



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Apport de la thymectomie dans le traitement de la myasthénie généralisée

Docteur ISSOUFOU ALZOUMA Ibrahim

Né le 11-05-1984 à Niamey (Niger)

Mémoire

Pour l'obtention du Diplôme Médical de Spécialité

Option : chirurgie thoracique

Sous la direction du **Professeur SMAHI Mohamed**

Session de Mai 2019

Sommaire

Résumé.....	Page 2
A. Introduction	Page 4
B. Patients et méthode	Page 5
C. Résultats	Page 6
I. Données épidémiologiques	Page 6
II. Données cliniques	Page 6
III. Données paracliniques	Page 8
IV. Traitement médical	Page 10
V. Traitement chirurgical	Page 11
VI. Suites opératoires	Page 12
VII. Résultats anatomopathologiques	Page 13
VIII. Classification des tumeurs épithéliales thymiques	Page 13
IX. Traitement adjuvant	Page 14
X. Suivi et résultats de la chirurgie sur la myasthénie	Page 14
D. Discussion	Page 15
I. Généralités	Page 15
II. Epidémiologie	Page 18
III. Diagnostic positif	Page 20
IV. Préparation à la chirurgie	Page 25
V. Aspects chirurgicaux	Page 26
VI. Résultats de la chirurgie sur la myasthénie	Page 29
VII. Facteurs pronostics ou le Take home message	Page 34
E. Conclusion	Page 34
F. Références bibliographiques	Page 34

Résumé

Introduction

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

Patients et méthode

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

Résultats

Il s'agit d'une série de 34 patients myasthéniques ayant bénéficié d'une thymectomie élargie à la graisse médiastinale. Il y avait 24 femmes et 10 hommes d'un âge moyen de 34 ans $\pm$ 12,08. Des antécédents de pathologies auto-immunes étaient retrouvés chez 4 patients. Le diagnostic de la myasthénie a été confirmé par l'association d'arguments cliniques, électromyographiques et la présence des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. La TDM thoracique, réalisée dans tous les cas, montrait un processus tissulaire encapsulé non invasif de la loge thymique dans 76,4% des cas et une loge thymique normale dans 17,6% des cas. Tous les patients étaient sous anticholinestérasique à la dose moyenne de 4cp/J $\pm$ 1,01. Une thymectomie élargie à la graisse périthymique était réalisée dans tous les cas (n=34) incluant une collerette de la plèvre médiastinale dans 2 cas, une résection du nerf phrénique droit dans 1 cas et le gauche dans un autre cas. Les suites opératoires étaient simples chez 91,17% des patients (n=31). Les résultats anatomopathologiques objectivaient un thymome et une hyperplasie thymique chacun dans 44,1% des cas (n=15) dont 1 cas de thymome associé à un kyste thymique, un carcinome thymique dans 1 cas et un thymus normal dans 3 cas. Les résultats de la chirurgie sur la myasthénie ont été évalués selon l'échelle de la Myasthenia Gravis Foundation of America. L'examen neurologique a été réalisé par un médecin neurologue. Ainsi :

- Une diminution significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses, "Amélioré", a été constatée dans 67,6% des cas (n=23).

- Une absence de modification significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses, "Inchangé", a été observée chez 17,6% des patients (n=6)
- Une augmentation significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses, "Aggravé", chez 11,8% des patients (n=4) parmi lesquels 2 patients avaient présenté une crise myasthénique à la 3ème et 5ème année du suivi, dont 1 par arrêt volontaire du traitement.
- Patient mort de myasthénie ou de complications liées au traitement de la myasthénie, ou dans les 30 jours suivant la thymectomie : 1 cas.

Conclusion

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

A. Introduction

La myasthénie auto-immune est une maladie caractérisée par une grande fatigabilité musculaire et une asthénie. Son pronostic est essentiellement lié à l'atteinte des muscles respiratoires. On estime l'incidence annuelle entre 1,5 et 10 cas par million de personnes, avec une prévalence de 200 par million d'habitants qui semble en augmentation surtout dans la population âgée [1]. Il est important de la distinguer des syndromes myasthéniques comprenant la myasthénie congénitale, les myasthénies d'origine médicamenteuse ou toxique et le syndrome de Lambert-Eaton [2]. La forme auto-immune est causée par une altération de la transmission neuromusculaire due, le plus fréquemment, à l'existence d'autoanticorps dirigés contre les récepteurs à l'acétylcholine du muscle squelettique (anti-RACH) et plus rarement à des autoanticorps dirigés contre d'autres composants de la jonction neuromusculaire dont le muscle specific tyrosine kinase (Musk) [1]. Cette forme à Ac AntiRACH pouvant bénéficier d'une prise en charge chirurgicale. En effet ces 50 dernières années des études ont suggéré que le thymus, organe impliqué dans le développement de l'immunité cellulaire chez l'enfant, est incriminé dans la production de ces autoanticorps et que son ablation ou thymectomie pourrait atténuer les symptômes de la myasthénie [3]. Le but de notre étude est de montrer effectivement l'apport de cette thymectomie dans le traitement de la myasthénie généralisée.

B. Patients et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive réalisée au service de chirurgie thoracique du CHU Hassan II de Fès pendant la période Mai 2009-Mai 2018. Elle a concerné tous les patients ayant bénéficié d'une thymectomie pour myasthénie auto-immune généralisée par sternotomie médiane totale. Les patients présentant une forme bulbaire ou localisée ainsi que les patients avec une myasthénie généralisée mais présentant une contre-indication à l'anesthésie générale ou ceux qui ont été opérés par une voie d'abord autre que la sternotomie médiane totale n'ont pas été pris en compte dans le cadre de cette étude. Le diagnostic de cette myasthénie est posé par un médecin neurologue sur des arguments cliniques, électromyographiques et sur la présence d'anticorps anticholinestérasiques. La TDM thoracique permet de chercher une anomalie de la loge thymique notamment une tumeur épithéliale thymique et recherche des signes d'envahissement locorégional ou à distance. La voie d'abord a été une sternotomie médiane totale dans tous les cas. Les résultats de cette chirurgie sur la myasthénie sont obtenus sur base de l'évaluation d'un médecin neurologue selon l'échelle de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). Les données sont recueillies sur les dossiers informatiques des patients régulièrement mis à jours. Il s'agit de données épidémiologique, clinique, des résultats de la TDM et de la chirurgie ainsi que des résultats de l'examen anatomopathologique et du suivi. L'analyse statistique a été réalisée en deux étapes :

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

C. Résultats

I. Données épidémiologiques

Il s'agit d'une série de 34 patients myasthéniques ayant bénéficié d'une thymectomie élargie à la graisse médiastinale.

1. Sexe

Il y avait 24 femmes et 10 hommes d'un âge moyen de 34 ans $\pm$ 12,08 [extrêmes 16-62].

2. Antécédents

Des antécédents de pathologies auto-immunes étaient retrouvés chez 4 patients : pityriasis rubra pilaire, rhumatisme articulaire aigu et 2 cas de thyroïdite. Les autres antécédents sont regroupés dans le tableau 1.

II. Données cliniques

1. Score myasthénique

L'évaluation clinique est réalisée par un médecin neurologue avant la chirurgie. Cette évaluation est basée sur le score myasthénique d'Osserman coté à 100. Nous avons réparti les patients de notre série en 4 groupes selon le résultat de ce score. Les résultats sont donnés dans le tableau 2.

Tableau 1: Antécédents des patients myasthéniques

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
HTA	1	2,9	2,9	2,9
Tabac	1	2,9	2,9	5,9
Goitre	2	5,9	5,9	11,8
RAS	24	70,6	70,6	82,4
Ptyriasis rubra pilaire	1	2,9	2,9	85,3
Rhumatisme articulaire aigu	1	2,9	2,9	88,2
HTA + Diabète + Goitre + asthme	1	2,9	2,9	91,2
Crise myasthénique avec trachéotomie et séjour en réanimation	1	2,9	2,9	94,1
Insuffisance surrénalienne	1	2,9	2,9	97,1
KHF opéré avec difficulté d'extubation	1	2,9	2,9	100,0
Total	34	100,0	100,0	

Tableau 2 : Signes cliniques des patients selon le score d’Osserman

Score d’Osserman	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Groupe 1: 40 à 49	1	2,9	2,9	2,9
Groupe 2: 50 à 69	5	14,7	14,7	17,6
Groupe 3: 70 à 90	23	67,6	67,6	85,3
Groupe 4: supérieur à 90	5	14,7	14,7	100,0
Total	34	100,0	100,0	

III. Données paracliniques

1. Dosage des anticorps antirécepteurs de l’acétylcholine

Le dosage a été réalisé chez tous les patients mais il était positif dans 94,1% (n=32). Les autres patients ont présenté un bloc post synaptique à l’EMG avec un score myasthénique compris entre 70 et 90 (Groupe 3).

