
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCCEN
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE
Service de neurologie CHU Tlemcen
Medecin chef : PROFESSEUR BOUCHENAK.K



MEMOIRE DE L'INTERNAT

la myasthénie

Présenté par :

Bensafi Asmaa

Bouزيد Fatima Hayet

Charif Nesrine

Encadreur: **DOCTEUR BENABADJI.S** (maitre assistante en neurologie)

Remerciement :

En préambule de ce mémoire, on souhaite adresser tous nos remerciements aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

*Tout d'abord, au Professeur **BOUCHENAK.K** pour tous ses conseils et ses suggestions pertinentes, et aussi pour les 3 mois de stage dans son service qui sera d'une aide précieuse dans notre pratique médicale.*

*On tient aussi à remercier Docteur **BENABADJI.S** pour avoir accepté de diriger ce mémoire mais aussi l'aide précieuse et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer.*

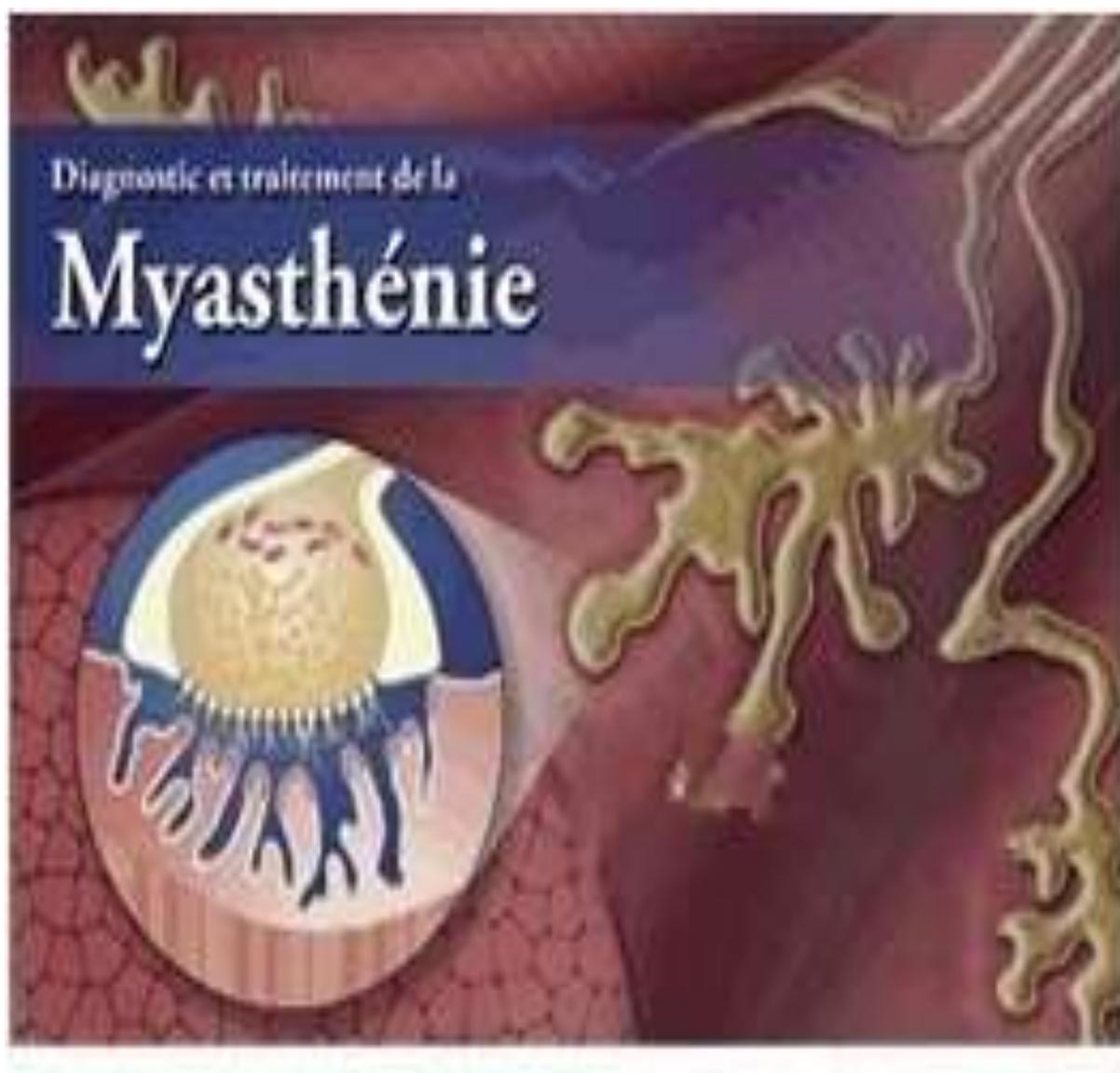
*On remercie aussi Dr **LEMERINI**, Dr **ALLAL**, Dr **INAL**, Dr **OUARI**, Dr **ALLAM** et Dr **DIB** ainsi que tout le personnel du service de neurologie **CHU TLEMCEM** particulièrement Mr **ALIANE.F**, Mr **CHARMITTI**; Mr **BERREISSANE** et Mme **BENZAZOUA.S** pour leurs renseignements qu'ils ont su nous apporter au cours de ces 3 mois de stage au service de neurologie.*

On adresse nos plus sincères remerciements à nos familles et amis qui nous ont soutenus au cours de la réalisation de ce mémoire.

Table des matières

<u>LISTE DES ABREVIATIONS :</u>	6
<u>PARTIE THEORIQUE</u>	7
<u>LES OBJECTIFS</u>	7
<u>INTRODUCTION/ DEFINITION</u>	8
<u>HISTORIQUE</u>	9
<u>EPIDEMIOLOGIE</u>	10
<u>PHYSIOLOGIE DU SYNAPSE</u>	11
<u>PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MYASTHENIE</u>	13
<u>FACTEURS DECLENCHANTS</u>	16
<u>SIGNES CLINIQUES DE LA MYASTHENIE</u>	18
<u>FORMES CLINIQUES DE LA MYASTHENIE</u>	20
<u>DEMARCHE DIAGNOSTIC</u>	25
<u>DIAGNOSTCS DIFFERENTIELS DE LA MYASTHENIE</u>	30
<u>ÉVALUATION DE LA GRAVITE</u>	32
<u>TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE</u>	34
<u>EVOLUTION ET PRONOSTIC</u>	46
<u>IES MEDICAMENTS CONTRE INDIQUES CHEZ LE MYASTHENIQUE</u>	47
<u>APERÇU SUR LES RECHERCHES SCIENTIFIQUES</u>	48

PARTIE PRATIQUE	52
INTRODUCTION	53
❖ Intérêt de l'étude	53
❖ Objectifs d'étude	53
MATERIELS ET METHODES	54
1. Type, lieu, et la durée de l'étude	54
2. Population d'étude	54
3. Recueil des données	54
4. Exploitation des données	54
5. Déroulement d'étude	55
6. Ethique	55
RESULTATS DE L'ETUDE	56
1- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	56
1-1 Evolution du nombre de la myasthénie au service de neurologie (CHU Tlemcen)	56
1-2 Répartition de la maladie selon l'age	57
1-3 Répartition de la myasthénie selon le sexe du malade	58
1-4 Répartition de la myasthénie selon l'origine géographique	59
1-5 Répartition des patients selon le niveau socio-économique	61
1-6 Répartition de la myasthénie selon les antécédants du malade	61
2- MANIFESTATION CLINIQUE	62
2-1 La répartition de la myasthénie selon la forme clinique de début	62
2-2 La répartition des patients selon la classification d'OSSERMAN	63
2-3 La répartition des patients selon le dosage des anti-RACH	64
2-4 La répartition des patients selon la présence du thymome	65
2-5 La répartition des malades selon la pathologie thyroïdienne	66
2-6 La répartition des myasthéniques thymectomisés	67
3- EVOLUTION	68
3-1 Répartition des patients selon le score de la force musculaire	68
3-2 Répartition de la myasthénie selon l'évolution vers la crise myasthénique	69
3-3 L'évolution de la maladie chez les sujets traités (efficacité du TRT)	70
DISCUSSION	71
CONCLUSION	74
BIBLIOGRAPHIE	75



Liste des abréviations :

MG : myasthénie gravis.

SNC : système nerveux central.

SNP : système nerveux périphérique.

RACH: récepteurs de l'acétylcholine.

MuSK: récepteur de la tyrosine-kinase musculaire.

MEPP: miniature end plate potential .

ROT : reflexe ostéo-tendineux.

ENMG : électro-neuro-myographie.

SR : stimulations répétitives.

EP : échange plasmatique.

Ig IV : Immunoglobulines intraveineuses.

MMF : Mycophénolate mofétil.

IS : immunosuppresseurs

PARTIE THEORIQUE

Les Objectifs :

- Déterminer le profil clinique.
- Déterminer le profil étiologique.
- Déterminer le profil évolutif

I. Introduction / Définition

La myasthénie c'est une Maladie **auto-immune** de la synapse neuro-musculaire ; **relativement rare** (elle touche environ 5 personnes sur 100 000), , décrite dès 1672 par Thomas Willis.

Erb (1879), Goldflam (1891).

Pic femmes avant 20 ans, Hommes après 60 ans. Fréquence environ 1/40.000 habitants .

la myasthénie est une maladie neuromusculaire chronique liée à un défaut de transmission de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle. Cette anomalie de la transmission neuromusculaire est limitée aux muscles dont la commande est volontaire.

La myasthénie ou encore **myasthénie gravis** est caractérisée par une faiblesse musculaire qui s'aggrave à l'effort. Généralement, cette faiblesse musculaire est peu importante le matin, puis augmente dans la journée. Le repos entraîne une amélioration de la force musculaire.

La myasthénie peut revêtir différentes formes cliniques selon l'atteinte , l'âge et les pathologies associées..

Le diagnostic de myasthénie n'est pas facile à faire ; Un examen clinique soigneux permet d'évoquer le diagnostic à condition d'avoir pensé à cette maladie rare. Cet examen sera complété par un bilan comportant une prise de sang pour la recherche et les dosages d'auto-anticorps (principalement les anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine) et le typage HLA, un électromyogramme (EMG), et un scanner thoracique à la recherche d'une anomalie du thymus. Les tests pharmacologiques (Tensilon®, Prostigmine®) confirment le diagnostic lorsqu'après administration de l'un ou l'autre de ces produits, on observe une amélioration spectaculaire et transitoire des symptômes.

L'évolution est très variable. Les premiers signes peuvent rester isolés. Souvent, la maladie s'aggrave par poussées et s'enrichit de nouveaux symptômes aboutissant en général, en 12 à 24 mois, à une faiblesse généralisée. Dans d'autres cas, l'évolution est entrecoupée de rémissions plus ou moins complètes et de durée très variable, imprévisible, pouvant aller de quelques mois à quelques années.

La myasthénie est une maladie **chronique invalidante** et **capricieuse** elle oblige la personne atteinte à trouver l'énergie pour réorganiser en permanence son mode de vie.

La prise en charge est constituée essentiellement par un traitement médicamenteux et une surveillance en milieu spécialisé. Elle permet au malade de vivre avec sa myasthénie la vie la plus normale possible en dehors des poussées, avec respect de l'intégration socio-professionnelle. Même si certains patients présentent une forme grave et invalidante, les traitements actuels (thymectomie, immunosuppresseurs, échanges plasmatiques) ont permis d'améliorer le pronostic des formes sévères.

C'est une maladie de type auto-immun, et son mécanisme commence à être mieux connu. La plupart des sujets ayant une myasthénie fabriquent des auto-anticorps se fixant sur les récepteurs de l'acétylcholine. Ces récepteurs sont situés sur la membrane post-synaptique de la jonction neuro-musculaire. Des anomalies du thymus sont fréquemment retrouvées dans la myasthénie.

II. Historique :

Modèle de maladie auto-immune acquise, la myasthénie (MG) est consécutive à un désordre de la transmission neuromusculaire secondaire à l'atteinte des RACH de la membrane postsynaptique.

Il est probable que Thomas Willis, décrivant en 1672 des paralysies fluctuantes sous l'appellation de « *paralysis spuria non habitus* », ait donné la première description connue de la MG. Comme le rappelle Oosterhuis [65], c'est à Hérard, médecin de l'hôpital Lariboisière, que l'on doit en 1868 la première observation significative ; il rapportait l'histoire d'une femme atteinte de troubles intermittents de la phonation, de la déglutition, de l'oculomotricité et de la motricité des membres, qui étaient majorés par les règles et les émotions ; la malade décéda d'insuffisance respiratoire aiguë.

Cette observation a été ainsi antérieure à celles d'Erb et Goldflam.

Erb en 1879 et Goldflam en 1893 observèrent la fluctuation des symptômes, l'atteinte élective des muscles oculaires et l'aggravation en cours de journée.

En 1895, Jolly eut le double mérite de proposer l'appellation de « *myasthenia gravis pseudoparalytica* » et de démontrer l'épuisement de la contraction musculaire sous l'effet de stimulations électriques.

En 1901, Laquer et Weigert rapportèrent l'association thymome-MG.

En 1905, Buzzard, à l'autopsie d'un myasthénique, constata l'existence de lymphorragies dans les muscles et une hyperplasie lymphoïde du thymus.

En 1934, Mary Walker, frappée par la similitude des signes de l'intoxication par le curare et de la MG, préconisa l'emploi de la physostigmine puis de la Prostigminet. La même année, Dale et Feldberg découvrirent que l'ACh était libérée à la jonction neuromusculaire.

En 1939, Blalock et al rapportèrent l'effet favorable de la thymectomie pour tumeur thymique chez une jeune myasthénique. Jusqu'au milieu du xx^e siècle, les travaux sur la MG ne portaient que sur de courtes séries de cas. À partir de 1954, l'application à la MG avec paralysie des muscles respiratoires, de la respiration artificielle par voie endotrachéale mise au point dans le traitement des formes respiratoires de la poliomyélite, permit la publication de séries importantes de myasthéniques. Un rapport au Congrès français de médecine en 1959 de Mollaret et al faisait état des premiers succès obtenus .

III. Epidémiologie:

- Considérée comme une maladie **orpheline**, la myasthénie est sans doute sous-estimée, surtout dans la population âgée.
- Elle touche 5 personnes sur environ 100 000.

En Algérie, il y aurait environ **1 600 à 2 000 myasthéniques** ; **En Maroc** ;il y aurait environ **2000 malades myasthéniques**.

Sa prévalence qui était évaluée à 4 à 6/100 000 a augmenté ces dernières années atteignant 20/100 000 aux **États-Unis** , favorisée par la prolongation de l'espérance de vie.

L'incidence est évaluée à 2-5/million/an mais peut atteindre 21/million/an comme dans la région de **Barcelone**.

L'augmentation de fréquence actuelle concerne les formes à début tardif au-delà de 50 ans.

La maladie concerne classiquement **la population jeune et féminine** (sex ratio 2 F/1 H). En fait on peut décrire un pic entre 20 et 30 ans chez la femme et deux pics entre 20-40 ans et 60-70 ans chez l'homme.

Les formes de l'enfant sont plus rares, et représentent entre 10 % et 15 % des cas sauf en Chine où cette fréquence peut atteindre 50 %, le plus souvent dans une présentation oculaire.

IV. Physiologie du synapse :

La jonction (ou synapse) neuromusculaire met en contact la terminaison d'une fibre nerveuse (partie présynaptique) et un segment privilégié d'une fibre musculaire, **la plaque motrice**. À ce niveau, la membrane postsynaptique ou sous-jonctionnelle présente un épaissement et de nombreux replis au sommet desquels se condensent les récepteurs d'acétylcholine (RACH).

Les deux parties pré- et postsynaptique sont séparées par un espace ou fente intersynaptique de 50 nm environ (**fig.1.**).

Au niveau de la membrane présynaptique, les techniques de *freeze fracture* ont permis de distinguer des zones actives (ou particules actives) ; les études ultramicroscopiques sur les synapses géantes de pieuvres suggèrent que ces particules de la zone active représentent les canaux calciques voltage dépendants.

Les RACH se condensent au sommet des replis de la membrane postsynaptique. Il s'agit d'une glycoprotéine (poids moléculaire [PM]) de 250 000 environ), intégrée à la membrane musculaire et constituée de cinq sous-unités deux alpha, une beta, une gamma, une delta.

Ces dernières traversent chacune la membrane postsynaptique et sont assemblées comme des douves de tonneau autour d'un canal central à travers lequel se font les échanges ioniques. Chacune des deux sous-unités alpha a un site de liaison à l'acétylcholine (ACh) situé à la partie aminée terminale extracellulaire de la molécule. C'est au voisinage du site de liaison de l'ACh sur les sous-unités que se situerait la région immunogénique principale ou *main immunogenic region* (MIR) sur laquelle se fixent les anticorps anti-RACH. La demi-vie des RACH est en moyenne de 6 à 13 jours. Ils subissent une endocytose, et sont dégradés dans le réseau lysosomal. Leur concentration reste constante grâce à leur renouvellement rapide.

Ces dernières années, une grande avancée dans la biologie moléculaire du RACH a été le séquençage et le clonage des gènes de toutes les sous-unités du RACH de nombreuses espèces, en particulier humaine. Grâce à la technologie du génie génétique, il est possible de produire des RACH structurellement et fonctionnellement intacts en insérant l'acide ribonucléique (ARN) messager des sous-unités dans des cellules telles que les ovocytes de grenouille.

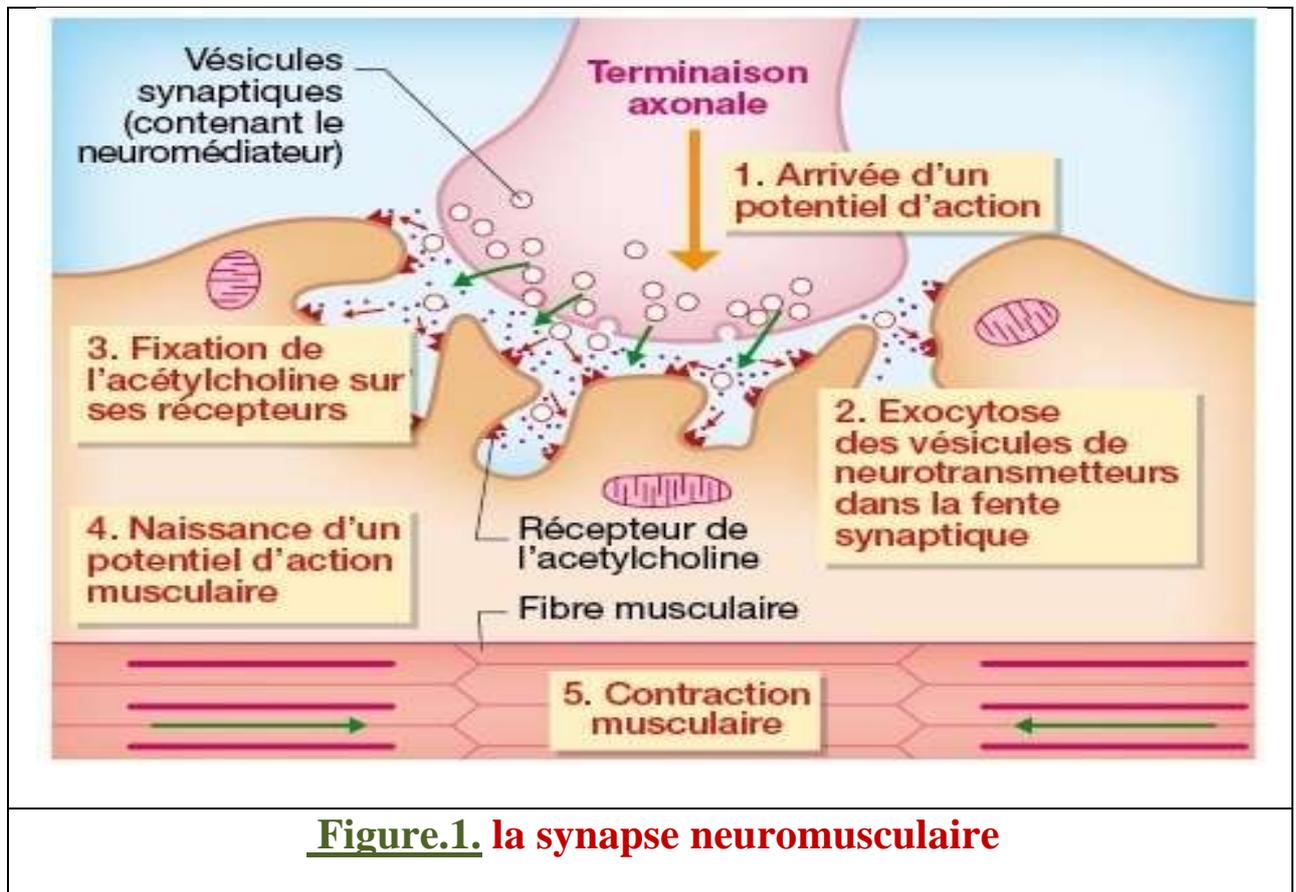
L'ACh, médiateur de la transmission neuromusculaire, est synthétisée dans la terminaison du nerf moteur et est stockée dans des vésicules. Un quantum d'ACh est la quantité libérée par une vésicule dans la fente intersynaptique (environ 8 à 10 000 molécules d'ACh). Spontanément, des quanta d'ACh sont libérés en petit nombre, donnant naissance à une dépolarisation locale de faible amplitude ou potentiel miniature de plaque motrice (*miniature end plate potential* [MEPP]). À l'arrivée d'un potentiel d'action à la terminaison nerveuse, il y a un influx d'ions calciques qui déclenche la libération du transmetteur par exocytose des vésicules synaptiques au voisinage des zones actives de la

membrane présynaptique. La combinaison de l'ACh à son récepteur entraîne l'ouverture transitoire et sélective du canal aux cations et une dépolarisation de la membrane postsynaptique.

