

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieurs et de la recherche scientifique



Université Frères Mentouri
Constantine 1

Université Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Science biologiques

Spécialité : Immunologie moléculaire et cellulaire.

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Etude Epidémiologique, Clinique Et Biologique De La Myasthénie

Présenté par : *BENGHEBRID Khaoula*
HAMOUDA Soulef

Le : 28 /09/2020

Jury d'évaluation :

Président: Dr. MESSAOUDI Saber. (MAA - UFM Constantine 1).

Encadreur : Dr. CHETTOUM Aziez (MCA- UFM Constantine 1).

Examineurs : Dr. RAHMOUNE Houria (MAA UFM Constantine 1)

Année universitaire
2020 - 2021

Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à remercier **DIEU** le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience la volonté et le courage d'accomplir ce Modeste travail.*

*En second lieu, Nous adressons le grand remerciement à notre encadreur **Chettoum Aziez** qui nous a aidées tout le long de ce mémoire... Pour sa disponibilité, sa patience et ses remarques avisées et ces conseils. Nous sommes très touchés par la gentillesse avec lui vous nous avez toujours reçus...**MERCI***

*A notre président de jury, **Ms Messaoudi Saber**, vous nous faites un très grand honneur en acceptant de présider le jury de soutenance de ce mémoire et nous vous sommes sincèrement reconnaissant pour votre bienveillance, nous vous prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre profond respect.*

***Mme Rahmoune Houria** est vivement remerciée d'avoir examiné ce travail, faire partie de ce jury et enrichir le débat scientifique, Nous vous exprimons notre profonde gratitude.*

Merci pour vous tous

Dédicace

Avec l'aide du Dieu, Le Tout-Puissant, je pu achever ce modeste travail que je dédie :

À ma chère mère Fatiha:

Autant de phrases et d'expression aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais vous décevoir.

À mon cher père Abd Elhamid que Dieu ait pitié de lui :

Avec toute ma tendresse et ma profonde reconnaissance, rien au monde ne vaut les efforts fournis pour mon éducation et mon bien-être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices consentis pour ma réussite. Merci pour tout papa.

À mes chers frères : Youcef, Yahya et Zakaria, *en espérant que l'aboutissement de ce travail soit une belle manière de vous rendre honneur et l'expression de profonde affection fraternelle.*

A mes chères sœurs : Meryem, Halima et Amira ainsi que leurs enfants, *Pour leurs aides, encouragements permanents et leur soutien moral. MERCI*

A ma grande famille surtout ma grande mère, mon grand père.

A mes amies : Hind, Wissal, Dalila, *avec qui j'ai partagé les meilleurs moments dans l'université de Constantine.*

À mes cousines et surtout Sanae.

À mon binôme Soulef, *Merci pour ta patience et tolérance.*

A tout les étudiants de ma promotion.

*Je dédie ce travail à mon encadreur **Chettoum Aziz** à mes enseignants à tout qui m'ont aidé à tracer le chemin de réussite.*

Benghebrid khawla



Dédicace

*Avec l'aide du Dieu, Le Tout-Puissant, je pu achever ce modeste travail que je dédie : Ma source de courage, mes chers parents **Mahmoud** et **Dahbia** pour leurs sacrifices, leurs amours, leur aide, leurs soutiens et surtout leurs prières tout au long de mes études.*

*À ma chère sœur **Imen** et mon cher frère **Hichem**, en espérant que l'aboutissement de ce travail soit une belle manière de vous rendre honneur et l'expression de profonde affection fraternelle.*

*À mon binôme **Khaoula**, Merci pour ta patience et tolérance.*

A toute ma famille qui sans leur encouragement ce travail n'aura jamais vu le jour

À tous ceux qui m'ont soutenue de près ou de loin, qu'il trouve ici la traduction de mon gratitude et ma reconnaissance.

Tous mes collègues de Master II Immunologie.

Hamouda Soulef



Sommaire

Partie bibliographique

Introduction	1
<u>Chapitre 1 : généralité sur la maladie de la myasthénie auto-immune</u>	3
I. l'anatomie de systèmes nerveux centrale.....	3
1- Structure et fonction d'un neurone.....	3
2- Définition de la myasthénie auto-immune.....	4
II. Historique	4
III. Etude Epidémiologique dans le monde et en Algérie.....	5
IV. Physiologie de la jonction neuromusculaire	6
1- La synapse neuromusculaire.....	7
2- La transmission neuromusculaire.....	7
3- Les acteurs de la jonction neuromusculaires	9
3-1 : L'acétylcholine (ACh).....	9
3-2 : Récepteur de l'acétylcholine (RACH).....	10
<u>Chapitre 2 : Physiopathologie</u>	13
I. Une maladie auto-immune.....	13
1- Les auto-anticorps.....	13
1-1 : Auto-anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.....	13
1-2 : Auto-anticorps anti-muscles spécifique Kinase.....	15
1-3 : Auto-anticorps anti-LRP4.....	16
1-4 : Autres auto-anticorps	16
a)- Anti-agrine.....	16
b)- Anti- titine et Anti Ryanodine (RyR).....	17
c)- Anti-cortactine, anti-collagèneQ, anti- canal potassique Kv 1.4.....	17
2- La myasthénie séronégative.....	18
3- Rôle de l'immunité cellulaire.....	18
3-1 : Myasthénie et thymus.....	19
a)- Hyperplasie thymique.....	19

b)- Thymome.....	19
II- Immunogénétique de la myasthénie.....	20
III- Facteurs déclenchant.....	20
1- Infection.....	20
2- Toxiques ou médicaments	20
3- Intervention chirurgicale.....	20
4- Grossesse.....	20
5- l'institution d'une corticothérapie.....	21
6- La décroissance des traitements immunosuppresseurs.....	21
7- Traumatisme.....	21
8- vaccin	21
9- Stresse et Puberté.....	21
IV- Signes cliniques.....	22
1- Atteinte des muscles oculo-palpébraux.....	22
2- Atteinte bulbaire.....	22
3- Atteinte des membres.....	23
4- Atteinte des muscles de la face.....	23
5- Atteinte des extenseurs du cou.....	23
6- Atteinte des muscles respiratoire.....	23
V- Evolution de la myasthénie.....	25
VI- Crise myasthénique (poussée).....	26
VII-Formes cliniques de la myasthénie.....	27
1- Forme avec anticorps anti-RACH.....	27
1-1 : forme oculaire pure.....	27
1-2 : forme généralisé avec anticorps anti-RACH (MG-RACH).....	27
a)- La forme précoce.....	27
b)- La forme tardive.....	28
c)- La forme néonatale.....	28
d)- Myasthénie infantile et juvénile	29
e)- Myasthénie de l'adulte jeune.....	29