2. Résultats de l’électromyogramme (EMG)

Dans notre série 22 patients ont bénéficié d’un EMG, un bloc post synaptique a été mis en évidence chez 21 patients soit 95,4%. Il faut noter que les patients qui n’ont pas bénéficié de l’EMG avaient déjà les Ac Anti-RACH qui étaient positifs.

3. Données de l’imagerie

Tous les patients avaient bénéficié d’une TDM thoracique injectée. Elle montrait un processus tissulaire encapsulé non invasif de la loge thymique (figure 1) dans 76,4% des cas (n=26)

associé à des nodules pulmonaires bénins dans 2 cas. Ce processus avait un contact étroit avec perte du liséré graisseux de sécurité par endroit avec le poumon dans 2 cas associé à la veine cave supérieure dans 1 cas. Dans 1 cas il s'agissait d'une énorme masse thymique mesurant 70 x 42 x 36mm qui a été réséquée en totalité. Chez 6 patients cette TDM montrait une loge thymique normale avec des nodules pulmonaires bénins dans 1 cas et une masse kystique dans un autre cas.

Tableau 3 : Résultats de la TDM thoracique

	Processus encapsulé	Contact étroit (n=2)		Enorme masse	Masse kystique	normale	totale
		Poumon	Poumon et VCS				
n	25	1	1	1	1	6	34

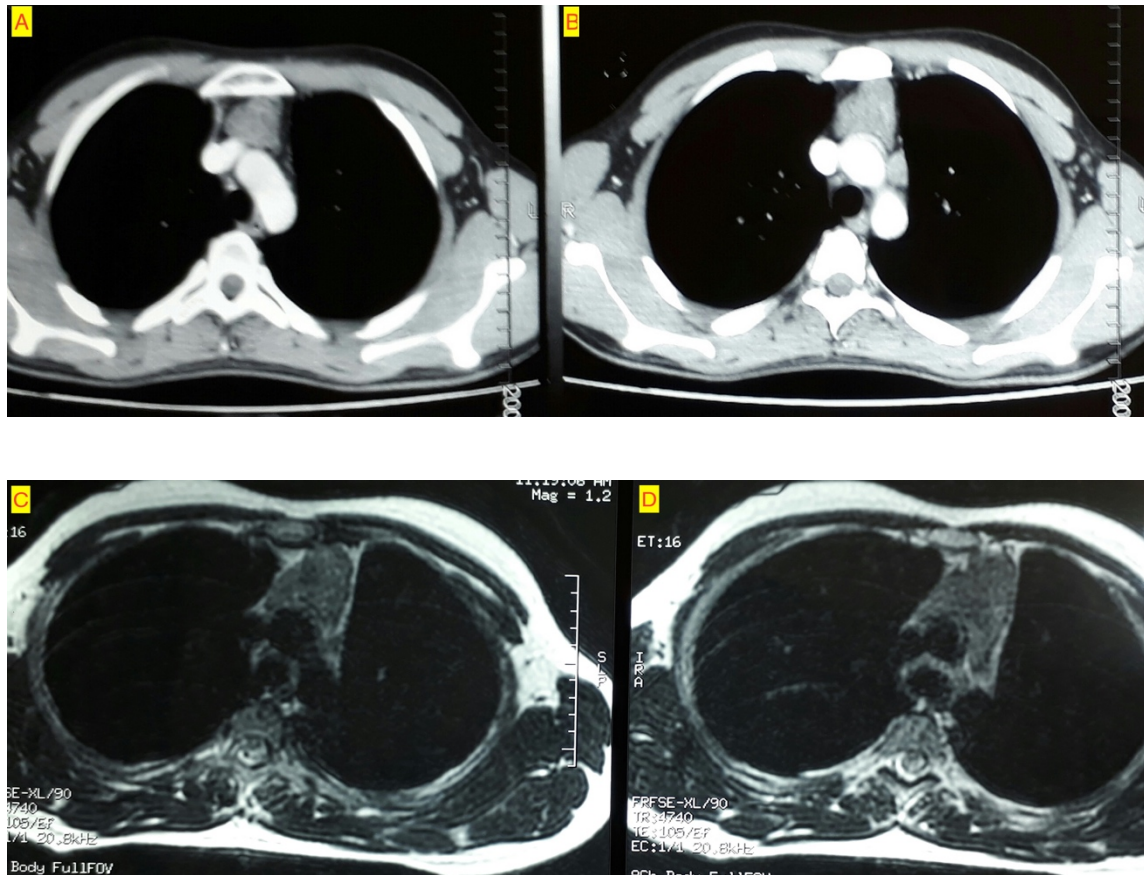


Figure 1 : Processus tissulaire de la loge thymique correspondant à une hyperplasie thymique sur l'examen anatomopathologique (A et B : scan thoracique, C et D : IRM thoracique) (Archives chirurgie thoracique C1, CHU Hassan II, Fès)

4. Données de la spirométrie

Une spirométrie a été réalisée chez 94,1% (n=32), la capacité vitale fonctionnelle moyenne était de $82,03\% \pm 16,88$.

IV. Traitement médical

1. Anticholinestérasiques

Tous les patients étaient sous anticholinestérasique, la dose moyenne était de $4\text{cp/J} \pm 1,01$

2. Corticothérapie pré-opératoire

Par contre 35,3% des patients (n=12) étaient sous corticothérapie à la dose moyenne de $24,16\text{ mg} \pm 20,5$ [extrêmes 5-80mg].

3. Immunoglobulines préopératoires

Une administration d'immunoglobuline a été nécessaire en préopératoire dans 17,6% des cas (n=6). Aucune chimio ni radiothérapie néo-adjuvante n'a été réalisée.

V. Traitement chirurgical

1. La voie d'abord

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

2. Exploration chirurgicale

2.1. Envahissement locorégional

L'exploration n'a pas retrouvé de signes d'envahissement locorégional dans 82,35% des cas (n=28).

2.2. Organes envahis

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

- Péricarde- tronc innominé-nerf phrénique : 1 cas
- Péricarde-tronc innominé-nerf phrénique-poumon : 1 cas.
- Poumon-péricarde : 2 cas
- Poumon-péricarde-nerf phrénique : 1 cas.
- Nerf phrénique gauche : 1 cas

3. Geste chirurgical

Une thymectomie (figure 2) élargie à la graisse périthymique a été réalisée dans tous les cas (n=34)

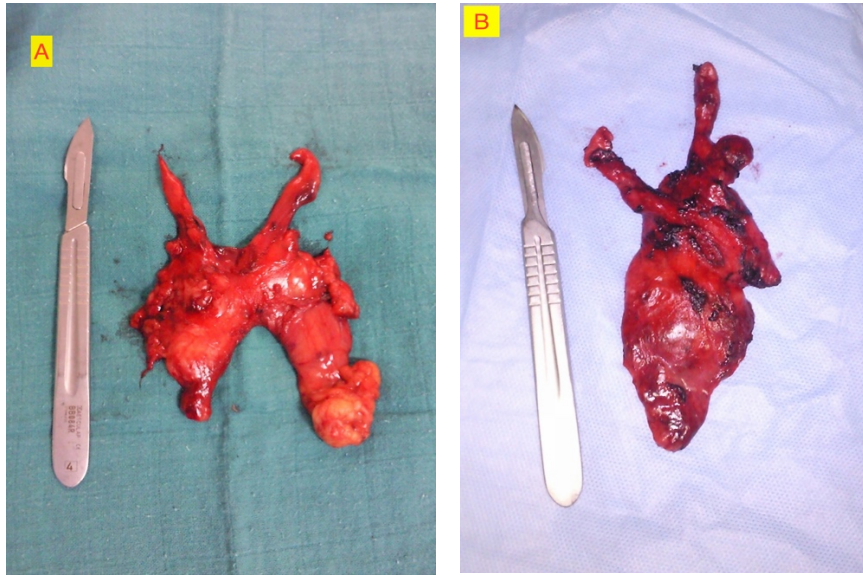


Figure 2 : Pièce de thymectomie élargie à la graisse périthymique (A et B) associée à une tumeur épithéliale thymique (B) (Archives chirurgie thoracique C1, CHU Hassan II, Fès)

3.1. Gestes associés

La thymectomie était associée à une résection :

- Collerette de la plèvre médiastinale dans 2 cas.
- Nerf phrénique droit dans 1 cas et le gauche dans 1 cas aussi chez un autre patient.
- Parenchymateuse atypique dans 1 cas.