Lors d'une stimulation nerveuse, une grande quantité d'ACh est libérée ; le potentiel de plaque motrice dépasse le seuil critique, engendrant alors un potentiel d'action qui se propage le long de la membrane de la fibre musculaire, provoquant la contraction de celle-ci.

Le processus de la transmission est très rapide, de l'ordre de la milliseconde. Il prend fin par la diffusion de l'ACh hors de la synapse et par son hydrolyse in situ par l'acétylcholinestérase.

L'acétylcholinestérase est localisée sur la partie externe de la membrane postsynaptique. Seule une fraction des molécules d'ACh libérées par la terminaison nerveuse se combine avec les sites récepteurs ; le reste représente la marge de sécurité de la transmission neuromusculaire. L'ACh est resynthétisée par l'acétylcholine acétyl transférase et recaptée dans les vésicules synaptiques.



V. Physiopathologie de la myasthénie :

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.

Anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine

Ces anticorps sont principalement de nature immunoglobuline G (IgG), de chaînes légères, habituellement d'isotype IgG1 et IgG3, capables d'activer le complément. Ils ont une activité polyclonale dirigée contre toutes les sous-unités du RACH, avec un tropisme préférentiel pour un site de fixation de la sous-unité alpha différent de la région de fixation de l'ACh appelé *main immunogenic region* (MIR).

La pathogénicité des anticorps résulte de **trois mécanismes (Fig. 3)**. Le principal mécanisme est **la destruction de la membrane postsynaptique** sous la dépendance du complément (complexe d'attaque membranaire). Un deuxième mécanisme appelé modulation antigénique consiste en l'accélération de la **dégradation des récepteurs membranaires** par endocytose suite au pontage de l'anticorps sur deux récepteurs adjacents. Le dernier mécanisme, **le blocage direct du site de fixation de l'ACh** (effet curare-like), serait le moins important.

Si la sévérité de la maladie apparaît étroitement liée à la perte de RACH, les titres en anticorps anti-RACH restent mal corrélés avec la gravité de l'affection laissant supposer l'existence d'autres facteurs moléculaires aggravants, encore inconnus. 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 à des thymomes. Le taux s'avère faible ou nul en cas de thymus involutif surtout après 40 ans.

Les muscles oculaires diffèrent des autres muscles striés par l'association de fibres à innervation unique et de fibres à innervations multiples, toutes deux présentant une diminution, voire une disparition des plis synaptiques où se concentrent les RACH. Les jonctions neuromusculaires des muscles oculomoteurs ont donc une marge de sécurité plus faible, les rendant plus vulnérable.

La moitié des myasthénies oculaires n'ont pas d'anticorps anti-RACH. Chez certains, des anticorps de faible affinité spécifiques du RACH oculaire peuvent être dosés, témoignant d'une susceptibilité plus importante des plaques motrices à cet anticorps.

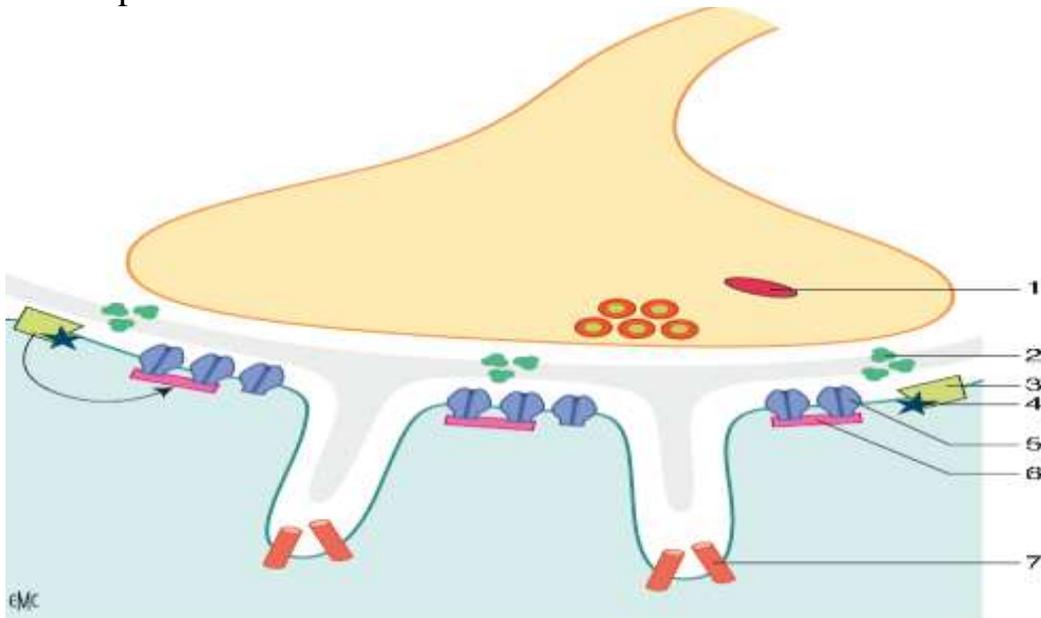
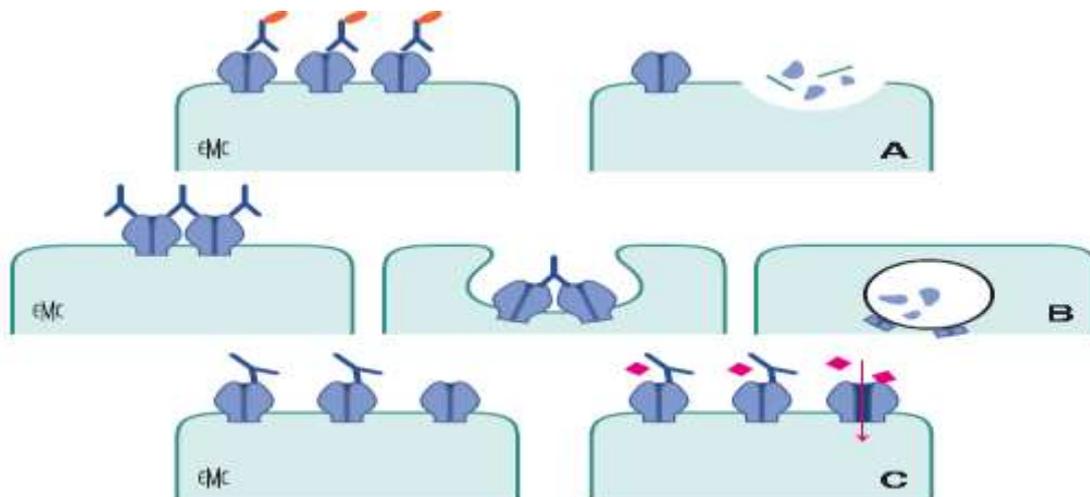


Figure 2. Schéma de la jonction neuromusculaire : les différents acteurs de la jonction neuromusculaire impliqués dans les myasthénies auto-immunes.
1. Choline acétyltransférase ; **2.** acétylcholinestérase ; **3.** *muscle specific kinase* ; **4.** *downstream of tyrosine kinase* ; **5.** récepteur de l'acétylcholinestérase ; **6.** rapsyne ; **7.** SCN4A.



- A.** Destruction de la membrane post synaptique sous l'action du complément.
- B.** Dégradation des récepteurs membranaires par endocytose.
- C.** Action bloquante des anticorps.

Figure 3. Mécanismes d'action des anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine.

Anticorps anti-MuSK

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). Ces anticorps empêchent l'agrégation par le complexe de l'agrine des récepteurs à l'ACh. Leur transfert à l'animal induit une symptomatologie myasthénique et entraîne une destruction de la jonction neuromusculaire.

Autres anticorps

Des anticorps de faible affinité dirigés contre les RACH ont été mis en évidence dans des myasthénies généralisées considérées initialement sans anticorps anti-RACH, ni anti-MuSK. Le rôle exact des anticorps anti muscles striés fixant de nombreuses cibles antigéniques membranaires musculaires (bande A et I du sarcomère, myosine, actine, α -actinine, titine, filamine, vinculine, tropomyosine et récepteur à la ryanodine du réticulum sarcoplasmique) reste inconnu. Leur taux n'est pas corrélé à la sévérité de la maladie.

Les anticorps anti-titine seraient plus particulièrement associés à la présence d'un thymome chez le sujet jeune.

Le rôle du thymus dans la pathogénèse est démontré. Il est le siège de la maturation des lymphocytes T. Sous la stimulation de ces derniers, les lymphocytes B se transforment en plasmocytes sécrétant les anticorps (**fig.4**).

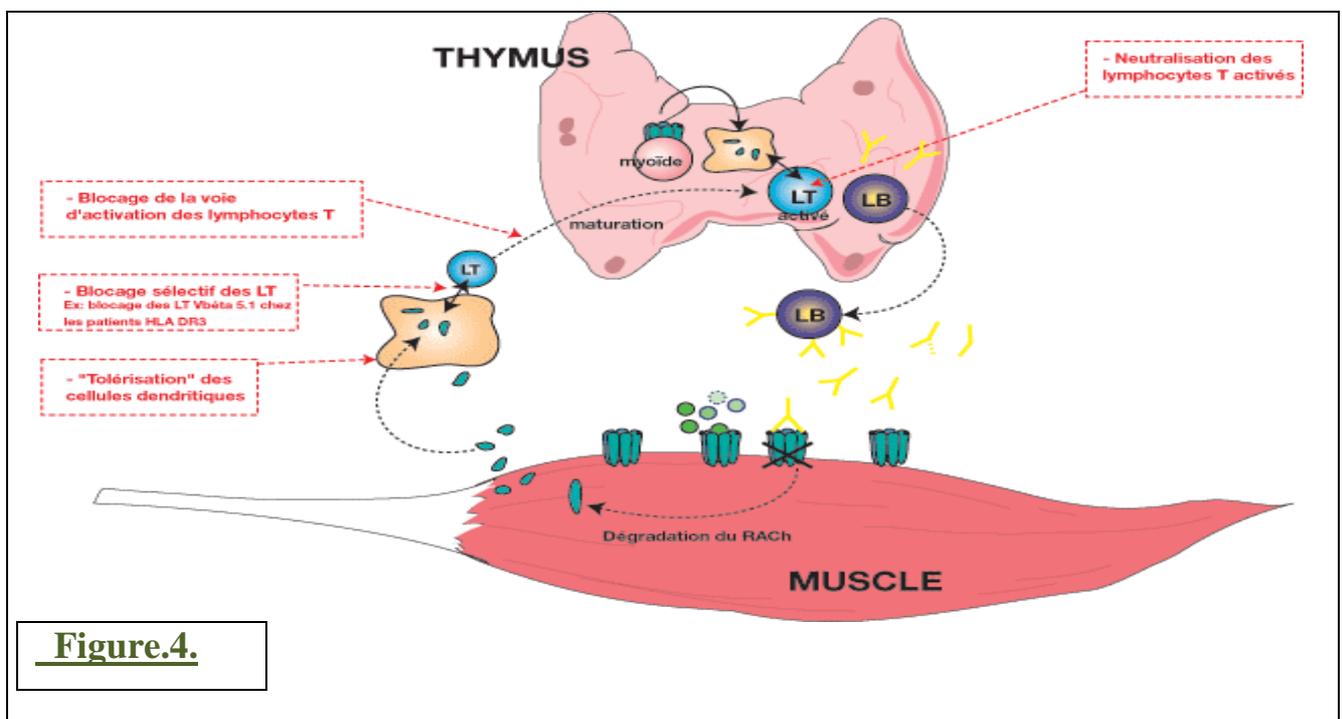


Figure.4.

VI. facteurs déclenchants :

- Infection
- Traumatisme
- Intervention
- Stresse
- Toxiques ou médicaments (**Tableau.1.**)
- Puberté
- Grossesse (1 trimestre) ou postpartum
- Vaccin

Tableau 1. Sélection de substances induisant ou aggravant une myasthénie et d'alternatives Médicamenteuses

Classe de substances	Substances defavorables	Alternatives
Antibiotiques	Aminoglycosides Ciprofloxacine Erythromycine Lincomycine Clindamycine Ampicilline Tétracyclines Sulfonamides, macrolides	Céphalosporines Ofloxacin Chloramphénicol Nitrofuranes Pénicilline (jusqu'à dose moyenne). Métronidazole Rifampicine INH ,Myambutol
Anti malariques	Chloroquine	Méfloquine Pyriméthamine + sulfadoxine
Antiépileptiques/bloqueurs de canaux	Phénytoïne Barbituriques Benzodiazépines Anesthésiques locaux	Carbamazépine Acide valproïque Lamotrigine Gabapentine
Anti arythmiques/ cardiaques	Anesthésiques locaux Mexilétine Antagonistes du Ca Ajmaline Bétabloquants	Digitaliques Dérivés nitrés Anticoagulants

Antihypertenseurs	Hydrochlorothiazide Benzothiadiazine Captopril*	Furosémide Spironolactone Réserpine Méthyldopa
Antirhumatismaux	D-pénicillamine* Chloroquine Résoquine	AAS Indométacine? Diclofénac
Psychotropes/ hypnotiques/ analgésiques	Lithium Benzodiazépines Chlorpromazine Antidépresseurs tricycliques Métamizole Morphine	ISRS Hydrate de chloral Thioridazine Antidépresseurs tricycliques Paracétamol Pentazocine
Antiparkinsoniens	Amantadine	L-dopa Agonistes dopaminergiques
Hormones	Corticostéroïdes (initialement souvent aggravation des symptômes) Triiodothyronine Thyroxine	
Laxatifs	Sels de magnésium	Graines de lin Bisacodyl
Produits de contraste	Gadolinium Produits de contraste iodés	
Narcotiques	Succinylcholine	Atracurium Halothane Gaz hilarant
Autres	Toxine botulinique	

* induisent une myasthénie

VII. Signes cliniques :

4.1. Signes positifs :

Fatiguabilité musculaire :

- Il s'agit d'une diminution de la force musculaire qui apparaît au cours des efforts répétés ou maintenus, cependant la force musculaire réapparaît après le repos.
- La force musculaire est variable dans le temps et également d'un territoire musculaire à l'autre. et cette variabilité constitue sa principale caractéristique sémiologique.
- Il se manifeste dans le groupe musculaire qui réalise l'effort mais il peut retentir à distance.
- Dans la grande majorité des cas, les 1ers signes intéressent les muscles du territoire céphalique, en particulier les muscles oculomoteurs.
- Dans 10-15 % des cas, la MG reste ultérieurement localisée aux muscles externes de l'œil
- Le plus souvent, la MG s'étend dans les 3 années qui suivent son début à d'autres groupes musculaires.
- L'évolution est le plus souvent marquée par des poussées qui peuvent mettre la vie en danger du fait des paralysies des muscles respiratoires et de la déglutition. ce sont les 1^{re} années de l'évolution qui sont les plus exposées.

Atteinte des muscles oculaires :

- Quasi constante et constitue souvent le 1er signe dans la +part des cas.
- Ptosis** : uni ou bilatéral mais souvent asymétrique (**fig.5.**), à bascule (+), variable d'un moment à l'autre, souvent plus marqué le soir. il s'accroît lors de l'élévation prolongée du regard, il régresse temporairement par dépôt d'un glaçon sur la paupière sup.
- Ophtalmoplégie partielle : se traduit par une diplopie, intermittente, survenant à la fatigue. L'atteinte observée est de plus variable, mal systématisée.
- La musculature intrinsèque de l'œil n'est pas atteinte.



Ptosis gauche

Figure.5.

Troubles de la : phonation, mastication, déglutition :

- Sont assez fréquents et traduisent l'atteinte des muscle laryngés, pharyngés, vélo-palatins et masticateurs.
- La parole, normale au début d'une conversation, devient rapidement nasonnée et s'éteint progressivement.
- La mastication est difficile et, à la fin des repas, la mâchoire inférieure a tendance à tomber.
- La déglutition est gênée : le passage de bol alimentaire devient difficile alors que les 1^{re} déglutitions étaient normales.

Atteinte des muscle de la face :

- Egalement bilatérale et asymétrique, réalise un faciès myasthénique : affaissement des plis du visage, effacement des rides et la rareté de la mimique, associés au ptosis et la mâchoire inférieure tombante.
- Atteinte de l'orbiculaire des paupières : elle va de la diminution de la force opposée par le malade au relèvement passif de la paupière sup jusqu'à l'inocclusion des yeux.

Atteinte des membres :

- Prédomine aux racines et au niveau des membres inférieurs, mais peut atteindre Sélectivement les mains. Une paralysie brutale peut survenir à l'occasion d'un effort particulièrement intense.

Atteinte des extenseurs du cou :

- Responsable d'une chute de la tête en avant.

Atteinte des muscles intercostaux et diaphragmatique :

- Se traduit dans les formes légères par une accélération du rythme respiratoire survenant à l'effort, mais, dans les formes sévères, de véritables crises de suffocation peuvent mettre en jeu le pronostic vital, d'autant que l'encombrement des voies aériennes supérieures, par la stagnation de mucosités consécutive à la paralysie de la déglutition, les aggrave.

4.2. Signes négatifs :

- Les reflexes ostéotendineux (ROT) normaux.
- Pas d amyotrophie.
- Pas de troubles sensitifs ni sphinctériens.

VIII. Formes cliniques de la myasthénie :

Myasthénie et anomalies thymiques

Hyperplasie thymique (37%)

-Elle est définie par la présence de centres germinatifs, qu'il y ait ou non augmentation du volume du thymus (qui sont situés entre le cortex et la médulla, et qui sont constitués de lymB entourés d'une couronne de lymT).

-Elle s'observe le plus souvent dans les MG à début précoce (< 40 ans).

-La MG est souvent généralisée et grave.

-Le taux d'anticorps anti-RACH élevé.

Myasthénie + thymome (13%)



Figure 6. Thymome, radiographie du poumon

-Concerne les sujets de plus de 40 ans.

-Dans quelques cas, le thymome était connu avant que ne surviennent les 1ers signes de MG, ou celle-ci n'est apparue qu'après la thymectomie.

-Le taux des AC anti-RACH est habituellement inférieur à celui observé dans l'hyperplasie thymique.

-Les myasthéniques avec un thymome ont généralement des anticorps contre d'autres antigènes musculaires tels que la titine et le récepteur de la ryanodine.

-Le thymome est une tumeur épithéliale du thymus. Son pronostic dépend essentiellement de son type histologique et de son caractère invasif.

-Les indications opératoires dépendront en grande partie de l'importance de l'envahissement des tissus environnants et de l'état général du sujet.

-Le pronostic de la MG associée à un thymome est considéré généralement comme moins bon que celui de la MG sans thymome : mortalité plus élevée, gravité clinique plus grande, moins bonne réponse aux CTC et aux immunosupp

Reliquats thymiques (50%) : correspondent aux thymus involués, ce qui est leur état normal chez les sujets de plus de 40 ans. c'est dans ces cas que l'on observe les formes les moins sévères avec les taux d'AC anti-RACH les plus bas.