2- Forme avec anticorps anti-MuSK (MG-MuSK).....	30
3- Forme avec anticorps anti-LRP4 (MG-LRP4).....	30
4- Myasthénie et pathologie thymique.....	30
<u>Chapitre 3 : Diagnostique et Traitement</u>	31
I- Diagnostique de la myasthénie	31
1-La formule clinique.....	31
2- La formule paraclinique.....	32
2-1 : Les testes pharmacologiques.....	32
2-2 : Les testes immunologiques.....	33
2-3 : Teste électrophysiologique.....	34
2-4 : examen radiologique.....	36
2-5 : Les autres examens biologiques.....	36
3- Evaluation de la sévérité.....	36
II- Traitement de la myasthénie	37
1- Traitement symptomatiques.....	37
2- Traitement des poussées.....	39
2-1 : Les échanges plasmatiques(EP).....	39
2-2 : Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV).....	40
3- Traitement de fond.....	41
3-1 : Les corticoïdes.....	41
3-2 : Les immunosuppresseurs.....	44
4- La thymectomie.....	48
5- Les thérapeutiques associées.....	50
5-1 : Hygiène de vie.....	50
5-2 : Prise en charge paramédicale.....	50
5-3 : un soutien psychologique.....	53
III- Conclusion	54
Bibliographie.....	55
Annexe.....	65

Liste des figures :

Figure 1 : Schéma de la structure d'un neurone.....	2
Figure 2 : Jonction neuromusculaire en situation normale et pathologique.....	9
Figure 3 : Les différents acteurs de la jonction neuromusculaire impliqués dans la myasthénie auto-immune.....	11
Figure 4 : Structure des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine.....	12
Figure 5 : Mécanisme d'action des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.....	15
Figure 6 : Représentation schématique de quelques constituants de la membrane postsynaptique.....	17
Figure 7 : Ptosis myasthénique	24
Figure 8 : Thymome, radiographie du poumon.....	30
Figure 9 : Thymome, scanner thoracique.....	31
Figure 10 : Le test au glaçon	32
Figure 11 : Stimulation répétitive : stimulation à 3 Hz des muscles mentonniers, décrétement cupuliforme entre le 5 ^{em} et le 1 ^{er} potentiel.....	35
Figure 12 : Thymectomie.....	50
Figure 13 : Stratégie thérapeutique devant une myasthénie.....	52
Figure 14 : Démarche thérapeutique.....	53

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Médicamenteuses contre indiqués au cours de la myasthénie.....	21
Tableau 2 : Les anti-cholinestérasiques	38
Tableau 3 : Comparaison Ig IV et EP.....	40
Tableau 4 : Effets indésirables et prévention de la corticothérapie.....	43
Tableau 5 : Options thérapeutiques pour la myasthénie.....	47

Liste des abréviations

- **AC** : Anticorps
- **ACh** : Acétylcholine
- **Ache** : Acétylcholinestérase
- **AIRE** : Auto-immune regulator
- **Ag** : Antigène
- **Anti-MUSK** : Anti-tyrosine kinase spécifique du muscle
- **Anti-RACH** : Anti récepteurs de l'acétylcholine
- **Anti-ryr** : Anti-récepteurs de la ryanodine
- **Aza** : Azathioprine
- **Ca²⁺** : ion calcium.
- **Canal Ca²⁺+VD** : Canaux calcique voltage dépendant
- **ChAT**: Choline acétyle-transférase (ChAT)
- **Col Q** : collagene Q
- **DNA** : Acide désoxyribonucléique
- **Dok 7** : downstream of tyrosine – kinase 7
- **ENMG** : Electroneuromyographique.
- **Ep** : Echange plasmatique
- **FU** : Fibre unique.
- **HGPO** :Hyperglycémie provoquée par voie orale.
- **HLA** : Humain Leucocyte antigène.
- **HTA** : Hypertension artérielle
- **IDR** : Intradermoréaction
- **Ig** : Immunoglobuline.
- **Ig-iv** : Immunoglobulines en intraveineuses.
- **IL6** : Interleukine 6
- **IM** : Intramusculaire
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- **IS** : Immunosuppresseurs.

- **IV** : Intraveineux
- **JNM** : Jonction neuromusculaire
- **LB** : Lymphocyte B
- **LRP4** : Lipoprotein regulated protein 4
- **LRP4-MG** : Myasthénie avec anticorps anti-LRP4
- **LT** : Lymphocyte T
- **MAI** : Maladie autoimmune
- **MET** : Microscope électronique à transmission
- **MG** : Myasthenia gravis
- **MGFA** : Myasthénia Gravis Fondation of america.
- **MIR** : main immunogenic region
- **MuSK** : Muscle-specific kinase
- **MuSK-MG** : Myasthénie avec anticorps anti-MuSK
- **PA** : Potentiel d'action
- **PE** : Pressions expiratoires
- **PI** : Pressions inspiratoires
- **PMPM** : potentiel minimal de plaque motrice
- **RACH** : Récepteur de l'acétylcholine
- **RACH-MG** : Myasthénie avec anticorps anti-RACH
- **RnACh** : Récepteur nicotinique d'acétylcholine
- **ROR** : Rougeole oreillon-rubeole.
- **SI** : Système immunitaire
- **SNAP-25** : Synaptosomal-associated protéin 25
- **SNAR** : Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein receptor
- **SNC** : Système nerveux central
- **SNP** : Système nerveux périphérique
- **T3** : Triiodothyronine
- **T4** : Thyroxine
- **TNM** : Transmission neuromusculaire

- **TSH** : Thyréostimuline
- **SR** : Stimulation répétitive.
- **VATET** : Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy.
- **VO** : Voie orale.

Introduction

Introduction

Les maladies de la jonction neuromusculaire (JNM) produisent une faiblesse qui varie généralement avec la cuisson synaptique répétée, c'est-à-dire une contraction musculaire soutenue ou répétée (**Evoli ,2006**) ; (**Meriggioli et Sanders, 2005**). Parmi ces maladies on rencontre la myasthénie auto-immune ou (MG) « myasthenia gravis ».