3.2. Curage ganglionnaire

Un curage ganglionnaire médiastinal a été réalisé chez 8 patients et était négatif dans tous les cas.

VI. Suites opératoires

1. Séjour en réanimation

- L'extubation était réalisée dans tous les cas sur table opératoire ou en salle de réveil.
- Tous les patients ont séjourné en service de réanimation pour la surveillance post opératoire avec un séjour moyen de 2,5 jours $\pm$ 0,44 [extrêmes 1 et 15 jours]

2. Suites opératoires simples

Les suites opératoires étaient simples chez 91,17% des patients (n=31).

3. Complications

Deux cas d'infection de la paroi ont été enregistrés ayant nécessité une reprise chirurgicale dans 1 cas pour mise à plat alors que dans l'autre cas un pansement biquotidien associé à une antibiothérapie adaptée ont été suffisants. Le troisième cas était un hémithorax post opératoire pour lequel un décaillotage par thoracoscopie a été réalisé.

4. Séjour hospitalier

Le séjour moyen post opératoire était de 6,56 jours $\pm$ 2,75 alors que le séjour global était de 8,47 jours $\pm$ 3,49.

VII. Résultats anatomopathologiques

Les résultats anatomopathologiques objectivaient un thymome et une hyperplasie thymique chacun dans 44,1% des cas (n=15) dont 1 cas de thymome associé à un kyste thymique, un carcinome thymique dans 1 cas et un thymus normal dans 3 cas.

VIII. Classification des tumeurs épithéliales thymiques

1. Masaoka-Koga

Un thymome de stade I était retrouvé chez 26,5% (n=9) et de stade IIA dans 17,6% (n=6). Le carcinome thymique était classé stade IIB.

2. Classification OMS

Les thymomes étaient de type AB chez 2,9% (n=1), de type B1 chez 20,6% (n=7), de type B2 chez 17,6% (n=6) et de type B3 dans 1 cas.

IX. Traitement adjuvant

Un traitement adjuvant a été nécessaire dans 4 cas consistant en une radiothérapie dans 3 cas et une chimiothérapie dans 1 cas.

X. Suivre et résultats de la chirurgie sur la myasthénie

1. Suivi

La durée du suivi moyen était de 24,6 mois $\pm$ 0,7 avec des extrêmes variant de 6 à 60 mois.

2. Analyse descriptive des résultats de la chirurgie sur la myasthénie

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

- Une diminution significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses, "Amélioré (I)", a été constatée dans 67,6% des cas (n=23).
- Une absence de modification significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses, "Inchangé (U)", a été observée chez 17,6% des patients (n=6)
- Une augmentation significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses, "Aggravé (W)", chez 11,8% des patients (n=4) parmi lesquels 2 patients avaient présenté une crise myasthénique à la 3ème et 5ème année du suivi, dont 1 par arrêt volontaire du traitement.
- Patient mort de myasthénie ou de complications liées au traitement de la myasthénie, ou dans les 30 jours suivant la thymectomie : 1 cas.

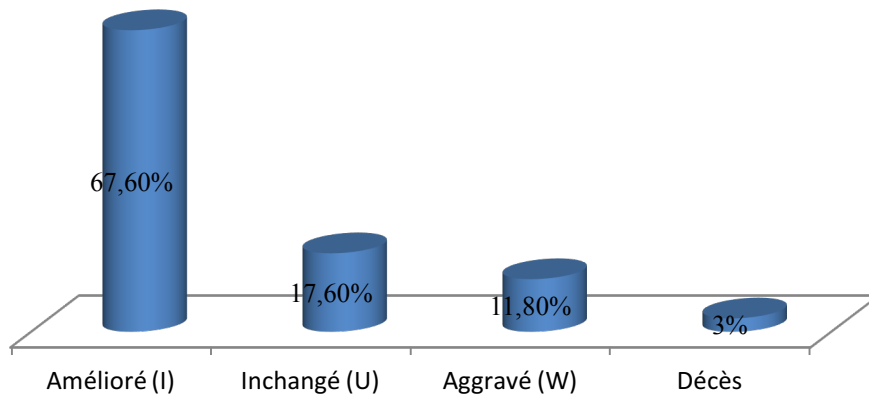


Figure 3: Effet de la chirurgie sur la myasthénie

3. Analyse univariée des résultats de la chirurgie sur la myasthénie

L'analyse univariée entre les stades MGFA et OMS a montré que les patients du groupe "Améliorés" présentaient un thymome de type B1 et B2 respectivement dans 55,6 et 44,4% alors que ceux du groupe "inchangé" avaient un thymome type B1 et B3 dans 50% chacun sans qu'il y est une corrélation statistiquement significative ($p=0,73$). Cette corrélation n'a pas été aussi retrouvée avec le stade Masaoka-Koga ($p=0,79$). Cela du fait de la taille restreinte de notre échantillon. De même, on n'a pas trouvé de corrélation statistiquement significative entre les patients Améliorés et la myasthénie à anticorps AntiRACH positif malgré que tous les 23 patients améliorés avaient des anticorps positifs. D'autres part les patients du groupe "Améliorés" étaient ceux avec un score myasthénique supérieur 70 ($n=17/23$) ($p=0,3$) et 47,8% avaient une hyperplasie thymique ($p=0,5$). Parcontre les patients de sexe féminin sont associés à une amélioration avec un p significatif à 0,02.

D. Discussion

I. Généralités

La relation entre myasthénie et anomalies du thymus est précisée au début du XXe siècle. Leopold Laquer et Carl Weigert de Francfort sont les premiers à décrire l'association de la maladie avec un thymome malin [4]. Gordon Holmes en 1923, puis Norris en 1936 constatent

une hyperplasie ou une tumeur du thymus dans la majorité des formes graves de la maladie, celles qui conduisent au décès et sont autopsiées [5, 6]. En 1911, le chirurgien allemand Ferdinand Sauerbruch introduit le premier traitement efficace de la maladie en réalisant une thymectomie à l'hôpital universitaire de Zürich chez une patiente de 20 ans atteinte à la fois d'une myasthénie et d'une hyperthyroïdie [7, 8]. Vingt-cinq ans plus tard, le chirurgien américain Alfred Blalock, pionnier de la chirurgie thoracique et cardiaque perfectionne et contribue à développer cette opération délicate et risquée en raison des complications fréquentes de l'anesthésie chez les patients myasthéniques. Le 26 mai 1936, Blalock opère avec succès une jeune fille de 19 ans atteinte d'une forme généralisée de myasthénie, associée à un thymome réfractaire à la radiothérapie [9]. Sur le plan histologique, sa structure est bien apparente chez le sujet jeune. Les deux lobes thymiques ont une forme de pyramide à base inférieure, réunie par leur face interne. Chaque lobe est entouré par une capsule conjonctive qui émet en profondeur des travées incomplètes. Ces travées délimitent à l'intérieur du parenchyme thymique des lobules. Ces derniers représentent l'unité morpho-fonctionnelle du thymus. La densité cellulaire permet de décrire sur coupe, 2 zones :

- Une zone périphérique, sombre, la zone corticale. Elle est partiellement cloisonnée par des expansions du conjonctif périlobulaire.
- Une zone plus claire, centrale, la zone médullaire. Elle renferme les corpuscules de Hassal [10].