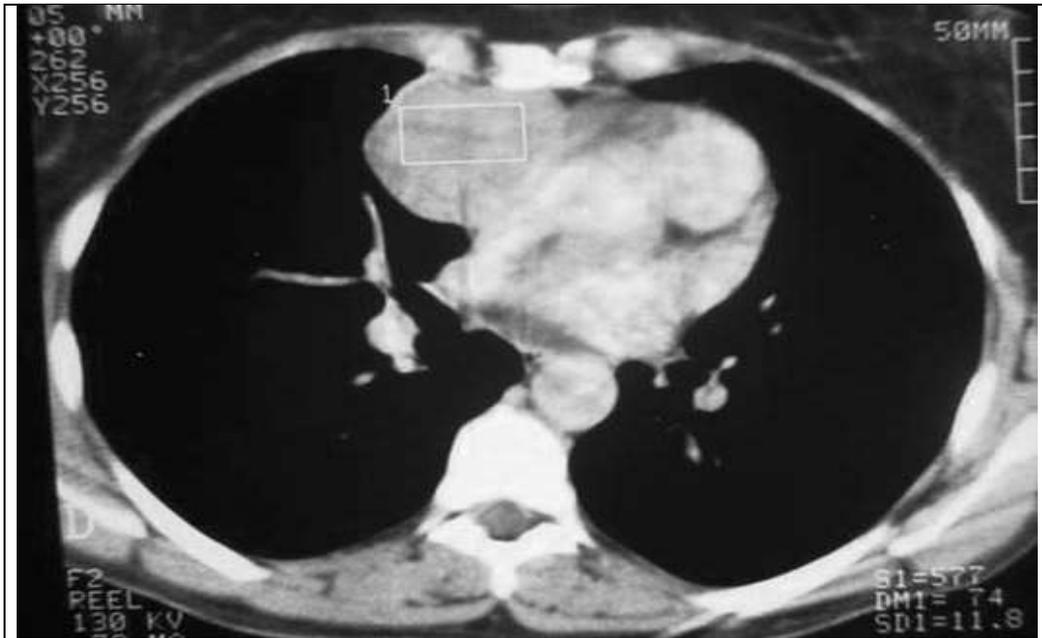


Figure .7. Thymome, scanner thoracique

Myasthénies séronégatives

-Environ 15 % des patients n'ont pas d'anticorps anti-RACH. Néanmoins, nombreux arguments indiquent que leur maladie est médiée par des auto anticorps. en effet, ils répondent aux EP et aux traitements immunosupp, leurs Ig plasmatiques transfèrent à la souris entraînent un déficit de la transmission neuromusculaire.

-Des anticorps dirigés contre des antigènes de la surface de la cellule musculaire différents du RACH affecteraient indirectement la fonction du RACH.

-La présence d'anticorps dirigés contre la tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK) chez 40-70 % des myasthéniques séronégatifs, et chez aucun des myasthéniques séropositifs.

-La MuSK intervient dans le regroupement des RACH pendant la formation de la synapse, mais elle est aussi exprimée au niveau de la jonction neuromusculaire mature.

-Il existe donc 2 formes immunologiquement distinctes de MG.

-De plus, les patients myasthéniques séronégatifs n'ont pas de thymome et leur thymus est habituellement normal.

Myasthénie néonatale

-Elle touche 10 % des enfants nés de mères myasthéniques même en apparente rémission.

-Elle est due au transfert transplacentaire des anticorps anti-RACH maternels.

-Dès la naissance : hypotonie, faiblesse du cri, troubles de succion, ptosis, diplégie faciale, troubles respiratoires peuvent nécessiter une assistance ventilatoire transitoire.

-Parfois, au cours de la grossesse : hydramnios, réduction des MAF.

-L'évolution est favorable dans un délai de 2-4 mois, la MG guérissant sans séquelles.

-Les médicaments antiAChE sont efficaces. Dans les cas graves : exsanguino-transfusions

-Le risque de MG néonatale est augmenté si la mère a déjà donné naissance à un Nné myasthénique. il est pratiquement nul si la mère a donné naissance à un enfant indemne.

(la MG peut s'aggraver surtout en début de grossesse ou après l'accouchement).

Myasthénie infantile et juvénile auto-immune

-10-15 % des MG débutent avant l'âge de 15 ans

-Comme chez l'adulte jeune, il ya une prédominance féminine.

-Les signes cliniques sont identiques à ceux constatés chez l'adulte.

-Les formes graves peuvent s'observer à tous les âges.

-L'association à un thymome dès l'âge de 4 ans a été signalée.

-Certains auteurs réservent la CTC aux cas mal contrôlés par les antiAChE et après thymectomie.

-les immunosupp sont déconseillées avant 15 ans.

-En cas de crise myasthénique, les IgIV donnent des résultats comparables à ceux des EP.

-Le problème chez l'enfant est de distinguer la MG auto-immune de la MG congénitale, les tableaux cliniques étant très proches, et les médicaments antiAChE actifs dans les 2 cas.

dans la MG congénitales sont souvent familiales, répondant à une hérédité autosomique le plus souvent récessive, et ne sont pas influencées par les thymectomies, les CTC et les immunosupp. la distinction entre ces 2 formes repose sur la découverte d'anti-RACH dans la MG auto-immune, encore que cette recherche puisse être temporairement négative chez un très jeune enfant, ce qui conduit à la répéter.

Myasthénie familiale

-2-3% des cas.

-Par rapport aux cas sporadiques, la myasthénie familiale aurait un début plus précoce, une évolution plus lente, une mortalité moindre, la découverte d'un thymome est rare.

-L'étude des groupes HLA, n'a pas donné de profil particulier par rapport aux cas sporadiques

-Aucune explication génétique satisfaisante n'est, pour le moment, apportée.

Myasthénie oculaire

- Dans la majorité des cas, la MG débute par des signes oculaires.
- Dans 10-15% des cas elle reste ultérieurement localisée aux muscles oculomoteurs.
- L'extension à d'autres territoires se fait généralement dans les 2 années suivant le début.
- Le traitement médical peut être difficile à l'équilibrer.
- Les anticorps anti-RACH ne sont positifs que dans la 1/2 des cas, avec des taux plus faibles que ceux relevés dans les formes généralisées.
- L'évolution des formes limitées à l'oeil peut se faire vers la rémission dans 10-40 % des cas.

Myasthénie et maladies associées

Myasthénie induite par la D-pénicillamine

-Rare, observée au cours du traitement de : PR, maladie de Wilson, sclérodermie, cirrhose biliaire.

-Après arrêt de la D-p, la régression des signes sur plusieurs mois est l'éventualité la plus fréquente (en 3-6 mois), mais une MG durable a été signalée avec, la présence d'AC anti-RACH et aussi les AC antinucléaires sont fréquemment associés.

-Une prédominance des groupes HLA-DR1 a été notée.

-La D-p pourrait se lier par son groupement thiol aux sous-unités du RACH, induisant ainsi une auto-immunisation.

Myasthénie après transplantation de moelle osseuse

-Observée chez des transplantés de moelle allogénique atteints de maladie chronique du greffon contre l'hôte, lors de la diminution ou de l'arrêt des traitements immunosupp.

-Les AC anti-RACH sont présents et les traitements antimyasthéniques efficaces.

Myasthénie et grossesse

-Dans $\frac{1}{3}$ des cas il y a risque d'exacerbation de la myasthénie au cours de la grossesse. Par contre, la myasthénie reste stable chez environ un $\frac{1}{3}$ des patientes, et semble même s'améliorer chez le dernier $\frac{1}{3}$

-Lorsque une aggravation se produit, pour certains auteurs elle s'observe le plus souvent au cours du 1er trimestre et/ou au moment de l'accouchement et du post-partum, alors que pour d'autres elle survient avec la même fréquence au cours des 3 trimestres.

-Certaines circonstances peuvent précipiter l'aggravation : une césarienne sous curarisants alors que le diagnostic de myasthénie n'est pas connu, l'utilisation de certains médicaments prescrits pendant la grossesse : sulfate de magnésium pour l'éclampsie, bétamimétiques en cas de menace d'accouchement prématuré.

-Lors de l'accouchement : le 1er stade du travail, depuis le début de la contraction jusqu'à la dilatation complète du col, n'est pas affecté par la maladie (le muscle lisse utérin n'est pas atteint)

-Le seconde stade du travail, de la dilatation complète à l'expulsion, implique la musculature de la ceinture pelvienne lors des efforts volontaires d'expulsion. l'obstétricien doit se préparer à utiliser les forceps. la césarienne sera réservée aux indications obstétricales.

-En ce qui concerne l'anesthésie pendant le travail, la méthode de choix est la péridurale, qui ne nécessite pas les narcotiques par voies parentérale. elle évite la fatigue, et procure une anesthésie d'excellente qualité.

-En post-partum : les 3^{ème} semaines sont particulièrement dangereuses, puisqu'un $\frac{1}{3}$ des patientes présente lors de cette période une exacerbation de la maladie pouvant être soudaine et grave. des périodes de repos régulières sont indispensables.

-L'allaitement n'est pas néfaste à la mère.

IX. Démarche diagnostique :

Le diagnostic est difficile et souvent méconnu ; un examen clinique bien conduit avec des examens complémentaires sont nécessaires.

- **Manœuvre de Mary-Walker**: garrot+contractions du poignet
=► ptosis à levée du garrot (spécifique+, faible sensibilité).
- **Test du glaçon**= (fait disparaître ptosis transitoirement).

L'effet de la température constitue sur le plan clinique un élément d'orientation diagnostique qui est aussi utilisé dans les explorations électrophysiologiques. L'explication n'est pas univoque. Le refroidissement induit une diminution de l'inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase. Dans les myasthénies oculaires, il est plus simple à utiliser que le test à la prostigmine. En pratique, il consiste à déposer un cube de glace, enrobé dans un gant chirurgical, au contact de la paupière supérieure pendant 2 minutes et d'observer l'effet sur le ptosis. L'amélioration du ptosis est notée chez 80 % des patients. Les essais comparatifs contre placebo montrent la supériorité du test du glaçon, avec une sensibilité évaluée à 0,94 pour la myasthénie oculaire et 0,82 pour la myasthénie généralisée et une spécificité respective de 0,97 et 0,96. On peut reprocher à ce test l'impossibilité de réaliser un double aveugle et son utilisation limitée à l'évaluation d'un ptosis.

➤ **Tests pharmacologiques**

Principe : le chlorure d'édrophonium est un inhibiteur d'action rapide d'environ 30 secondes et de durée d'action courte d'environ 5 minutes. Il améliore temporairement le facteur de sécurité de la transmission neuromusculaire. Il prolonge la durée d'action de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire, augmentant l'amplitude et la durée des potentiels de plaques motrices. Il va induire une amélioration de la force, donc du déficit musculaire. Le test au Reversol® (chlorure d'édrophonium) : une dose de 2 mg est administrée en injection intraveineuse lente. L'action se manifeste dans les 2 minutes et dure environ 5 minutes. Si le test n'est pas significatif la dose peut être augmentée par paliers de 2 ou 3 mg sans dépasser une dose de 8 à 10 mg. Des effets muscariniques peuvent survenir (sudation, larmoiement, salivation, nausées, diarrhées). En raison de la possibilité de bronchospasme et de bradycardie, il faut avoir à disposition une ampoule d'atropine.

Le test au Tensilon® ou à la Prostigmine IV® (néostigmine) : une ampoule de 0,5 mg est injectée par voie intramusculaire ou mieux par voie intraveineuse. Le délai d'action est un peu plus long (15 minutes). L'injection peut être associée à 0,25 mg de sulfate atropine.

Résultats : la limite de ce test tient au fait qu'il faut pouvoir valider précisément sur le plan clinique l'amélioration d'un territoire déficitaire, ce qui est aisé pour certains territoires (releveur de la paupière supérieure) ou certains symptômes (dysphonie) mais plus difficile dans des déficits de la force de la ceinture scapulaires ou pelvienne. La sensibilité est évaluée respectivement à 0,92 et 0,88 pour les myasthénies oculaires et généralisées avec une spécificité de 0,97. Cette spécificité a été remise en question dans certaines pathologies : le test peut être positif en cas de syndrome de Lambert-Eaton, de sclérose latérale amyotrophique, de polyradiculonévrite, de botulisme, etc.

➤ Tests immunologiques

○ Anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine

Le dosage des anticorps anti-RACH utilise des anticorps humains purifiés incubés avec les immunoglobulines du patient.

Ces anticorps sont présents chez 80 % des patients ayant une myasthénie généralisée mais chez seulement 55 % des patients ayant une myasthénie oculaire.

Le taux d'anticorps varie largement d'un patient à l'autre et n'est pas proportionnel à la sévérité de la maladie. Dans le suivi d'un patient, l'amélioration clinique s'accompagne cependant souvent d'une diminution du taux des anticorps. Des faux négatifs se voient lors d'un traitement immunosuppresseur ou si le test est réalisé trop précocement dans la maladie. Il est nécessaire de le répéter au cours des premiers mois. Ainsi, 12 % des patients initialement anti-RACH négatifs ont une séroconversion positive à 1 an. Environ la moitié des enfants prépubertaires avec une myasthénie généralisée sont séronégatifs.

Des résultats faux positifs ont aussi été rapportés dans d'autres maladies auto-immunes telles que le **lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde, des maladies du neurone moteur, des thymomes sans myasthénies**, et chez des apparentés de patients myasthéniques.

Dans la série de Chan, 508 patients sont étudiés. Le dosage des anticorps est positif chez 90 % des patients. À 1 an, 15 % des patients initialement séronégatifs deviennent séropositifs.

Le taux de séronégativité est donc de 8 % ; parmi ceux-ci, 38 % sont MuSK positifs et 40 % sont positifs pour des autoanticorps non musculaires. Il faudrait 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 .

Le dosage des anticorps antimuscles striés qui peuvent être dirigés vers des protéines cytoplasmiques du muscle (titine, myosine, actine, ryanidine) les retrouve chez 75 % à 85 % des patients myasthéniques avec thymome. La spécificité varie avec l'âge puisqu'ils sont retrouvés chez environ 50 % des patients avec un début tardif sans thymome ; au-delà de 50 ans le lien entre les anticorps anti-titine et le thymome rend leur dosage moins utile. Si leur intérêt dans le diagnostic d'une myasthénie n'est pas formellement démontré, leur mise en évidence impose une imagerie pour éliminer un thymome.

○ Anticorps anti-MuSK

Ces anticorps ont été démontrés 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. Le rôle des anticorps anti-MuSK n'est pas parfaitement défini. Le dosage est réalisé par radioimmunologie avec précipitation du complexe antigène/ anticorps par un sérum anti-IgG humain.

➤ Proposition stratégique

Chez des patients suspects de myasthénie, la mise en évidence d'anticorps anti-RACH confirme le diagnostic de myasthénie.

Chez les patients ayant des anticorps anti-RACH négatifs et une myasthénie généralisée, il faut vérifier les anticorps anti- MuSK. En cas de positivité le diagnostic de myasthénie autoimmune MuSK+ est confirmé. En cas de négativité, si les tests électrophysiologiques sont positifs, le diagnostic de myasthénie double séronégatif est envisagé. En cas de myasthénie oculaire, avec anticorps anti-RACH négatifs, une étude en fibre unique positive fait envisager le diagnostic de myasthénie oculaire (en se méfiant de résultats positifs aussi dans les mitochondriopathies) et en cas de négativité il faut reconsidérer le diagnostic.

➤ Imagerie thoracique

Le scanner thoracique ou l'IRM doit être réalisé chez tous les patients chez qui la myasthénie a été confirmée, pour éliminer un thymome. L'IRM n'améliore pas la sensibilité diagnostique.

Il n'est pas nécessaire d'utiliser des contrastes iodés qui ont un risque d'aggraver la myasthénie, surtout lorsqu'elle est associée à une maladie de la thyroïde.

➤ Explorations électrophysiologiques

À 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.

Il a l'avantage d'être facilement disponible et utilisable aussi bien en ambulatoire ou au lit du malade, et il donne un résultat immédiat.

L'ENMG repose sur l'évaluation des stimulations répétitives (SR) et plus rarement sur l'étude du jitter lors de l'examen en fibre unique (FU).

Les principes d'utilisation des différents tests ont été bien définis et leur sensibilité diagnostique a fait l'objet d'une analyse de la littérature, tant pour les formes généralisées que pour les formes oculaires. Chaque test est intéressant selon l'adéquation entre la clinique et le territoire exploré, nécessitant une stratégie exploratoire adaptée à la situation clinique.

➤ Stimulation répétitive

La stimulation répétitive (SR) permet une évaluation globale de la transmission neuromusculaire. Elle évalue la modification de l'amplitude ou de la surface de la réponse motrice à la répétition d'une stimulation à une fréquence fixée (généralement 3 Hz).

Dans la myasthénie, du fait de la diminution de la libération et fixation d'ACh, la réduction du nombre de potentiels de plaques ne permet pas de générer de façon normale le potentiel d'action.

La résultante au niveau du potentiel global d'action musculaire est une réduction progressive d'amplitude lors de stimulations répétées.

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 (**Fig. 8.**).

Il faut auparavant prendre soin d'éliminer une atteinte neuropathique ou myopathique. La valeur du décrement donne une information sur la sévérité de l'altération de la transmission neuromusculaire.

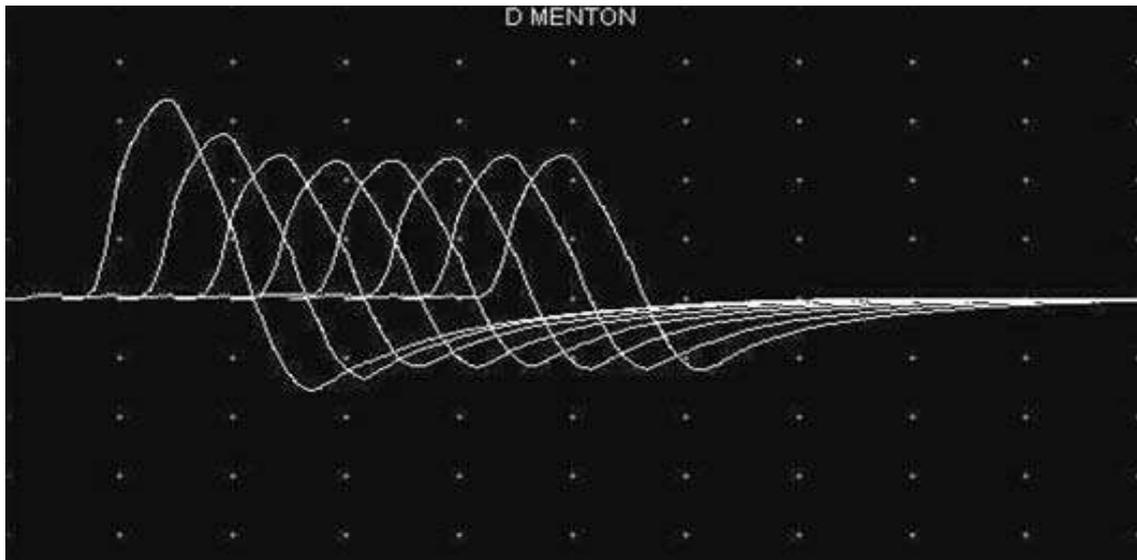


Figure .8. Stimulation répétitive : stimulation à 3 Hz du muscle mentonnier; décrétement cupuliforme entre le 5e et le 1er potentiel.

Ce test peut être réalisé dans de nombreux territoires différents (couples nerf/muscle) et être sensibilisé, selon les territoires, par une épreuve d'effort, d'ischémie ou de réchauffement. Le décrétement myasthénique doit être régulier, maximal à la quatrième ou cinquième réponse, reproductible, augmentant après effort et réduit par les anticholinestérasiques. Différents couples nerf/ muscle peuvent être évalués (ulnaire/hypothenar, radial/ anconé, axillaire/deltoïde, péronier/tibial antérieur, crural/ quadriceps, accessoire/trapèze supérieur, facial/nasalis, glossopharyngien/ mylohyoïdien, etc.).