La myasthénie est une maladie auto-immune (MAI) comme le lupus, la polyarthrite rhumatoïde ou certaines formes de diabète insulino dépendant. Ces maladies se caractérisent par la destruction de certains constituants de l'organisme par le système immunitaire, qui par erreur les reconnaît comme des éléments étrangers à soi. (**Juel et Massey, 2007**).

La personne atteinte de myasthénie fabrique des auto-anticorps dirigé contre les récepteurs de l'acétylcholine (RACH). Ces anticorps, en se fixant sur les récepteurs post-synaptiques de l'acétylcholine se situant au niveau de la membrane post-synaptique de la jonction neuromusculaire, dont l'effet résultant est un blocage de la transmission au niveau de la plaque motrice. (**El Midaoui et al., 2010**).

Elle se manifeste par une faiblesse musculaire qui s'aggrave à l'effort. Généralement, cette faiblesse musculaire est peut importante le matin, puis augmente dans la journée. Le repos entraine une amélioration de la force musculaire. (**Bensafi et al., 2015**).

Cette faiblesse musculaire fluctuante s'accompagne fréquemment d'anomalies du thymus, sous forme d'hyperplasie chez le sujet jeune ou de thymome chez le sujet âgé.

La myasthénie c'est une MAI, relativement rare (elle touche environ 10 personnes sur 100000). (**Phillips, 2003**).

Elle a été décrite pour la première fois en 1672 par Thomas Willis, Erb (1879), Goldflam (1891).

Elle débute à tout âge, de 6 mois à plus de 80 ans, la myasthénie affecte dans 60% des cas surtout des adultes jeunes, de moins de 40 ans, en majorité des femmes. (**Gajdos, 2002**).

Dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont purement oculaires avec ptosis et diplopie, mais après un an d'évolution chez 80 à 90 % des patients, d'autres territoires sont affectés, muscles pharyngo-laryngés et/ou muscles des membres et/ou muscles respiratoires : la myasthénie est alors généralisée. **(Kupersmith et al., 2003).**

Le diagnostic de myasthénie n'est pas facile à faire, ils se reposent sur le tableau clinique, la réponse aux anticholinestérasiques, la détection d'anticorps spécifiques (anti-RACH ou anti-MuSK) et la présence d'un décrement à l'EMG, et un scanner thoracique à la recherche d'une anomalie du thymus. **(Eymard, 2014).**

Le principe du traitement de la MG est l'amélioration de la transmission neuromusculaire en se basant sur un traitement symptomatique et un traitement immunorégulateur. **(El midaoui et al., 2010).**

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. **(Bensafi et al., 2015).**

Chapitre I
Généralité de la myasthénie

I. L'anatomie de systèmes nerveux centrale :

Le système nerveux central (SNC) comprend le cerveau, la moelle épinière et le nerf optique. Il se compose de milliards de neurones reliés entre eux et qui reçoivent des signaux des nerfs périphériques ou les transmettent à ces nerfs.

Les nerfs du système nerveux périphériques (SNP) transmettent eux des informations de la moelle épinière vers les muscles et les vaisseaux sanguins, les glandes et les organes internes (nerfs efférents), de même que des signaux depuis les organes sensoriels vers la moelle épinière (nerfs afférents). (Dale purves et al ., 2004).

1- Structure et fonction d'un neurone

Le neurone constitue l'unité fonctionnelle du système nerveux (SN). Chaque neurone moteur (ou motoneurone) est composé d'un corps cellulaire, des dendrites, et d'un axone constituant la structure conductrice de l'influx nerveux. L'axone se divise en de multiples terminaisons nerveuses, situées en regard de la fibre musculaire. (Masson et al ., 2001).

La réception, le traitement et la transmission des signaux nerveux par les neurones se font par voie électrique et chimique. Les impulsions électriques (ondes d'activité électrique, aussi appelées potentiels d'action) , transmettent des signaux d'une extrémité du neurone à l'autre (depuis les dendrites jusqu'à la terminaison axonale). Alors que la transmission d'un neurone à l'autre à travers la synapse se fait grâce à des substances messagères chimique appelées neurotransmetteurs. (Dale purves et al ., 2004).

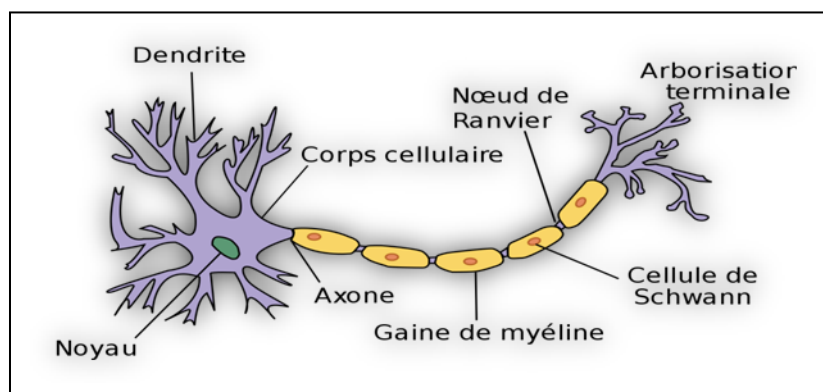


Figure 1 : Schéma de la structure d'un neurone (Masson et al ., 2001).

2- Définition de la myasthénie auto-immune

La myasthénie auto-immune ou « myasthenia gravis », est une maladie chronique et invalidante dont la lésion se situe entre le nerf et le muscle, au niveau de la jonction neuromusculaire (**Mekrani et Brignol, 2006**), touchant le système nerveux somatique donc uniquement les muscles striés (**Cambier et Masson, 2012**).

Elle est caractérisée par un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire causée par des auto-anticorps dirigés contre le récepteur nicotinique d'acétylcholine (RACH) situé au niveau de la membrane postsynaptique de la JNM. (**El Midaoui et al., 2010**), et se manifeste 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. (**Bensafi et al., 2015**). Survenant à tout âge, elle affecte surtout des adultes de moins de 40 ans, en majorité des femmes. (**Eymard, 2014**).

II. Historique :

Il est probable que Thomas Willis, décrivant en 1672 des paralysies fluctuantes sous l'appellation de (paralytia spuria non habitabilis) chez plusieurs femmes. (**Svahn et al., 2018**)

Erb en 1879 et Goldflam en 1893 observèrent la fluctuation des symptômes et leur aggravation durant la journée. Ils notent une atteinte sélective des muscles oculaires et de certains muscles crâniens. (**Goldflam ., 1893**).