Dans la myasthénie auto-immune, la présence d'anticorps pathogènes modifie profondément la morphologie et le fonctionnement de la jonction neuromusculaire. Il est en effet observé en microscopie électronique un élargissement de la fente intersynaptique, un effacement des replis de la membrane postsynaptique et la présence de dépôts d'immunoglobulines et de complément. On observe également une diminution du nombre de RACH. Cette perte de récepteurs ne permet pas au potentiel de plaque postsynaptique d'atteindre le seuil nécessaire

à la genèse d'un potentiel d'action musculaire limitant la transmission neuromusculaire [11].

La pathogénicité des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine résulte de trois mécanismes :

- Le principal mécanisme est la destruction de la membrane postsynaptique.
- Un deuxième appelé modulation antigénique consiste en l'accélération de la dégradation des récepteurs membranaires.
- Le dernier, le blocage direct du site de fixation de l'ACh (effet curare like) serait le moins important

Le titre d'anticorps est étroitement lié à l'histologie thymique. Le taux d'anticorps le plus élevé se retrouve dans les hyperplasies lymphoïdes thymiques du sujet jeune. Il est considéré comme toujours positif à des taux intermédiaires dans les myasthénies associées aux thymomes. Le taux s'avère faible ou nul en cas de thymus involutif après 40 ans [11].

De 15 à 20% des myasthénies généralisées ne sont pas associées aux anticorps anti-RACH malgré l'existence d'arguments en faveur d'un processus immun. L'hypothèse d'une autre cible antigénique que le RACH a été confirmée par la mise en évidence d'anticorps de classe IgG dirigés contre le récepteur tyrosine-kinase spécifique du muscle (MuSK). Leur transfert à l'animal induit une symptomatologie myasthénique et entraîne une destruction de la jonction neuromusculaire [12]. Le thymus ne semble pas impliqué dans la pathogénie des myasthénies anti- MuSK positif. Il est souvent retrouvé une involution thymique sans modification architecturale majeure. L'histologie thymique des myasthénies sans anticorps anti-RACH et anti-MuSK révèle quant à elle des anomalies similaires à celles des myasthénies avec anticorps anti-RACH.

Le thymus avec hyperplasie folliculaire des patients myasthéniques est caractérisé par une néo-angiogenèse importante qui va contribuer au développement anormal de centres germinatifs thymiques. Il contient en outre tous les composants nécessaires à la réponse anti-RACH notamment des lymphocytes B produisant des anticorps anti-RACH, des cellules T

auto-réactives, des cellules présentatrices d'antigènes et l'auto-antigène lui-même. Ces patients présentent fréquemment des taux élevés d'anticorps anti-RACH. La greffe de fragments ou de cellules thymiques chez des animaux immunodéficients induit une production d'anticorps anti-RACH dans le sérum de ces souris. La thymectomie permet fréquemment de modifier l'évolution de la maladie entraînant une rémission ou réduisant la sévérité chez un grand nombre de patients. Les meilleurs résultats sont obtenus chez les patients avec une forte hyperplasie thymique et quand la thymectomie a lieu dès les premiers symptômes. Cette intervention permet l'élimination du site principal de production des auto-anticorps anti-RACH, ce qui entraîne souvent une baisse du taux des anticorps anti-RACH circulants, en corrélation avec le nombre de cellules B trouvées dans le thymus du malade. Ceci peut expliquer pourquoi la thymectomie a un meilleur pronostic quand l'hyperplasie thymique est importante [13].

Quant au thymome, il est dû au développement anormal des cellules épithéliales [11]. La pathogénie de la myasthénie associée au thymome semble différente de celle de l'hyperplasie thymique. A la différence de l'hyperplasie on ne met pas en évidence de production intra-thymique d'anticorps anti-RACH. Il existerait une activation des lymphocytes B dans le système immunitaire extra-thymique par les cellules effectrices T autoréactives après leur maturation thymique intratumorale [13]. Il faut rappeler en outre que ce thymus, organe cervicomédiastinal situé en avant du tronc veineux innominé et de la naissance de la veine cave supérieure, peut contenir une tumeur embryonnaire, dystrophique, carcinomateuse, lymphoépithéliale ou être envahie par un lymphome [14].

II. Epidémiologie

1. Sexe

Dans notre série les femmes étaient prédominantes représentant 2,4 fois le nombre des hommes. Cette constatation est liée même à la nature de la maladie myasthénique qui est plus

fréquente chez les femmes [11,15]. Mantegazza R et al réalisaient le même constat dans une série de 206 patients myasthéniques opérés constataient un nombre de femme 3 à 4 fois plus nombreux que celui des hommes [16]. De même, Zielinski et al dans une étude sur 118 thymectomies retrouvaient une nette prédominance féminine [17]. Dans une large méta-analyse [18] basée sur le registre EPITHOR ayant regroupé près de 278 patients, le sexe ratio F/M était de 2,3, similaire à celui retrouvé dans notre étude. Cette particularité n'est pas liée uniquement à la myasthénie mais plutôt aux maladies auto-immunes (MAI) en général. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cette particularité [19]:

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

2. Age

Chez les patients de notre série, au-delà du sexe féminin qui était prépondérant, les sujets jeunes étaient les plus concernés avec une moyenne d'âge de 34 ans $\pm$ 12,08. Dans la même méta-analyse citée précédemment [18], l'âge moyen dans les différents groupes était de 42 ans et 35 ans. Ruffini et al [20] rapportaient dans une série de 215 patients myasthéniques, un âge moyen de 33 ans. Nos résultats rejoignent ainsi ceux de la littérature. D'autres formes de myasthénie existent aux différents extrêmes de la vie. Ainsi il est décrit des myasthénies juvéniles et du sujet âgé. Les cas les plus précoces rapportés débutent dès la première ou

deuxième année de vie. Le statut pubertaire modifie le profil de la myasthénie, puisque avant la puberté les myasthénies oculaires pures sont les plus fréquentes, alors qu'après la puberté ce sont les formes généralisées qui prédominent. Il existe une prédominance féminine de 50 à 86%. La prise en charge thérapeutique est la même que chez l'adulte ; on préconise d'éviter les corticoïdes ou de les utiliser à la dose minimale efficace. Chez les sujets âgés, elle est un peu plus fréquente chez l'homme que chez la femme avec un ratio H/F de 1/3 avant 40 ans et 1,1/1 après 40 ans. Elle correspond à un deuxième pic d'incidence de la maladie. Les symptômes sont ceux de la forme classique, avec des signes bulbaires volontiers marqués [11].

3. Antécédents

Des pathologies auto-immunes peuvent être associées à la myasthénie atteignant parfois 25% des cas [21]. Dans notre série 4 patients avaient une pathologie auto-immune : pityriasis rubra pilaire, rhumatisme articulaire aigu et 2 cas de thyroïdite.

- Pityriasis rubra pilaire : le pityriasis rubra pilaire (PRP) est une affection d'origine peu claire qui associe trois éléments sémiologiques à divers degrés : une papule cornée folliculaire, une kératodermie palmoplantaire orangée et des lésions érythémato-squameuses [22]. De nombreux cas d'association PRP et autres maladies notamment auto-immunes ont été rapportés. Mais son association à la myasthénie est très rare et seuls quelques cas sporadiques ont été décrits dans la littérature [23].
- Rhumatisme articulaire aigu [24] :
- Thyroïdite [25] :

III. Diagnostic positif

1. La clinique

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

- L'atteinte oculaire : sous la forme d'un ptosis fluctuant ou d'une diplopie, est le mode de présentation initial le plus fréquent, 85% selon certaines études. L'évolution vers une forme généralisée se fait classiquement dans les 2 années suivant les premiers symptômes et explique qu'un diagnostic de forme purement oculaire ne puisse être porté qu'après ce délai de suivi.
- L'atteinte bulbaire : sous la forme d'une dysphagie, d'une dysphonie (voix nasonnée), d'une dysarthrie ou de difficultés à la mastication, peut constituer la présentation clinique initiale dans 15% des cas. Il est à noter que les myasthénies anti-MuSK pourraient présenter plus fréquemment que les myasthénies anti-RACH des symptômes bulbaires sévères.
- L'atteinte faciale : classique, surtout l'inocclusion palpébrale. Cliniquement, cette atteinte faciale est mise en évidence par le signe des cils de Souques ou le signe de Charles-Bell.
- L'atteinte axiale : le signe fonctionnel classique est "la tête tombante" surtout chez les sujets âgés.
- L'atteinte des membres : elle se présente sous forme d'une faiblesse musculaire majorée à l'effort et améliorée par le repos. Elle touche les quatre membres en épargnant les réflexes ostéo-tendineux. Le suivi de cette atteinte se fait en évaluant la durée du maintien de la position lors des manœuvres de Barré et de Mingazzini.
- L'atteinte respiratoire sous la forme d'une détresse respiratoire aiguë est rare mais elle peut à court terme compromettre la vie du malade. Elle représente avec l'existence de troubles de la déglutition sévères de l'indication à une hospitalisation en réanimation [1].