Certains couples nerf/muscle sont peu utilisés et pourtant ils permettent d'évaluer des fonctions fréquemment touchées dans la myasthénie comme la déglutition et la respiration. Les discordances des résultats de la littérature sont liées à la variabilité de la présentation clinique d'un patient à l'autre dans une même catégorie (forme oculaire et forme généralisée), et chez un même patient d'un territoire à l'autre (proximal, distal ou céphalique). Au-delà de la sensibilité propre à chacun des territoires testés, l'élément déterminant est de réaliser cette stimulation « au bon endroit » en s'aidant des données cliniques (siège de la plainte ou de la faiblesse objective).

Le principe d'une salve unique de stimulation dans les différents territoires testés (SR monosalve multisites) permet de trouver rapidement le territoire le plus intéressant . L'hypothermie qui prolonge le potentiel de plaque, modifie la marge de sécurité et est responsable de faux négatif. La visualisation de la cupule myasthéniforme est le garant de la qualité du recueil et justifie la réalisation d'une salve complète de dix stimulations.

➤ Étude en 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. L'utilisation d'une aiguille spécifique (dite de FU) a été abandonnée et l'examen est actuellement réalisé à l'aide d'une aiguille concentrique de très faible calibre. Cette FU « concentrique » a été validée.

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). Sur un enregistrement de 100 traces, la moyenne de la somme des variations individuelles constitue le jitter. Il est principalement la traduction de la variabilité du délai de transmission des deux synapses. La valeur du jitter dépend de la technique utilisée, du muscle concerné ou de l'âge du patient.

Lorsque la valeur du jitter est nettement augmentée, une absence de réponse ou bloc de transmission peut s'observer. La présence de bloc de conduction ou d'une anomalie du jitter individuel dans plus de deux fibres ou d'une anomalie du jitter moyen est considérée comme pathologique. Comme pour les SR, la mise en évidence d'un jitter allongé n'est pas spécifique d'une atteinte de la jonction neuromusculaire car elle peut aussi se voir dans un processus neuropathique ou myopathique, qui doit être auparavant éliminé. La sensibilité est variable selon les auteurs et surtout les formes cliniques. Dans les formes oculaires, elle va de 80 % à 95 % selon le nombre de tests réalisés mais avec la possibilité de faux positifs dans 15 % des cas. Cette technique paraît particulièrement utile dans les formes MuSK+ .

X. diagnostics différentiels :

Le diagnostic différentiel est large et dépend de la présentation clinique. On peut notamment évoquer :

- Autres syndromes myasthéniques : myasthénie congénitale, syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, le botulisme, certains venins de serpent, les intoxications aux organo-phosphorés ou au magnésium ;
- Les myopathies ;
- Les neuropathies périphériques ;
- Les pathologies rhumatismales ;
- Des troubles hydro-électrolytiques ;
- Les endocrinopathies ;
- Les anémies ;
- Les ptosis acquis, congénitaux et traumatiques ;
- Les hétérophories décompensées ;

- Les troubles fonctionnels, les troubles psychiatriques et le syndrome de fatigue chronique.

Tableau 2. Diagnostic différentiel de la myasthénie gravis	
Maladie	Éléments différentiels
Syndrome myasthénique congénital	transmission maternelle
Syndrome myasthénique induit (les médicaments...)	anamnèse antérieure (p.ex. D-pénicillamine)
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	carcinome bronchique à petites cellules, symptômes autonomes, électrophysiologie, anticorps
Polymyosite, dermatomyosite	douleurs, EMG, biopsie
Myopathie mitochondriale	biopsie musculaire
Myotonie (Becker)	EMG, héritage autosomique-récessif
Paralysies périodiques dyskaliémiques	potassium sérique, familial, aucun symptôme oculaire ni oro-pharyngé
Maladies des motoneurones	électrophysiologie, fasciculations, augmentation des réflexes
Symptômes oculaires dans le cadre d'une sclérose en plaques	évolution, LCR, IRM, électrophysiologie
névrite des nerfs cérébraux	LCR, troubles de la sensibilité, anomalies pupillaires
Processus expansif intracrânien de la base du crâne	symptômes déficitaires, imagerie
Syndrome de Guillain-Barré	symptômes sensitifs, EMG/NLG
Ophthalmopathie endocrinienne	diagnostic de la thyroïde
Botulisme	anamnèse antérieure, symptômes gastro-intestinaux
faiblesse non organique	anamnèse antérieure, évaluation psychiatrique
Syndrome de fatigue chronique	diagnostic d'exclusion

XI. Évaluation de la gravité :

classification clinique de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) :

– **classe I** : déficit des muscles oculaires. peut avoir une faiblesse de l'occlusion des yeux.

la force de tous les autres muscles est normale.

– **classe II** : déficit discret des muscles autres qu'oculaires. peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité.

• **IIa** : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux.

• **IIb** : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires.

– **classe III** : déficit modéré des muscles autres qu'oculaires. peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité.

• **IIIa** : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux.

• **IIIb** : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires.

– **classe IV** : déficit sévère des muscles autres qu'oculaires. peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité.

• **IVa** : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux.

• **IVb** : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires.

– **classe V** : nécessite une intubation.

(la nécessité d'une sonde gastrique seule place le malade en classe IV).

Tableau 3. score de la force musculaire

Membres supérieurs tendus en avant	10 sec = 1 point (max 15 points)
Membres inférieurs , patient en décubitus, cuisses fléchies, jambes levées à l'horizontale	5 sec = 1 point (max 15 points)
Décolle la tête du plan du lit avec contre-pression sans contre-pression non	10 points 5 points 0 point
S'assoit sans l'aide des mains	Oui = 10 points
Oculomotricité normale ptosis diplopie	10 points 5 points 0 point
Occlusion palpébrale normale diminuée incomplète avec recouvrement cornéen incomplète sans recouvrement cornéen	10 points 7 points 5 points 0 point
Mastication normale faible nulle	10 points 5 points 0 point
Déglutition normale difficile impossible	10 points 5 points 0 point
Phonation normale nasonnée impossible	10 points 5 points 0 point

- ✓ le score analytique quantitatif permet de mesurer le déficit moteur à un moment donné. il est essentiel pour évaluer de façon objective le traitement.

(max 100 points)

XII. Traitement et prise en charge:

❖ Traitement des poussées et de la crise myasthénique

➤ **Anti cholinéstorasique par voie injectable (prostigmine inj):** voir TRT de fond .

➤ **Échanges plasmatiques**

Les EP permettent une amélioration clinique rapide et constituent un des traitements de choix de la crise myasthénique (National Institute of Health [NIH] consensus 1986).

Le rythme des EP est en moyenne d'un échange plasmatique tous les 2 à 3 jours jusqu'à obtenir une amélioration clinique qui survient en moyenne après le troisième ou quatrième échange (six à 14 plasmaphèreses au total).

- Les effets indésirables sont ceux inhérents à la voie d'abord (complications infectieuses), l'hypotension, la défaillance cardiaque et les complications thromboemboliques.

Le risque d'effet rebond impose souvent l'association à un immunosuppresseur.

➤ **Immunoglobulines intraveineuses**

Le mécanisme d'action des IgIV fait appel à plusieurs mécanismes souvent intriqués :

- modulation de l'expression des récepteurs Fc à la surface des leucocytes, macrophages et cellules endothéliales ;
- modulation du système du complément ;
- modulation de la synthèse et de la libération des cytokines et chémokines ;
- neutralisation des autoanticorps circulants par anticorps anti-idiotypiques.

Plusieurs études ont prouvé l'efficacité des IgIV versus placebo dans le traitement de la crise myasthénique ;

les posologies de 2 g/kg/cure et de 1 g/kg/cure ont la même efficacité.

La tolérance des cures d'IgIV est bonne si l'on respecte les débits de perfusion et l'hyperhydratation.

- Les principaux effets indésirables (10 % des patients) sont les céphalées avec nausées et vomissements témoignant soit d'une méningite aseptique soit d'une migraine, un syndrome pseudogrippal avec fièvre, myalgies et dyspnée imposant l'arrêt momentané de la perfusion.

Une urticaire, une desquamation palmoplantaire et des pétéchies peuvent apparaître dans les jours qui suivent la cure mais disparaissent spontanément en plusieurs semaines.

✚ Les IgIV sont formellement contre-indiquées en cas

d'agammaglobulinémie A en raison du risque de choc anaphylactique.

Après 65 ans, surtout chez le patient insuffisant rénal et/ou diabétique et/ou déshydraté, l'insuffisance rénale aiguë doit être prévenue par une

hyperhydratation et un faible débit de perfusion. Enfin, en raison de l'hyperviscosité sanguine, des complications thromboemboliques sont possibles mais rares et peuvent être prévenues par la prescription systématique d'une héparine de bas poids moléculaire à dose isocoagulante.

➤ **Réanimation** : (intubation + ventilation mécanique ; trachéotomie.....)

❖ **Traitement de fond** :

➤ **les anticholinestérasiques**

Les inhibiteurs de la choline-estérase augmentent la quantité d'acétylcholine disponible dans la fente synaptique en inhibant son hydrolyse. Ils sont prescrits en première intention devant toute suspicion de myasthénie et sont efficaces, au moins partiellement, dans les formes oculaires et les formes généralisées peu sévères. Ils n'influencent pas l'évolution de la maladie.

➤ Plusieurs molécules sont disponibles :

- **la pyridostigmine** ou **Mestinon®** est efficace en 30 minutes et sa durée d'action est de 4 heures ; il est prescrit à la posologie initiale de 2 à 3 comprimés par jour, posologie qui sera augmentée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à 8 à 9 comprimés par jour, en prises fractionnées ;

- **la pyridostigmine retard** ou **Mestinon retard®** dosé à 160 mg, disponible sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU), a une durée d'action de 8 à 10 heures ; il est conseillé en cas de fluctuations cliniques et/ou d'aggravation matinale ;

- **le chlorure d'ambénonium** ou **Mytelase®** agit en 30 minutes et son action se prolonge 4 à 6 heures ; il est proposé en cas d'inefficacité ou d'intolérance au Mestinon® ;

- **la néostigmine** ou **Prostigmine®** est administrée soit per os, soit par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée.

La forme parentérale agit en 15 minutes et son action dure 2 heures ; elle est réservée au traitement de la crise myasthénique en milieu de réanimation ou comme test diagnostique.

➤ Leurs effets indésirables sont :

- **muscariniques** : crampes abdominales, nausées et vomissements, diarrhées, hypersalivation, augmentation des sécrétions bronchiques et lacrymales, myosis ;

- **nicotiniques** : crampes musculaires et fasciculations ;

- **crise cholinergique** en cas de surdosage (induisant un blocage de la dépolarisation membranaire), qui se traduit par une majoration de la faiblesse musculaire et une accentuation des effets muscariniques (encombrement trachéobronchique, bradycardie). Cette entité est en fait rare. Le diagnostic repose sur la recherche d'un double potentiel en ENMG et sur l'épreuve thérapeutique.

➤ **Corticoïdes**

- Leur mécanisme d'action explique leurs propriétés antiinflammatoires et immunosuppressives :
 - inhibition de l'activation et de la prolifération lymphocytaire (lymphocytes T) ;
 - redistribution des lymphocytes vers les cibles antigéniques ;
 - diminution de la production de cytokines (*tumor necrosis factor* [TNF], interleukine [IL] 1 et 2) ;
 - inhibition de la fonction macrophagique.
- Les corticoïdes sont indiqués en première intention dans les formes oculaires et généralisées insuffisamment améliorées par les anticholinestérasiques seuls. Cependant, leur prescription doit tenir compte des nombreux effets indésirables dose dépendants et du risque d'aggravation clinique (15 % des myasthénies généralisées) dans les 2 premières semaines de traitement.

En pratique, la corticothérapie est introduite prudemment en augmentant la posologie en fonction de la réponse clinique, et ce jusqu'à 1 mg/kg/j. Si la réponse clinique est insuffisante, une posologie de 1,5 à 2 mg/kg/j peut être proposée. Ce palier est maintenu pendant 4 à 6 semaines ou jusqu'à la stabilisation clinique.

La décroissance posologique doit être lente, précédée d'une évaluation du score myasthénique. En l'absence de rechute, la posologie quotidienne est réduite de 10 % de la dose quotidienne par palier de 4 à 6 semaines. En cas de corticodépendance, l'adjonction d'un autre immunosuppresseur doit être proposée.

- Les effets indésirables des corticoïdes sont l'élément limitant de cette thérapeutique car ils sont nombreux, dose-dépendants mais prévisibles (**Tableau 4**). Chez un patient aux lourds antécédents vasculaires et/ou diabétiques, on privilégie une autre immunothérapie.

Tableau .4. Complications des corticoïdes

Effets indésirables	Prévention des complications
Prise de poids	Régime hypocalorique, exercice physique
Hypertension artérielle	Surveillance mensuelle + traitement si nécessaire
Intolérance au glucose	Surveillance glycémie voire HGPO + traitement si nécessaire
Ostéoporose	Biphosphonates + calcium et vitamine D Surveillance absorptiométrie osseuse (tous les 6 mois chez la femme ménopausée)
Irritabilité/décompensation psychotique	Anxiolytique/neuroleptique/ réduction dose corticoïdes
Cataracte/glaucome	Surveillance ophtalmologique annuelle
Myopathie cortisonnée	Exercice physique
Ulcère gastro-intestinal	Inhibiteur de la pompe à protons
Réactivation tuberculose	IDR avant début corticothérapie

➤ **Azathioprine (Imurel®)**

- L'azathioprine empêche la prolifération des lymphocytes B et T par inhibition de la synthèse des nucléotides. L'azathioprine est prescrit soit en association avec la corticothérapie à visée d'épargne cortisonnée, soit en monothérapie. Son délai d'action est long de 6 à 12 mois. La posologie recommandée est de 1 à 3 mg/kg/j à moduler en fonction de la réponse clinique et de la tolérance biologique. Plusieurs études observationnelles ont mis en avant l'efficacité de l'azathioprine dans la myasthénie auto-immune.

A contrario, deux études randomisées n'ont montré aucune différence significative entre l'association « azathioprine et prednisone » et corticoïdes seuls, mais le rôle d'épargne cortisonnée de l'azathioprine est confirmé .

- À l'introduction du traitement, les principaux effets indésirables sont des nausées et vomissements, un rash cutané et de très rares cas de réaction d'hypersensibilité (rash, syndrome pseudogrippal, douleurs abdominales et/ou pancréatite aiguë) imposant l'arrêt du traitement. Au long cours, ce traitement peut être responsable d'alopécie, de leucopénie et d'une toxicité hépatique.

Ces effets indésirables sont plus graves et plus fréquents chez les patients présentant un déficit en thiopurine méthyltransférase, anomalie que certains conseillent de rechercher avant de débiter le traitement .

✚ L'allopurinol est contre-indiqué en association avec l'azathioprine.

Au long terme, le risque de cancer et notamment de lymphome est difficile à évaluer mais existe. Un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive a été rapporté dans une myasthénie traitée par l'association de corticoïdes, azathioprine et immunoglobulines IgIV.

➤ **Mycophénolate mofétil (MMF CellCept®)**

- Le MMF inhibe de façon sélective la synthèse de novo des nucléotides à base de guanosine, altérant la synthèse d'acide désoxyribonucléique (ADN) et donc la prolifération des lymphocytes B et T.
- Les indications sont superposables à celles de l'azathioprine.

L'étude pilote en double aveugle note une amélioration clinique chez 73 % des patients, résultats non retrouvés dans une étude randomisée versus placebo mais sur une durée d'évaluation de seulement 9 mois. La posologie est de 2 g/j.

- Les effets indésirables sont modérés à type de nausée, diarrhée et céphalée ; l'anémie et la leucopénie sont rares. À long terme, le risque de lymphome serait plus élevé qu'avec l'azathioprine .

➤ **Ciclosporine (Néoral®)**

La ciclosporine se lie à la cyclophiline et ce complexe inhibe la calcineurine, modifiant la structure et la fonction de facteurs de transcription des lymphocytes T ; il en résulte une diminution de synthèse de l'interleukine 2 par les lymphocytes T. La ciclosporine est le premier immunosuppresseur étudié et prescrit dans la myasthénie. Les études rétrospectives et les études randomisées versus placebo de la ciclosporine seule ou en association aux corticoïdes confirment son efficacité sans pouvoir prouver son rôle d'épargneur cortisonné, en l'absence d'études au long cours.

Ce traitement est réservé aux formes graves de myasthénies, corticorésistantes. Il a l'avantage de pouvoir être prescrit en monothérapie. En cas de thymome, cet immunosuppresseur n'est pas conseillé .

La posologie recommandée est de 5 mg/kg/j répartie en deux prises quotidiennes ; cette posologie est ajustée en fonction des effets indésirables et du taux plasmatique mesuré 12 heures après la dernière prise.

- Le délai d'action est rapide, de 2 à 4 semaines.
- Les effets indésirables sont nombreux et dose-dépendants.

Le plus sévère est **la néphrotoxicité** imposant une surveillance étroite de la clairance de la créatinine. Citons l'hypertension artérielle, les effets sur le système nerveux central (tremblement, confusion, parfois encéphalopathie épileptogène), l'hirsutisme et la prise de poids.

Le maniement de ce traitement est rendu difficile par les très nombreuses interactions médicamenteuses modifiant les taux de ciclosporine sérique.

Les principales complications sont obtenues avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (risque d'insuffisance rénale) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (risque d'hyperkaliémie).

- ✚ En raison de sa mauvaise tolérance et de ces interactions, la ciclosporine est souvent prescrite en seconde intention.

➤ **Tacrolimus (Advagraf®, Prograf®)**

Le tacrolimus se lie à une protéine, la FKBP, et ce complexe inhibe l'activité de la calcineurine, entraînant par le biais d'une dysrégulation des facteurs de transcriptions géniques, une immunosuppression lymphocytes T-dépendante et une diminution de synthèse des interleukines (IL2, IL3, interféron).

- La posologie est de 2 à 5 mg/j.
- Les effets indésirables sont **l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale, les céphalées, les tremblements et paresthésies** (hypomagnésémie), **le diabète** et la **leucopénie**. Ils peuvent conduire à l'arrêt du traitement chez 5 % des patients. À long terme, le tacrolimus augmente le risque de **tumeur maligne**.

➤ **Autres immunosuppresseurs**

- **Cyclophosphamide**

le cyclophosphamide améliore significativement le score clinique des patients à 1 an et permet une nette réduction de la posologie de corticoïdes associés. Cependant, la tolérance de ce traitement est médiocre, ce qui en limite l'utilisation en première intention.

- Le risque **d'aplasie et de cystite hémorragique** est important.

- **Méthotrexate**

L'efficacité de ce traitement n'a pas été étudiée de façon spécifique dans la myasthénie mais il est proposé par certains comme immunosuppresseur en deuxième intention. Sa tolérance est bonne, le risque d'aplasie, d'insuffisance hépatique ou de pneumopathie interstitielle restant faible.

- **Rituximab**

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène transmembranaire CD 20 situé à la surface des lymphocytes B entraînant une déplétion profonde en lymphocytes B.

Ce traitement a fait l'objet de 18 case-report . Dans tous les cas il s'agit de myasthénies généralisées anti-RACH positives résistantes à plusieurs lignes de traitements immunosuppresseurs.

Cette thérapeutique est aussi efficace dans les formes anti-MuSK positives et n'est pas contre-indiquée en cas de thymome associé .

La posologie habituelle est de 375 mg/m² une fois par semaine pendant 1 mois ; les cures d'entretien sont réalisées en fonction de la réponse clinique sans schéma pour l'instant bien établi.

- Les effets indésirables outre la leucopénie profonde sont les troubles digestifs, le bronchospasme, la fièvre et le risque marqué d'infections opportunistes. Au long terme, le risque de lymphome n'est pas négligeable.

- **Autres**

Une amélioration clinique spectaculaire a été obtenue après la greffe de cellules souches allogéniques. L'étanercept (anti- TNF α) a aussi été proposé en monothérapie.

L'administration au long cours en cures répétées d'IgIV ou d'échanges plasmatiques améliorerait l'état clinique de patients résistants aux autres thérapeutiques immunosuppressives et permettrait de prolonger la rémission ainsi obtenue .

- **Thymectomie**

La thymectomie, obligatoire en cas de thymome, est proposée comme traitement de fond dans les myasthénies généralisées anti-RACH positives de sévérité moyenne à importante.