Jolly en 1895 eut le double mérite de proposer l'appellation de «Myasthénia gravis pseudo-paralytica » et de démontrer l'épuisement de la contraction musculaire sous l'effet de stimulations électriques répétitive. Il a remarqué des analogies existant entre cette maladie et l'intoxication par le curare et a proposé l'utilisation d'anticholinestérases pour le traitement de l'affection. (**Jolly., 1895**).

Laquer et Weigert en 1901, observent l'association entre thymome et myasthénie (**Weigert., 1901**).

Buzzard en 1905, à l'autopsie d'un myasthénique, constata l'existence de lymphoragies dans les muscles et une hyperplasie lymphoïde du thymus. (**Bensafi et al., 2015**).

Mary Walker en 1934 réalisa la similitude des symptômes à ceux de l'intoxication par le curare et utilisa avec succès son antidote inhibiteur de l'acétylcholinestérase, la prostigmine. La même année, Dale et Feldberg montra que l'acétylcholine(ACh) était libérée au sein de la jonction neuromusculaire. (**Svahn et al ., 2018**).

En 1939, Blalock et al démontra l'évolution favorable de patients myasthéniques après thymectomie. **(Blalock et al ., 1939).**

En 1960, le concept de maladie auto –immune a été proposé indépendamment par deux groupes de chercheurs, Simpson et Nastuk et leurs collaborateurs. **(Simpson et al., 1960).** Astucieusement Simpson suggère sans aucune preuve que des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine bloquent la transmission neuromusculaire.

En 1971, Fambrough et ses collaborateurs démontrent le déficit en acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. **(Fambrough et Rash, 1971).**

En 1973, des lapins immunisés avec des récepteurs purifiés de l'acétylcholine développaient une myasthénie avec des anomalies structurelles et fonctionnelles de la synapse en lien avec une production d'anticorps. **(Patrick et Lindstrom, 1973).**

En 1975, Tokya et al, montraient la transmission possible de la maladie à l'animale par injection d'immunoglobulines purifiées de patients myasthéniques. **(Tokya et al ., 1977).**

En1990, Aarli va montrer que l'antigène cible de ces anticorps est le titin ou connectine, une protéine géante présente dans les myofibrilles du muscle squelettique. **(Aarli et al ., 1990).**

En 2001, un nouvel auto-anticorps anti-Musk (anticorps anti-muscle specific tyrosine kinase) a été mis en évidence chez 40 % des patients avec myasthénie séronégative. **(Hoch et al ., 2001).**

III-Epidémiologie :

Parmi les affections rares de la jonction neuromusculaire, la myasthénie auto-immune demeure la cause la plus fréquente.

En Algérie, il y aurait environ 1600 à 2000 myasthéniques. En Maroc, il y aurait environ 2000 malades myasthéniques. **(Bensafi et al ., 2015).**

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. **(Bensafi et al ., 2015).**

Alors que son incidence varie de 1.7 à 10.4/million/an selon les populations étudiées, pouvant atteindre 21/million à Barcelone par exemple. **(Phillips et Torner ., 1996).**

La myasthénie se rencontre à tout âge mais classiquement la distribution est bimodale : **(Padovani et al ., 1997).**

* un premier pic de fréquence entre 20 et 40 ans à prédominance féminine.

* un second pic de fréquence entre 55 et 75 ans à prédominance masculine. **(Pautas et al ., 2000).**

La fréquence des myasthénies à début tardif est difficile à estimer : de l'ordre de 35 à 45 % **(Padovani et al ., 1997)**, voire 59 % dans les études les plus récentes. **(Kleiner-fisman et Kott ., 1998)** .Certains patients sont très âgés, octogénaires **(Padovani et al ., 1997)**, et même nonagénaires. **(Pautas et al ., 2000).**

Étonnamment, les études épidémiologiques en provenance du Canada, de l'Italie et du Japon ont observé une augmentation de la fréquence de la myasthénie chez les personnes âgées au cours des dernières décennies. **(Pakzad et al ., 2011).**

En Colombie Britannique (Canada), le nombre annuel de myasthénies AC- RACH positifs a évolué de 21,4 / million /an au cours de la période 1984 à 1988 à 52,9 cas durant la période 2004-2008 chez les personnes âgées d'au moins 65 ans. **(Pakzad et al ., 2011).**

Ainsi, les femmes sont largement plus touchées avec un nombre près de trois fois plus supérieur à celui des hommes au cours de l'âge adulte précoce (âgés de < 40 ans). **(Matthew et Donald, 2009).**

La myasthénie infantile est rare en Europe et en Amérique du Nord, où elle représente entre 10 et 15% des malades ; Alors qu'elle est beaucoup plus fréquente en Asie, notamment en chine où plus de 50% des patients ont des premiers symptômes avant 15 ans, avec le plus souvent des manifestations oculaires pures. **(Zhang et al ., 2007).**

IV : Physiologie de la jonction neuromusculaire (JNM)

Le neurone constitue l'unité fonctionnelle du système nerveux (SN). Chaque neurone moteur (ou motoneurone) est composé d'un corps cellulaire et d'un axone constituant la structure conductrice de l'influx nerveux. L'axone se divise en de multiples terminaisons nerveuses, situées en regard de la fibre musculaire : la zone de communication entre la terminaison nerveuse et la fibre musculaire est appelée jonction neuromusculaire (JNM) appelée aussi plaque motrice. **(Masson et al ., 2001) .**

La jonction neuromusculaire(JNM), observée au microscope électronique à transmission (MET) présente les principales structures caractéristiques d'une synapse chimique.

(Camps et al ., 2013). Elle est l'ensemble des contacts synaptiques entre l'arborisation terminale d'un axone moteur et une cellule musculaire striée. **(Nazinigouba et al ., 2011).**

1) : La synapse neuromusculaire

La synapse neuromusculaire est la zone de jonction entre l'axone d'un motoneurone issu de la corne antérieure de la moelle épinière (Partie présynaptique) et la plaque motrice au sein d'une fibre musculaire (partie postsynaptique). (Svahn et al., 2018). Toutes deux sont séparées par un espace ou fente intersynaptique de 50 nm environ (Bensafi et al., 2015).

*La zone présynaptique (*la terminaison axonale*) est la partie la plus distale de l'axone d'un motoneurone. C'est elle qui est responsable de la transformation du signal électrique en signal chimique. (Krieff, 2014). A son extrémité ; l'axone subit un élargissement appelé bouton terminal. Au niveau de ce bouton existe des canaux calcique voltage -dépendant (Canal Ca^{2+} -VD). De plus, il contient de nombreuses vésicules synaptiques de 45nm de diamètre contenant l'acétylcholine (ACh) qui est le neurotransmetteur spécifique de la plaque motrice ; ainsi qu'un nombre élevées de mitochondries. (Benchekroun, 2016).