Plusieurs classifications ont été proposées dans l'évaluation clinique des patients myasthéniques. Nous citons entre autre celles de la MGFA et d'Osserman (tableau II). Cette

dernière est également utilisée dans le suivi et l'évaluation du traitement médical. Dans notre étude, les patients étaient répartis selon la classification d'Osserman. Les patients ayant un score compris entre 70 et 90 représentaient 67,6% des cas correspondant à une myasthénie généralisée avec faiblesse musculaire modérée (IIA) et quelques signes bulbaires (IIB). DeFilippi [26] dans sa série de 53 patients myasthéniques retrouvait 53% de type IIA et 28% de type IIB. De même, Abo Elnasr et al ont trouvé une prédominance du type IIA [27]. Dans une large série de 1002 patients opérés, Kaufman et al retrouvaient 77,5% des patients classés type II d'Osserman [28]. Parcontre certains auteurs utilisent la classification de la MGFA. C'est le cas de Jurado et al qui dans une série de 263 patients retrouvaient pour le type IIA et IIB, 35% et 19% respectivement. Ces deux types correspondent à des déficits discrets des muscles autres que les muscles oculaires affectant de façon prédominante les muscles des membres pour le type IIA et les muscles oropharyngés ou respiratoires pour le type IIB. Ces deux types sont presque similaires aux types correspondant d'Osserman. Siwachat et al réalisaient également le même constat en trouvant dans leur série une majorité des patients classés MGFA type IIA et IIB [29]. Parcontre pour Yu et al, les formes oculaires (Type I MGFA) étaient prédominantes avec 38% suivi du type IIB, 23,2% [30]. Masaoka quant à lui utilisait une classification associant celle d'Osserman et de Genkins [31]. Ainsi dans sa série de 284 patients myasthéniques sans thymome, le type IIB (myasthénie généralisée sévère) était prédominant, 56%, suivi du type IIA (myasthénie généralisée légère), 31,7% [32].

2. Dosage des anticorps

Le taux d'anticorps varie largement d'un patient à l'autre et n'est pas proportionnel à la sévérité de la maladie. Les anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine sont présents chez 80% des patients ayant une myasthénie généralisée mais chez seulement 55% des patients ayant une myasthénie oculaire. Des faux négatifs se voient lors d'un traitement immunosuppresseur ou si le test est réalisé trop précocement dans la maladie. Ainsi 12% des patients initialement

anti-RACH négatifs ont une séroconversion à 1 an. Il faudrait alors réserver le terme de myasthénie séronégative (en fait double séronégative) aux patients ne recevant pas de traitement immunosuppresseur, ayant une myasthénie généralisée, n'ayant pas d'anticorps anti-RACH ni anti-MuSK, ni d'anticorps antirécepteur modulateur au moment du diagnostic et après le suivi de 12 mois [11]. Dans notre série, 94,1% des patients avaient des anticorps Anti-RACH qui étaient positifs. Dans la série de Fiorelli, tous les patients avaient les anticorps Anti-RACH qui étaient positifs avec des taux moyens de 8,9 et 10,3 nmol/L dans les deux groupes (sternotomie et VATET) [33]. Tout de même, il n'existe pas de corrélation entre leur taux et la sévérité de la myasthénie dans la population générale de myasthéniques, mais pour un patient donné, une telle corrélation existe avec une augmentation du taux en cas d'aggravation [34]. Aucun des patients de notre série n'avaient les anticorps anti-MuSK positif. En effet, ces derniers sont absents chez les patients myasthéniques séropositifs comme ceux de notre série [34]. Leur présence a été démontrée récemment chez environ 40% des patients ayant une myasthénie généralisée anti-RACH négative. MuSK facilite l'agrégation de l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice lors du développement de la jonction neuromusculaire [11].

3. Explorations électrophysiologiques

A côté des arguments cliniques et biologiques, l'examen électroneuromyographique (ENMG) a une place de choix dans le diagnostic. Il doit être utilisé devant des symptômes mineurs mais aussi devant des tableaux plus aigus de déficit moteur généralisé, de troubles bulbaires ou respiratoires. Lors d'un train de stimulation, une chute (décrément) de plus de 10% de la cinquième réponse par rapport à la première réponse est pathologique et très évocatrice d'une atteinte de la jonction neuromusculaire. Il faut auparavant prendre soin d'éliminer une atteinte neuropathique ou myopathique.

4. Données de l'imagerie

Le bilan morphologique est simple et comporte principalement une radiographie du thorax, une TDM thoracique et parfois une IRM. Dans notre série la TDM thoracique mettait en évidence un processus tissulaire de la loge thymique dans 73,5%. En effet, les tumeurs épithéliales thymiques peuvent représenter jusqu'à 50% des masses du médiastin antérieur [35]. Mais il est important de préciser que le thymus peut persister jusqu'à l'âge de 40-45 ans sous forme d'un reliquat glandulaire et cela ne doit pas inciter au diagnostic de masse thymique [36]. L'IRM permettra d'affirmer dans ces situations la présence de graisse microscopique au sein de la formation et donc d'exclure une étiologie tumorale tel un lymphome ou un thymome [37, 38]. Histologiquement on distingue les hyperplasies thymiques vraies des hyperplasies lymphoïdes. Les hyperplasies vraies (rebonds thymiques) surviennent dans un contexte de stress physiologique. Elles peuvent survenir à l'arrêt d'une corticothérapie, après une chimiothérapie, une radiothérapie, au décours d'une pneumonie, en cas d'hyperthyroïdie. . . Histologiquement, l'organisation microscopique est préservée. Les hyperplasies thymiques lymphoïdes surviennent dans un contexte de myasthénie ou de maladies auto-immunes (il existe une multiplication des follicules lymphoïdes des centres germinatifs). L'imagerie ne permet pas de faire la distinction de façon formelle entre ces deux types d'hyperplasie thymique [39]. Mais quelques critères radiologiques permettent de les distinguer des tumeurs épithéliales thymiques ou du lymphome. L'augmentation de taille du thymus doit être homogène. Sa morphologie doit être conservée ce qui signifie que ses bords doivent rester droits ou concaves. Sa densité doit être homogène au scanner, de même que son signal sur les différentes séquences IRM. La présence de bords convexes et/ou d'un aspect hétérogène devra faire suspecter une masse d'étiologie tumorale [39]. Pour Siwachat et al, la TDM thoracique mettait en évidence une masse de la loge thymique chez 68,36% des patients myasthéniques dont 84,8% de thymomes [29]. Chez 2 de nos patients la masse avait un

contact étroit avec les structures adjacentes. Il s'agissait d'un thymome et d'un carcinome thymique qui ont tous été réséqués.

IV. Préparation à la chirurgie

1. Anticholinestérasiques

Les anticholinestérasiques constituent la base du traitement symptomatique de la maladie. Leur usage dans la myasthénie a été introduit par Mary Walker en 1934, après constat d'une analogie entre les symptômes myasthéniques et ceux de l'empoisonnement au curare sensibles à la physostigmine [40]. Deux anticholinestérasiques sont disponibles par voie orale : la pyridostigmine bromure (Mestinon) et le chlorure d'ambénonium (Mytelase) [40]. Au niveau de la jonction neuromusculaire, l'acétylcholine est dégradée par l'acétylcholine estérase. Au cours de la myasthénie, l'inhibition de cette enzyme permet d'augmenter les concentrations locales d'acétylcholine et par inhibition compétitive de déplacer les anticorps anti-RACH. Il constitue per os, le traitement de première ligne de la myasthénie. La pyridostigmine est l'inhibiteur le plus utilisé [1]. Dans notre série tous les patients étaient sous anticholinestérasiques à la dose moyenne de 4 comprimés/J soit 240mg/J. Pour Siwachat et al, la dose moyenne de Mestinon variait de 180 à 240 mg/J dans ses deux groupes de patients opérés avec des extrêmes atteignant parfois 540 mg/J [29]. Yu et al retrouvaient une prise moyenne de pyridostigmine de 187mg/J [30]. La dose moyenne pour les patients opérés par VATS et par sternotomie était respectivement de 198 mg/J et 195 mg/J dans la série de Zhicheng [41].