Le thymus est un organe multilobé localisé au niveau du cou et du médiastin, le plus souvent encapsulé. Des variations anatomiques existent avec des reliquats thymiques non encapsulés parfois situés à distance de l'organe principal, notamment dans la graisse prétrachéale ou médiastinale .

- L'exérèse de la totalité du tissu thymique y compris du tissu ectopique doit être la règle pour obtenir une rémission complète.

Plusieurs techniques opératoires sont décrites :

- **la thymectomie étendue cervicomédiastinale** (sternotomie médiane complète + extension cervicale) ;
- **la thymectomie trans-sternale étendue ou standard (Fig. 9) ;**
- **la thymectomie transcervicale étendue ou standard ;**
- **la thymectomie par voie thoracoscopique** soit unilatérale soit bilatérale (*video-assisted thoracoscopic extended thymectomy* ou VATET), permettant

pour cette dernière technique une exérèse complète du thymus et de la graisse périthymique.

Après thymectomie étendue cervicomédiastinale ou VATET, le taux de rémission à 5 ans est identique, de l'ordre de 50 % .

Ces résultats sont cependant d'interprétation difficile car 43 % des patients ayant subi une chirurgie par voie endoscopique étaient suivis pour une myasthénie oculaire ou généralisée peu sévère contre 18 % dans le groupe « thymectomie étendue ».

Donc, en l'absence d'étude contrôlée, la technique opératoire dépend de l'expérience du chirurgien notamment dans la dissection au cou, grevée d'un risque de lésion du nerf récurrent, du nerf vague gauche ou des nerfs phréniques.

La morbidité périopératoire est de **6 %**, les complications infectieuses de **11 %** et les atteintes tronculaires (nerf récurrent ou phrénique) de **2 %** .

- La thymectomie est habituellement recommandée chez les patients de 10 à 50 ans. Elle est déconseillée chez le sujet de plus de 65 ans, dans la myasthénie oculaire pure, dans les formes séronégatives ou les formes MuSK-positives. Elle serait plus efficace si réalisée dans les premières années de l'histoire de la maladie , mais cela reste controversé . La réponse thérapeutique est souvent retardée de plusieurs mois ou années.

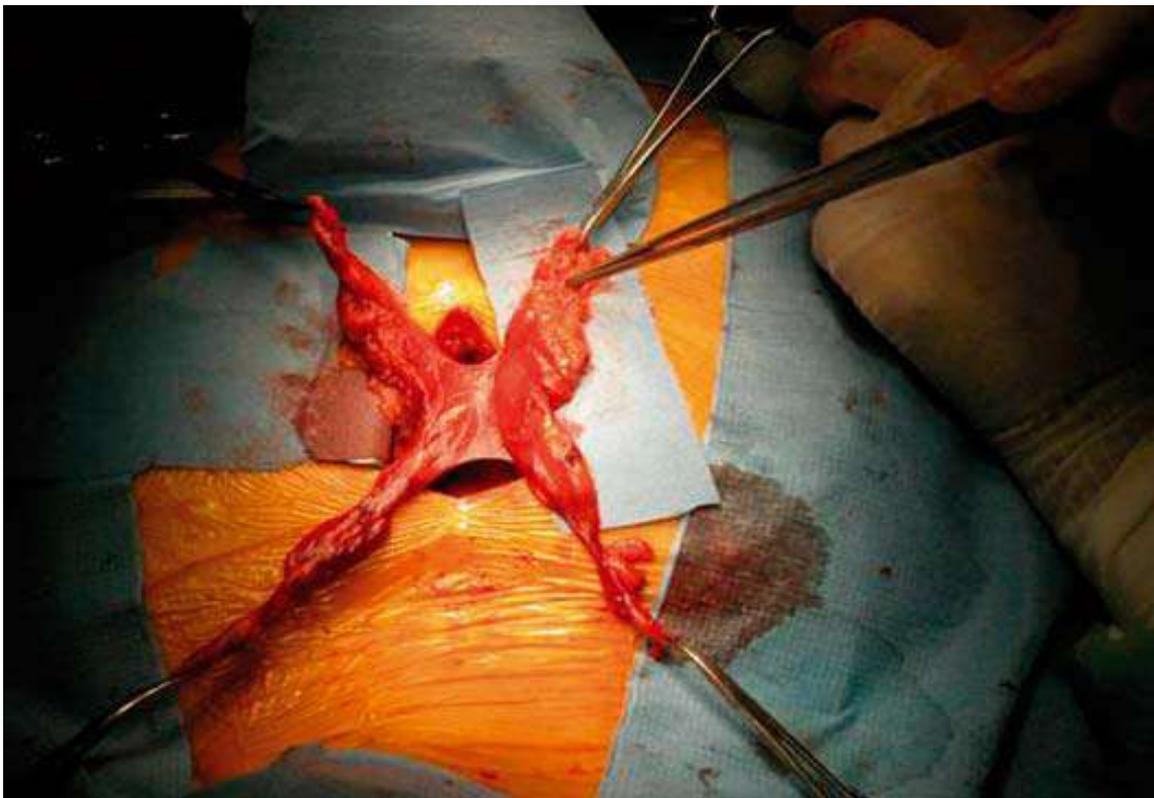


Figure.9. Thymectomie

➤ **Prise en charge de la myasthénie**

La myasthénie est **une pathologie chronique** mais **capricieuse** dont la prise en charge nécessite, de la part du patient et de son entourage, une parfaite compréhension des facteurs influençant l'histoire naturelle de la maladie. Pour une meilleure observance, la place de chaque traitement ainsi que son mécanisme d'action doivent être expliqués au patient. Une carte délivrée par le ministère de la Santé précisant le diagnostic et ses implications pratiques est donnée au patient dès la confirmation diagnostique.

✓ **Principes généraux**

Le traitement initial repose sur les anticholinestérasiques.

La dose quotidienne est fractionnée. Administrée **30 minutes avant un repas**, la néostigmine peut, en cas de symptomatologie bulbaire, aider à la prise des repas. Il n'y a pas d'intérêt à associer deux anticholinestérasiques, sauf pour des raisons pharmacocinétiques.

Chez les patients restant symptomatiques sous anticholinestérasiques, un traitement à visée immunologique doit être proposé (**Fig. 10**). Il est primordial d'obtenir la dose minimale efficace de façon à limiter les effets indésirables et de tenter un sevrage dans les rémissions cliniques prolongées. Certains traitements peuvent aggraver une myasthénie (**Tableau 1**) ; les statines doivent être utilisées avec précaution dans la forme généralisée.

En cas d'anesthésie, les curares sont en principe contre indiqués en raison du risque de décompensation respiratoire avec difficulté de sevrage de la ventilation mécanique en postopératoire. Certains préconisent donc soit une anesthésie par agents inhalés en évitant le Fluothane®, soit le recours à des myorelaxants. Dans tous les cas, la surveillance postopératoire doit se faire dans un milieu de réanimation ayant l'habitude de prendre en charge de tels patients.

✚ Chez les patients sous immunosuppresseurs se pose le problème des vaccinations. Les vaccins atténués vivants comme **la fièvre jaune**, le **rougeole oreillons-rubéole (ROR)**, l'**antipoliomyélite buvable** et le **BCG** sont contre-indiqués. Les vaccins inactivés ou obtenus par génie génétique ne semblent pas favoriser de poussée ; en revanche, en raison de l'immunodépression, leur efficacité peut être diminuée ; il convient alors de vérifier les sérologies postvaccinales.

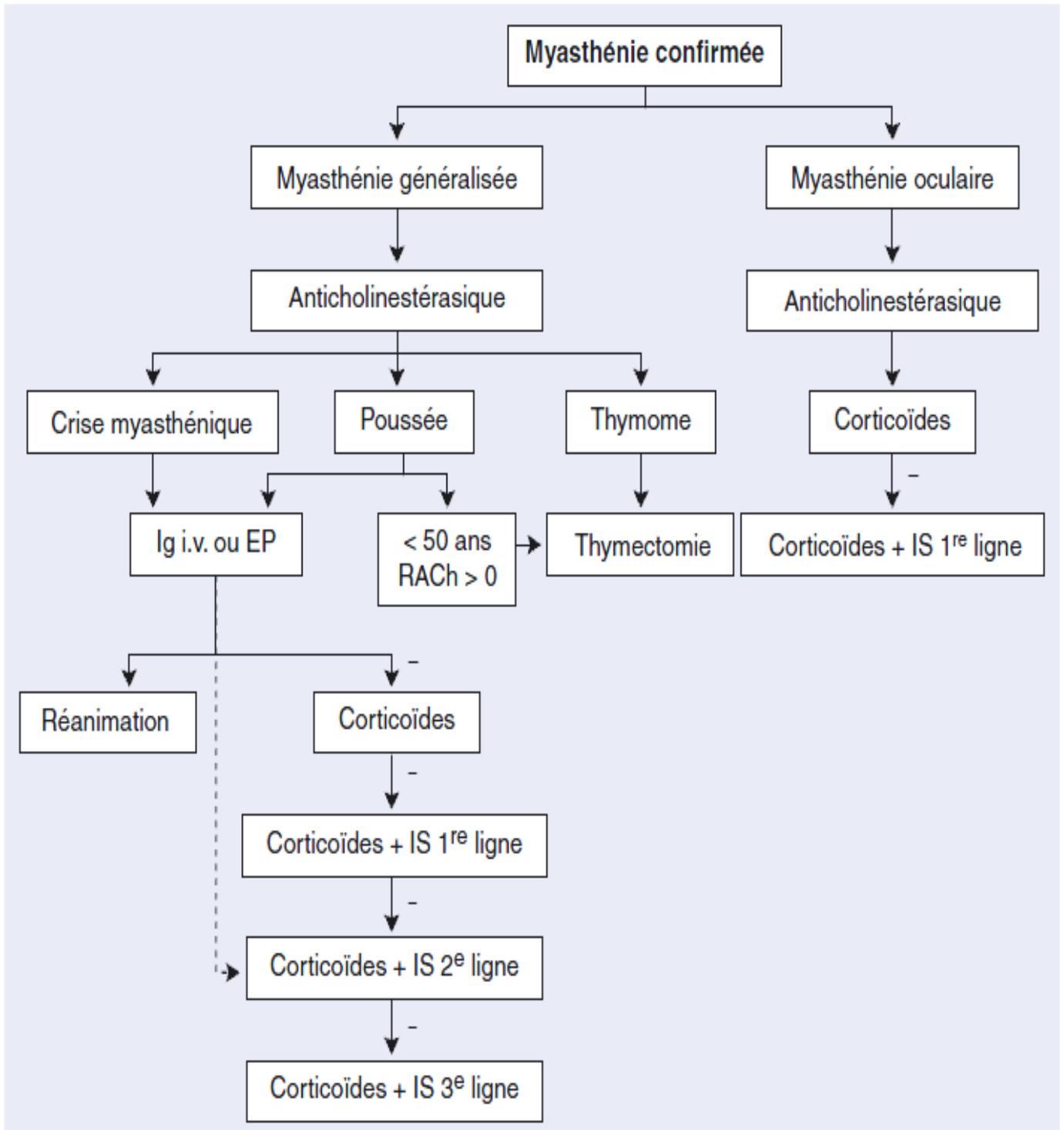


Figure .10. Stratégie thérapeutique devant un myasthénique

❖ Un soutien psychologique :

La période initiale de la maladie, du fait de l'absence de diagnostic, peut être perturbante, d'autant plus que les symptômes sont souvent taxés de « psychologiques » ou imaginaires.

Puis, l'annonce du diagnostic, la multiplication des examens et la mise en place du traitement est une période difficile qui nécessite de nombreuses consultations à l'hôpital.

La myasthénie est une maladie chronique invalidante, qui empêche parfois de faire les activités et gestes quotidiens, ce qui peut provoquer un découragement et une détresse psychologique.

De plus, il n'est pas toujours facile d'expliquer aux autres sa maladie, la fatigue pouvant aller et venir de manière imprévisible. Enfin, le traitement, long et qui présente souvent des effets indésirables, peut être mal vécu, surtout si son efficacité tarde à se faire sentir.

La myasthénie est donc à l'origine d'anxiété et de difficultés psychiques et relationnelles, et il peut être important, pour y faire face, de faire appel au soutien d'un psychologue. Cette aide est d'autant plus nécessaire que le stress risque d'accentuer considérablement les symptômes.



✓ Situations particulières

▪ Myasthénie oculaire

Le ptôsis répond généralement bien aux anticholinestérasiques. Si le traitement symptomatique est insuffisant, ce qui n'est pas rare en cas de diplopie, la corticothérapie peut être débutée à 20 mg/j et augmentée de 5 à 10 mg/j tous les 3 jours jusqu'à la disparition des symptômes .

En cas de corticodépendance, l'adjonction d'un immunosuppresseur est proposée en privilégiant l'azathioprine et le mycophénolate mofétil .

La thymectomie n'est habituellement pas proposée.

▪ Myasthénie du sujet âgé

Les modalités thérapeutiques sont les mêmes que chez l'adulte hormis l'indication de thymectomie non retenue après 65 ans.

✚ L'utilisation des corticoïdes doit être prudente (risque d'ostéoporose, de cataracte) ; le risque d'insuffisance rénale lors du traitement par IgIV est plus important chez le sujet âgé.

▪ Myasthénie juvénile

Les corticoïdes sont responsables de retard de croissance chez l'enfant et doivent donc être évités.

▪ Myasthénie chez la femme enceinte

Les anticholinestérasiques sont maintenus pendant la grossesse.

Si la myasthénie le justifie, les traitements immunosuppresseurs comme les corticoïdes, l'azathioprine, voire, dans quelques cas, la ciclosporine, peuvent être poursuivis ; en revanche, le MMF et le méthotrexate doivent être interrompus avant le début de la grossesse .

La crise myasthénique, plus fréquente au premier trimestre ou après l'accouchement, est traitée préférentiellement par IgIV mais les échanges plasmatiques ne sont pas contre-indiqués.

L'accouchement, le plus souvent par césarienne pour des raisons obstétricales, peut être réalisé sous anesthésie péridurale.

▪ Myasthénie anti-MuSK positive

Les anticholinestérasiques sont peu efficaces et/ou mal tolérés même à faibles posologies (crampes et fasciculations diffuses, syndrome diarrhéique).

La sévérité de ces formes de myasthénie auto-immune impose le recours chez 95 % des patients à une immunothérapie le plus souvent, corticoïdes et azathioprine/ciclosporine.

En cas d'échappement thérapeutique, le MMF et le rituximab sont proposés .

La thymectomie n'est habituellement pas indiquée en raison de l'absence d'anomalie histologique du thymus ; cependant, certains auteurs rapportent une expérience positive de ce traitement

XIII. L'évolution et pronostic :

Les signes initiaux sont très variables d'un patient à l'autre. Les signes de début sont dans 40 % des cas oculaires purs, dans 15 % des cas bulbaires ou oculobulbaires et dans 35 % des cas la maladie est généralisée d'emblée.

Les symptômes tendent à toucher d'autres territoires musculaires ; dans 75 % des cas la maladie se généralise.

Cette évolution se fait surtout dans la première année dans 86 % des cas. Lorsque la myasthénie reste localisée aux muscles oculaires après 2 ans d'évolution, dans la grande majorité des cas elle ne se généralise pas. On parle de myasthénie oculaire pure, qui représente environ 15 % de toutes les myasthénies.

Chez la plupart des patients, il existe un retard du diagnostic qui n'est souvent fait que dans la deuxième année d'évolution de la myasthénie.

L'évolution de la maladie se fait par poussées, qui correspondent à l'exacerbation progressive des signes de la maladie, et qui peuvent aboutir à **la généralisation rapide** avec **apparition de difficultés respiratoires**, on parle alors de « **crise myasthénique** » $\Leftarrow \Rightarrow$ **stade III de la classification d'OSSERMAN**.

Le risque de poussées existe tout au long de la vie du patient. Elles sont favorisées par la fièvre, les infections, le stress, les dysthyroïdies, de nombreux médicaments (dont la liste doit être remise au patient). L'effet de la grossesse sur l'évolution de la maladie est controversé, permettant tant des améliorations que des poussées. Les aggravations sont plutôt rencontrées chez les femmes en début de maladie, ce qui correspond à l'histoire naturelle de la maladie. Elles surviennent plutôt dans le premier trimestre et dans le mois suivant l'accouchement.

Classification d'OSSERMAN :

- **Stade I :** atteinte oculaire ; il existe des formes oculaires pures de bon pronostic.
- **Stade II :** atteinte généralisée avec extension progressive sans atteinte respiratoire.
 - ❖ **IIA :** sans atteinte laryngée.
 - ❖ **IIB :** avec atteinte laryngée.

- **Stade IV** : généralisée , rapide = crise myasthénique.
- **Stade V** : myasthénie grave généralisée ancienne avec amyotrophie.

Le pronostic est propre à chaque patient. On peut cependant décrire quelques généralités :

Le risque de décès est conditionné par la survenue de crises myasthéniques avec détresse respiratoire (50 % de décès en cas de nécessité d'intubation). Ce risque est maximal en début de maladie, 75 % des crises survenant endéans les deux premières années d'évolution.

L'évolution des myasthénies généralisées en l'absence de traitement est en règle le décès dans les 5 ans. Le pronostic vital des formes demeurant oculaires n'est quant à lui pas engagé.

Sous traitement, la survie globale à 5 ans est de 70 %. Parmi les survivants, 10 à 20 % répondront peu ou pas aux traitements et développeront une impotence motrice variable. Les facteurs de mauvais pronostic et de mauvaise réponse thérapeutique sont : la présence d'un thymome, la présence d'anticorps anti-MuSK et les formes séro-négatives.

XIV. les médicaments contre indiqué chez Le myasthénique :

<i>Médicaments contre-indiqués</i>	<i>Médicaments à utiliser avec précaution</i>
✓ Aminoside	✓ Neuroleptiques
✓ Colimycine	✓ Benzodiazépines
✓ Polymyxine	✓ Phénothiazines
✓ Cyclines injectables	✓ Carbamazépine
✓ Quinine-Chloroquine	
✓ Quinidine	
✓ Procainamide	
✓ Diphénylhydantoïne	
✓ Triméthadione	
✓ Bêtabloquants (même en collyre).	
✓ Dantrolène	
✓ D-Pénicillamine	
✓ Curarisants	

XV. Aperçu sur les recherches scientifique/Essais thérapeutiques :

Une étude multicentrique internationale (Afrique du Sud, Amérique du Sud, Australie, États-Unis, Europe, Japon, Thaïlande...) est en cours pour évaluer les effets à 3 ans de la thymectomie chez des personnes atteintes de myasthénie auto-immune traitées par corticoïdes. Cette étude compare l'amélioration obtenue chez des personnes sous corticothérapie ayant subi une thymectomie à celle observée chez les personnes sous corticothérapie sans thymectomie, les deux groupes étant constitués par tirage au sort.

Elle permettra d'évaluer si les personnes ayant eu une thymectomie ont besoin de doses plus faibles de corticoïdes.

Le recrutement des 150 participants est terminé. Les résultats sont prévus pour août 2015.

Essai MYACOR

L'essai MYACOR est un essai de phase IV monocentrique, randomisé, en simple aveugle, qui a pour objectif de comparer au protocole standard, une stratégie consistant en une diminution rapide de corticoïdes.

Cet essai réalisé chez 114 personnes atteintes de myasthénie auto-immune généralisée est en cours.

★ Essai MYACOR en cours

- Essai monocentrique de phase IV consistant à diminuer une dose initiale – de 0,75 mg/kg/j de prednisone dans la stratégie rapide (à tester) ou de 1,5 mg/kg/2j de prednisone dans le protocole standard – à chaque consultation mensuelle, si la

personne présente des signes d'amélioration ou des signes minimum de myasthénie, de façon à pouvoir arrêter la prednisone avant le 12^e mois.

- Recrutement terminé
- Fin de l'essai prévue pour la fin 2014.
- Investigateur principal : Dr T. Sharshar (Hôpital Raymond Poincaré, Garches).

Le méthotrèxate

Un essai de phase II randomisé, en double aveugle, contre placebo du méthotrexate est en cours aux États-Unis et au Canada pour déterminer son efficacité sur les signes cliniques de la myasthénie afin de réduire les doses de prednisone.

Le recrutement des 50 participants atteints de myasthénie est terminé.