* La fente synaptique est l'espace de 30à 50nm d'épaisseur sépare les membranes de la terminaison axonale et de la cellule musculaire. (El Midaoui et al., 2010). Elle contient une lame basale composé de protéines du cytosquelette ; des enzymes de dégradation de l'acétylcholine, (*L'acétylcholinestérases*), ainsi que du collagène. (Krieff, 2014).

*La membrane post-synaptique de la fibre musculaire est enfoncée dans des gouttières peu profondes, sous la terminaison nerveuse, et s'invagine dans des plis sous synaptiques d'environ 1 à 3 μ m de profondeur qui s'ouvrent directement en face des zones actives de l'élément présynaptique. (El Midaoui et al., 2010).

Cette membrane dite « jonctionnelle » présente une forte densité de récepteurs nicotiques de l'ACh. (RnACh). Ces récepteurs sont concentrés au niveau des crêtes des plis sous-synaptiques. (Nazinigouba et al., 2011).

* Le RnACh est une glycoprotéine transmembranaire résultant de l'assemblage de cinq sous-unité polypeptidique (Pentamère) : 2 alphas, 1 beta, 1 delta et 1 epsilon, délimitant un canal ionique central. (Miyazawa et al., 2003).

2) :_La transmission neuromusculaire (TNM)

Au repos, la libération passive des quantas (environ 10 000 molécules d'ACh) entraine un bref courant entrant appelé potentiel miniature de plaque motrice (miniature end plaque potentiel [MEPP]) ; après fixation et ouverture du récepteur post- synaptique.

L'amplitude de ce MEPP (0,2 à 1,2 mV) est largement en dessous du seuil nécessaire pour générer un potentiel d'action musculaire. (Svahn et al., 2018).

Lors d'une stimulation nerveuse, l'arrivée du potentiel d'action à la terminaison présynaptique entraîne l'ouverture des canaux calciques voltage dépendants et donc une augmentation du calcium intracellulaire ce qui permet la fusion entre la membrane vésiculaire et la zone active de la membrane nerveuse grâce à un important complexe moléculaire SNARE. Cela conduit à l'exocytose rapide de l'ACh dans la fente synaptique. (Sudhof, 1999)

L'acétylcholine est diffusée dans la fente synaptique et va venir se fixer à son récepteur. La fixation d'une molécule d'ACh sur chacune des deux sous-unités alpha provoque une modification de conformation de type allostérique du récepteur dont la conséquence est une ouverture du canal ionique et une dépolarisation par entrée de Na et sortie de K. (Masson et al., 2001).

Il s'en suit alors une entrée massive d'ions sodium provoquant un potentiel de plaque motrice. Lorsque ce potentiel dépasse un seuil critique, appelé seuil de déclenchement, les canaux sodiques voltage- dépendants (SCN4A) situés au fond des plis postsynaptiques favorisent l'entrée d'ions sodium et induisent la genèse du potentiel d'action musculaire et donc la contraction musculaire. (Svahn et al., 2018).

L'amplitude du potentiel de plaque est normalement très supérieure à celle nécessaire au déclenchement du potentiel propagé, d'où la notion de « marge de sécurité ». (Masson et al., 2001).

Tout phénomène susceptible d'altérer les interactions de l'ACh avec son récepteur va entraîner une baisse de cette marge de sécurité et ainsi compromettre plus ou moins la TNM, car l'amplitude de la dépolarisation de la cellule musculaire va dépendre du nombre d'interactions ACh-récepteurs. Si l'amplitude du potentiel de plaque ne dépasse pas le seuil nécessaire à une dépolarisation, la TNM est en échec. (Lammens et al., 2007).

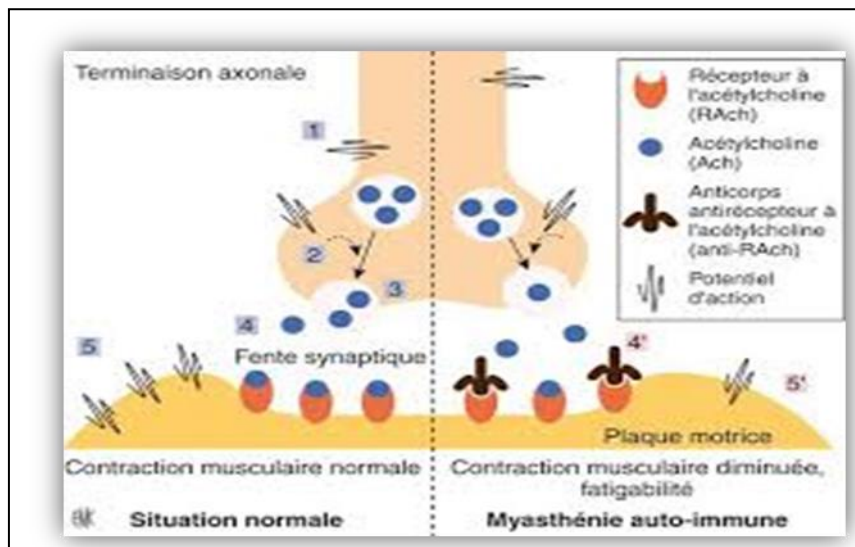


Figure 2 : Jonction neuromusculaire en situation normale et pathologique.

(Benckroun, 2016)

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

3) : Les acteurs de la jonction neuromusculaire :

3-1 : L'acétylcholine (ACh) :

La liaison de l'ACh à son récepteur est labile et la dissociation de cette liaison conduit à la fin du processus de transmission, ce qui est suivie de l'hydrolyse de l'ACh par l'acétylcholinestérase (AChE) présente dans la fente synaptique au niveau de la membrane basale qui recouvre la plaque motrice. Cette hydrolyse conduit à la formation d'acétate +Cholin.

Ces molécules sont recaptées dans la membrane présynaptique et utilisées pour la resynthèse de l'ACh. (Aboutaleb, 2017).

L'acétylcholine, synthétisée dans le cytoplasme de la terminaison nerveuse à partir d'acétylcoenzyme A (*d'acétyl-CoA*) et de la choline grâce à la choline acétyltransférase (ChAT). (Rigoard et al., 2009).

