Les patients qui se sont avérés positifs pour les anticorps anti-RACH présentaient des troubles plus sévères et une tendance à moins de rémissions que les patients négatifs pour les anticorps anti-RACH. Quatre patients présentant une coexistence d'anticorps avaient une maladie plus grave, tandis que les patients séronégatifs de ce groupe avaient une MG moins grave.

Pour notre étude, les patients double séronégatifs représentaient 10% soit 6 patients, 3 de ces patients présentaient des formes graves de myasthénie, et l'évolution n'était favorable que chez 2 de ces patients.[87]



Graphique 34. Sous-groupe des patients myasthénique double séronégatifs selon l'étude de Hong et al

IV. Les méthodes de diagnostic :

1. Les tests pharmacologiques :

Le test pharmacologique consiste à comparer l'examen clinique réalisé avant et après l'administration d'une substance anticholinestérasique. Ces inhibiteurs de la choline-estérase agissent en empêchant la dégradation de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. Cela entraîne une augmentation des interactions entre l'acétylcholine et ses récepteurs, ainsi qu'une amélioration de l'amplitude et de la durée des potentiels de plaque motrice. En outre, le facteur de sécurité de la transmission neuromusculaire s'en trouve renforcé, ce qui permet de réduire temporairement les déficits moteurs.

Deux anticholinestérasiques peuvent être utilisés dans ce cadre : le chlorure d'édrophonium (commercialisé sous les noms Reversol® et Tensilon®) et le bromure de néostigmine (Mestinon® et Prostigmine®).

Un résultat positif au test est fortement évocateur de myasthénie. Cependant, d'autres pathologies peuvent également donner une réponse positive, telles que la sclérose latérale amyotrophique, et le syndrome d'Eaton-Lambert.

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

Ce test consiste en l'administration intraveineuse d'édrophonium, un inhibiteur de l'activité anticholinestérasique, sous surveillance médicale. Ce médicament améliore la force musculaire dans les deux minutes suivant son injection, avec un effet qui dure entre 4 et 6 minutes [38]. La dose habituellement utilisée est de 10 mg. Le test débute par l'injection de 2 mg

d'édrophonium. En l'absence de réponse clinique, des doses supplémentaires de 2 mg, 3 mg, puis 4 mg peuvent être administrées, jusqu'à atteindre une dose totale de 10 mg [88].

Cette approche permet de limiter les effets secondaires muscariniques chez les patients réagissant à de faibles doses d'édrophonium. Lorsque ces effets apparaissent (larmolement, salivation, crampes abdominales, fasciculations musculaires), ils durent généralement moins de 10 minutes et peuvent être atténués par une administration intraveineuse ou sublinguale d'atropine.

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

Cependant, l'évaluation des patients présentant des troubles oculomoteurs isolés sans ptosis peut s'avérer plus difficile en raison du caractère subjectif de la diplopie. L'effet de l'édrophonium étant de courte durée, il ne permet pas de réaliser un test de Lancaster pour objectiver une éventuelle amélioration. Chez ces patients, la sensibilité du test est réduite à 65 %, tandis que sa spécificité reste élevée, à 97 % [89], [90].

Étant donné la nature souvent subjective des déficits, il est recommandé de réaliser d'abord une injection de placebo, suivie de l'anticholinestérasique, et d'évaluer la réponse sur des critères aussi objectifs que possible, tels que la mesure de la force musculaire ou une amélioration à l'électromyogramme.

L'asthme, l'insuffisance cardiaque et l'âge avancé constituent des contre-indications relatives au test, qui ne doit être réalisé dans ces cas qu'en cas de nécessité absolue et sous surveillance en unité de soins intensifs. Bien que rares, des complications telles que bradycardies et syncopes peuvent survenir, ce qui justifie une surveillance cardiaque renforcée lors du test [91].

Une réponse clairement positive constitue un bon élément diagnostique, mais une réponse négative ne permet pas d'exclure le diagnostic de myasthénie.

Les faux négatifs sont relativement fréquents au cours du premier mois suivant l'apparition des symptômes. Ainsi, en cas de test négatif ou non concluant, mais dans un contexte où la suspicion de myasthénie reste élevée, il peut être pertinent de répéter le test une ou deux fois à distance, car celui-ci peut devenir positif ultérieurement.

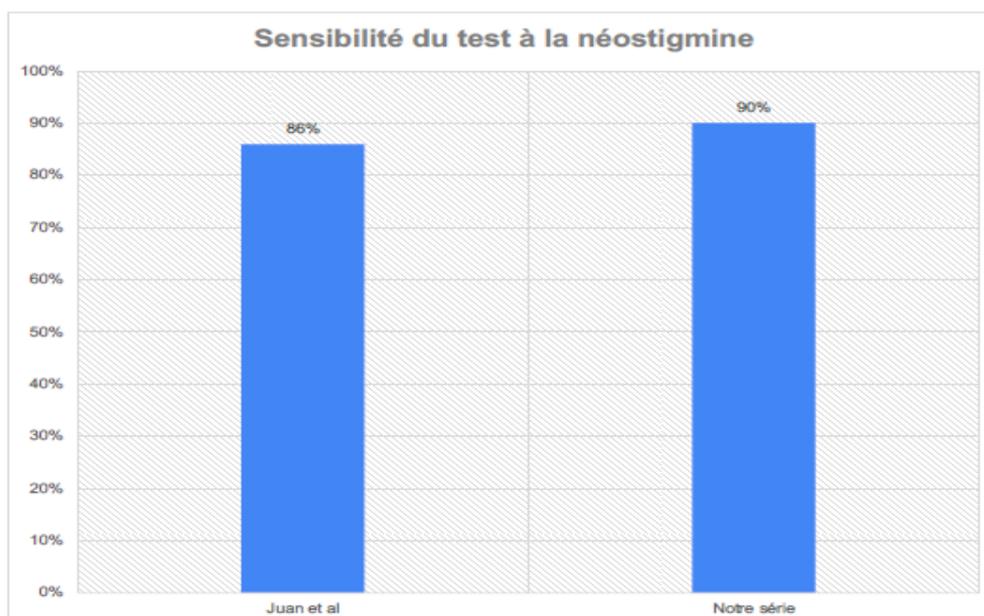
Il convient également de noter que, bien que rares, des cas de faux-positifs ont été rapportés [92], [93].

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

La néostigmine (prostigmine) est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase à durée d'action plus longue que l'édrophonium, ce qui améliore la sensibilité du test. Bien qu'il ne soit généralement pas utilisé en première intention, il est proposé lorsque le test à l'édrophonium s'avère négatif. Chez l'adulte, la dose recommandée est de 1,5 mg de néostigmine associée à 0,4 mg d'atropine, les deux mélangés dans la même seringue. L'effet maximal est observé entre 30 et 45 minutes après l'injection, avec une durée d'action de 1 à 2 heures [94].

Grâce à sa durée d'action prolongée et à son administration par voie intramusculaire, le test à la néostigmine présente certains avantages par rapport au test à l'édrophonium. Il est particulièrement utile chez l'enfant, où l'injection intraveineuse de Tensilon peut provoquer des pleurs et un manque de coopération, compliquant l'examen clinique. Avec son effet retardé et prolongé, la néostigmine permet de calmer l'enfant après l'injection avant de procéder à un examen plus serein. Certains patients atteints de myasthénie qui présentent un test négatif à l'édrophonium peuvent avoir une réponse positive au test à la néostigmine. Cependant, tout comme le test à l'édrophonium, un résultat négatif avec la néostigmine n'exclut pas le diagnostic de myasthénie. Dans une méta-analyse récente de Juan Chen et al, la sensibilité du test était de 86%, et la spécificité de 84% [95].

Dans notre étude portant sur 57 cas, 53 patients ont fait le test à la néostigmine, ce dernier s'est avéré positif dans 90% des cas. Aucun effet indésirable sérieux n'a été signalé à la suite du test.



Graphique 35. Comparaison de la sensibilité du test à la néostigmine avec les données de la littérature

2. Les auto-anticorps :

a. Dosage des auto-anticorps anti-RACH :

La recherche des auto-anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (RACH) dans le sang est un examen biologique spécifique de la myasthénie, permettant de confirmer le diagnostic en cas de résultat positif.

Le dosage repose sur une technique d'immunoprécipitation. Un complexe récepteur-ligand est formé en associant le récepteur soluble de l'acétylcholine à l'alpha-bungarotoxine radiomarquée, une toxine provenant du venin de certains serpents, connue pour sa forte affinité pour le RACH [96]. La mesure de la radioactivité présente dans le précipité permet de quantifier les auto-anticorps anti-RACH, avec un résultat exprimé en nanomoles. Une concentration sérique supérieure à 0,4 nmol est considérée comme positive.

Toutefois, le taux plasmatique des auto-anticorps n'est pas toujours corrélé à la sévérité clinique de la maladie. Certains patients atteints de myasthénie sévère peuvent ne présenter aucun anticorps détectable, tandis que d'autres, en rémission, peuvent avoir un taux élevé [97], [98]. La sévérité clinique est d'avantage liée aux propriétés fonctionnelles des auto-anticorps qu'à leur concentration plasmatique. Cela dit, chez un même patient, une réduction significative du taux d'anticorps, d'au moins 50 %, s'accompagne souvent d'une amélioration notable des symptômes cliniques [99].

Un résultat négatif ne permet pas d'exclure la myasthénie. Environ 10 à 15 % des patients atteints restent séronégatifs pour les auto-anticorps anti-RACH. De plus, des faux négatifs peuvent survenir en début de maladie. Si le diagnostic est suspecté, une nouvelle recherche d'anticorps doit être effectuée

6 à 12 mois plus tard, car les auto-anticorps peuvent devenir positifs avec le temps [100], [101].

En cas de négativité persistante des auto-anticorps anti-RACH, il est recommandé de rechercher d'autres auto-anticorps. Par ailleurs, des anticorps anti-RACH de faible affinité ont été identifiés dans 25 % des sérums de patients atteints de myasthénie généralisée séronégatifs [87].

b. Dosage des anticorps anti-Musk :

Chez de nombreux patients myasthéniques séronégatifs pour les auto-anticorps anti-RACH, la recherche d'auto-anticorps dirigés contre la protéine MuSK dans le sérum s'avère positive. Leur dosage est réalisé par une technique de radio-immunologie.

Parmi les patients atteints de myasthénie généralisée et séronégatifs pour les anti-RACH, environ 40 % présentent des anticorps anti-MuSK. Ces anticorps ne sont pas détectés chez les patients présentant une myasthénie séropositive pour les anti-RACH[102]. De plus, la présence de ces anticorps est rare dans les formes oculaires de la maladie [103].

c. Dosage des autres anticorps

❖ Anticorps anti-LRP4 :

Environ 20 % des patients doublement séronégatifs (sans anticorps anti-RACH ni anti-MuSK) possèdent des anticorps dirigés contre la protéine LRP4, un récepteur clé au niveau des jonctions neuromusculaires qui interagit avec l'agrine pour maintenir le regroupement des RACH sous la terminaison nerveuse [104]. Une étude de 2013, portant sur 800 patients myasthéniques provenant de 10 pays, a montré que 18,7 % des doublement séronégatifs étaient atteints de myasthénie liée aux anticorps anti-LRP4.

Cliniquement, cette forme se rapproche davantage de la myasthénie anti-RACH que de la myasthénie anti-MuSK. Contrairement à cette dernière, elle peut affecter les muscles oculaires (27 % des cas). Elle est plus fréquente chez les femmes, et la réponse aux traitements est comparable à celle de la myasthénie anti-RACH[105].

Un modèle animal a été développé en injectant un fragment de LRP4 à des souris, induisant une production d'anticorps anti-LRP4. Ces souris ont présenté des symptômes typiques de la myasthénie, notamment une faiblesse musculaire et une altération de la transmission neuromusculaire [106].