★ Essai du méthotrexate en cours aux États-Unis et au Canada

Essai multicentrique de phase II consistant à évaluer l'efficacité du méthotrexate

chez 50 personnes atteintes de myasthénie.

- Recrutement terminé.

- Fin de l'essai prévue pour avril 2014.

Le belimumab, un immunomodulateur

Aux États-Unis, un essai de phase II, en double aveugle contre placebo, a pour but d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un anticorps monoclonal humain, le belimumab (Benlysta®).

Cet essai est en cours de recrutement de 42 personnes atteintes de myasthénie auto-immune, âgées de 18 ans et plus.

Le belimumab, un anticorps qui peut neutraliser BAFF un facteur stimulant les cellules B, est utilisé dans le traitement du lupus.

★ Essai en cours de recrutement aux États-Unis

• Essai de phase II en double aveugle contre placebo, d'un traitement en intraveineux par 10 mg/kg de belimumab.

- Recrutement en cours. 2014

- Fin de l'essai prévue pour août

Des essais en préparation aux États-Unis :

Le sargramostim (GM-CSF ou encore Leukine®) est un médicament utilisé pour stimuler le système immunitaire après une chimiothérapie anticancéreuse.

Le but dans la myasthénie est de l'utiliser pour rééquilibrer le système immunitaire. En stimulant la prolifération de cellules régulatrices du système immunitaire (cellules T régulatrices) qui diminuent la réponse immunitaire, le sargramostim modérerait la réaction auto-immunitaire contre les récepteurs de l'acétylcholine (RACH). Dans une souris modèle de myasthénie, le sargramostim a fait disparaître les signes de la maladie et semble avoir une action ciblée sur la réponse immunitaire anti-RACH.

Une étude pilote, subventionnée par la Muscular Dystrophy Association (MDA), se déroulera à Chicago pour évaluer en ouvert la tolérance à 5 mois d'un traitement par sargramostim, à raison de 5 microgrammes/kg/jour en injection

sous cutanée pendant 10 jours, chez 12 personnes atteintes de myasthénie auto-immune âgées de 18 à 80 ans

Un autre essai est en préparation aux États-Unis. Cet essai de phase II, en double aveugle contre placebo, a pour but d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un anticorps monoclonal humain, le belimumab (Benlysta®), chez 120 personnes atteintes de myasthénie auto-immune, âgées de 18 ans et plus. Le belimumab est un anticorps qui peut neutraliser un facteur stimulant les cellules B (BAFF).

Tous unis contre la myasthenie



PARTIE PRATIQUE

I / INTRODUCTION

❖ Intérêt d'étude :

Selon les études internationales, la prévalence de la myasthénie est de 20 /100 000 habitants ;on note une nette prédominance féminine (sexe ratio 2 F/1H).

En fait on peut décrire un pic entre 20 et 30 ans chez la femme et deux pics entre 20-40 ans et 60-70 ans chez l'homme.

Le pronostic est actuellement favorable, avec un taux de mortalité inférieur à 5% et une espérance de vie quasi normale, grâce à l'amélioration des tests diagnostiques, à l'immunothérapie et aux soins intensifs.

Et à cause des connaissances épidémiologiques limitées sur les myasthéniques en Algérie plus particulièrement à Tlemcen on a pensé à lancer cette étude sur la survie de ces malades.

❖ Objectifs d'étude :

Objectif principal

- *Déterminer la prévalence de la myasthénie au service de neurologie CHU TLEMCEN.*

Objectifs secondaires

- *Etablir le profil épidémiologique de la myasthénie au service de neurologie CHU TLEMCEN.*
- *Analyser l'évolution de la maladie et le retentissement sur le quotidien des malades .*
- *Rechercher les maladies associées .*
- *Evaluer la prise en charge thérapeutique.*

II /MATERIELS ET METHODES

1 - Type, lieu, et la durée de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective faite sur dossiers des malades qui présentent une myasthénie suivis au service de neurologie du CHU Tlemcen de 2011 à 2014 et sur un suivie de malades sur une période de 03 mois (Aout2014 –octobre 2014)

2- Population d'étude

Les patients recrutés sont des malades diagnostiqués demeurant la wilaya de Tlemcen et les wilayas limitrophes, et ayant un dossier au service de neurologie du CHU Tlemcen.

➤ Critères d'inclusions

- Tout âge confondu
- Les différents types (formes cliniques)
- Les différentes formes évolutives

3- Recueil des données

Le recueil des données a été fait de manière passive après études des dossiers de patients hospitalisés au service de neurologie de CHU Tlemcen, présentant la myasthénie.

4- Exploitation des données

La gestion des données est totalement informatisée.

Le logiciel IBM SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) a été utilisé pour l'analyse des données et la réalisation des tests statistiques.

Les graphes sont tracés par le logiciel Microsoft office Excel 2007.

Les variables sont représentés en termes d'effectif et/ou pourcentage.

Variables étudiées (voir questionnaire annexe 1)

- Nom et prénom
- Age au diagnostique
- Sexe
- Adresse
- Profession
- ATCD médico-chirurgicaux
- Les manifestations cliniques
- traitement
- Evolution

5- Déroulement d'étude :

L'étude réalisée était une étude descriptive rétrospective (centre hospitalier universitaire de Tlemcen) sur des patients hospitalisés aux services de neurologie médicale présentant une myasthénie , dans la durée allant 2011 jusqu'au octobre 2014.

Presque tous les patients ont initialement réalisés le questionnaire (**annexe1**) à la première consultation.

- La saisie des données.
- L'analyse statistique des données recueillies par cette étude.
- Enfin la rédaction de notre mémoire.

6- Ethique :

- On a eu l'accord verbal préalable des patients pour participer à cette étude.

III / RESULTATS DE L'ETUDE

1- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

- Sur 6105 patients hospitalisés au niveau du service de neurologie CHU Tlemcen durant la période 2011-2014 ; 18 patients se sont des myasthéniques ; donc **une prévalence de 2 pour 1000 habitants**

1.1 Evolution du nombre de la myasthénie au service de neurologie (C.H.U. Tlemcen) :

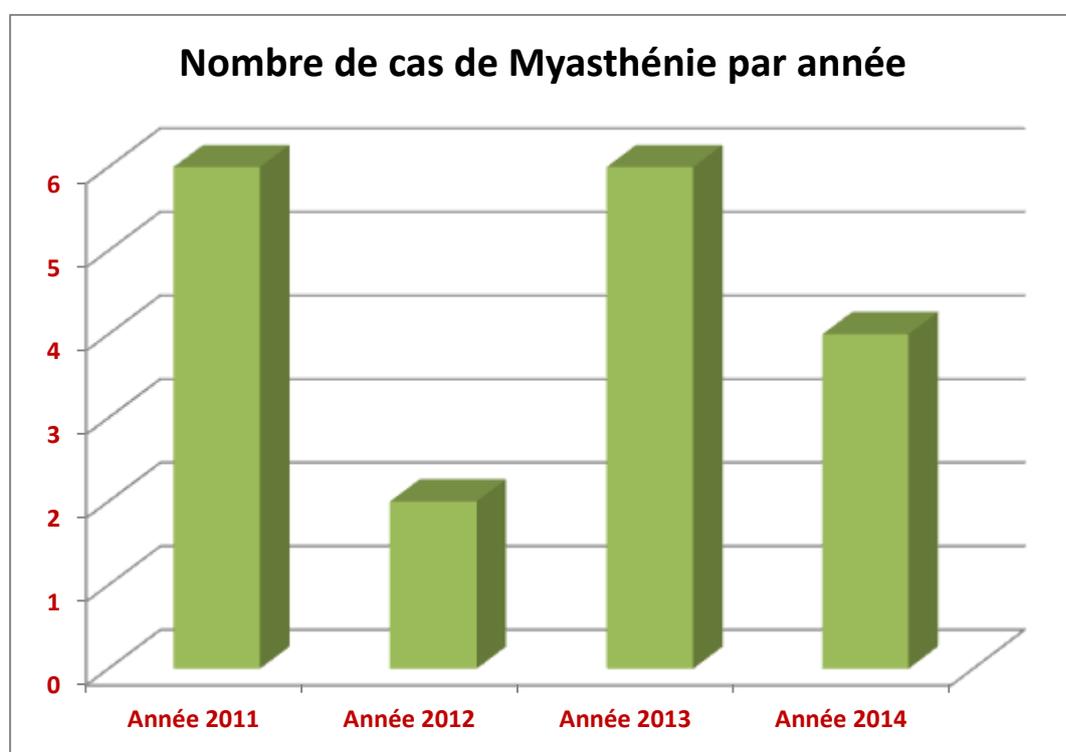


Figure 1

- ✓ Le nombre de cas de **la myasthénie 2011-2014** (jusqu' au Octobre 2014) est de 20 cas dont **18 malade** ont un dossier médical au sein du service de neurologie.

L'évolution du nombre de cas de la myasthénie ces dernières années, est en moyenne de **4 nouveaux cas/an**, avec **2 pics** de fréquences en **2011** et en **2013** avec **6 cas/an**.

1.2 Répartition de la maladie (myasthénie) selon l'âge :

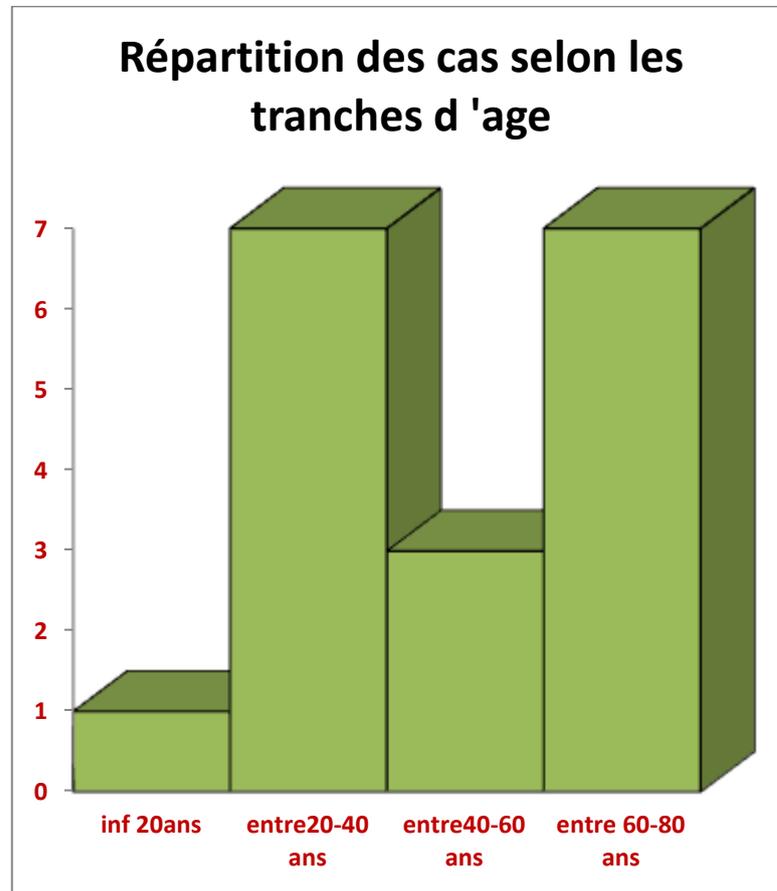


Figure 2

- ✓ Les **âges extrêmes** sont **13 ans** et **79 ans** d'où une étendue de 66 ans et une moyenne de 48ans \pm 19,7.
- ✓ On note **2 pics** ; le 1^{er} pic entre **20-40 ans** (environ 39%) et le 2^{ème} pic entre **60-80 ans** (environ 39%).

1.3 La répartition de la myasthénie selon le sexe du malade

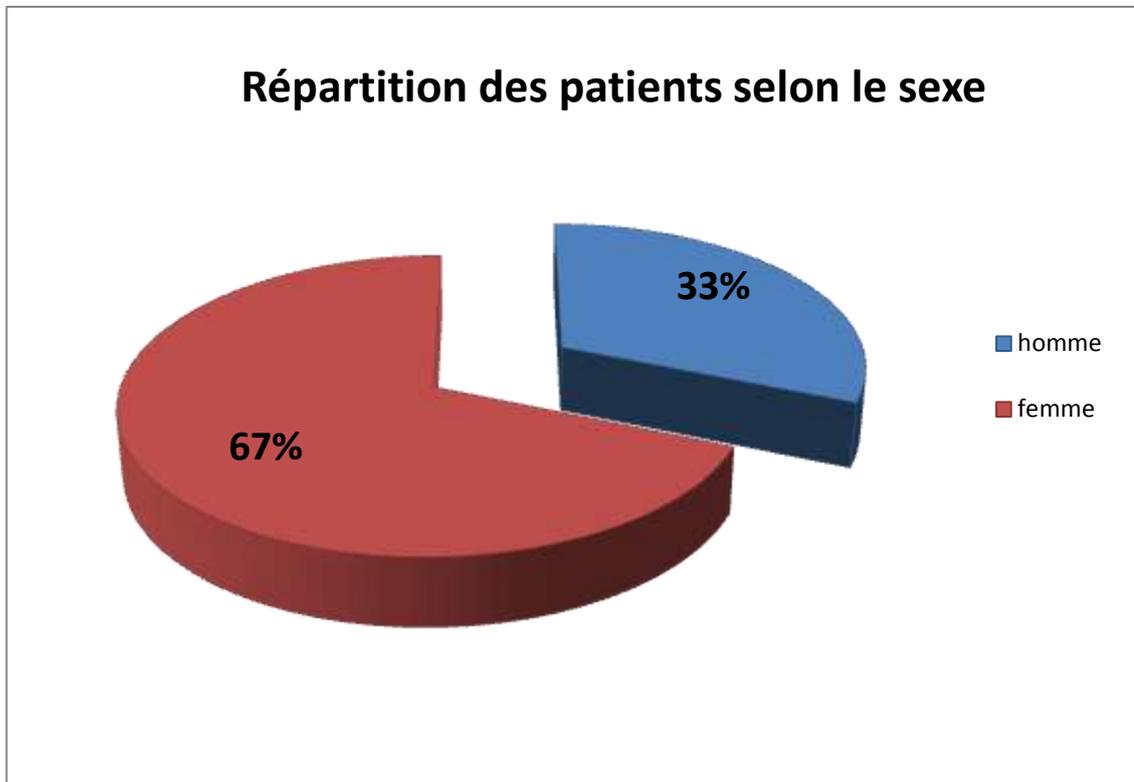


Figure 3

- ✓ La répartition selon le sexe apporte 12 femmes soit une fréquence de 67% (prédominance féminine).
- **Le sexe ratio est de 0,2**

1.4 La répartition de la myasthénie selon l'origine géographique

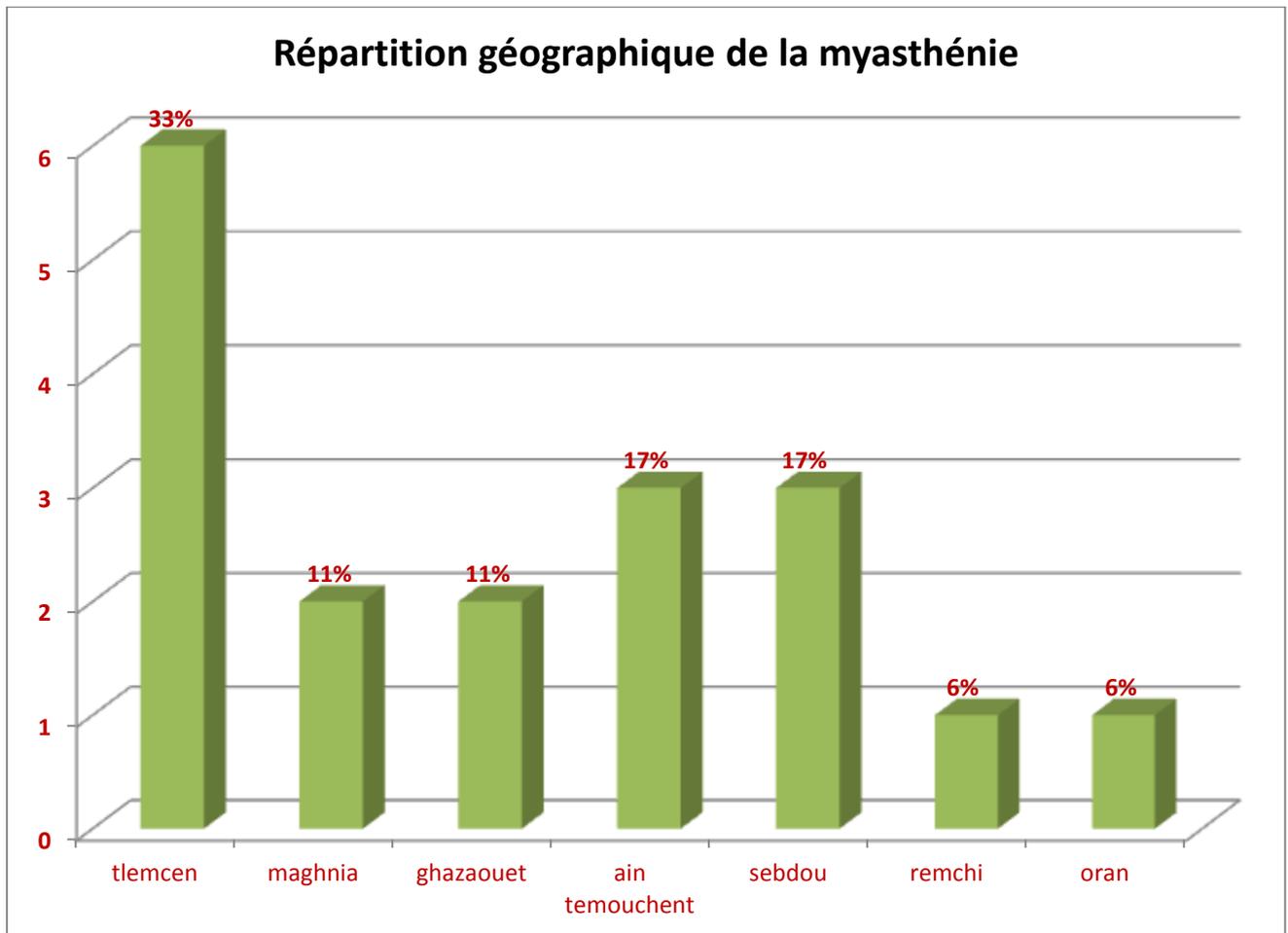


Figure 4

- ✓ Les malades venant de Tlemcen représentent environ 78 %, alors que les 22% représentent des malades venants des wilayas limitrophes (exp :Ain-témouchent ; oran) .