2. Corticothérapie

Les corticoïdes restent les immunomodulateurs les plus utilisés dans la myasthénie. En effet, dans quatre études rétrospectives, plus de 70% des patients présentaient une amélioration des symptômes ou une rémission. Ils sont introduits, à 1 mg/kg/j, lorsque les symptômes ne sont pas contrôlés sous anticholinestérasiques seuls. La dose est ensuite diminuée de manière

progressive [1]. Dans notre série, 35,3% des patients (n=12) étaient sous corticothérapie à la dose moyenne de 24,16 mg. Dans la série de Zielinski, 27% des patients étaient sous corticoïdes alors que pour Zhicheng seulement 4/33 patients étaient sous corticothérapie [17]. Parcontre pour Yu et al, la majorité des patients étaient sous prednisone (63%) mais à faible dose (13,7 mg/J).

V. Aspects chirurgicaux

1. Voie d'abord [2]

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

- T1 : thymectomie transcervicale
 - Basique
 - Etendue
 - Etendue avec section partielle du sternum
 - Etendue video-assistée
- T2 : thymectomie videoassistée
 - Unilatérale
 - Bilatérale avec dissection cervicale (VATET)
 - Robot-assistée unilatérale
 - Robot-assistée bilatérale
- T3 : thymectomie trans-sternale
 - Standard
 - Etendue
- T4 : thymectomie trans-sternale et transcervicale
- T5 : thymectomie infrasternale
 - Transcervicale et subxyphoïdienne combinées

- Subxyphoïdienne robot-assistée
- Médiastinoscopie infrasternale

2. Voie trans-sternale ou mini-invasive?

La sternotomie est restée pendant longtemps la méthode de référence dans la chirurgie de la myasthénie avec un taux de rémission complète pouvant atteindre 44% dans la littérature [2]. Mais depuis ces dernières années le développement de la chirurgie mini-invasive tend à concurrencer la sternotomie avec une efficacité parfois comparable. Chien-Ming et al ont catégorisé leurs 83 patients en deux groupes : le 1^{er} opéré par voie trans-sternale et l'autre par voie thoracoscopique droite. Ils n'ont pas trouvé de différence significative quant à la rémission et à l'amélioration clinique. Plutôt un moindre séjour post opératoire en milieu de réanimation pour le 1^{er} groupe [42]. De même, Mantegazza et al retrouvaient une efficacité similaire en termes de rémission complète après avoir opéré 159 patients myasthéniques par VATET et 47 par sternotomie [43]. Dans une méta-analyse comparant la VATS thymectomie avec la chirurgie ouverte, les auteurs n'ont pas trouvé de différence significative dans la durée opératoire et le séjour en soins intensifs parcontre un moindre saignement opératoire et un moindre séjour hospitalier. La VATS était également associée à un moindre taux de complications et de crise myasthénique sans qu'il y'ait de différence significative entre le taux de pneumonie et de rémission complète entre les deux groupes [44]. Dans une autre méta-analyse ayant regroupé 15 études sur la VATS thymectomie et la sternotomie, les auteurs montraient un taux de mortalité, de rémission complète et de masse thymique réséquée similaire pour les deux procédures avec un meilleur résultat en terme de séjour hospitalier, de perte sanguine opératoire et de satisfaction des patients pour la VATS aux prix d'un dédoublement du temps opératoire [45]. De même, pour les patients avec myasthénie-thymome, la VATET (video-assisted thoracoscopic extended thymectomy) avait un taux de

rémission complète à 6 ans similaire à celui de la sternotomie sans qu'il n'y ait une différence significative sur le taux de récurrence tumorale dans les deux groupes [45].

3. Principes de la résection

Chez tous nos patients, la résection consistait en une thymectomie élargie à la graisse périthymique médiastinale. Cette dernière diffère de celle proposée initialement par Blalock qui consistait en une résection de l'organe thymique encapsulé. Plusieurs cas de persistance de la symptomatologie du fait d'une résection incomplète ont été rapportés, avec une amélioration significative après ré-opération. Une amélioration de la symptomatologie peut se voir après l'ablation de seulement 2 g de tissu thymique persistant. En effet le taux de remissions est inversement corrélé à la quantité de tissu thymique laissé en place [2]. Ainsi, des auteurs comme Masaoka ou Bulkley ont proposé l'"extended thymectomy"[32, 46]. La technique de base se fait par sternotomie verticale totale. Tout le tissu graisseux du médiastin antérieur et en partie du médiastin moyen est enlevé par dissection à partir des pôles inférieurs de la glande thyroïde jusqu'au diaphragme. La plèvre médiastinale est largement incisée en dessous de la surface interne du sternum et parallèlement aux nerfs phréniques, à une distance de 1 cm de chaque nerf. Les feuillets de la plèvre médiastinale sont enlevés bilatéralement en monobloc avec la pièce opératoire. Les deux nerfs phréniques constituent les limites de la dissection, bien qu'au niveau de la fenêtre aorto-pulmonaire, le nerf phrénique est rétracté latéralement et le tissu adipeux sous cette zone est réséqué. Le tissu adipeux de la partie inférieure du cou est totalement réséqué entre les deux artères carotides, qui sont disséquées le long de leurs surfaces antérieures avec visualisation des deux nerfs récurrents et des glandes parathyroïdes inférieures, qui sont soigneusement conservés. Le tissu adipeux de la région aorto-cave et de la fenêtre aorto-pulmonaire sont disséqués séparément, et le reste du tissu adipeux (pré-trachéal, région cervicale, l'espace derrière la veine innominée gauche, et les coussins graisseux péri-phréniques droit et gauche) est enlevé [17]. Partant de cette technique,

Zielinski avait comparé l'extended thymectomy (groupe 1) à la thymectomie classique (groupe 2). Ainsi, dans 56,9% des cas, du tissu thymique ectopique était retrouvé dans la graisse cervicale et médiastinale chez les patients du groupe 1. Le taux de rémission complète à 6 ans pour le groupe 2 était de 21,7% alors qu'il était à 46,6% pour le groupe 1 à 4 ans avec une différence statistiquement significative [17].

VI. Résultats de la chirurgie sur la myasthénie

1. Evaluation de la rémission postopératoire

La rémission postopératoire peut être appréciée par deux classifications :

- Classification de De Filippi
 - Stade 1 : rémission complète, aucun traitement symptomatique nécessaire ;
 - Stade 2 : asymptomatique, baisse de la posologie médicamenteuse ;
 - Stade 3 : amélioration symptomatique, baisse de la posologie médicamenteuse ;
 - Stade 4 : pas d'amélioration symptomatique, même posologie médicamenteuse ;
 - Stade 5 : aggravation des symptômes
- Classification de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) post opératoire
 - Rémission complète stable(CSR) : le patient n'a aucun symptôme ou signe depuis au moins 1 an et n'a reçu aucun traitement durant cette période. Il n'y a aucune faiblesse musculaire dépistable, lors d'un examen réalisé par un spécialiste du système neuromusculaire. Un trouble isolé de l'occlusion palpébrale est toléré.
 - Rémission pharmacologique (PR) : Mêmes critères que la rémission complète stable, si ce n'est que le patient poursuit un traitement. Les

anticholinestérasiques ne sont pas acceptés, car ils sous entendent une faiblesse musculaire

- Manifestations minimales (MM) : le patient présente des déficits musculaires mais sans retentissement fonctionnel
- MM-0 : le patient n'a pas reçu de traitement depuis au moins 1 an.
- MM-1 : le patient continu à suivre un traitement immunosuppresseur en dehors d'un traitement anticholinestérasique.
- MM-2 : le patient a reçu des doses d'anticholinestérasique de moins de 120mg/J depuis au moins 1 an.
- MM-3 : le patient a reçu des immunosuppresseurs, des anticholinestérasiques et d'autres traitements symptomatiques durant l'année précédente.
- Amélioré (I) : diminution significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses.
- Inchangé (U) : pas de modification significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses.
- Aggravé (W) : Augmentation significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses.
- Exacerbation (E) : patient ayant rempli les critères de CSR, PR ou MM mais qui a développé par la suite des signes non autorisés par ces classes.
- Mort de MG (D of MG) : patient mort de myasthénie ou de complications liées au traitement de la myasthénie, ou dans les 30 jours suivant la thymectomie.