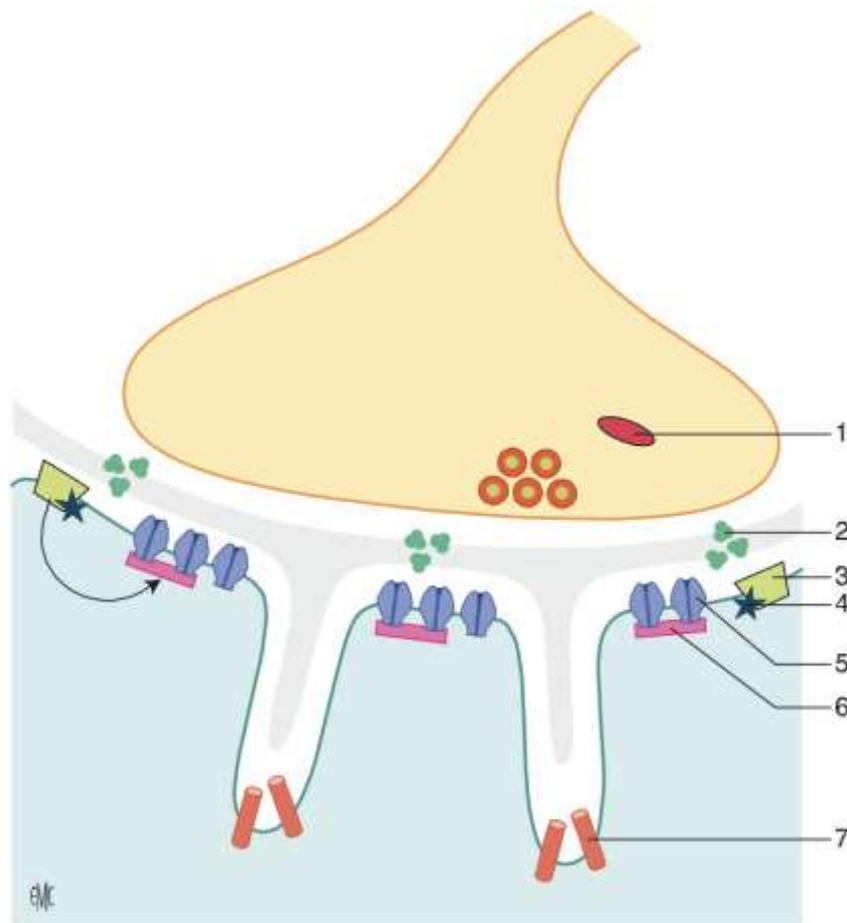


Figure 13. Schéma de la jonction neuromusculaire : les différents acteurs de la jonction neuromusculaire impliqués dans les myasthénies auto-immunes. 1. Choline acétyltransférase ; 2. acétylcholinestérase ; 3. muscle specific kinase ; 4. Downstream of tyrosine kinase 7 ; 5. Récepteur de l'acétylcholinestérase ; 6. Rapsyne ; SCN4A [107]

❖ Anticorps anti-titine :

Les anticorps anti-titine, également appelés MGT-30, ciblent un fragment de 30 kDa de la titine, une macromolécule musculaire. Leur présence est associée au développement de myosites et se retrouve principalement chez les patients atteints de myasthénie tardive (âgés de plus de 50 ans). Chez les patients plus jeunes, ces anticorps sont souvent indicateurs d'un thymome [108].

Une étude norvégio-polonaise menée sur une cohorte de 295 patients myasthéniques a révélé que 27 % d'entre eux (soit 81 patients) présentaient des anticorps anti-titine. Parmi ces patients : 54 % avaient un thymome, 0,6 % souffraient de myasthénie à début précoce avec thymome, 55 % présentaient une myasthénie à début tardif sans thymome.

Ces résultats, publiés en juin 2014, démontrent la forte valeur prédictive des anticorps anti-titine dans le diagnostic de thymome chez les patients atteints de myasthénie à début précoce [109]. Par conséquent, la détection de ces anticorps pourrait être utile pour identifier les thymomes dans ce groupe de patients et servir de marqueur pour la myasthénie à début tardif.

3. Les explorations électro-physiologiques :**❖ L'électromyogramme :**

Son intérêt réside dans la détection d'un bloc neuromusculaire post-synaptique. Deux techniques d'exploration peuvent être utilisées : l'examen de stimulodétection et l'examen des fibres uniques. Cependant, ces méthodes ne sont pas spécifiques à la myasthénie, car des fluctuations de l'électromyogramme peuvent également être observées dans les atteintes neuropathiques et myopathiques.

➤ **Examen de stimulodétection :**

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

Physiologiquement, la répétition de stimulations supra-maximales entraîne une diminution de l'amplitude du potentiel de plaque motrice, sans impact sur le potentiel d'action musculaire chez les sujets sains. En revanche, chez les patients myasthéniques, la diminution du nombre de récepteurs à l'acétylcholine (RACH) fonctionnels peut faire chuter le potentiel de plaque motrice en dessous du seuil de sécurité, empêchant ainsi la génération d'un potentiel d'action musculaire. Cette réduction du nombre de fibres activées entraîne une diminution de l'amplitude du potentiel d'action musculaire.

Un décrétement supérieur à 10 % entre la première et la cinquième stimulation est considéré comme significatif d'une atteinte de la jonction neuromusculaire [110].

Différents couples nerfs/muscles peuvent être examinés au cours de ce test. En général, la sensibilité est meilleure pour les muscles proximaux et faciaux. Cependant, il est essentiel de prendre en compte les données cliniques du patient afin de cibler, si possible, les muscles présentant une faiblesse clinique.

La sensibilité de l'examen est estimée à environ 75 % chez les patients atteints de myasthénie généralisée et à 50 % chez ceux atteints de myasthénie oculaire pure. Cette sensibilité peut être améliorée grâce à l'étude des fibres uniques [111].

Dans notre étude, l'EMG par stimulation répétée à basse fréquence a été réalisé chez tous les patients. Il a permis de mettre en évidence un bloc neuromusculaire post-synaptique dans 77 % des cas.

➤ **Études de fibre unique :**

C'est une technique de réalisation plus difficile qui permet une évaluation fine de la transmission neuromusculaire au niveau d'une unité motrice. Le principe est d'évaluer la variation de la survenue d'un potentiel de fibre par rapport à un autre potentiel de fibre appartenant à la même unité motrice (FU volontaire) ou par rapport à l'artéfact de stimulation dans le cadre d'une stimulation électrique axonale (FU stimulée).

Lors de l'enregistrement de 50 à 100 décharges successives d'une paire de fibres musculaires, l'intervalle entre les deux potentiels présente normalement peu de variation. Cette fluctuation, mesurée de manière répétée, est appelée jitter.

Le jitter reflète principalement la variabilité du délai synaptique, liée aux fluctuations du temps de montée et de l'amplitude du potentiel non propagé de la plaque motrice. En cas d'anomalie de la transmission neuromusculaire, le jitter est augmenté.

Pour optimiser la sensibilité de cette technique, il est recommandé de cibler un muscle cliniquement atteint. Lorsqu'elle est réalisée sur deux sites distincts (par exemple, un muscle facial et un muscle d'un membre), sa sensibilité dépasse 97 % [112].

Dans une revue de la littérature publiée par Michael Benatar en 2006, les études rapportent en moyenne une sensibilité et une spécificité de 97 % et 92%, respectivement, pour les cas de myasthénie oculaire, et de 98 % et 98 % pour les cas de myasthénie généralisée [113].

Cette technique n'est pas encore disponible dans notre CHU et elle n'a pas été faite chez aucun de nos patients.

4. L'imagerie thoracique :

Lorsqu'un diagnostic de myasthénie est posé, il est essentiel de réaliser une radiographie thoracique standard, ou de préférence une tomodensitométrie (TDM) thoracique ou une imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces examens permettent d'explorer la loge thymique pour identifier la présence d'un éventuel thymome (bénin ou malin) ou d'un thymus hypertrophique.

Selon la littérature, l'hypertrophie thymique est retrouvée dans environ 65 % des cas de myasthénie, tandis que les thymomes sont présents dans 15% des cas.

Dans notre étude, une radiographie thoracique standard et une TDM thoracique ont été réalisées chez tous les patients inclus. Nous avons identifié un thymome dans 24 % des cas et une hypertrophie thymique dans 7 % des cas.

V. Traitement

1. Traitement symptomatique :

Le traitement anticholinestérasique est prescrit en première intention pour soulager les symptômes de la myasthénie. Physiologiquement, l'acétylcholinestérase dégrade l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. Chez les patients myasthéniques, l'inhibition de cette enzyme par les anticholinestérasiques permet d'augmenter les concentrations locales d'acétylcholine et de prolonger son activité, améliorant ainsi la transmission neuromusculaire. Cependant, les anticholinestérasiques ne traitent pas le processus auto-immun sous-jacent et sont souvent insuffisants en monothérapie, en particulier dans les cas les plus graves de myasthénie [114], [115]

Trois molécules principales sont utilisées dans cette indication, dans l'ordre de préférence suivant : pyridostigmine (Mestinon), chlorure d'ambénonium (Mytélase) et néostigmine (Prostigmine) [116], [117].

Le Mestinon a une durée d'action de 4h, la Mytélase de 4 à 6h et la Prostigmine de 1h à 1h20. Ces traitements sont administrés par voie orale, répartis tout au long de la journée, généralement 30 minutes avant les repas. La posologie quotidienne est ajustée progressivement, en commençant par de faibles doses, pour déterminer la dose minimale efficace. Cela permet de minimiser les effets indésirables, tout en tenant compte des variations des besoins en fonction de l'activité physique du patient, qui peuvent rendre une dose insuffisante.

Le traitement par pyridostigmine (Mestinon) est généralement initié à une faible dose, entre 30 et 60 mg, administrée trois fois par jour.[118] La posologie est ensuite augmentée progressivement jusqu'à 90 à 120 mg toutes les 4 heures, à condition que le traitement soit efficace et bien toléré, sans dépasser une dose maximale de 600 mg par jour.

Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à l'activité muscarinique de la pyridostigmine et incluent crampes abdominales, nausées, vomissements et diarrhées, touchant au moins un tiers des patients [119]. Si ces effets deviennent trop importants, imitant parfois une crise cholinergique, des anticholinergiques comme l'atropine ou la belladone peuvent être prescrits[120].

Les contre-indications relatives à ce traitement incluent la bradycardie, l'asthme et l'adénome de la prostate.

Le Mestinon retard, disponible dans certains pays (comme l'Allemagne et les États-Unis), est parfois utilisé en cas d'échec des formulations classiques pour stabiliser l'état du patient sur une période plus longue. Cependant, en raison de ses effets indésirables graves, notamment gastro-intestinaux et respiratoires, son utilisation est réservée à des situations extrêmes.

Les anticholinestérasiques sont généralement efficaces lorsqu'ils sont administrés seuls, notamment dans les formes modérées de myasthénie séronégative pour les anticorps anti-RACH. Toutefois, une résistance au traitement peut se développer avec le temps. Ils montrent une efficacité dans 50 à 70 % des cas de ptosis isolé. En revanche, leur efficacité est limitée à environ 20 % lorsqu'il existe des troubles oculomoteurs. Dans ces situations, les patients non répondeurs aux anticholinestérasiques répondent souvent

favorablement aux traitements immunosuppresseurs [121]. Dans la myasthénie auto-immune à anticorps anti-MUSK, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont moins efficaces et induisent des effets secondaires fréquents.[122]

La réduction de la dégradation de l'acétylcholine par l'inhibition de l'acétylcholinestérase reste le traitement symptomatique le plus efficace dans la myasthénie, et il est meilleur que l'augmentation de la libération d'acétylcholine par voie présynaptique, bien qu'un léger effet bénéfique de l'éphédrine ou de la 3, 4-diaminopyridine puisse être observé. Les effets observés sont si clairs que des études randomisées n'ont pas été entreprises et sont difficilement justifiables.[123]

Dans notre série, 100% des patients ont été mis sous traitement anticholinestérasique. 84% (soit 48 cas) ont été mis sous pyridostigmine (Mestinon®) par voie orale, et 16 % des patients sous chlorure d'ambénonium (Mytélase®) par voie orale également, (soit 9 cas)

Tableau 4. Les anticholinestérasiques [124]

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

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

2. Traitement des crises myasthéniques :

La crise myasthénique est définie par une poussée de la maladie impliquant les muscles respiratoires et /ou bulbaires, responsables d'une détresse respiratoire, et nécessitant une ventilation mécanique. En pratique, une prise en charge en soins intensifs doit être envisagée systématiquement en cas d'aggravation rapide de la fonction respiratoire et/ou des troubles de la déglutition.

Il faut toujours s'assurer de l'absence de surdosage en anticholinestérasiques (crise cholinergique) pouvant mimer une crise myasthénique.

La prise en charge de crise myasthénique repose sur la mise en condition dans une unité de soins intensifs avec le repos, le respect des contre-indications médicamenteuses, le traitement du facteur favorisant de la décompensation et la mise en route des traitements permettant une élimination rapide des auto-anticorps en utilisant les immunoglobulines en intraveineux (Iglv) ou les échanges plasmatiques (EP). L'un ou l'autre doit être administré aux patients présentant des exacerbations sévères de la myasthénie et toujours en crise [125], [126]. Ces deux alternatives de traitement sont aussi efficaces l'une que l'autre et peuvent être administrées en séquence si nécessaire [127], [128].

Le choix entre les 2 options dépend de leur disponibilité, de l'expérience des équipes, des contre-indications mais aussi du type d'anticorps impliqué dans la MG : une efficacité supérieure des EP a été démontrée dans la myasthénie à anti-Musk[115].

a. Les échanges plasmatiques (EP) :

Ce traitement, basé sur la filtration du sérum pour éliminer les anticorps pathogènes ainsi que d'autres composants plasmatiques comme les cytokines et les molécules d'adhésion solubles, est réservé aux patients sévèrement atteints, ou lors de crises myasthéniques [129].

En général, 4 à 6 échanges plasmatiques sont réalisés tous les deux jours pendant la période de crise. Pour maintenir les bénéfices à long terme, les EP doivent être rapidement combinés à une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur.