1.5 La répartition des patients selon le niveau socio-economique :

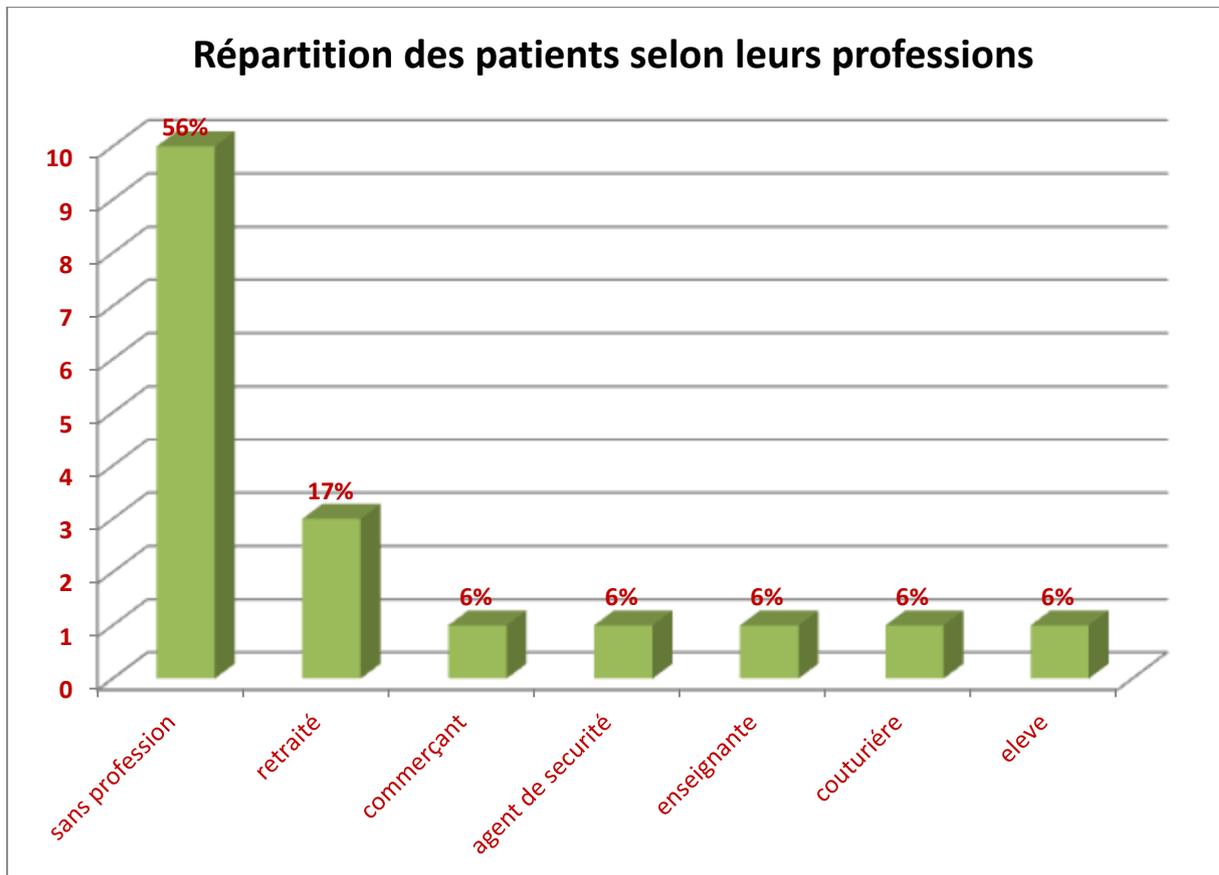


Figure 5

- ✓ Les malades ne pratiquant aucune profession représentent environ 56% ; les retraités représentent environ 17% ; alors que les 27% restants se repartissent sur autres profession.

1.6 La répartition de la myasthénie selon les antécédents du malade

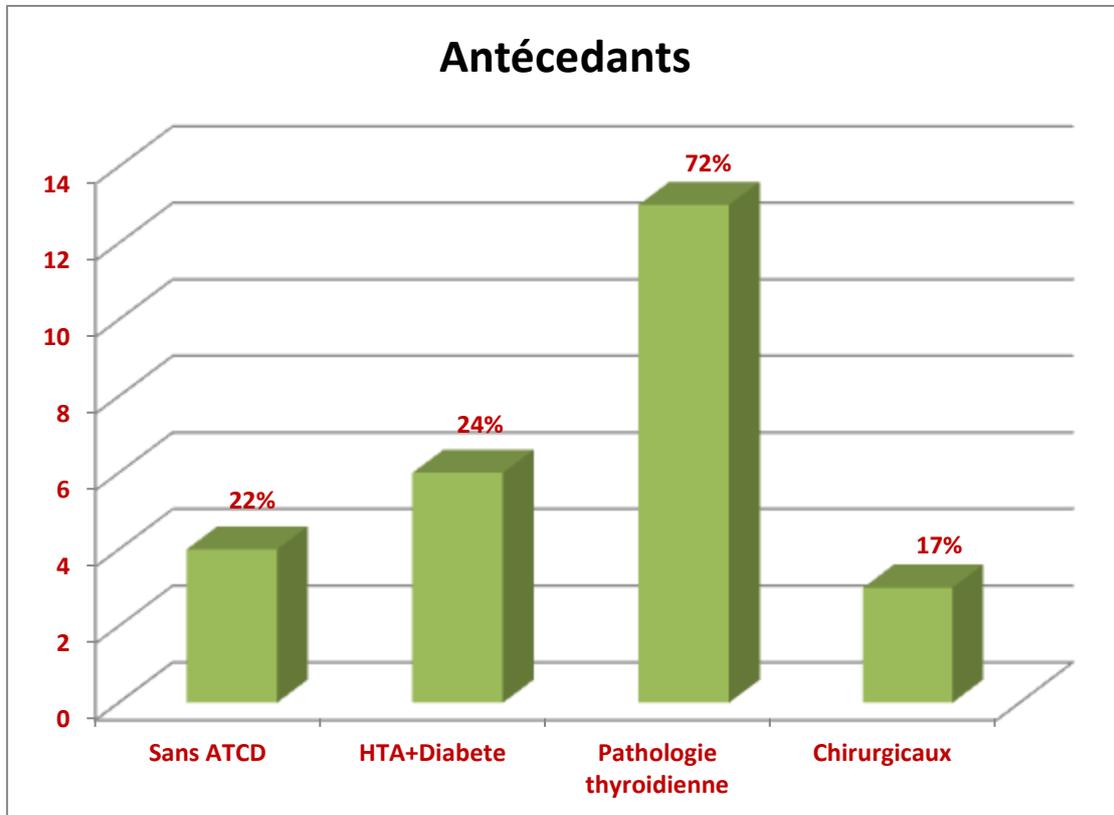


Figure 6

- ✓ Parmi les 18 malades qui ont un dossier médical au sein du service de neurologie médicale, 4 malades (22%) n'ont rien de particuliers comme antécédents alors que les 14 autres (78%) ont des antécédents dont **13 malades (72%)** présentent une **pathologie thyroïdienne**.

2- Manifestation clinique:

2.1 La répartition de la myasthénie selon la forme clinique de début

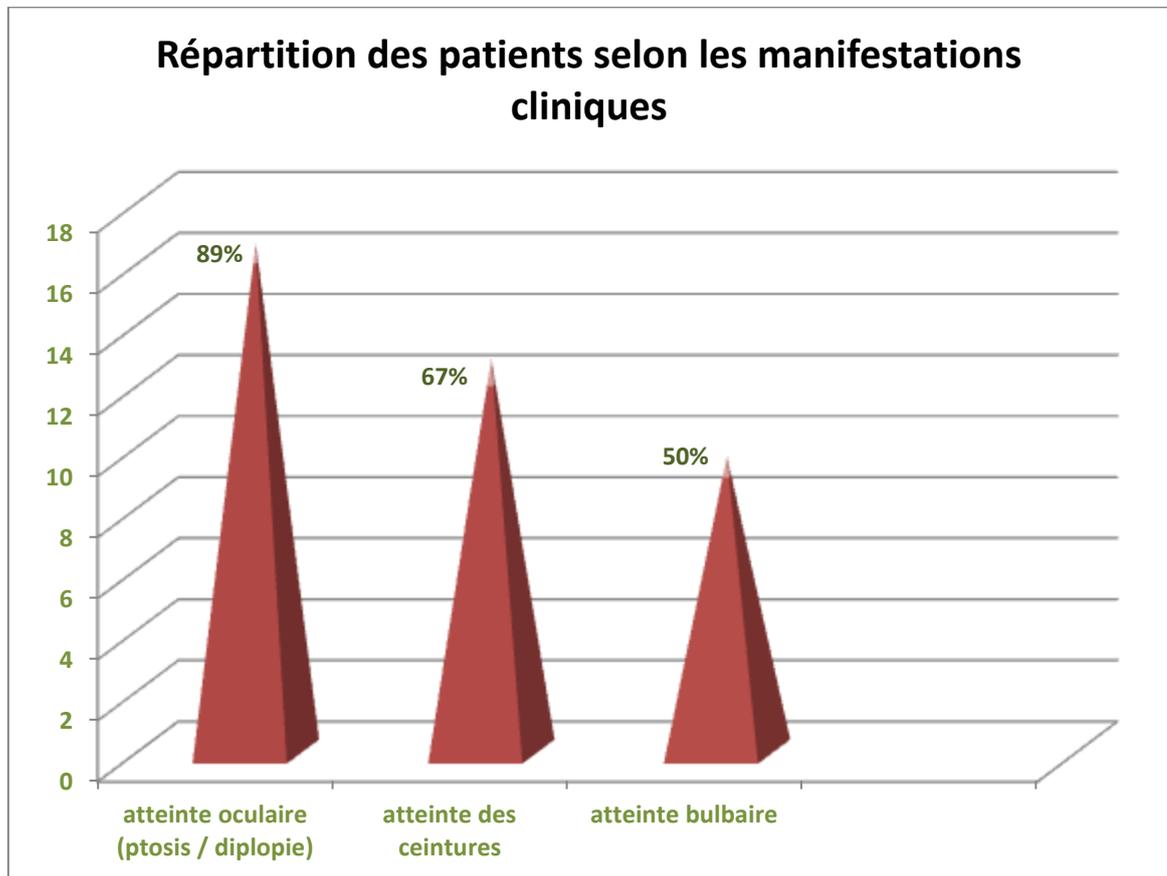


Figure 7

- ✓ **16 malades** ont comme signe de début **une atteinte oculaire (quasi - constante)** qui correspond à **89%** des cas (voire partie théorique).

2.2 Répartition des patients selon la classification d'OSSERMAN

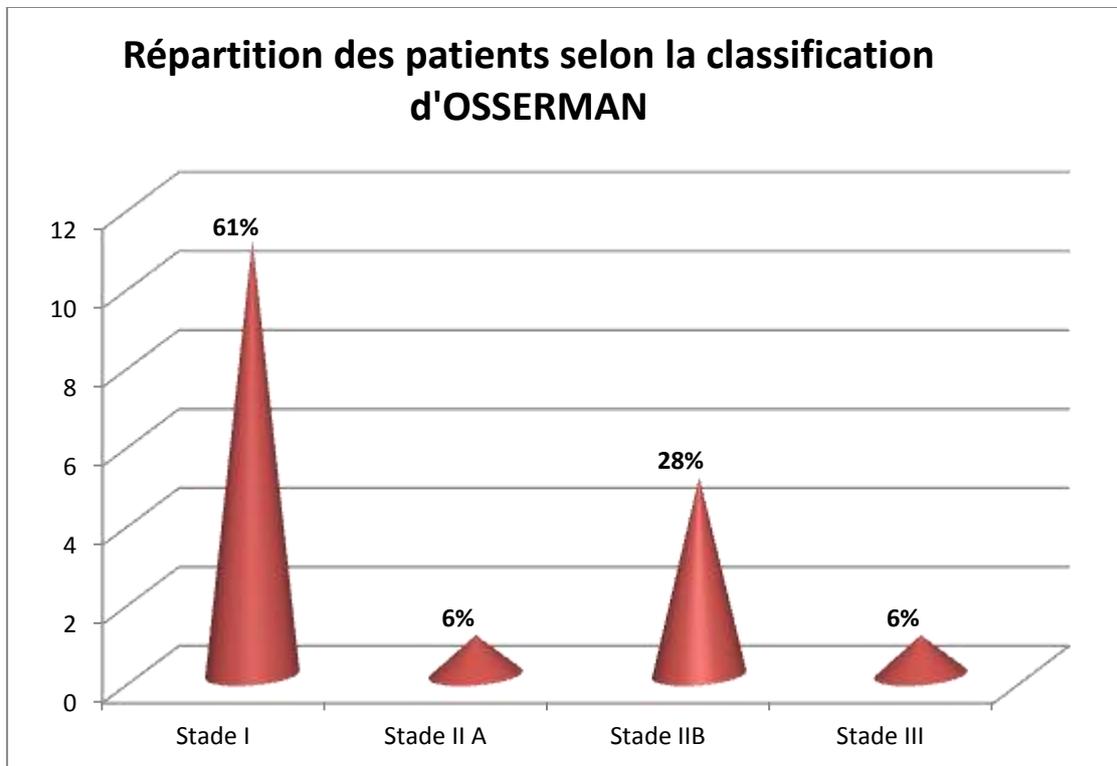


Figure 8

- ✓ les différents groupes de patients se répartissent en **61%** de **type I** ; **6%** de type **II A** ; **28%** de type **II B** et **6%** de Type **III**.

2.3 Répartition des patients selon le dosage des anti-RACH

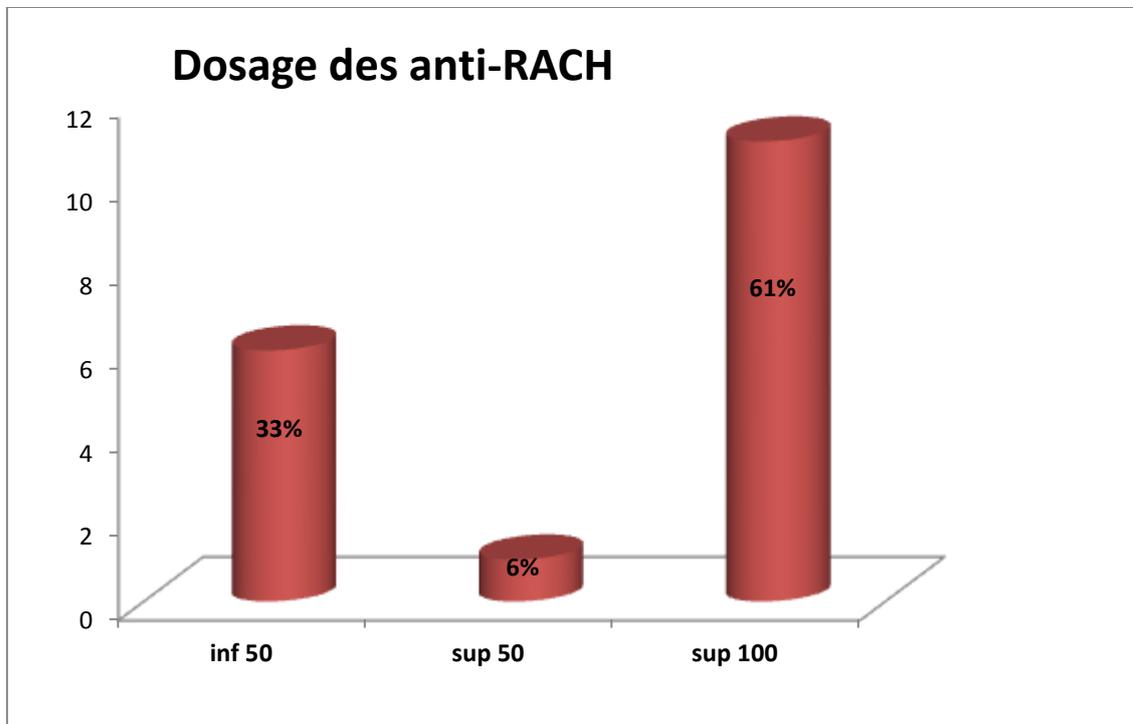


Figure 9

- ✓ Les différents groupes de patients se répartissent en **61%** présentent des **anti-RACH ≥ 100 n mol /L.** alors que 33% présentent des anti-RACH ≤ 50 n mol/L.

N.B : La valeur normale des anti-RACH ≤ 0.2 n mol/L

2.4 Répartition des patients selon la présence du thymome

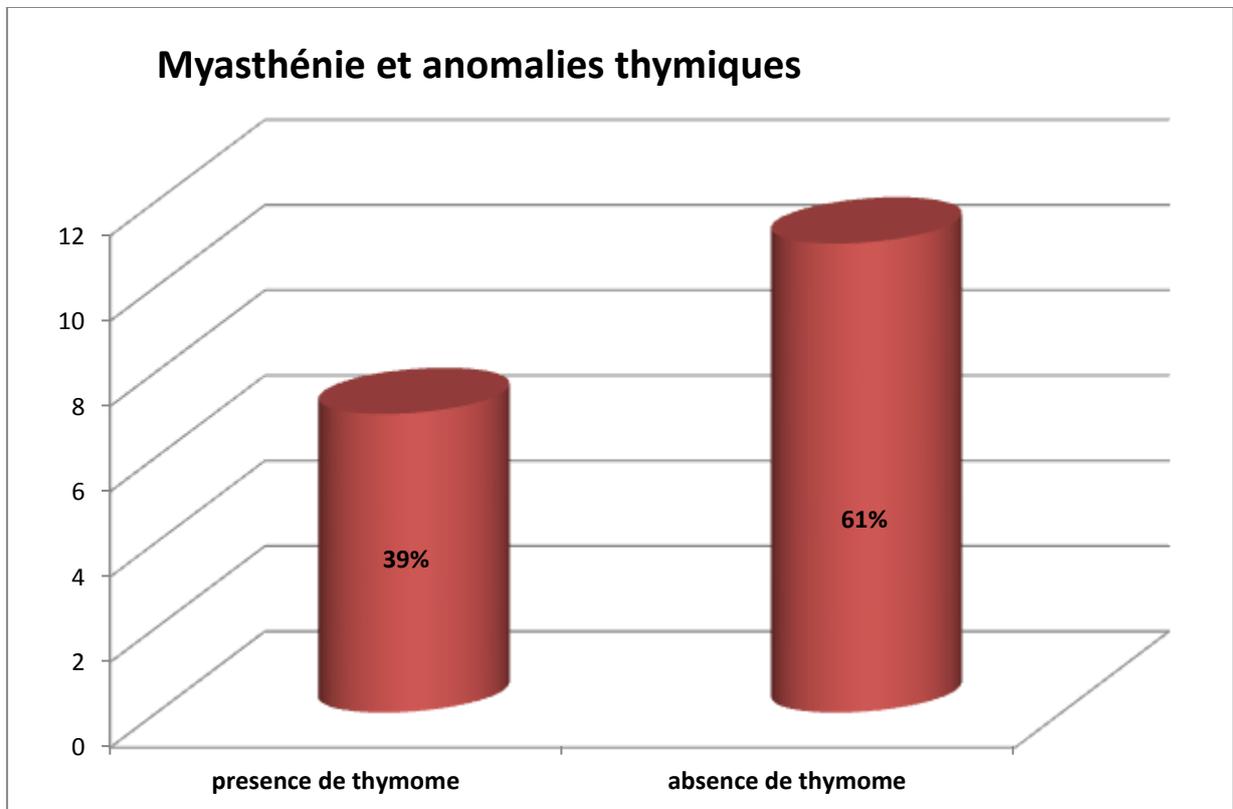


Figure 10

- ✓ On note **la présence** du **thymome** chez **7 patients** (environ **39%**) ; alors que 11 patients (environ 61%) ne présentent aucune pathologie thymique.

2.5 Répartition des malades selon la pathologie thyroïdienne

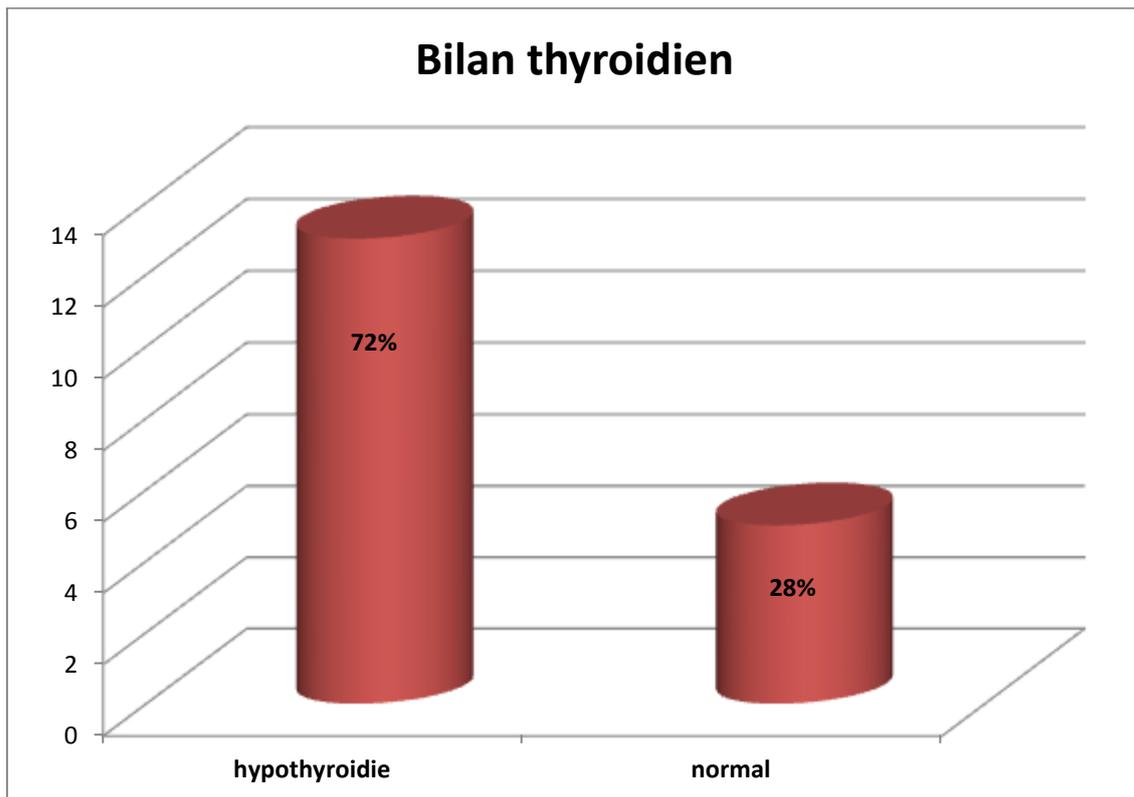


Figure 11

- ✓ On note la présence du **hypothyroïdie** chez **13 patients** (environ **72%**) ; alors que 5 patients (environ 28%) ne présentent aucune pathologie thyroïdienne.