2. Classification de Masaoka [15]

Masaoka a proposé, en 1981, une classification prenant en compte le degré d'extension de la tumeur et non plus les caractéristiques histologiques. Cette classification (Tableau) reste la référence actuelle pour la stadification des thymomes. Elle a pour avantage de classer les TET

en fonction de leur caractère invasif ou non, facteur pronostique prépondérant. Le GETT (Groupe d'étude des tumeurs thymiques) a proposé en 1989 une nouvelle classification, rapportée sur le Tableau 3. Utilisée principalement en France, elle a introduit les notions fondamentales de résection complète ou non, ignorée dans la classification de Masaoka, d'adhérences (facteur de risque de récurrence locale) et de greffes pleurales. À l'inverse, elle gomme la notion d'envahissement capsulaire et le type d'extension locorégionale. Les limites constatées de ces différentes classifications nous ont amené à proposer une classification (Tableau) prenant en compte, dans tous les stades, le caractère complet ou non de la résection tout en maintenant le critère histologique d'invasion capsulaire.

3. Myasthénie à anticorps anti-RACH positif

Dans notre série, 94,1% des patients avaient des Ac anti-RACH qui étaient positifs. De même, tous les patients "améliorés" avaient des anticorps positifs ($p=0,06$). Kaufman et al dans une série de 1002 thymectomies pour myasthénie généralisée retrouvaient un bénéfice général chez 35,5% dont 19% de rémission complète et 16% de patients "améliorés". De plus 58% des patients étaient stables après chirurgie alors que chez 6,7% la maladie a été progressive [28]. Dans notre série, 17,6% des patients étaient stables tandis que 11,8% se sont aggravés. Kaufman retrouvait également au bout de 40 ans de suivi une rémission complète de 47,3% alors qu'elle était de 27,7% au bout de 10 ans. Dans notre série le suivi moyen était de 24,6 mois au bout duquel le taux de patients "améliorés" était de 67,6%. Ainsi le bénéfice général de la chirurgie et le taux de rémission complète sont croissants dans la durée du suivi et ce bénéfice peut se montrer qu'après 40 ans de suivi. Dans une revue systématique de la littérature, les auteurs ont montré à travers 60 études, un bénéfice de la thymectomie en comparant des patients opérés et non opérés. Ainsi les patients ayant bénéficié de la thymectomie avaient une meilleure survie, un meilleur taux de rémission complète et une meilleure amélioration de la symptomatologie mais après un suivi supérieur à 30 ans dans

certaines séries [47]. En 2016 paraissait le premier essai randomisé double aveugle sur l'intérêt de la thymectomie chez les patients avec myasthénie généralisée [48]. Wolfe et al montraient en effet, une amélioration des scores cliniques et une moindre utilisation de prednisone et d'immunosuppresseur sur une période de trois ans chez les patients atteints de myasthénie sans thymome qui ont bénéficié d'une thymectomie [48].

4. Thymectomie et score clinique de la myasthénie

Plusieurs études ont montré une meilleure amélioration clinique chez les patients présentant une myasthénie modérée à généralisée (Osserman II, III). Kaufman retrouvait que 77,5% des patients en rémission complète dans sa série étaient classés Osserman II avant la thymectomie [28]. Dans notre série, les patients du groupe "Améliorés" étaient ceux avec un score myasthénique supérieur 70 (correspondant à un Osserman II, III). Pour Luo et al, les patients répondant mieux à la thymectomie sont ceux ayant une myasthénie généralisée modérée à sévère (Osserman II, III) [47]. De même pour Ruffini et al, la majorité des patients était classée MGFA II ou III avant la chirurgie mais sans que ce ne soit un facteur indépendant prédictif de rémission [20].

5. Thymectomie et âge-sexe des patients

Dans notre série la majorité des patients étaient de sexe féminin et la moyenne d'âge était de 34 ans. Le sexe féminin était également associé à une amélioration de la myasthénie. Dans la série de Kaufman, la majorité des patients était de sexe féminin et l'âge moyen était de 37,5 ans. L'âge jeune était associé à une rémission complète [28]. Pour Mantegazza et al, le sexe féminin n'était pas associé à une rémission malgré que les femmes soient majoritaires dans la série. Par contre l'âge inférieur à 40 ans était associé à une rémission complète [43].

6. Myasthénie et hyperplasie thymique

Environ 90% des patients myasthéniques présentent une anomalie thymique : dans 70 à 80% des cas il s'agit d'une hyperplasie thymique et dans 10-20% des cas d'un thymome.

L'hyperplasie thymique est retrouvée dans pratiquement 100% des formes précoces associées aux anticorps anti-RACH, dans la majorité des formes "doubles séronégatives" [11]. Parmi les patients "améliorés" dans notre série, 47,8% avaient une hyperplasie thymique ($p=0,5$). Mais il faut tout de même noter que la présence d'une hyperplasie thymique est un facteur de bon pronostic [2]. Yang et al dans une série de 123 patients myasthéniques avec hyperplasie thymique, le taux de rémission complète était de 59,5%. Les facteurs de bon pronostic étaient un âge jeune (< 40 ans) et une durée d'évolution inférieure à 12 mois [49]. Dans une méta-analyse ayant regroupé 16 études, les auteurs concluaient que les patients ayant une myasthénie avec hyperplasie thymique montrait un meilleur taux de rémission complète (42%). De même les patients sans thymome, avec une myasthénie sévère généralisée et d'un âge inférieur à 45 ans présentaient un meilleur pronostic [50].

7. Myasthénie et thymome

Les thymomes sont très rares chez l'enfant, essentiellement retrouvés dans les formes tardives débutant après 40 ans. Les carcinomes thymiques ne sont pas associés à la myasthénie. Les anticorps anti-RACH sont présents à des taux plus faibles que dans les hyperplasies thymiques, en revanche des anticorps antimuscles striés, anti-titine et antirécepteurs à la ryanodine sont associés à la présence d'un thymome [11]. Il est communément admis que le thymome est un facteur de mauvais pronostic dans la chirurgie pour myasthénie [2]. Mais dans notre série parmi les patients améliorés, 9 (39,1%) présentaient un thymome ($p=0,5$). Masaoka avait comparé dans sa série les patients ayant bénéficié d'une thymectomie pour myasthénie avec ou sans thymome [32]. Dans le groupe sans thymome, le taux de rémission complète était de 15,9% (6 mois), 36,9% (3 ans), 45,8% (5 ans), 55,7% (10 ans) et 67,2% (15 ans). Par contre pour le groupe avec thymome, le taux de rémission complète était de 17,5% (6 mois), 32,4% (3 ans), 23% (5 ans), 30% (10 ans) et 31,8% (15 ans). Les facteurs de bon

pronostic étaient l'absence de thymome, l'âge jeune et une courte durée d'évolution de la myasthénie [32].

VII. Facteurs pronostics ou le Take home message [2, 50].

A l'issue de l'analyse de la littérature quelques facteurs de bon pronostic peuvent être proposés. Il s'agit :

- Myasthénie Ac Anti RACH positif
- Symptomatologie précoce
- Résection pratiquée tôt
- Malade de sexe féminin
- Association à une dysthyroïdie
- Patient jeune (< 40 ans, 50 ans)
- État pré-opératoire grave
- Type histologique: hyperplasie thymique
- Pour espérer une rémission complète supérieure à 50% et un bénéfice global supérieur à 80%.