3-2 : Récepteur de l'acétylcholine (RACH) :

Le récepteur de l'acétylcholine (RACH) est un récepteur nicotinique canalaire sélectif aux ions Na^+ et K^+ , de 300KD de poids moléculaire. (Kalamida et al., 2007). Et constitué de cinq sous-unités comme expliqué précédemment. Il est en position transmembranaire mais sa position extracellulaire est beaucoup plus volumineuse que la partie intracellulaire (Miyazawa et al., 2003).

Chacune des sous-unités possède quatre domaines transmembranaire (M1-M4), les domaines N -et C- terminal étant extra-cellulaire (Nazinigouba et al., 2011). C'est le domaine M2 (Hucho, 1986) de chacune des sous-unités qui participe à la constitution du canal ionique (Testlin et al., 1996).

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 (Bensafi et al., 2015). Le RnACh a une demi-vie d'une dizaine de jours. (Martyn et al., 2006).

Les RACH ne sont pas des éléments fixés. Ils sont constamment dégradés puis renouvelés. Il reprend rapidement sa conformation initiale et inactive sa fonction canalaire lorsque l'ACh se dissocie du site de fixation, et sont dégradés par endocytose dans le réseau lysosomal postsynaptique, leur concentration globale restant constante. (Svahn et al., 2018).

Plusieurs agents moléculaires assurent un rôle primordial lors de la structuration du récepteur de l'ACh. L'agrine est situé au niveau de la lame basale synaptique. Le récepteur transmembranaire *tyrosine kinase muscle-specific kinase* (MuSK) est associé à LRP4 (*lipoprotein-related protein 4*) et Dok 7 (*downstream of tyrosine-kinase 7*) sur le versant postsynaptique. (Svahn et al., 2018), et la rapsyne participe à la synthèse, l'agrégation et de l'immobilisation des RACH au niveau de la JNM (Froehner et al., 1990 ; Marchand et al., 2000).

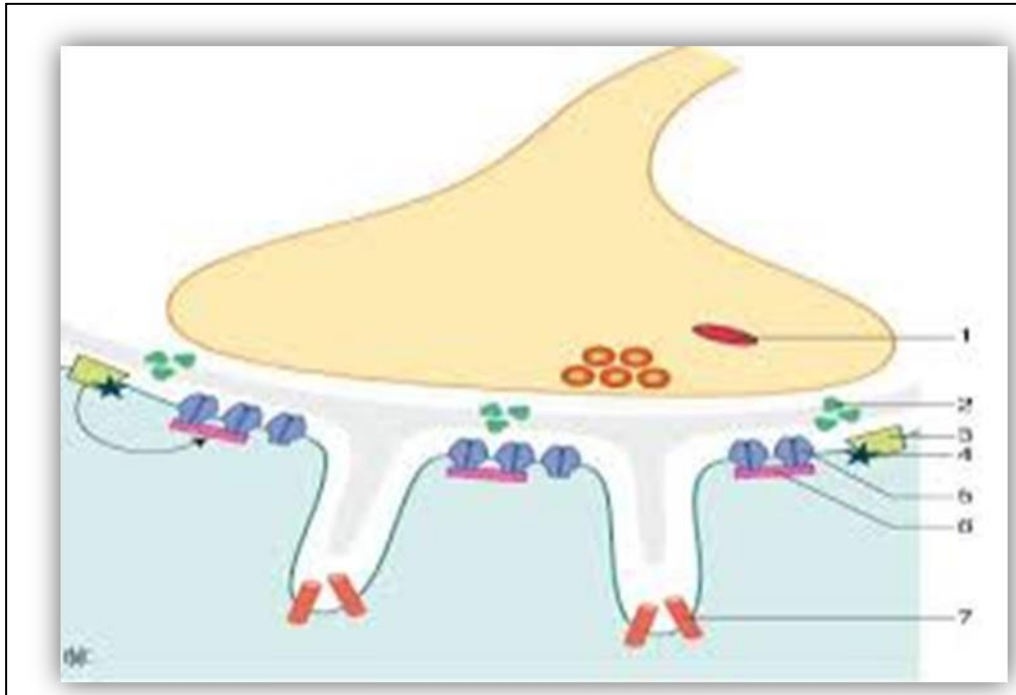


Figure 3 : Les différents acteurs de la jonction neuromusculaires impliqués dans la myasthénie auto-immune (**Bensafi et al., 2015**)

- 1**-Choline acétyle-transférase (ChAT)
- 2**- Acétylcholine(ACh)
- 3**- Kinase spécifique du muscle(Musk)
- 4**-Lipoprotein-related protein 4(LRP4)
- 5**- Récepteur de l'acétylcholine(RACh)
- 6**-Rapsyne
- 7**- Canal sodium voltage-dépendant(CN4)

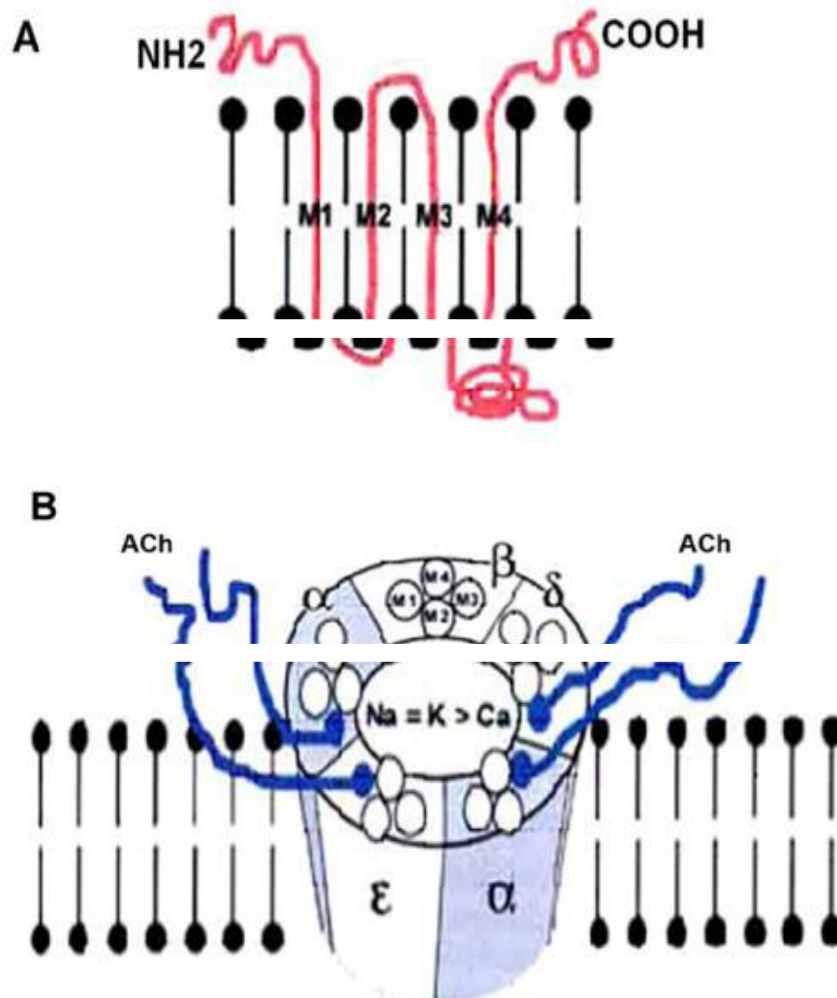


Figure 4 : Structure des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine.