L'accès veineux nécessaire pour ces échanges peut être obtenu via un cathéter veineux central ou, plus récemment, par des veines périphériques. Une étude rétrospective récente a montré que l'utilisation des veines périphériques est efficace pour la plupart des patients myasthéniques, réduisant ainsi les risques de complications graves et potentiellement mortelles [130].

Toutefois, les EP comportent certains inconvénients, tel un risque accru d'infection et d'hypotension. De plus, la plasmaphérèse n'est pas disponible dans tous les établissements hospitaliers [129].

Dans notre série, 15 cas (soit 26%) ont bénéficié de séances d'EP, à raison de cinq séances au rythme d'une séance un jour sur deux. La plasmaphérèse a été indiquée en 1^{ère} intention pour 3 cas (20% des patients ayant bénéficié d'EP), ou après échec des IgIV pour les 12 cas restants (80% des patients ayant bénéficié d'EP). L'évolution était favorable chez l'ensemble des cas et les incidents rencontrés au cours des EP étaient légers et transitoires.

b. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) :

Lors des crises myasthéniques, les IgIV sont le traitement le plus fréquemment utilisé. Administrées à la dose de 0,4 g/Kg/jour pendant 5 jours, elles offrent une efficacité comparable à celle des échanges plasmatiques avec une meilleure maniabilité. Ils agissent en modulant le système immunitaire par le biais de plusieurs mécanismes, notamment la saturation des récepteurs Fc sur les macrophages, l'inhibition du système du complément et la modulation de la production d'anticorps. Les IgIV sont généralement bien tolérés et peuvent rapidement améliorer la force musculaire, ce qui les rend utiles dans les situations aiguës [116], [131].

Ce traitement présente l'avantage d'être accessible dans tous les établissements hospitaliers et il est facile à administrer. Cependant, il comporte des inconvénients tels son coût élevé, le risque d'allergies, et une durée d'efficacité relativement courte, ne dépassant généralement pas 6 semaines [132].

Dans notre étude, 35 cas (soit 61% des patients) ont nécessité le recours aux immunoglobulines suite à des crises myasthéniques ou poussées sévères.

3. Le traitement de fond :

De nombreuses recommandations de prise en charge de la myasthénie sont disponibles, à la fois américaines [133], européennes [134], [135] et françaises avec un Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) [136] en cours d'actualisation. L'instauration d'un traitement de fond dépend des comorbidités, du type de myasthénie et de la disponibilité du médicament. Le traitement de fond vise à obtenir une amélioration clinique avec amélioration de qualité de vie tout en limitant les effets secondaires des médicaments.[137]

a. Corticothérapie :

La corticothérapie reste le traitement à visée immunitaire de 1^{ère} intention dans la myasthénie auto-immune. Elle est indiquée chez la majorité des patients, dès que les anticholinestérasiques sont insuffisants. [137]

Ses résultats sont souvent satisfaisants avec une rémission ou une amélioration chez 72 à 92 % des patients traités. L'amélioration est rapide, apparaissant dès le premier mois chez 85 % des patients, le résultat maximum étant obtenu dans les 6 à 12 premiers mois [138].

Ainsi dans quatre grandes séries rétrospectives de traitement de myasthénie par la prednisone (administré à différentes doses) plus de 81% des 104 patients traités ont bénéficié d'une nette amélioration ou carrément d'une rémission. [139]

Des décompensations ont été décrites lors d'introduction de fortes doses, mais une étude récente montre qu'il est possible de débiter sans risque à la dose de 1 mg/kg/j (sans dépasser 80 mg) pour une durée d'un mois suivie d'une dégression progressive avec pour objectif de garder une dose minimale en dessous de 10 mg à 9 mois [140]. Dans les formes sévères n'ayant répondu que partiellement au traitement, on peut prolonger jusqu'à 3 mois la dose de 1 mg/kg. Cela est néanmoins à adapter en fonction du de l'âge, de comorbidités et de la tolérance du patient. En cas de cortico-dépendance à une forte dose (> 10 mg), un immunosuppresseur doit être instauré pour l'épargne cortisonique.

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, d'ulcères digestifs, d'une insuffisance surrénale à l'arrêt du traitement. (Tableau 4).

Tableau 5. 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	Bisphosphonates, calcium + vitamine D
Psychose/anxiété	Anxiolytiques, antidépresseurs, dose minimale
Cataractes/glaucome	Consultation ophtalmologique annuelle
Myopathies	Sport, régime riche en calories
Trouble de croissance	Utilisation de doses minimales

L'utilisation de prednisone par voie orale à des doses relativement faibles (20 mg / jour, en augmentant 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 [141].

L'hypothèse que le traitement de corticostéroïdes pourrait retarder ou réduire le risque de progression de MG oculaire à une myasthénie généralisée, n'est pas certaine [142].

b. Les immunosuppresseurs :

En cas de réponse insuffisante ou de contre-indication à la corticothérapie ou de complications, ou de cortico-dépendance au-delà de 10 mg, un immunosuppresseur est introduit. Leur délai d'action est plus long et leur efficacité ne peut être évaluée avant 3 mois d'utilisation.[137]

Les traitements immunosuppresseurs freinent la prolifération des lymphocytes T et B, ce qui entraîne une réduction efficace des anticorps dirigés contre les récepteurs. Ils permettent d'obtenir des rémissions ou des améliorations cliniques dans 70 à 90 % des cas, bien que leurs effets ne se manifestent généralement qu'après quelques semaines. [143]

Cependant, ce type de traitement peut entraîner des effets secondaires graves, notamment une hépatotoxicité, une leucopénie, ainsi qu'un risque accru de cancer à long terme. Par conséquent, il est fortement recommandé de réaliser un bilan sanguin complet avant de commencer le traitement, bilan qui devra être répété régulièrement tout au long du suivi.

L'azathioprine est l'immunosuppresseur le plus couramment prescrit. D'autres immunosuppresseurs, tels que le cyclophosphamide, le méthotrexate, le mycophénolatemofétil, la ciclosporine ou le tacrolimus, sont également utilisés.

❖ Azathioprine :

L'azathioprine interfère avec la synthèse de l'ADN, réduisant ainsi la prolifération des lymphocytes et la production d'auto-anticorps. Cependant, son délai d'action est lent et il faut souvent plusieurs mois pour qu'elle produise tous ses effets thérapeutiques. Il est recommandé de prendre 2 à 3 mg/kg par jour [144]; l'effet retardé ne pourra être évalué qu'après au moins 3 mois de traitement. Ainsi, l'azathioprine est donc commencée en association avec la corticothérapie. Le risque de cytolyse hépatique et de leucopénie doit être surveillé de façon rapprochée à l'initiation du traitement avec un hémogramme hebdomadaire les 8 premières semaines puis mensuel et un bilan hépatique mensuel. Ce médicament peut être autorisé pendant la grossesse [137]. L'azathioprine doit être arrêté après une durée d'utilisation de 5ans ou après avoir atteint la dose maximale de 600g, vu le risque élevé de malignité.

Dans notre étude, 32 patients étaient traités par azathioprine, 84% présentaient une forme anti-RACH +, 13% présentaient une forme double séronégative, et 3% présentaient une forme anti-Musk +.

❖ Cyclophosphamide (Endoxan®) :

Le cyclophosphamide est un agent alkylant de l'ADN qui interfère avec les processus de transcription et de réplication de l'ADN. Plusieurs études ont montré une meilleure réponse et une moindre toxicité avec l'administration mensuelle de ce régime par rapport à un traitement quotidien [145], [146]. Plusieurs effets indésirables ont été signalés, notamment des infections respiratoires et cutanéomuqueuses, des troubles gastro-intestinaux, une

pancytopenie, une leucopénie et un risque accru de tumeurs secondaires telles que la leucémie, le lymphome et le cancer de la vessie [147].

Dans le traitement des myasthénies réfractaires, des doses de cyclophosphamide comprises entre 500 et 1000 mg/m² peuvent être administrées toutes les 4 à 12 semaines. Une administration orale quotidienne à raison de 2,1 mg/kg/jour est également possible, mais elle nécessite une vigilance particulière en raison de la toxicité médullaire associée [148].

Ainsi, il est impératif de réévaluer la pertinence du traitement au cyclophosphamide après 6 mois, afin de décider de la poursuite du traitement à la même dose ou de l'ajustement de cette dernière. Figueroa et al [149] ont mené une étude rétrospective observationnelle et longitudinale, où ils ont identifié huit patients atteints de MG réfractaire traités par 30–50 mg/kg de CYC par mois pendant au moins 6 mois, une amélioration clinique a été obtenue chez 75 % des patients, l'étude a alors conclu que les cyclophosphamides se sont avérés efficaces pour réduire les symptômes des patients atteints de MG réfractaire, même si l'amélioration initiale et le maintien d'un meilleur état fonctionnel ne sont limités qu'à quelques mois.

Son utilisation pourrait être considérée comme une thérapie d'induction dans les environnements où les inégalités socio-économiques et les ressources limitées persistent.

Dans notre étude, 1 seule patiente avec une forme généralisée anti-RACH + a été traitée par cyclophosphamides avec une amélioration après 6 mois.

❖ Méthotrexate

Le méthotrexate constitue une alternative fréquemment utilisée à l'azathioprine. Cet anti-métabolite, initialement employé depuis des décennies dans le traitement du cancer, est à faible dose un médicament généralement sûr et bien toléré pour certaines maladies auto-immunes.

Cependant, les données concernant son efficacité spécifique dans la myasthénie restent limitées. L'étude de Heckmann et al en simple aveugle a toutefois montré que le méthotrexate présente une efficacité et une tolérance comparables à celles de l'azathioprine [150]. Le méthotrexate peut aussi avoir un intérêt lorsqu'il y a d'autres maladies associées, par exemple la polyarthrite rhumatoïde[151]. Dans notre série aucun cas n'a été mis sous méthotrexate.

❖ Mycophenolatemofetil :

Le mycophénolatemofétil inhibe l'enzyme inosine monophosphatedehydrogénase, cruciale pour la prolifération des lymphocytes T et B. Comme l'azathioprine, son action est retardée, mais il est généralement bien toléré et présente moins de risques à long terme que les corticostéroïdes.

La dose recommandée est de 2000 mg par jour [133], [152],[153], [154], [155]. Une NFS est réalisée à chaque changement de dose puis tous les mois, à la recherche d'une leucopénie. Il est contre-indiqué en cas de désir d'enfant (risque tératogène et diminution de la fertilité, également masculine) [137]. Dans notre série aucun cas n'a été mis sous méthotrexate.

❖ Cyclosporine :

La cyclosporine, un agent immunosuppresseur, a marqué un tournant dans la transplantation d'organes dans les années 1980 en doublant le taux de

survie à un an des greffes. Concernant son utilisation dans la myasthénie, les données spécifiques restent limitées [156].

Dans une étude prospective contrôlée contre placebo, 39 patients atteints de myasthénie généralisée corticodépendante ont reçu une dose de cyclosporine (5 mg/kg/jour), pendant une durée de 6 mois [157]. Les patients sous cyclosporine ont montré une amélioration clinique significative, avec une réduction des doses de corticoïdes et une diminution du taux d'anticorps [157]. Cependant, des effets secondaires sérieux ont conduit à l'arrêt du traitement chez un tiers des patients du groupe cyclosporine, dont 10 % en raison d'une néphrotoxicité progressive.

En résumé de l'étude, la cyclosporine ne doit pas être utilisée en première ligne, en raison de ses effets secondaires graves, de ses nombreuses interactions médicamenteuses, de son coût élevé et de la nécessité d'un suivi régulier des concentrations sanguines.

❖ Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique qui cible la protéine de surface « CD20 » exprimée par les cellules B, entraînant leur déplétion [158], [159]. Il est particulièrement efficace dans les MG à anticorps MuSK [160], [161] et est souvent utilisé chez les patients qui ne répondent pas aux immunosuppresseurs classiques dans les autres MG [162]. Il a montré sa bonne tolérance et son efficacité dans les MG juvéniles dans une grande étude rétrospective multicentrique [163]. La réponse au rituximab dans le traitement de la myasthénie à anti-RACH varie d'un patient à l'autre. Les personnes nouvellement diagnostiquées ont tendance à mieux répondre à des faibles

doses de rituximab que celles qui sont à un stade plus avancé [164], [165], [166].

Le schéma d'induction le plus utilisé est 375 mg/m² toutes les semaines pendant quatre semaines consécutives. Le protocole d'entretien n'est pas bien défini, il consiste soit à une administration systématique de 500 mg de RTX chaque 6 mois, ou en fonction de taux de CD19 ou en cas de rechute [166–171].

Dans notre série, on a utilisé le schéma qui comporte une induction par 1000 mg à 2 semaines d'intervalle puis une perfusion d'entretien de 500 mg chaque 6 à 12 mois.

Les principaux effets indésirables de Rituximab sont :

1. Les réactions liées à la perfusion :

Ces réactions à la perfusion surviennent principalement lors des premières perfusions et régressent rapidement après la diminution de débit de la perfusion de rituximab ou son arrêt. La prémédication par des corticostéroïdes réduit la fréquence et la gravité des réactions. Une surveillance rapprochée pendant la perfusion est donc nécessaire [162]. Elles sont souvent légères et transitoires : tachycardie, céphalée, prurit, urticaire, fébricule, hypo/hypertension, vertiges et malaise. Les réactions anaphylactiques menaçant le pronostic vital, entraînant l'arrêt du traitement, sont rares (<1/100 cas)[162].