2.6 Répartition des myasthéniques thymectomisés

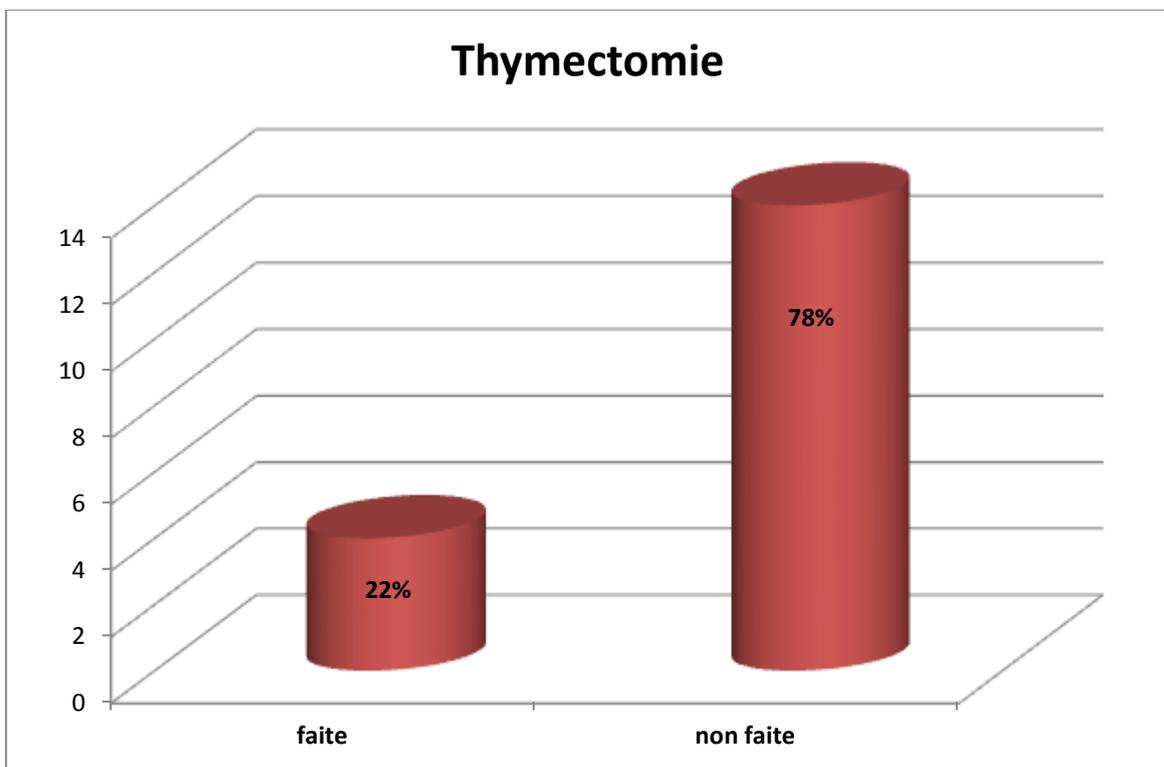


Figure 12

- ✓ Parmi les myasthéniques qui présentent un thymome ; seulement **22%** ont bénéficié d'une **thymectomie**.

3-Evolution :

3.1 Répartition des patients selon le score de la force musculaire

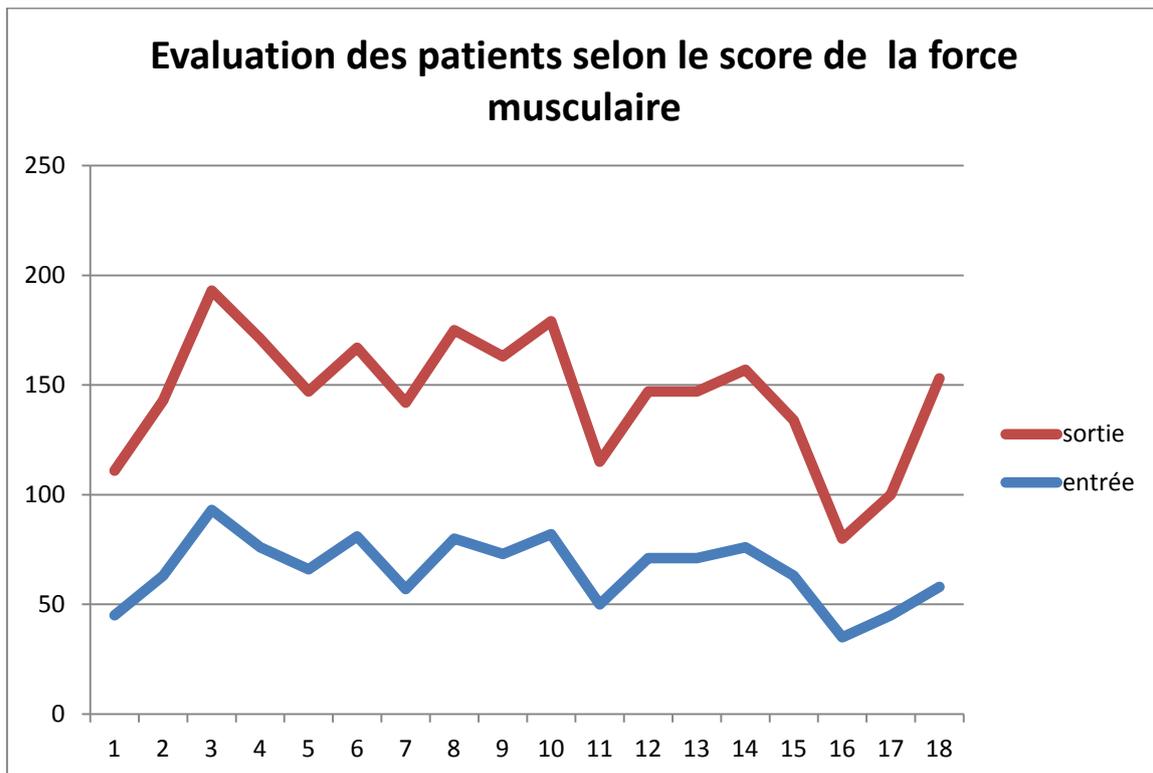


Figure 13

- ✓ On note une **amélioration** clinique selon le **score de la force musculaire** chez tous les patients myasthéniques traités.

3.2 La répartition de la myasthénie selon l'évolution vers la crise myasthénique

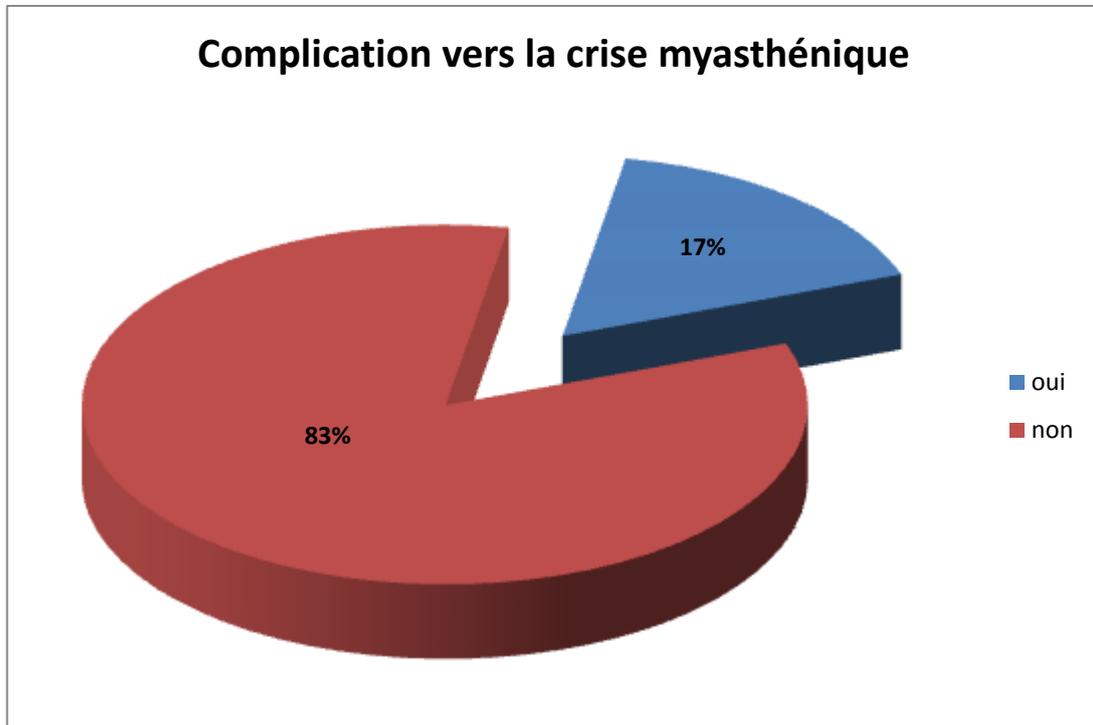


Figure 14

- ✓ Parmi les malades qui présentent une myasthénie presque **17%** évoluent défavorablement vers la crise myasthénique.

3.3 L' évolution de la maladie chez les sujets traités (efficacité du traitement)

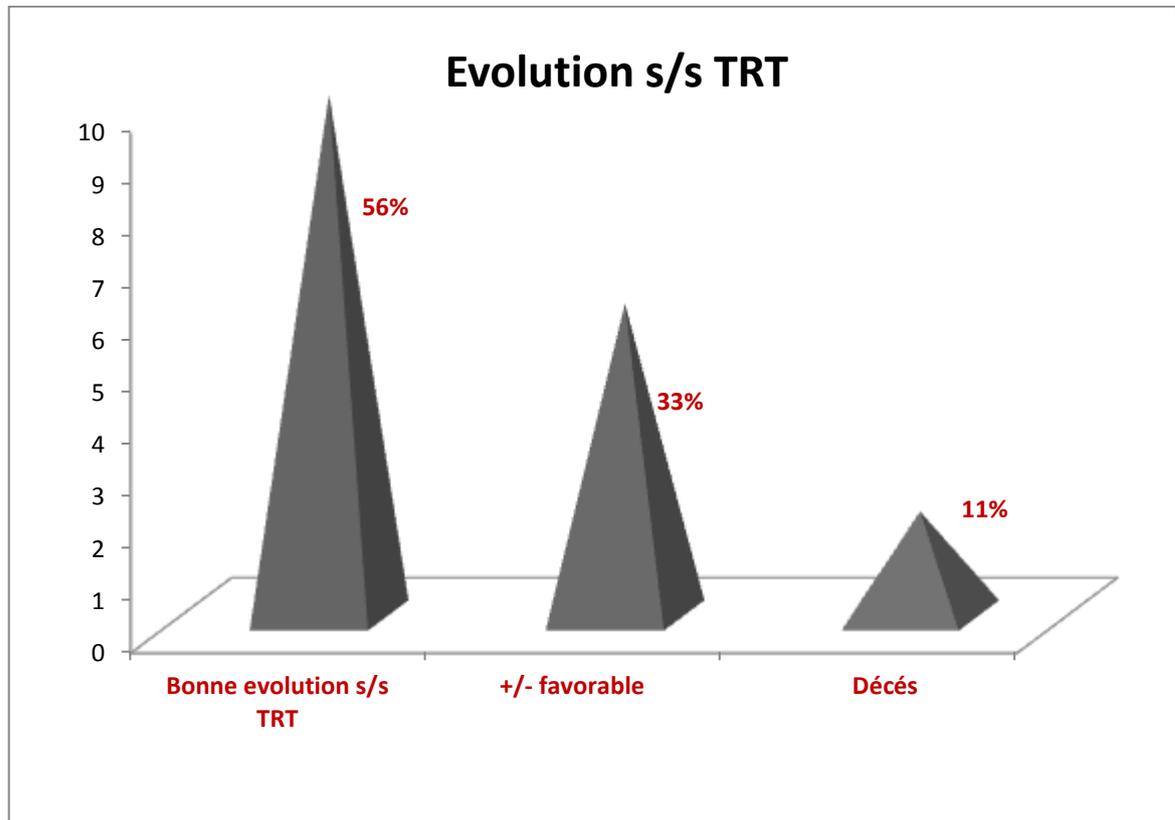


Figure 9

- ✓ On a constaté que 11% des malades évoluent défavorablement vers le décès.

IV / DISCUSSION :

- Le recrutement des myasthéniques dans notre structure évolue ces dernières années avec une moyenne de 4 nouveaux cas/an, toute en constatant un pic en l'an 2011 et l'an 2013 par 6 nouveaux cas par an, mais cette moyenne peut être aussi élevée que cette dernière, vue les patients qui consultent à titre externe et en cas de complication passent directement vers le service de réanimation médicale sans passer par le service de neurologie et qui ne font pas partie de nos patients recrutés.
- Selon notre étude statistique, l'âge moyen de la myasthénie est de 48 ans ; On note **2 pics** ; le 1^{er} pic entre **20-40 ans** (environ 39%) et le 2^{ème} pic entre **60-80 ans** (environ 39%) ; avec une prédominance féminine, (sex/ratio= 6/12), résultat tout à fait compatible avec l'étude théorique portant sur la myasthénie.
- Pour la répartition des malades selon leurs origine géographiques, les malades venant de la wilaya de Tlemcen sont majoritaires représentant environ 78% (Tlemcen ville seule représente environ 33%) , alors que les 22% représentent des malades venant des wilayas limitrophes (exp : Ain Temouchent ; oran).
- Pour la répartition des patients selon le niveau socio-économique ; ceux qui ne pratiquant aucune profession représentent environ 56% ; les retraités représentent environ 17% ; alors que les 27% restants se répartissent sur autres profession.
- Environ 22% des malades myasthéniques ne décrivent aucun antécédent médical et/ou chirurgical, alors que 24% des malades sont diabétiques et hypertendus en même temps, ainsi que 72% des patients présentent des pathologies thyroïdiennes
- Parmi les 18 malades avec un dossier médical dans le service de neurologie ,89% décrivent une symptomatologie oculaire qui est même théoriquement la plus fréquente (voire partie théorique) ; alors que 67% présentent une atteinte des ceintures et 50% une atteinte bulbaire.
- les différents groupes de patients se répartissent en **61%** de **type I** ; **6%** de type **II A** ; **28%** de type **II B** et **6%** de Type **III** ; selon la classification d'**OSSERMAN**.
- Concernant la conduite à tenir ; tous les patients ont un test à la prostigmine positif (prostigmine 0.5 en IVD +atropine 0.25mg en s/c).

- Les différents groupes de patients se répartissent en **61%** présentent des **anti-RACH ≥ 100 n mol /L.** alors que 33% présentent des anti-RACH ≤ 50 n mol/L ; sachant que La valeur normale des **anti-RACH ≤ 0.2 n mol/L.**
- **Au scanner / IRM thoracique ;** On note **la présence du thymome** chez **39% des patients ;** alors que les 61% restants ne présentent aucune pathologie thymique.
- **EMG** objective un **bloc de conduction neuromusculaire post synaptique** chez tous les patients.
- Un **bilan thyroïdien** fait chez tous les patients qui révèle une **hypothyroïdie** chez **72% des patients ;** alors que 28% des malades ne présentent aucune pathologie thyroïdienne.
 - **Le traitement** se base sur un TRT de fond ; prit par la majorité des patients :
 - ★ ANTICHOLENESTERASIQUE (mestinon / mytélase..).
 - ★ IMMUNOSUPPRESSEUR (immurel..).
 - ★ CORTICOIDE .
- Un TRT substitutif à base de lévothyrox pour l'hypothyroïdie
- Parmi les 18 malades myasthéniques sous traitement 56% évoluent favorablement ; alors que 33% ont une évolution +/- favorable ; mais 11% des patients sont décédés.
- Concernant l'évolution vers la crise myasthénique ; 17% des patients ont eu cette complication.
- 39% des myasthéniques ont un thymome ; dont 22% ont bénéficié d'une thymectomie.
- ✓ On constate une nette **amélioration** clinique selon le **score de la force musculaire** chez tous les patients myasthéniques traités.
- ✚ Une étude a été faite au niveau d' ALGER (CHU Mustapha Bacha /service de neurologie) par Dr M Tazir et son équipe sur la myasthénie gravis au cours de la période 2008 – 2011 ; on a constaté que la myasthénie **type II A** est la plus fréquente dans cette étude (**53 %**) alors que dans notre étude la myasthénie **type I** représente **61%** (c' est a dire l'atteinte du début est oculaire puis s'étend aux membres).
- Dans les deux études **61%** des myasthéniques ont une tumeur tymique.

Annexe 1 : questionnaire

Nom / Prénom	
Age	
Sexe	
Profession	
Adresse	
ATCD	-Médicaux : -Chirurgicaux :
Clinique	-Atteinte oculaire : -Atteinte des ceintures : -Atteinte bulbaire :
Stade	
C.A.T	Score à l'entrée
	EMG
	Scanner / IRM thoracique
	AC anti RACH
	Bilan thyroïdien
	Thymectomie
Score à la sortie	
TRT	
Evolution	
Mortalité	

CONCLUSION :

✚ La myasthénie est une affection grave, mais généralement non mortelle , La plupart des personnes myasthéniques possèdent la même espérance de vie que le reste de la population ; cependant elle ne doit pas être négligée car la survenue d' épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë met en jeu le pronostic vital.

Une insuffisance respiratoire aiguë peut être difficile à différencier d'une crise myasthénique. La conduite à tenir en un tel cas est de placer le patient sous respirateur si nécessaire et d'arrêter les anticholinestérasiques.

★ Mots-clés :

- Myasthénie auto-immune ;
- Jonction neuromusculaire ;
- Anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine,
- Thymome.

BIBLIOGRAPHIE

• Livres

- **c u r r i c u l u m.** Myasthénie et syndromes myasthéniques – update. Ulrich W. Buettner, Harold Köndgen ; Neurologische Klinik, Kantonsspital Aarau.
- **Myasthénies et syndromes myasthéniques** ■ 17-172-B-10 ; F. Chenevier, H. Gervais-Bernard, F. Bouhour, C. Vial. Neurologie.
- **Cours de Neurologie.** Troisième partie. Explorations et pathologie. **Goulon-Goeau C et Gajdos P.** Myasthénie et syndromes myasthéniques. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-172-B-10, 2002, 14 p.

Livre de l'interne neurologie :jean phylip azulay

- **Annale de medecine** et de thérapeutique : Amether .janvier 2010.volume2 N0 1 :54-65.
- **Encyclopédie orphanet grand public.**
- **Polycopié de neurologie** medicale et neuro-radiologie et neurochirurgie 2005-2006 ,faculté de medecine de Starsbourg.

• Articles

- Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD002277. DOI: 10.1002/14651858.CD002277.pub4
- Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art. No.: CD008111. DOI: 10.1002/14651858.CD008111.pub2
- L'AFM-Téléthon.

• Sites Internet

- <http://www.sante.gouv.fr/la-myasthenie.html>
- www.medicalforum.ch.
- <http://fr.summaries.cochrane.org/CD008111/ablation-chirurgicale-du-thymus-pour-le-traitement-de-la-myasthenie-grave-non-provoquee-par-une-tumeur-du-thymus#sthash.CMeAZpVZ.dpuf>
- <http://fr.summaries.cochrane.org/CD002277/immunoglobuline-intraveineuse-pour-la-myasthenie-grave#sthash.Rxru1NN4.dpuf>