(Elmidaoui et al., 2010)

A-Sous-unité alpha (NH2 :extrémité N-terminal ; COOH :extrémité C- terminal)

B-complexe pentamérique . Chaque sous-unité comprend quatre domaines hélicoidaux M1à M4.Les domaines M2 forment la paroi du canal ionique.Les molécules d'acétylcholine se fixent aux extrémités N-terminales des unités alpha_gamma et alpha_epsilon.Le canal ionique ouvert est également perméable au sodium (Na) et au potassium (K),mais peu au calcium(Ca) .

Chapitre II

Physiopathologie de la myasthénie

Chapitre 2 : Physiopathologie de la myasthénie

I. Une maladie auto-immune (MAI)

Les maladies auto-immunes résultent toutes d'une perte de la tolérance du soi : le système immunitaire (SI) reconnaît, par erreur, des éléments du soi et les détruit. Cette tolérance s'établit normalement au niveau des organes lymphoïdes centraux : la moelle osseuse et le thymus. Ce dernier présente fréquemment des anomalies chez les patients atteints de myasthénie. **(Juel et Massey, 2007).**

La myasthénie est une pathologie auto-immune acquise à l'origine d'une déficience de la transmission neuromusculaire par bloc neuromusculaire post-synaptique lié à un blocage des récepteurs de la plaque motrice par des anticorps anti récepteurs à l'acétylcholine (Ac anti-RACH). **(Gajdos, 2005).** Donc L'origine de cette maladie serait liée aux lymphocytes T (LT), qui contrôlent les lymphocytes B (LB), qui eux fabriquent les anticorps. **(Chenevier et al., 2011).**

1- Les auto-anticorps :

Selon les séries et les méthodes de détection employées, les anticorps anti-RACH, anti-MuSK et anti-LRP4 sont retrouvés respectivement chez 70 à 80 %, 1 à 10%, 1 à 33% des patients. D'autres anticorps sont connus mais leur pathogénicité reste discutée. **(Mantegazza et al. 2018).**

1-1- Les anticorps anti- récepteur à l'acétylcholine:

Le récepteur à l'acétylcholine est composé de cinq sous unités. Les anti-RACH sont le plus souvent dirigés contre un épitope extracellulaire des deux sous unités alpha. Les anticorps dirigés contre la sous-unité bêta semblent moins pathogènes. **(Koneczny et Herbst, 2019).**

Les anti-RACH sont majoritairement de classe IgG1 et IgG3 et ont donc la capacité à activer la voie classique du complément. Les isotypes des chaînes légères sont de sous-type Kappa. Ils possèdent une activité poly-clonale dirigée contre toutes les sous-unités du RACH, avec un tropisme préférentiel pour un site de fixation de la sous-unité α différent de la région de fixation de l'ACh appelé *main immunogenic region (MIR)*. **(Eymard, 2009).**

La présence de ces anticorps est retrouvée chez 80 à 90 % des patients souffrant de myasthénie généralisée et seulement chez 50% des sujets atteints de myasthénie oculaire pure. **(Thanvi et Lo TCN, 2004).**

Le titre des anti-RACH n'est pas corrélé à la sévérité de la myasthénie. Néanmoins, un parallélisme entre le titre des anti-RACH et l'évolutivité de la maladie a été rapporté : une augmentation du titre semble prédictive d'une rechute tandis qu'un taux stable ou décroissant n'observe dans les formes stabilisées. **(Gilhus et al ., 2016).**

Chez 16 à 38% des patients séronégatifs en technique usuelle (immunoprécipitation), des anti-RACH dits à faible affinité peuvent être détectés par des méthodes plus sensibles (transfection cellulaire). Ces anticorps reconnaissant les RACH agrégés. **(Catar et al ., 2017).**

*** Pathogénicité des anticorps anti-RACH :** **(Berrih-Aknin et Le panse ,2014).**

Les anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine sont pathogènes et procèdent selon 4 mécanismes distincts qui entraînent la diminution du taux de récepteurs fonctionnels. De cette façon, la conduction nerveuse vers la fibre musculaire est remarquablement amoindrie.

- Le principal mécanisme est la destruction de la membrane postsynaptique sous la dépendance du complément C5b-B9 (complexe d'attaque membranaire).
- Il survient également une modulation antigénique qui correspond à une accélération de l'internalisation du RACH avec endocytose et dégradation protéolytique intracellulaire par les enzymes lysosomiaux.
- On observe aussi, un blocage directe du site de fixation de l'ACh, au niveau de la membrane post-synaptique, on parle d'effet curare (effet curare-like), serait le moins important.
- Les auto-anticorps anti-RACH augmentent la production d'interleukine 6 : Une analyse de la transcription de muscles de personnes atteintes de myasthénie liée à des auto-anticorps anti-RACH ou du modèle expérimental de rat a révélé l'implication de la voie IL-6. Des analyses complémentaires montrent que les auto-anticorps anti-RACH provoquent une forte augmentation de la production d'interleukine 6 dans les muscles étudiés. Ces résultats suggèrent ainsi un nouveau mécanisme d'action des auto-anticorps anti-RACH au niveau musculaire. **(Maurer et al., 2015).**