2. Les infections :

La plupart des infections sont banales, et sont souvent des infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires [162]. Les infections opportunistes graves sont rares, y compris réactivation de l'hépatite B. Les

facteurs du risque d'infection sont le nombre de cures reçues de rituximab, l'hypogammaglobulinémie et la neutropénie, la corticothérapie, l'âge avancé et certaines comorbidités comme le diabète [162].

3. La neutropénie et l'hypogammaglobulinémie :

La prévalence de la neutropénie est de 1,3 % à 2,3 % et le risque de sa survenue est plus élevé 3 à 6 mois après la perfusion [162]. La gravité et la durée de la neutropénie sont imprévisibles.

L'hypogammaglobulinémie secondaire au rituximab est fréquente, mais transitoire dans la majorité des cas. La prise antérieure de certains immunosuppresseurs ainsi que la corticothérapie au long cours, l'âge avancé et le nombre de cures de rituximab sont décrits comme principaux facteurs d'hypogammaglobulinémie [162]. Le déficit en IgG qui est généralement associé à un risque plus important d'infection, par rapport au déficit en IgA ou en IgM [162].

Dans notre étude, 3 patients avec la forme anti-Musk + étaient mis sous Rituximab en 1^{ère} intention, 12 patients anti-RACH + et 3 patients doublement séronégatifs étaient mis sous Rituximab en 2^{ème} intention. L'évolution était favorable chez tous ces patients avec bonne tolérance.

c. Les nouveaux traitements de la MG :

Ces dernières années, la recherche a permis d'identifier un large spectre des thérapies émergentes, y compris la déplétion des cellules B, l'inhibition du complément et des cellules T, et les antagonistes du récepteur Fc néonatal (FcRn) (Figure 4) [162]. Ces nouveaux traitements prometteurs, sont des traitements ciblés dotés de nouveaux mécanismes d'action susceptibles d'être plus efficace et plus tolérés que les immunosuppresseurs classiques[162]

(Tableau 6). Parmi Ces nouvelles molécules, seul le Satralizumab est disponible depuis 2023 mais qui reste très onéreux.

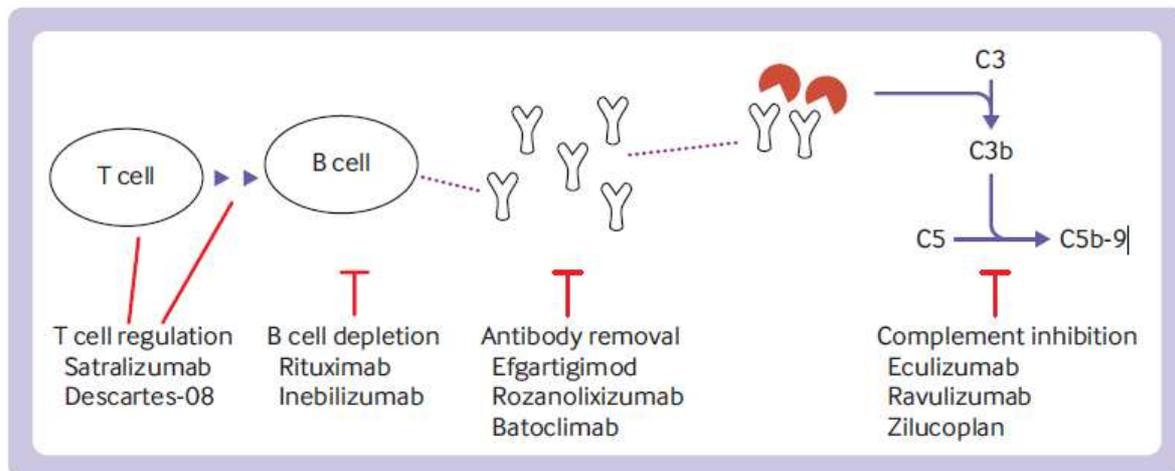


Figure 14. Schéma illustrant les cibles des traitements émergents et nouveaux de la myasthénie auto-immune [162]

Tableau 6. Les nouveaux traitements émergents pour la myasthénie grave par classe thérapeutique[167]

Classe	Mode d'action	DCI	Vie d'administration	Recommandations	Études
Déplétion de cellules B	Cibler le CD20, entraînant la déplétion de cellules B	Rituximab : anticorps monoclonal chimérique	Intraveineuse	Considération précoce dans les formes anti-MuSK+, troisième ligne pour les formes anti-RACH+	Blinded prospective study for MuSK+MGand retrospective studies. Phase 2 BeatMG trial
	Cibler le CD19, entraînant la déplétion de cellules B	Inebilizumab : anticorps monoclonal humanisé	Intraveineuse	Restent à déterminer	Phase 3 randomised controlled trial of ACHR+gMGand MuSK+MG ongoing
Inhibition du complément	Bloquer le clivage du C5 en C5a et C5b et empêcher la formation du complexe d'attaque de la membrane	Eculizumab : anticorps monoclonal humanisé	Intraveineuse	Formes anti-RACH+ réfractaires	Phase 3 REGAIN trial completed. FDA approval for ACHR+gMGin 2017.
		Ravulizumab : anticorps monoclonal humanisé	Intraveineuse	Formes anti-RACH+	Phase 3 CHAMPION study completed. FDA approval for ACHR+gMGin 2022
		Zilucoplan : Peptide de 15 acides aminés	Sous-cutanée	Restent à déterminer	Phase 3 RASE trial ACHR+gMG completed, and primary and key secondary endpoints met
Inhibition du récepteur Fc néonatal	Se lient et bloquent le récepteur Fc néonatal, réduisent le recyclage des IgG et le taux d'anticorps IgG	Efgartigimod afa : fragment Fc de IgG1 humaine	Intraveineuse	Formes anti-RACH+	ADAPT trial completed. FDA approval for ACHR+gMGin 2021
		Rozanolixizumab : IgG4 humanisée	Sous-cutanée	Formes anti-RACH+ et anti-MuSK+ sont inclus dans l'essai clinique.	Phase 3 MycarinC study completed, and primary and key secondary endpoints met
		Batoclimab : IgG1 humanisée	Sous-cutanée	Restent à déterminer	Phase 3 randomised controlled trial of generalised myasthenia gravis ongoing
		Nipocalimab : IgG1 humanisée	Intraveineuse	Restent à déterminer	Phase 3 randomised controlled trial of generalised myasthenia gravis ongoing
Inhibition de l'IL-6	Blockage du récepteur de l'interleukine 6, réduction de la différenciation pro-inflammatoire des cellules T et B	Satralizumab : IgG2 humanisé	Sous-cutanée	Restent à déterminer	Phase 3 randomised controlled trial of ACHR+gMG ongoing
Traitement par cellules T à récepteur d'antigène chimérique	Modifier les cellules T et leur régulation de la maturation des cellules B	Descartes-08	Sous-cutanée	Restent à déterminer	Phase 1/2 trial ongoing

4. La thymectomie :

Une anomalie est notée chez environ 20 % des patients avec une myasthénie anti-RACH (thymome ou hypertrophie). En cas de thymome, une chirurgie avec exérèse complète doit être réalisée. La voie d'abord dépend alors de la taille de la lésion (thorax fermé si < 5 cm, thorax ouvert si > 5 cm). En fonction des résultats anatomopathologiques, une éventuelle adjonction de radiothérapie pourra être nécessaire. Une aggravation de la myasthénie sans facteur déclenchant évident chez un patient avec antécédent de thymome doit faire rechercher une récurrence [137].

En l'absence de thymome, même sans reliquat thymique apparent, l'efficacité d'une thymectomie a été démontrée chez les patients jeunes (< 50 ans) ayant une myasthénie généralisée anti-RACH, et surtout quand elle est réalisée tôt dans l'évolution de la maladie. Il n'y a pas de preuve d'intérêt des IgIV ou des échanges plasmatiques préopératoires pour éviter une décompensation au décours [168]. La voie d'abord la moins invasive possible doit être choisie, par thoracoscopie, éventuellement robot-assistée.

La thymectomie n'est pas proposée en dehors de ces indications, car elle peut augmenter le risque de cancer et la mortalité [169]. Elle peut néanmoins se discuter dans de rares cas pour les formes séronégatives.

Les avis concernant la thymectomie dans la myasthénie oculaire pure sont divergents avec des données très contradictoires selon les études [170]. L'ensemble des auteurs s'accorde cependant pour dire qu'elle est inutile en cas de myasthénie séronégative et notamment lors de la présence d'AC anti-Musk.

Dans notre série, 25 patients ont bénéficié de thymectomie, les indications étaient la présence de thymome au scanner thoracique chez 14 cas, et l'âge jeune (< 50 ans) avec la forme anti-RACH + pour les 11 cas restants.

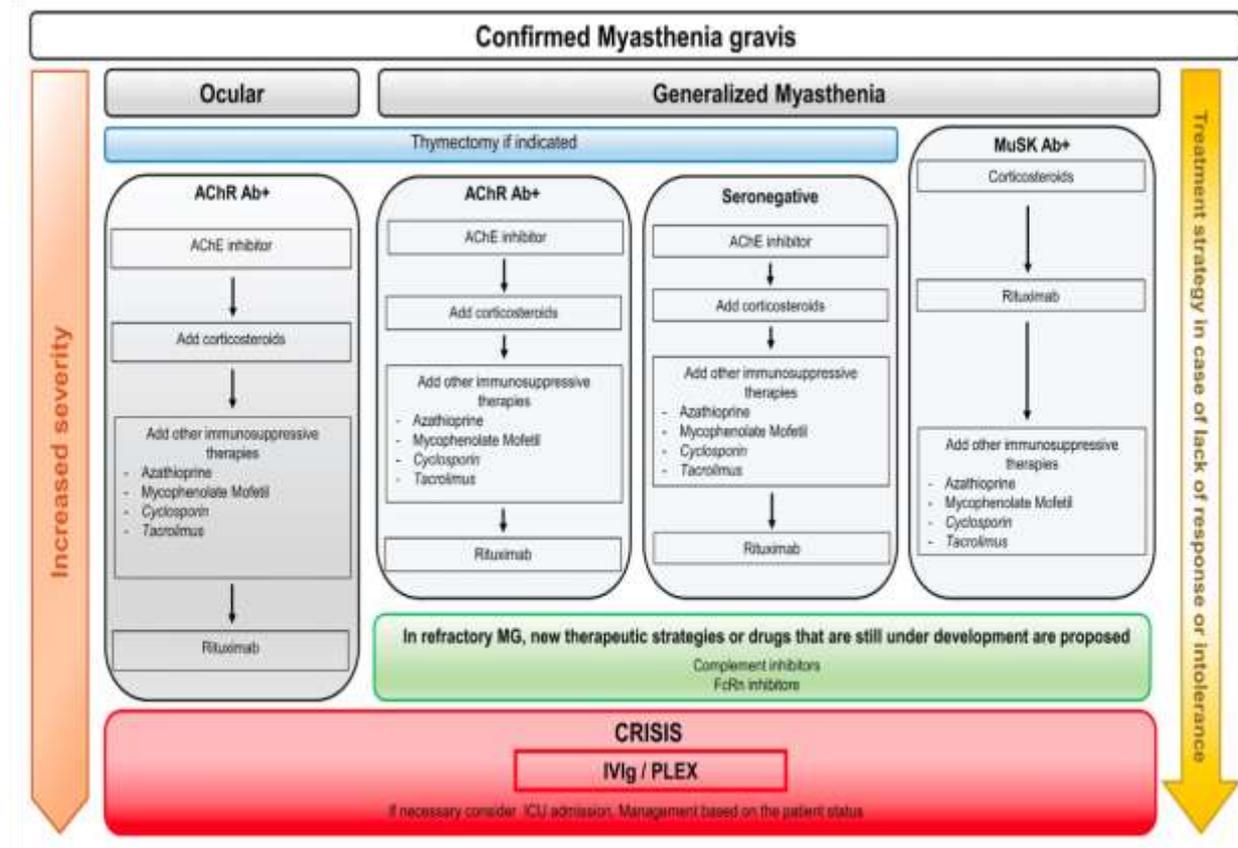


Figure 15. Arbre décisionnel pour la prise en charge de la myasthénie auto-immune [116]

5. Les thérapies associées :

a. Éducation thérapeutique :

L'éducation thérapeutique est un élément essentiel de la prise en charge du patient myasthénique et de son entourage [171] avec plusieurs informations qui doivent être données dès le début de la maladie :

- ▲ L'explication de la physiopathologie de la maladie, qui aide à comprendre les symptômes et leur fluctuation, ainsi que l'intérêt et la place des traitements ;
- ▲ La remise d'une carte d'urgence précisant les symptômes en faveur d'une poussée de la maladie, les contre-indications médicamenteuses et les coordonnées de médecin référent ;
- ▲ L'information sur les facteurs déclenchants pouvant aggraver la symptomatologie : intervention chirurgicale, non-respect des médicaments contre indiqués, infections, stress. . .

b. Prise en charge paramédicale :

Dans les formes sévères ou réfractaires aux traitements de fond, un accompagnement social et l'intervention de spécialistes en kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie, rééducation ou psychologie peuvent être indispensables. Il peut également être utile d'orienter le patient vers une association de patients.

c. L'information sur les médicaments contre-indiqués :

L'utilisation de médicaments contre-indiqués est l'une des causes fréquemment rapportée d'exacerbation de la myasthénie [172]. On retiendra surtout certains antibiotiques (aminosides, macrolides, fluoroquinolones, cyclines injectables notamment), les dérivés de la quinine, les bêtabloquants

(même en collyre) et le magnésium qui sont, en théorie, des contre-indications absolues. Les contre-indications relatives sont liées au risque respiratoire avec les curares, les benzodiazépines, les neuroleptiques, le lithium. . . Plus qu'une liste à donner au patient, il faut surtout l'informer de la nécessité de faire vérifier par le médecin prescripteur de chaque nouveau traitement l'impact sur la jonction neuromusculaire. Même si certaines contre-indications sont théoriquement absolues, l'introduction d'un médicament peut parfois se discuter avec le neurologue référent, en l'absence d'alternative thérapeutique, en fonction de la balance bénéfice-risque, par exemple une faible dose de bêtabloquants chez un patient avec un infarctus de myocarde récent et une myasthénie légère, ancienne et bien équilibrée. Concernant l'anesthésie, des recommandations sont disponibles dans le PNDS [171]. L'anesthésie locale n'est pas contre indiquée. L'anesthésie générale programmée est possible chez un patient stabilisé, ainsi que l'usage de curares non dépolarisants.