E. Conclusion

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

F. Références

1. Weiss N. Myasthenie auto immune. EMC (ElsevierMasson SAS, Paris), Traite de Médecine Akos, 5-1031, 2010.

2. Renaud S, Santelmo N, Renaud M, Falcoz PE, Tranchant C, Massard G. Prise en charge chirurgicale de la myasthénie auto-immune (ou myasthenia gravis). EMC – Techniques chirurgicales – Thorax 2013;8(1):1-10 [Article 42-181].
3. Jean-Manus M. Myasthénie : lorsque la chirurgie peut être envisagée. Revue francophone des laboratoires 2016;487:20-21.
4. Laquer L, Weigert C. Beitrage zur Lehre von der Erb'schen Krankheit. Neurol Centralbl 1901;20:594–601.
5. G. Holmes. Discussion of a case presented at the Royal Society of Medicine. Brain 1923;46:237-241.
6. Norris EH. The thymoma and thymic hyperplasia in myasthenia gravis with observations on the general pathology. Am J Cancer 1936;27:421-433
7. F. Sauerbruch. Die Eröffnung des vorderen Mittelfellraumes Beiträge zur klin. Chirurgie 1911;77:1-18.
8. Overhaus M, Kaminski M, Hirner A, Schäfer N. Die Geschichte der Thymuschirurgie. Der Chirurg 2007;78:950-953.
9. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ et al. Myasthenia and tumours of the thymus gland, report of a case in which the tumour was removed. Ann Surg 1939;110:554-561.
10. univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/histo2an23-thymus.pdf. Consulté le 24/02/2018 à 12:08.
11. Chenevier H., Gervais-Bernard F., Bouhour F., Vial C. Myasthénies et syndromes myasthéniques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-172-B-10, 2011.
12. Cole RN, Reddel SW, Gervasio OL, Philips WD. Anti-Musk patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. Ann Neurol 2008;63:782-9.
13. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthénie et auto-anticorps : physiopathologie des différentes entités. Rev Med Interne 2014 ;35 : 413-420.

14. Mordant P., Bagan P., Le Pimpec Barthes F., Riquet M. Traitement chirurgical des tumeurs du médiastin. EMC Techniques chirurgicales – Thorax 2012;7(1):1-18 [Article 42-180].
15. Perrotin C, Régnard JF. Tumeurs du thymus. EMC-Pneumologie 2005;2:33–48.
16. Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P, Antozzi C, Confalonieri P, Novellino L, et al. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up. J Neurol Sci 2003;212:31– 36.
17. Zieliński M, Kuzdzal J, Szlubowski A, Soja J. Comparison of late results of basic transsternal and extended transsternal thymectomies in the treatment of myasthenia gravis. Ann Thorac Surg 2004;78:253–8.
18. Orsini B, Santelmo N, Pages PB, Baste JM, Dahan M, Bernard A et al. Comparative study for surgical management of thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis from the French national database EPITHOR. Eur J Cardiothorac Surg 2016;50:418-22.
19. Huck S, Zouali M. Facteurs liés au sexe et pathologies auto-immunes. Annales de l'Institut Pasteur / Actualités 1996;7:143-146.
20. Ruffini E, Guerrera F, Filosso PL, Bora G, Nex G, Gusmano S, et al. Extended transcervical thymectomy with partial upper sternotomy: results in non-thymomatous patients with myasthenia gravis. Eur J Cardiothorac Surg 2015;48:448-54.
21. Girard N, Du Vignaux CM, Besse B, Rythmic. Les tumeurs thymiques. Rev Mal Respir Actualités 2016;8:457-471.
22. Quenan S, Laffitte E. Pityriasis rubra pilaire. Ann Dermatol Venereol 2018;145:50-59.
23. Agharbi FZ, Elbekkal A, Baybay H, Meziane M, Mikou O, Mernissi FZ. Association pityriasis rubra pilaire et myasthénie. Pan African Medical Journal 2011;10:7.

24. Trabelsi L, Charfi N, Triki C, Mnif M, Rekik N, Mhiri C, et al. Myasthénie et hyperthyroïdie : à propos de deux observations. *Ann Endocrinol* 2006;67:265-269.
25. Marino M, Ricciardi R, Pinchera A, Barbesino G, Manetti L, Chiovato L, et al. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases 1997;82:438-443.
26. DeFilippi JV, Richman DP, Ferguson MK. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1994;57:194-7.
27. Abo Elnasr MM, El-Guindy DM, Al-Malt AM, Taha AHM. Thymectomy in non thymomatous myasthenia gravis: impact of pathology on outcome and role of surviving in pathogenesis. *Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery* 2016;24:316-323.
28. Kaufman AJ, Palatt J, Sivak M, Raimondi P, Lee DS, Wolf A, et al. Thymectomy for myasthenia gravis: complete stable remission and associated prognostic factors in over 1000 cases. *Semin Thoracic Surg* 2016;28:561–568.
29. Siwachat S, Tantraworasin A, Lapisatepun W, Ruengorn C, Taioli E, Saeteng S. Comparative clinical outcomes after thymectomy for myasthenia gravis: thoracoscopic versus trans-sternal approach. *Asian Journal of Surgery* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.09.006> (In Press)
30. Yu S, Li F, Chen B, Lin J, Yang M, Fu X, et al. Eight-year follow-up of patients with myasthenia gravis after thymectomy. *Acta Neurol Scand* 2015;131:94–101.
31. Monden Y, Nakahara K, Fujii Y, Hashimoto J, Ohno K, Masaoka A, et al. Myasthenia gravis in elderly patients. *Annals of Thoracic Surgery* 1985;39:433-6.
32. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg* 1996;62:853–9.

33. Fiorelli A, Mazzella A, Cascone R, Caronia FP, Arrigo E, Santini M, et al. Bilateral thoracoscopic extended thymectomy versus sternotomy. *Asian Cardiovascular Thoracic Annals* 2016;0:1–7.
34. Eymard B. Anticorps dans la myasthénie. *Rev. Neurol* 2009;165:137-143.
35. Trouse D, Avaro JP. *Rev Pneumol Clin* 2010;66:3-16.
36. Gaubert JY, Cohen F, Vidal V, Louis G, Moulin G, Bartoli JM, Jacquier A. Imagerie des tumeurs du médiastin. *Rev Pneumol Clin* 2010;66:17-27.
37. Inaoka T, Takahashi K, Mineta M, Yamada T, Shuke N, Okizaki A, et al. Thymic hyperplasia and thymus gland tumors: differentiation with chemical shift MR imaging. *Radiology* 2007;243:869—76.
38. Takahashi K, Inaoka T, Murakami N, Hirota H, Iwata K, Nagasawa K, et al. Characterization of the normal and hyperplastic thymus on chemical-shift MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1265—9.
39. Chabi ML, Revel MP. Comment différencier une simple hyperplasie thymique d’une tumeur médiastinale antérieure ? *Rev Pneumol Clin* 2016;72:326-328.
40. Pénisson-Besnier I. Traitement de la myasthénie auto-immune. *Rev Neurol* 2010;166:400-405.
41. He Z, Zhu Q, Wen W, Chen L, Xu H, Li H. Surgical approaches for stage I and II thymoma-associated myasthenia gravis: feasibility of complete video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) thymectomy in comparison with trans-sternal resection. *Journal of Biomedical Research* 2013;27:62-70.
42. Chien-Ming L, Hung-I L, Ming-Jang H, Shao-Shuan L, Jen-Ping C. Thymectomy for myasthenia gravis: video-assisted versus transsternal. *Journal of the Formosan Medical Association* 2014;113:722-726.

43. Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P, Antozzi C, Confalonieri P, Novellino L. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up. *J Neurol Sci* 2003;212:31–36.
44. Kang Qi, Bo Wang, Bin Wang, Lian-Bin Zhang & Xiang-Yang Chu (2016): Video-assisted thoracoscopic surgery thymectomy versus open thymectomy in patients with myasthenia gravis: a meta-analysis, *Acta Chirurgica Belgica*, DOI: 10.1080/00015458.2016.1176419
45. Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. Video-assisted thoracoscopic surgery or transsternal thymectomy in the treatment of myasthenia gravis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:40-46.
46. Bulkley GB, Bass KN, Stephenson GR, et al. Extended cervicomediastinal thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Ann Surg* 1997;226:324–35
47. Yan L, Deng-Ji P, Fei-fei C, Ming-hui Z, Jing W, Min Z. Effectiveness of thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis: a systematic review. *J Huazhong Univ Sci Technol* 2014;34:942-949.
48. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375:511-522.
49. Yang J, Chanchan Liu, Tao Li & chengyan Li (2016): Prognosis of thymectomy in myasthenia gravis patients with thymus hyperplasia, *International Journal of Neuroscience*, DOI: 10.1080/00207454.2016.1257993
50. Diaz A, Black E, Dunning J. Is thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis of any benefit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:381–389.