Contre-indications absolues :

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

Contre-indications relatives :

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

Cas particuliers :

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

- Statines, effet négatif dans la myasthénie rapporté mais discuté.

d. La prévention des infections :

Une autre cause d'exacerbation de la myasthénie est la survenue d'une infection évitable [173], pour laquelle une vaccination est disponible. Les patients myasthéniques sont à risque de formes plus sévères des infections respiratoires fréquentes. L'utilisation des immunosuppresseurs aggrave ce risque et peut diminuer l'efficacité des vaccins. Certains traitements (rituximab, anticorps anti-compléments) engendrent un risque spécifique et nécessitent des vaccinations avant leur utilisation. Le statut vaccinal doit donc être mis à jour le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie. Les principaux vaccins concernés sont ceux de la grippe, du covid-19, du pneumocoque, de l'hépatite B et du méningocoque. Les vaccins vivants atténués (par exemple fièvre jaune) sont eux contre-indiqués en cas d'utilisation d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes.

e. La fatigue :

Les préoccupations principales du médecin qui va rechercher des critères de gravité de la myasthénie (trouble respiratoire, trouble bulbaire) sont souvent différentes de celles du patient dont le symptôme le plus gênant est la fatigue [174] qui a un impact majeur sur sa qualité de vie et qui est 2 à 3 fois plus fréquente que chez les sujets sains [175]. Peu de traitements ont montré une efficacité sur ce symptôme invalidant : même si les symptômes s'aggravent typiquement à l'effort, la kinésithérapie et l'exercice physique ont toute leur place (en dehors des poussées), et améliorent cette fatigue [176].

Cette prise en charge est bien tolérée, sans risque d'aggravation et on recommande désormais 150 min d'exercices hebdomadaires [176].

CONCLUSION

La myasthénie auto-immune, bien que rare, constitue une pathologie neuromusculaire d'une grande complexité, marquée par une hétérogénéité clinique significative. Notre étude rétrospective, a permis d'analyser le profil clinique, paraclinique et évolutif de cette maladie dans une population marocaine.

Nous avons mis en évidence une prédominance féminine, un âge moyen de début des symptômes autour de 39 ans, ainsi qu'une prédilection pour les formes généralisées à anticorps anti-RACH positifs. Les données ont également souligné l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire associant traitements symptomatiques, immunosuppresseurs, thymectomie et prise en charge des poussées pour améliorer le pronostic. Les résultats confirment que les formes associées aux anticorps anti-MuSK et celles doublement séronégatives présentent des particularités cliniques et évolutives spécifiques, nécessitant des stratégies thérapeutiques adaptées.

Malgré les avancées thérapeutiques et diagnostiques, des défis persistent, notamment dans la reconnaissance précoce des formes atypiques, l'accès aux immunothérapies modernes et l'amélioration du suivi à long terme. Ces éléments sont d'une importance cruciale pour optimiser les soins et réduire l'impact fonctionnel et professionnel de cette maladie.

Enfin, la diversité des profils rencontrés dans notre étude illustre la nécessité de continuer à explorer les bases immunologiques, génétiques et environnementales de la myasthénie auto-immune pour mieux comprendre ses mécanismes, affiner les traitements et, à terme, envisager des solutions curatives.

RESUMES

RESUME

INTRODUCTION : La myasthénie est une pathologie auto-immune touchant préférentiellement les femmes jeunes et les personnes âgées et dont l'incidence tend à augmenter. Elle est causée par des anticorps qui ciblent un des composants de la jonction neuromusculaire. Dans la majorité des cas, il s'agit d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (RACH). Elle se manifeste cliniquement par une faiblesse musculaire fluctuante, accentuée par l'effort physique et atténuée au repos. La classification de la myasthénie peut être faite en fonction de la localisation des muscles atteints (oculaire versus généralisée), l'âge de début des symptômes, les anomalies thymiques et le profil des auto-anticorps.

OBJECTIFS : Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des malades atteints de myasthénie chez la population marocaine.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Nous avons analysé rétrospectivement durant les 2 dernières années 2022-2023, les dossiers des patients atteints de la myasthénie et suivis au service de neurologie au CHU Hassan II de Fès depuis 2003 à 2023, et nous avons comparé ces résultats avec les données de la littérature.

RÉSULTATS : 57 patients ont été inclus dans la période de cette étude. L'âge moyen des patients était de 45,9 ans avec une prédominance féminine (sexe ratio 1,71). Le délai de diagnostic variait de 7 jours à 4 ans avec une médiane de 7 mois. L'association à d'autres maladies auto-immunes a été constatée chez 2 patients (Lupus, et maladie de basedow). La présentation clinique révélatrice, était dominée par les signes oculaires dans 72% des cas,

l'atteinte bulbaire dans 15% des cas et l'atteinte de la musculature axiale et périphérique chez 13% des cas. Les signes respiratoires au moment du diagnostic n'ont été constatés que chez 7% des cas. Le test à la prostigmine était positif chez 84% des cas. L'ENMG a objectivé un bloc post synaptique chez 77 % des patients de cette série. La forme séropositive à anti-RACH prédominait dans cette série (75%), Une myasthénie avec anticorps anti-Musk chez 3 cas et une myasthénie double séronégative chez 6 cas ont été répertoriés. Le scanner thoracique a révélé dans 26 % des cas la présence d'un thymome, et il était normal dans 61% des cas. 44 % des patients ont subi une thymectomie. Un traitement médical initial constitué principalement d'un anticholinestérasique a été donné chez tous les patients. 38 % étaient sous corticothérapie seule, 26% prenaient des immunosuppresseurs, et 31,6% sous Rituximab. Une hospitalisation en milieu de réanimation pour crise ou poussée myasthénique a été rapportée chez 24 cas (60% IgIV et 40% EP). L'évolution des patients dans cette série était bonne chez 60% des patients avec régression de la symptomatologie initiale, alors que chez 40 % des patients l'évolution était fluctuante.

CONCLUSION : A l'issue de cette étude, les résultats étaient globalement concordants avec les données connues de la myasthénie dans la littérature (présence de pic de fréquence, la prédominance féminine, la prépondérance de la forme généralisée et séropositive à AC anti-RACH). Le retard diagnostic noté dans ce travail incite à une sensibilisation auprès des médecins et auprès de la population de cette affection qui reste est rare, mais qui est grave.

ABSTRACT

BACKGROUND: Myasthenia gravis is an autoimmune disorder primarily affecting young women and the elderly, with an increasing incidence. It is caused by antibodies targeting components of the neuromuscular junction, most commonly acetylcholine receptor (AChR) antibodies. Clinically, it manifests as fluctuating muscle weakness, exacerbated by physical effort and alleviated by rest. Myasthenia can be classified based on muscle involvement (ocular vs. generalized), age of onset, thymic abnormalities, and antibody profiles.

OBJECTIVES: To describe the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic, and evolutionary characteristics of myasthenia patients within the Moroccan population.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective analysis of patient records from 2022–2023 was conducted, focusing on individuals with myasthenia followed at the Neurology Department of CHU Hassan II in Fez. The results were compared with literature data.

RESULTS: Fifty-seven patients were included in this study. The mean age was 45.9 years, with a female predominance (sex ratio 1.71). The diagnostic delay ranged from 7 days to 4 years, with a median of 7 months. Association with other autoimmune diseases was observed in 2 patients (Lupus and Graves' disease). Clinically, the initial presentation was dominated by ocular signs (72%), bulbar involvement (15%), and axial or peripheral muscle weakness (13%). Respiratory symptoms at diagnosis were noted in only 7% of cases. The Prostigmine test was positive in 84% of cases. Electromyography revealed a postsynaptic block in 77% of patients. Seropositive forms with anti-AChR

antibodies predominated (75%), while anti-MuSK antibodies were identified in 3 patients, and double-seronegative forms in 6 patients. Thoracic CT scans revealed thymomas in 26% of cases and were normal in 61%. Thymectomy was performed in 44% of patients. Initial medical treatment included anticholinesterase drugs for all patients. Corticosteroids were used in 38% of cases, immunosuppressants in 26%, and Rituximab in 31.6%. Hospitalization in intensive care for myasthenic crises or exacerbations was reported in 24 cases (60% treated with IVIg and 40% with plasmapheresis). The outcome was favorable in 60% of patients with regression of initial symptoms, while 40% had a fluctuating course.

CONCLUSION: This study's findings align with established literature on myasthenia (age and sex distribution, predominance of generalized and seropositive anti-AChR forms). The diagnostic delay observed highlights the need to raise awareness among physicians and the public about this rare but serious disease.

ملخص

مقدمة: الوهن العضلي الوبيل هو مرض مناعي ذاتي يصيب الشباب وكبار السن على وجه الخصوص، وتزداد نسبة الإصابة به. وهو ناتج عن أجسام مضادة تستهدف أحد مكونات الوصل العصبي العضلي. في معظم الحالات، تكون هذه الأجسام المضادة الذاتية موجبة ضد مستقبلات الأسيتيل كولين (AChR). يمكن تصنيف الوهن العضلي وفقاً لمكان العضلات المصابة (الوهن العضلي العيني مقابل الوهن العضلي العام)، وعمر ظهور الأعراض، وتشوهات الزعتر والأجسام المضادة الذاتية.

الأهداف: وصف الخصائص الوبائية والسريرية وشبه السريرية والعلاجية والتطورية لمرضى الوهن العضلي لدى السكان المغاربة.

المنهجية والوسائل: خلال السنتين الأخيرتين 2022-2023، قمنا بتحليل سجلات المرضى المصابين بالوهن العضلي الوبيل الذين عولجوا في قسم طب الأعصاب في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، وقارنا هذه النتائج بالبيانات الموجودة في الأدبيات.

النتائج: تم إدراج 57 مريضاً في فترة هذه الدراسة. كان متوسط عمر المرضى 45.9 سنة مع غلبة الإناث (نسبة الجنس 1.71). تراوح وقت التشخيص من 7 أيام إلى 4 سنوات بمتوسط 7 أشهر. لوحظ الارتباط بأمراض المناعة الذاتية الأخرى لدى مريضين (الذئبة ومرض باسكو). غلبت العلامات العينية على العرض السريري الكاشف، في 72% من الحالات، وتورط البصلي في 15% من الحالات، وتورط الجهاز العضلي المحوري والمحيطي في 13% من الحالات. لوحظت علامات تنفسية وقت التشخيص في 7% فقط من الحالات. كان اختبار البروستيغمين إيجابياً في 84% من الحالات. أظهر تخطيط كهربية العضلات ENMG إحصار ما بعد التشابك في 77% من المرضى في هذه السلسلة. كان الشكل الإيجابي المصل المضاد لمضادات RACH هو السائد في هذه السلسلة (75%). تم تسجيل الوهن العضلي مع أجسام مضادة لمضادات المسك في 3 حالات والوهن العضلي المصلي المزدوج في 6 حالات. كشف التصوير المقطعي المحوسب للصدر عن وجود ورم في الغدة الصعترية في 26% من الحالات، وكان طبيعياً في 61% من الحالات. خضع 44% من المرضى لاستئصال الغدة الصعترية. تم إعطاء علاج طبي أولي يتكون بشكل أساسي من مضادات الكولين في جميع المرضى. كان 38% من المرضى يتناولون الكورتيكوستيرويدات القشرية وحدها، و26% يتناولون مثبطات المناعة، و31.6% يتناولون ريتوكسيماب. تم الإبلاغ عن الاستشفاء في وحدة العناية المركزة لأزمة أو نوبة الوهن العضلي في 24 حالة (60%) منهم على العلاج بالوصفات الوريدية و40% على تبادل

البلازما). في هذه السلسلة، كانت نتائج 60% من المرضى جيدة، مع تراجع الأعراض الأولية، بينما كانت نتائج 40% من المرضى متقلبة.

خلاصة : في نهاية هذه الدراسة، كانت النتائج متوافقة بشكل عام مع البيانات المعروفة عن الوهن العضلي في الدراسات في نهاية هذه الدراسة، كانت النتائج متسقة إلى حد كبير مع البيانات المعروفة عن الوهن العضلي في الأدبيات (وجود ذروة التردد، غلبة الإناث، غلبة الشكل المصلي المعمم والمضاد لمصل AC anti-RACH). يشير التأخير في التشخيص الذي لوحظ في هذه الدراسة إلى ضرورة توعية الأطباء وعامة الناس بهذه الحالة النادرة والخطيرة في الوقت نفسه.

BIBLIOGRAPHIE

-
- [1] J. Lindstrom, « Experimental autoimmune myasthenia gravis. », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 43, n° 7, p. 568-576, juill. 1980.
- [2] « Overview of MG », Myasthenia Gravis Foundation of America. Consulté le: 16 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<http://myasthenia.org/understanding-mg/overview-mg/>
- [3] E. F. Stanley, « Presynaptic calcium channels and the transmitter release mechanism », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 681, p. 368-372, juin 1993, doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb22915.x.
- [4] E. A. Fon et R. H. Edwards, « Molecular mechanisms of neurotransmitter release », *Muscle Nerve*, vol. 24, n° 5, p. 581-601, mai 2001, doi: 10.1002/mus.1044.
- [5] R. L. Ruff, « Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 998, p. 1-10, sept. 2003.
- [6] R. E. Poage et S. D. Meriney, « Presynaptic calcium influx, neurotransmitter release, and neuromuscular disease », *Physiol. Behav.*, vol. 77, n° 4, p. 507-512, déc. 2002, doi: 10.1016/S0031-9384(02)00937-X.
- [7] G. Schiavo, M. Matteoli, et C. Montecucco, « Neurotoxins affecting neuroexocytosis », *Physiol. Rev.*, vol. 80, n° 2, p. 717-766, avr. 2000, doi: 10.1152/physrev.2000.80.2.717.
- [8] L. Abbas, « Synapse Formation: Let's Stick Together », *Curr. Biol.*, vol. 13, n° 1, p. R25-R27, janv. 2003, doi: 10.1016/S0960-9822(02)01384-2.

-
- [9] S. Arber, S. J. Burden, et A. J. Harris, « Patterning of skeletal muscle », *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 12, n° 1, p. 100-103, févr. 2002, doi: 10.1016/s0959-4388(02)00296-9.
- [10] U. J. McMahan, J. R. Sanes, et L. M. Marshall, « Cholinesterase is associated with the basal lamina at the neuromuscular junction », *Nature*, vol. 271, n° 5641, p. 172-174, janv. 1978, doi: 10.1038/271172a0.
- [11] A. B. Smit *et al.*, « A glia-derived acetylcholine-binding protein that modulates synaptic transmission », *Nature*, vol. 411, n° 6835, p. 261-268, mai 2001, doi: 10.1038/35077000.
- [12] K. Brejc *et al.*, « Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors », *Nature*, vol. 411, n° 6835, p. 269-276, mai 2001, doi: 10.1038/35077011.
- [13] J. R. Sanes et J. W. Lichtman, « Induction, assembly, maturation and maintenance of a postsynaptic apparatus », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 2, n° 11, p. 791-805, nov. 2001, doi: 10.1038/35097557.
- [14] S. J. Wood et C. R. Slater, « Safety factor at the neuromuscular junction », *Prog. Neurobiol.*, vol. 64, n° 4, p. 393-429, juill. 2001, doi: 10.1016/s0301-0082(00)00055-1.
- [15] R. L. Ruff, « Neuromuscular Junction Physiology and Pathophysiology », in *Myasthenia Gravis and Related Disorders*, H. J. Kaminski, Éd., Totowa, NJ: Humana Press, 2003, p. 1-13. doi: 10.1007/978-1-59259-341-5_1.
- [16] J. P. Sieb *et al.*, « Congenital myasthenic syndromes in two kinships with end-plate acetylcholine receptor and utrophin deficiency », *Neurology*, vol. 50, n° 1, p. 54-61, janv. 1998, doi: 10.1212/wnl.50.1.54.

- [17] J. P. Merlie et J. R. Sanes, « Concentration of acetylcholine receptor mRNA in synaptic regions of adult muscle fibres », *Nature*, vol. 317, n° 6032, p. 66-68, sept. 1985, doi: 10.1038/317066a0.
- [18] J. E. Brenman *et al.*, « Interaction of nitric oxide synthase with the postsynaptic density protein PSD-95 and alpha1-syntrophin mediated by PDZ domains », *Cell*, vol. 84, n° 5, p. 757-767, mars 1996, doi: 10.1016/s0092-8674(00)81053-3.
- [19] L. L. Kusner et H. J. Kaminski, « Nitric oxide synthase is concentrated at the skeletal muscle endplate », *Brain Res.*, vol. 730, n° 1-2, p. 238-242, août 1996, doi: 10.1016/0006-8993(96)00675-0.
- [20] T. Wang, Z. Xie, et B. Lu, « Nitric oxide mediates activity-dependent synaptic suppression at developing neuromuscular synapses », *Nature*, vol. 374, n° 6519, p. 262-266, mars 1995, doi: 10.1038/374262a0.
- [21] J. M. Lindstrom, « Acetylcholine receptors and myasthenia », *Muscle Nerve*, vol. 23, n° 4, p. 453-477, avr. 2000, doi: 10.1002/(sici)1097-4598(200004)23:4<453::aid-mus3>3.0.co;2-o.
- [22] H. J. Kaminski et R. L. Ruff, « Insights into possible skeletal muscle nicotinic acetylcholine receptor (AChR) changes in some congenital myasthenias from physiological studies, point mutations, and subunit substitutions of the AChR », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 681, p. 435-450, juin 1993, doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb22928.x.
- [23] N. Unwin, C. Toyoshima, et E. Kubalek, « Arrangement of the acetylcholine receptor subunits in the resting and desensitized states, determined by cryoelectron microscopy of crystallized Torpedo

- postsynaptic membranes », *J. Cell Biol.*, vol. 107, n° 3, p. 1123-1138, sept. 1988, doi: 10.1083/jcb.107.3.1123.
- [24] N. Unwin, « Projection Structure of the Nicotinic Acetylcholine Receptor: Distinct Conformations of the α Subunits », *J. Mol. Biol.*, vol. 257, n° 3, p. 586-596, avr. 1996, doi: 10.1006/jmbi.1996.0187.
- [25] P. Brehm et L. Henderson, « Regulation of acetylcholine receptor channel function during development of skeletal muscle », *Dev. Biol.*, vol. 129, n° 1, p. 1-11, sept. 1988, doi: 10.1016/0012-1606(88)90156-x.
- [26] C. MacLennan, D. Beeson, A. M. Buijs, A. Vincent, et J. Newsom-Davis, « Acetylcholine receptor expression in human extraocular muscles and their susceptibility to myasthenia gravis », *Ann. Neurol.*, vol. 41, n° 4, p. 423-431, avr. 1997, doi: 10.1002/ana.410410404.
- [27] H. J. Kaminski, L. L. Kusner, et C. H. Block, « Expression of acetylcholine receptor isoforms at extraocular muscle endplates », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 37, n° 2, p. 345-351, févr. 1996.
- [28] A. G. Engel, K. Ohno, C. Bouzat, S. M. Sine, et R. C. Griggs, « End-plate acetylcholine receptor deficiency due to nonsense mutations in the epsilon subunit », *Ann. Neurol.*, vol. 40, n° 5, p. 810-817, nov. 1996, doi: 10.1002/ana.410400521.
- [29] M. A. Ruegg et J. L. Bixby, « Agrin orchestrates synaptic differentiation at the vertebrate neuromuscular junction », *Trends Neurosci.*, vol. 21, n° 1, p. 22-27, janv. 1998, doi: 10.1016/s0166-2236(97)01154-5.
- [30] B. G. Wallace, « Agrin-induced specializations contain cytoplasmic, membrane, and extracellular matrix-associated components of the

- postsynaptic apparatus », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 9, n° 4, p. 1294-1302, avr. 1989, doi: 10.1523/JNEUROSCI.09-04-01294.1989.
- [31] D. J. Glass *et al.*, « Agrin acts via a MuSK receptor complex », *Cell*, vol. 85, n° 4, p. 513-523, mai 1996, doi: 10.1016/s0092-8674(00)81252-0.
- [32] M. Gautam *et al.*, « Defective neuromuscular synaptogenesis in agrin-deficient mutant mice », *Cell*, vol. 85, n° 4, p. 525-535, mai 1996, doi: 10.1016/s0092-8674(00)81253-2.
- [33] I. Wickelgren, « Synapse-Making Molecules Revealed », *Science*, vol. 272, n° 5265, p. 1100-1100, mai 1996, doi: 10.1126/science.272.5265.1100.
- [34] B. Wallace, « scFvs get down to basics: How MuSK makes synapses », *Nat. Biotechnol.*, vol. 15, n° 8, p. 721-722, août 1997, doi: 10.1038/nbt0897-721.
- [35] B. Hughes, M. De Casillas, et H. Kaminski, « Pathophysiology of Myasthenia Gravis », *Semin. Neurol.*, vol. 24, n° 01, p. 21-30, juill. 2004, doi: 10.1055/s-2004-829585.
- [36] N. E. Gilhus et J. J. Verschuuren, « Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies », *Lancet Neurol.*, vol. 14, n° 10, p. 1023-1036, oct. 2015, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3.
- [37] E. Masson, « Myasthénies et syndromes myasthéniques », EM-Consulte. Consulté le: 17 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/271189/myasthenies-et-syndromes-myastheniques>

- [38] P. Gajdos, « [Myasthenia gravis] », *Rev. Prat.*, vol. 52, n° 1, p. 71-77, janv. 2002.
- [39] S. Aubert, E. Salort-Campana, J. Franques, D. Uzenot, et J. Pouget, « Myasthénie séronégative et myasthénie avec anticorps anti-MuSK : une série rétrospective de 20 cas », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 165, n° 11, p. 901-910, nov. 2009, doi: 10.1016/j.neurol.2009.01.049.
- [40] A. S. Carr, C. R. Cardwell, P. O. McCarron, et J. McConville, « A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis », *BMC Neurol.*, vol. 10, p. 46, juin 2010, doi: 10.1186/1471-2377-10-46.
- [41] P. Joensen, « Myasthenia gravis incidence in a general North Atlantic isolated population », *Acta Neurol. Scand.*, vol. 130, n° 4, p. 222-228, oct. 2014, doi: 10.1111/ane.12270.
- [42] J. C. Ha et D. P. Richman, « Myasthenia gravis and related disorders: Pathology and molecular pathogenesis », *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1852, n° 4, p. 651-657, avr. 2015, doi: 10.1016/j.bbadis.2014.11.022.
- [43] A.-M. Bubuioc *et al.*, « The epidemiology of myasthenia gravis », *J. Med. Life*, vol. 14, n° 1, p. 7-16, janv. 2021, doi: 10.25122/jml-2020-0145.
- [44] L. H. Phillips, « The epidemiology of myasthenia gravis », *Semin. Neurol.*, vol. 24, n° 1, p. 17-20, mars 2004, doi: 10.1055/s-2004-829593.
- [45] H. Murai *et al.*, « Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey », *J. Neurol. Sci.*, vol. 305, n° 1-2, p. 97-102, juin 2011, doi: 10.1016/j.jns.2011.03.004.

-
- [46] « Increasing incidence of elderly onset patients with myasthenia gravis in a local area of Japan – PubMed ». Consulté le: 3 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19762910/>
- [47] « Prognosis of myasthenia gravis: a multicenter follow-up study of 844 patients – PubMed ». Consulté le: 3 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1802969/>
- [48] J. C. Keeseey, « Clinical evaluation and management of myasthenia gravis », *Muscle Nerve*, vol. 29, n° 4, p. 484-505, avr. 2004, doi: 10.1002/mus.20030.
- [49] « Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system – PubMed ». Consulté le: 3 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10415599/>
- [50] « Autoimmune Thyroiditis and Myasthenia Gravis – PubMed ». Consulté le: 3 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751878/>
- [51] « Estrogen enhances susceptibility to experimental autoimmune myasthenia gravis by promoting type 1-polarized immune responses – PubMed ». Consulté le: 3 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16210608/>
- [52] M. T. Fernández-Mestre, V. Vargas, S. Montagnani, M. Cotúa, V. Ogando, et Z. Layrisse, « HLA class II and class I polymorphism in Venezuelan patients with myasthenia gravis », *Hum. Immunol.*, vol. 65, n° 1, p. 54-59, janv. 2004, doi: 10.1016/j.humimm.2003.10.003.

- [53] N. Avidan, R. Le Panse, S. Berrih-Aknin, et A. Miller, « Genetic basis of myasthenia gravis – a comprehensive review », *J. Autoimmun.*, vol. 52, p. 146-153, août 2014, doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.001.
- [54] J. F. Owe, A. K. Daltveit, et N. E. Gilhus, « Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001 », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 77, n° 2, p. 203-207, févr. 2006, doi: 10.1136/jnnp.2005.072355.
- [55] G. Saruhan-Direskeneli, A. Kiliç, Y. Parman, P. Serdaroğlu, et F. Deymeer, « HLA-DQ polymorphism in Turkish patients with myasthenia gravis », *Hum. Immunol.*, vol. 67, n° 4-5, p. 352-358, 2006, doi: 10.1016/j.humimm.2006.02.039.
- [56] C. C. Whitacre, « Sex differences in autoimmune disease », *Nat. Immunol.*, vol. 2, n° 9, p. 777-780, sept. 2001, doi: 10.1038/ni0901-777.
- [57] 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.
- [58] A. Meyer et Y. Levy, « Geoepidemiology of myasthenia gravis [corrected] », *Autoimmun. Rev.*, vol. 9, n° 5, p. A383-386, mars 2010, doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.011.
- [59] D. A. Restivo, D. Centonze, A. Alesina, et R. Marchese-Ragona, « Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection », *Ann. Intern. Med.*, vol. 173, n° 12, p. 1027-1028, déc. 2020, doi: 10.7326/L20-0845.

-
- [60] P. Anand *et al.*, « COVID-19 in patients with myasthenia gravis », *Muscle Nerve*, vol. 62, n° 2, p. 254-258, août 2020, doi: 10.1002/mus.26918.
- [61] M. F. L. Fichtner, « Features of muscle-specific tyrosine kinase autoantibodies and b cells derived from myasthenia gravis patients », maastricht university, 2023. doi: 10.26481/dis.20231024mf.
- [62] L. Trabelsi *et al.*, « Myasthénie et hyperthyroïdie : à propos de deux observations », *Ann. Endocrinol.*, vol. 67, n° 3, p. 265-269, juin 2006, doi: 10.1016/S0003-4266(06)72597-5.
- [63] B. C. Soliven *et al.*, « Seronegative myasthenia gravis », *Neurology*, vol. 38, n° 4, p. 514-517, avr. 1988, doi: 10.1212/wnl.38.4.514.
- [64] P. Shivamurthy et M. W. Parker, « Cardiac manifestations of myasthenia gravis: A systematic review », *IJC Metab. Endocr.*, vol. C, n° 5, p. 3-6, 2014, doi: 10.1016/j.ijcme.2014.08.003.
- [65] M. Mahic *et al.*, « Physician- and patient-reported perspectives on myasthenia gravis in Europe: a real-world survey », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 18, n° 1, p. 169, juin 2023, doi: 10.1186/s13023-023-02727-0.
- [66] 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.
- [67] S. Leeamornsiri, N. Chirapapaisan, et W. Chuenkongkaew, « Clinical Profiles of Thai Patients with Ocular Myasthenia Gravis in Siriraj Hospital ».
- [68] D. B. Drachman, « Myasthenia gravis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 330, n° 25, p. 1797-1810, juin 1994, doi: 10.1056/NEJM199406233302507.

- [69] X.-L. Zhao *et al.*, « Myasthenia gravis with tongue muscle atrophy: A case series », *Heliyon*, vol. 10, n° 9, p. e30015, mai 2024, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e30015.
- [70] E. Masson, « Myasthénie et syndromes myasthéniques », EM-Consulte. Consulté le: 10 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/2514/myasthenie-et-syndromes-myastheniques>
- [71] « Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity – PubMed ». Consulté le: 10 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19375665/>
- [72] « Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders – PubMed ». Consulté le: 10 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20402760/>
- [73] « Late-onset myasthenia gravis: a review when incidence in older adults keeps increasing – PubMed ». Consulté le: 10 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23893883/>
- [74] N. E. Gilhus et J. J. Verschuuren, « Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies », *Lancet Neurol.*, vol. 14, n° 10, p. 1023-1036, oct. 2015, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3.
- [75] « A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis | BMC Neurology | Full Text ». Consulté le: 10 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-10-46>

- [76] « Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study – PubMed ». Consulté le: 10 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19597135/>
- [77] « Autoimmune associations and autoantibody screening show focused recognition in patient subgroups with generalized myasthenia gravis – PubMed ». Consulté le: 10 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23792059/>
- [78] A. H. Maniaol *et al.*, « Late onset myasthenia gravis is associated with HLA DRB1*15:01 in the Norwegian population », *PloS One*, vol. 7, n° 5, p. e36603, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0036603.
- [79] K. L. Skjei, V. A. Lennon, et N. L. Kuntz, « Muscle specific kinase autoimmune myasthenia gravis in children: a case series », *Neuromuscul. Disord. NMD*, vol. 23, n° 11, p. 874-882, nov. 2013, doi: 10.1016/j.nmd.2013.07.010.
- [80] M. Alahgholi-Hajibehzad *et al.*, « Association of HLA-DRB1*14, – DRB1*16 and –DQB1*05 with MuSK-myasthenia gravis in patients from Turkey », *Hum. Immunol.*, vol. 74, n° 12, p. 1633-1635, déc. 2013, doi: 10.1016/j.humimm.2013.08.271.
- [81] 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.
- [82] 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.

- [83] A. Marx, F. Pfister, B. Schalke, G. Saruhan-Direskeneli, A. Melms, et P. Ströbel, « The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes », *Autoimmun. Rev.*, vol. 12, n° 9, p. 875-884, juill. 2013, doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.007.
- [84] B. Zhang *et al.*, « Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis », *Arch. Neurol.*, vol. 69, n° 4, p. 445-451, avr. 2012, doi: 10.1001/archneurol.2011.2393.
- [85] O. Higuchi, J. Hamuro, M. Motomura, et Y. Yamanashi, « Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis », *Ann. Neurol.*, vol. 69, n° 2, p. 418-422, févr. 2011, doi: 10.1002/ana.22312.
- [86] P. Zisimopoulou, T. Brenner, N. Trakas, et S. J. Tzartos, « Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens », *Autoimmun. Rev.*, vol. 12, n° 9, p. 924-930, juill. 2013, doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.002.
- [87] Y. Hong *et al.*, « Multiple antibody detection in 'seronegative' myasthenia gravis patients », *Eur. J. Neurol.*, vol. 24, n° 6, p. 844-850, juin 2017, doi: 10.1111/ene.13300.
- [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] S. Leeamornsiri, N. Chirapapaisan, et W. Chuenkongkaew, « Clinical Profiles of Thai Patients with Ocular Myasthenia Gravis in Siriraj Hospital ».
- [91] 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.
- [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] F. Scuderi *et al.*, « Anti-P110 Autoantibodies Identify a Subtype of “Seronegative” Myasthenia Gravis with Prominent Oculobulbar Involvement », *Lab. Invest.*, vol. 82, n° 9, p. 1139-1146, sept. 2002, doi: 10.1097/01.LAB.0000028144.48023.9B.
- [94] J. Boumendil, C. Clermont-Vignal, O. Gout, C. Fechner, J.-L. Dufier, et S. Morax, « Polymorphisme clinique de la myasthénie à point de départ oculaire ; analyse rétrospective sur cinq ans », *J. Fr. Ophthalmol.*, vol. 33, n° 10, p. 728-738, déc. 2010, doi: 10.1016/j.jfo.2010.09.005.
- [95] J. Chen, « Accuracy of prostigmin tests in the diagnosis of myasthenia gravis: a meta-analysis », *Am. J. Transl. Res.*, vol. 16, n° 10, p. 5207-5215, 2024, doi: 10.62347/UBDB9601.
- [96] J. M. Lindstrom, M. E. Seybold, V. A. Lennon, S. Whittingham, et D. D. Duane, « Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value », *Neurology*, vol. 26, n° 11, p. 1054-1059, nov. 1976, doi: 10.1212/wnl.26.11.1054.

- [97] D. B. Drachman, R. N. Adams, L. F. Josifek, et S. G. Self, « Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 307, n° 13, p. 769-775, sept. 1982, doi: 10.1056/NEJM198209233071301.
- [98] 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.
- [99] U. A. Besinger, K. V. Toyka, M. Hömberg, K. Heininger, R. Hohlfeld, et A. Fateh-Moghadam, « Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity », *Neurology*, vol. 33, n° 10, p. 1316-1321, oct. 1983, doi: 10.1212/wnl.33.10.1316.
- [100] 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.
- [101] 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.
- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] A. Pevzner *et al.*, « Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis », *J. Neurol.*, vol. 259, n° 3, p. 427-435, mars 2012, doi: 10.1007/s00415-011-6194-7.
- [105] 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.
- [106] « Myasthénie auto-immune | AFM Téléthon ». Consulté le: 18 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/myasthenie-auto-immune>
- [107] « \$Myasthenies et syndromes myastheniques EMC ».
- [108] S. G. e. al, *N Y Acad Scien*, vol. 998. 2003.
- [109] C. L et Cukierman L, *Myasthénie : la titine, marqueur de la maladie*. 2014.
- [110] 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.
- [111] 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.

-
- [112] 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.
- [113] 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.
- [114] M. C. Dalakas, « Advances in the therapeutic algorithm for myasthenia gravis », *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 19, n° 7, p. 393-394, juill. 2023, doi: 10.1038/s41582-023-00825-y.
- [115] P. Narayanaswami *et al.*, « International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis », *Neurology*, vol. 96, n° 3, p. 114-122, janv. 2021, doi: 10.1212/WNL.0000000000011124.
- [116] S. Attarian, « New treatment strategies in Myasthenia gravis », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 180, n° 9, p. 971-981, nov. 2024, doi: 10.1016/j.neurol.2024.09.006.
- [117] 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.
- [118] G. O. Skeie *et al.*, « Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders », *Eur. J. Neurol.*, vol. 17, n° 7, p. 893-902, juill. 2010, doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x.
- [119] 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.

- [120] L. Remijn-Nelissen, J. J. G. M. Verschuuren, et M. R. Tannemaat, « The effectiveness and side effects of pyridostigmine in the treatment of myasthenia gravis: a cross-sectional study », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 32, n° 10, p. 790-799, oct. 2022, doi: 10.1016/j.nmd.2022.09.002.
- [121] 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.
- [122] 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.
- [123] M. M. Mehndiratta, S. Pandey, et T. Kuntzer, « Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2014, n° 10, p. CD006986, oct. 2014, doi: 10.1002/14651858.CD006986.pub3.
- [124] E. Masson, « Myasthénie et syndromes myasthéniques », EM-Consulte. Consulté le: 24 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/2514/myasthenie-et-syndromes-myastheniques>
- [125] 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.
- [126] P. Gajdos, S. Chevret, et K. Toyka, « Plasma exchange for myasthenia gravis », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2002, n° 4, p. CD002275, 2002, doi: 10.1002/14651858.CD002275.

- [127] N. E. Gilhus et J. J. Verschuuren, « Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies », *Lancet Neurol.*, vol. 14, n° 10, p. 1023-1036, oct. 2015, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3.
- [128] T. S. Ipe, A. R. Davis, et J. S. Raval, « Therapeutic Plasma Exchange in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Comparative Evidence », *Front. Neurol.*, vol. 12, août 2021, doi: 10.3389/fneur.2021.662856.
- [129] S. Wagner, R. W. Janzen, C. Mohs, S. Pohlmann, R. Klingel, et P. W. Grützmacher, « [Long-term treatment of refractory myasthenia gravis with immunoadsorption] », *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1946, vol. 133, n° 46, p. 2377-2382, nov. 2008, doi: 10.1055/s-0028-1100928.
- [130] J. T. Guptill *et al.*, « A retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia », *Muscle Nerve*, vol. 47, n° 2, p. 170-176, févr. 2013, doi: 10.1002/mus.23508.
- [131] 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.
- [132] D. Barth, M. Nabavi Nouri, E. Ng, P. Nwe, et V. Bril, « Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis », *Neurology*, vol. 76, n° 23, p. 2017-2023, juin 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e31821e5505.
- [133] P. Narayanaswami *et al.*, « International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis », *Neurology*, vol. 96, n° 3, p. 114-122, janv. 2021, doi: 10.1212/WNL.0000000000011124.

- [134] N. E. Gilhus *et al.*, « Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment », *Eur. J. Neurol.*, vol. 31, n° 5, p. e16229, mai 2024, doi: 10.1111/ene.16229.
- [135] J. L. De Bleeker *et al.*, « Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium », *Acta Neurol. Belg.*, vol. 124, n° 4, p. 1371-1383, août 2024, doi: 10.1007/s13760-024-02552-7.
- [136] HAS, « PNDS – Myasthénie autoimmune », 2015.
- [137] J.-B. Noury, M. Pihan, S. Genestet, J. Praline, et A. Magot, « Comment j'évalue et je traite un patient avec une myasthénie auto-immune », *Prat. Neurol. – FMC*, p. S1878776224001195, nov. 2024, doi: 10.1016/j.praneu.2024.10.002.
- [138] Ph, Gajdos, « Traitement de la myasthénie : place des corticoïdes et des immuno-suppresseurs », vol. 28, p. 587-9, 1999.
- [139] A. Evoli, A. P. Batocchi, M. T. Palmisani, M. Lo Monaco, et P. Tonali, « Long-Term Results of Corticosteroid Therapy in Patients with Myasthenia Gravis », *Eur. Neurol.*, vol. 32, n° 1, p. 37-43, févr. 2008, doi: 10.1159/000116785.
- [140] T. Sharshar *et al.*, « Comparison of Corticosteroid Tapering Regimens in Myasthenia Gravis: A Randomized Clinical Trial », *JAMA Neurol.*, vol. 78, n° 4, p. 426-433, avr. 2021, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.5407.
- [141] 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.
- [142] 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.
- [143] 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.
- [144] H. Wiendl *et al.*, « Guideline for the management of myasthenic syndromes », *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, vol. 16, p. 17562864231213240, janv. 2023, doi: 10.1177/17562864231213240.
- [145] P. T. Lin, B. A. Martin, A. B. Weinacker, et Y. T. So, « High-dose cyclophosphamide in refractory myasthenia gravis with MuSK antibodies », *Muscle Nerve*, vol. 33, n° 3, p. 433-435, 2006, doi: 10.1002/mus.20411.
- [146] D. E. Gladstone, T. H. Brannagan, R. J. Schwartzman, A. A. Prestrud, et I. Brodsky, « High dose cyclophosphamide for severe refractory myasthenia gravis », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 75, n° 5, p. 789-791, mai 2004, doi: 10.1136/jnnp.2003.019232.
- [147] D. B. Sanders et A. Evoli, « Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis », *Autoimmunity*, vol. 43, n° 5-6, p. 428-435, août 2010, doi: 10.3109/08916930903518107.
- [148] S. Sathasivam, « Current and emerging treatments for the management of myasthenia gravis », *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 7, p. 313-323, 2011, doi: 10.2147/TCRM.S14015.
- [149] E. Gomez-Figueroa *et al.*, « Intravenous cyclophosphamide monthly pulses in refractory myasthenia gravis », *J. Neurol.*, vol. 267, n° 3, p. 674-678, mars 2020, doi: 10.1007/s00415-019-09622-4.

-
- [150] 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.
- [151] L. Di *et al.*, « A Randomized Open-Labeled Trial of Methotrexate as a Steroid-Sparing Agent for Patients With Generalized Myasthenia Gravis », *Front. Immunol.*, vol. 13, p. 839075, 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.839075.
- [152] E. Ciafaloni, « Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes », *Contin. Lifelong Learn. Neurol.*, vol. 25, n° 6, p. 1767, déc. 2019, doi: 10.1212/CON.0000000000000800.
- [153] D. B. Sanders *et al.*, « An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis », *Neurology*, vol. 71, n° 6, p. 400-406, août 2008, doi: 10.1212/01.wnl.0000312374.95186.cc.
- [154] 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.
- [155] 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.
- [156] L. Kappos *et al.*, « Cyclosporine versus azathioprine in the long-term treatment of multiple sclerosis--results of the German multicenter study », *Ann. Neurol.*, vol. 23, n° 1, p. 56-63, janv. 1988, doi: 10.1002/ana.410230110.

- [157] 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.
- [158] G. J. Weiner, « Rituximab: Mechanism of Action », *Semin. Hematol.*, vol. 47, n° 2, p. 115-123, avr. 2010, doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.011.
- [159] G. Pavlasova et M. Mraz, « The regulation and function of CD20: an “enigma” of B-cell biology and targeted therapy », *Haematologica*, vol. 105, n° 6, Art. n° 6, juin 2020, doi: 10.3324/haematol.2019.243543.
- [160] X.-J. Cai *et al.*, « Myasthenia gravis and specific immunotherapy: monoclonal antibodies », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1452, n° 1, p. 18-33, 2019, doi: 10.1111/nyas.14195.
- [161] R. Iorio, V. Damato, P. E. Alboini, et A. Evoli, « Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis », *J. Neurol.*, vol. 262, n° 5, p. 1115-1119, mai 2015, doi: 10.1007/s00415-014-7532-3.
- [162] M. K. Alhaidar, S. Abumurad, B. Soliven, et K. Rezanian, « Current Treatment of Myasthenia Gravis », *J. Clin. Med.*, vol. 11, n° 6, Art. n° 6, janv. 2022, doi: 10.3390/jcm11061597.
- [163] A. Molimard *et al.*, « Rituximab Therapy in the Treatment of Juvenile Myasthenia Gravis », *Neurology*, vol. 98, n° 23, p. e2368-e2376, juin 2022, doi: 10.1212/WNL.0000000000200288.
- [164] S. Brauner, A. Eriksson-Dufva, M. A. Hietala, T. Frisell, R. Press, et F. Piehl, « Comparison Between Rituximab Treatment for New-Onset

- Generalized Myasthenia Gravis and Refractory Generalized Myasthenia Gravis », *JAMA Neurol.*, vol. 77, n° 8, p. 974-981, août 2020, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0851.
- [165] F. Piehl *et al.*, « Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial », *JAMA Neurol.*, vol. 79, n° 11, p. 1105-1112, nov. 2022, doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2887.
- [166] R. J. Nowak *et al.*, « Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis », *Neurology*, vol. 98, n° 4, p. e376-e389, janv. 2022, doi: 10.1212/WNL.0000000000013121.
- [167] M. DeHart-McCoyle, S. Patel, et X. Du, « New and emerging treatments for myasthenia gravis », *BMJ Med.*, vol. 2, n° 1, p. e000241, août 2023, doi: 10.1136/bmjmed-2022-000241.
- [168] T. A. Reis, D. C. Cataneo, et A. J. M. Cataneo, « Clinical usefulness of prethymectomy plasmapheresis in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis », *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 29, n° 6, p. 867-875, déc. 2019, doi: 10.1093/icvts/ivz186.
- [169] K. A. Kooshesh, B. H. Foy, D. B. Sykes, K. Gustafsson, et D. T. Scadden, « Health Consequences of Thymus Removal in Adults », *N. Engl. J. Med.*, vol. 389, n° 5, p. 406-417, août 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2302892.
- [170] F. Schumm, H. Wiethölter, A. Fateh-Moghadam, et J. Dichgans, « Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 48, n° 4, p. 332-337, avr. 1985.

- [171] « PNDS – Myasthénie autoimmune », 2015.
- [172] R. R. Gummi, N. A. Kukulka, C. B. Deroche, et R. Govindarajan, « Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis », *Muscle Nerve*, vol. 60, n° 6, p. 693-699, 2019, doi: 10.1002/mus.26689.
- [173] R. R. Gummi, N. A. Kukulka, C. B. Deroche, et R. Govindarajan, « Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis », *Muscle Nerve*, vol. 60, n° 6, p. 693-699, 2019, doi: 10.1002/mus.26689.
- [174] M. Mahic *et al.*, « Physician-Reported Perspectives on Myasthenia Gravis in the United States: A Real-World Survey », *Neurol. Ther.*, vol. 11, n° 4, p. 1535-1551, déc. 2022, doi: 10.1007/s40120-022-00383-3.
- [175] A. M. Ruiter, J. J. G. M. Verschuuren, et M. R. Tannemaat, « Fatigue in patients with myasthenia gravis. A systematic review of the literature », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 30, n° 8, p. 631-639, août 2020, doi: 10.1016/j.nmd.2020.06.010.
- [176] N. E. Gilhus, « Physical training and exercise in myasthenia gravis », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 31, n° 3, p. 169-173, mars 2021, doi: 10.1016/j.nmd.2020.12.004.

ANNEXES

Annexe 1 :

Fiche d'exploitation myasthénie

Identité :

- N° de la fiche : / IP :

- Sexe : Homme Femme

- Age actuel :

-l'âge de début de la maladie

- Origine : Urbain Rural

- Résidence :

- Profession :

- Niveau socioéconomique : bas moyen élevée

Antécédents :

- Médicaux :

Diabète : HTA Tuberculose Cardiopathie Maladie auto immune si oui laquelle

Autres :

- Chirurgicaux :

- Gynéco : ?G ?P

Décès de nouveau-né

Myasthénie néonatale

- Familiaux :.....

-Toxiques :

Tabac Alcool

Autres

Prise médicamenteuse avant la maladie si oui

Motif d'hospitalisation :

- Mode d'installation : Aigu Subaigüe Progressif

- Date de premier symptôme :

- Date de première consultation :

-Premier médecin contacté : généraliste ophtalmo

Neurologue psychiatre interniste ORL

Pneumo autres :.....

- Signes cliniques révélateurs :

• Troubles oculomoteurs : Diplopie , Ptosis unilatéral , Ptosis bilatéral asymétrique , Strabisme

• Troubles de la déglutition :

• Troubles de la phonation :

• Troubles de la mastication :

• Faiblesse musculaire des membres

• Faiblesse des muscles axiaux

• Atteinte des muscles respiratoires

• Tête tombante

• Difficulté d'extubation :

• Fluctuation des symptômes

• Aggravation à l'effort

Examen clinique de diagnostic :

Score myasthénique à l'admission :

- Déficit moteur : ceinture scapulaire ceinture pelvienne
- Voix nasonnée
- Ampliation thoracique diminuée
- Difficulté de décoller la tête du lit
- atrophie de langue
- ROT abolis
- paralysie oculomotrice
- Examen neuro : Normal
- Examen somatique

Les examens complémentaires :

- Test à la prostigmine : positif négatif non fait
- ENMG : bloc post synaptique normal non fait
- Recherche des anticorps :
 - Anti RAch : positive négative non fait
 - Anti Musk : positive négative non fait
 - Autres auto anticorps :
- Bilan thyroïdien :
 - T3 : T4 : TSH :
 - Anti-TPO positif négatif non fait
 - Vitamine B12 normal déficit
 - Vitamine D3 : non fait fait valeur
 - AAN : positif négatif non fait
 - Anti-DNA : positif négatif non fait

- Radiographie thoracique : normal anormal
- TDM thoracique : normale thymome hyperplasie thymique
- Etude anatomie pathologique : thymome hyperplasie thymique autres :

- Autres examens complémentaires :

- Délai diagnostique :mois

- Type de myasthénie retenue :

Myasthénie oculaire

Myasthénie généralisée à anti-RACH+

Myasthénie généralisée à anti-Musk+

Myasthénie généralisée à anti-RACH-

Myasthénie généralisée doublement séronégatif anti-RACH- anti-Musk-

Myasthénie généralisée statut indéterminée

Traitement :

- Anticholinestérasiques

Dose : comprimés

Traitement de fond :

Première intention

- Pas de traitement

- Corticothérapie

- azathioprine

- Cyclophosphamide

- Rituximab

2ème intention : après échec

- Corticothérapie

- azathioprine

-Cyclophosphamide

- Rituximab

-Autres :

- Thymectomie : faite Non faite

 Technique :

 Délai entre premiers symptôme et opération :mois

- Immunoglobulines fois depuis le diagnostic

-Plasmaphérèses fois depuis le diagnostic

- Séjour en réanimation fois depuis le diagnostic

Evolution :

- Amélioration complète Partielle Aggravation -Décès

- Evolution après thymectomie : bonne stationnaire aggravation

- Crise myasthénique nombre de crise myasthénique

-poussée myasthénique nombre de poussée myasthénique

-dernier score myasthénique

• Facteurs déclenchants :

Infections : prise médicamenteuse stresse fièvre

Autres non connue

Impact professionnel :

• Arrêt définitif du travail

• Arrêt temporaire du travail

• Changement de profession

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 :

Médicaments à éviter	Médicaments 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 Procaïnamide Lidocaïne Triméthapan Bétabloquants Propranolol Oxprénolol Practolol Timolol	Digitale Méthyl-dopa
Hormones	
ACTH Corticostéroïdes Contraceptifs oraux	Prednisone 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

Source Annexe 3 : (Gajdos, P., Myasthenia gravis. Rev Prat, 2002).



أطروحة رقم 25/070

سنة 2025

الوهن العضلي المناعي الذاتي: تجربة قسم طب الأعصاب بمستشفى الحسن الثاني بفاس (بصدد 57 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/02/17

من طرف

السيد أنس الومغاري
المزداد في 01 يناير 1999 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

الوهن العضلي- استئصال الغدة الصعترية- الأجسام المضادة Anti - RACH - الأجسام المضادة Anti - Musk

اللجنة

الرئيس السيد محمد فوزي بلحسن.
أستاذ التعليم العالي في طب الأعصاب
المشرف السيدة سهام بوشال.
أستاذة مبرزة في طب الأعصاب
السيدة عواطف الميداوي.
أستاذة التعليم العالي في طب الأعصاب
أعضاء { السيد نوفل هواري.
أستاذ التعليم العالي في التخدير والإنعاش
..... السيد بدر الدين العلمي.
أستاذ التعليم العالي في الأشعة