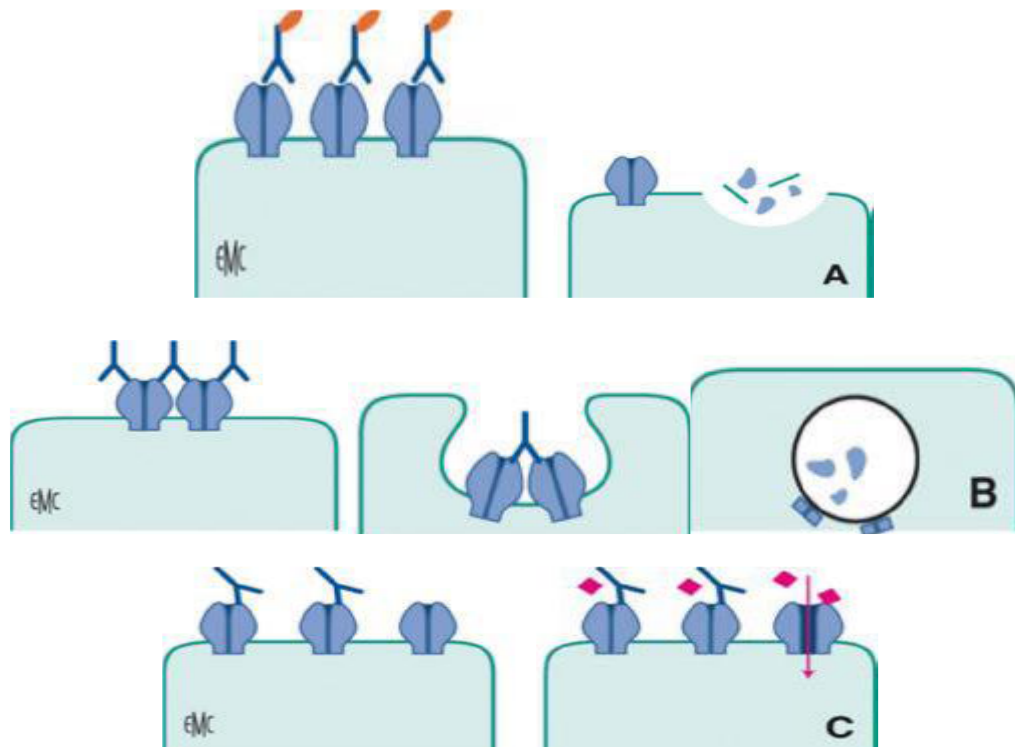


Figure 5 : Mécanisme d'action des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine
(Bensafi et al., 2015)

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

1-2- Auto-anticorps anti-muscle spécifique Kinase

Dans 40% des myasthénies généralisées sans anti-RACH, on détecte des anticorps dirigés contre une autre molécule post-synaptique, MuSK (Muscle specific Kinase), qui est une tyrosine-phospho-kinase impliquée dans la transcription du RACH et dans son ancrage membranaire. Contrairement aux patients avec des anticorps anti-RACH, il existe une bonne corrélation entre le taux des anticorps anti-MuSK et la sévérité clinique pour cette catégorie de patients. (Niks et al., 2008).

MuSK (Muscle specific Kinase) est une protéine transmembranaire post-synaptique décrite en 1995 qui intervient dans une voie de signalisation intégrant l'agrine, LRP4, la rapsyne et downstream of tyrosine kinase 7 (DOK7) et aboutissant à l'agrégation des RACH.

(Rivner et al., 2018).

Les anti-MuSK sont de classe IgG4 et ne peuvent donc activer le complément. Toutefois, leur pathogénicité directe a été démontrée par des études de transfert passif chez l'animal et semble liée au blocage de la liaison MuSK- LRP4, aboutissant au défaut d'agrégation des RACH. (**Morren et Li, 2018**).

Les anticorps anti-MuSK inhibent également la prolifération des myoblastes in vitro et des cellules satellites in vivo. L'ensemble de ces données montre que les anticorps anti-MuSK ont un effet pathogène évident à la fois in vitro et in vivo et que leur mode d'action est clairement différent des anticorps anti-RACH. (**Berrih-Aknin et Le panse, 2014**).

1-3- Les anticorps anti-LRP4

LRP4 est une protéine post-synaptique faisant partie de la voie de signalisation agrine-LRP4-MuSK. LRP4 et MuSK sont pré-assemblées mais l'activation de MuSK est induite par la liaison de l'agrine à LRP4. (**Koneczny et Herbst, 2019**).

Les anticorps anti-LRP4 bloquent l'interaction agrine-LRP4, entraînant une inhibition de la clusterisation des RACH post-synaptique et une perturbation de l'activation de MuSK. (**Pevzner et al., 2012**). Ils sont principalement de classe IgG1 et 2 et peuvent donc activer le complément. (**Yan et al., 2018**) Par ailleurs, ils sont interférents dans la liaison de l'agrine à son récepteur et modifient l'agrégation des RACH sur des cellules musculaires. (**Higuchi et al., 2011**).

La pathogénicité de ces anticorps est étayée par des études chez l'animal : l'immunisation de la souris avec le domaine extracellulaire de LRP4 conduit à la production d'anticorps et l'apparition de symptômes de myasthénie et le transfert passif des anti-LRP4 chez la souris naïve entraîne des signes de myasthénie. (**Mantegazza et al., 2018**).

Les anti-LRP4 sont détectée chez 1 à 5% des patients myasthéniques et chez 7 à 33 des patients doubles séronégatifs (anti-RACH et anti-Musk). (**Gilhus et al., 2016**).

1- 4- Autres auto-anticorps

a-Anti-agrine

L'agrine est une protéine de la matrice extracellulaire qui se lie à LRP4 pour activer MuSK. Elle intervient également dans la formation, la maintenance et la régénération de la JNM. (**Souto et al., 2019**). Les anticorps anti-agrine ont été détectés chez quelques patients myasthénique présentant des anticorps anti-RACH, MuSK ou LRP4. (**Gasperi et al., 2014**).

In vitro, les anti-agrine ont la capacité d'inhiber la phosphorylation de MuSK et l'agrégation des RACH. Leur pathogénicité in vivo reste toutefois débattue. (**Koneczny et Herbst, 2019**).

b- Anti titine et Anti Ryanodine (RyR)

Des anticorps anti-titine, protéine musculaire intracellulaire et anti-récepteurs à la ryanodine (canal calcium du réticulum sarcoplasmique) sont retrouvés dans 20 à 30 % des patients avec myasthénie anti-RACH. Leur pathogénicité n'est pas déterminée. Ils sont retrouvés avec une haute fréquence en cas de thymomes associées aux myasthénies, avec une fréquence intermédiaire dans les myasthénies de survenue tardive et très rarement dans les myasthénies à début précoce et oculaire. Ils ne sont pas associés aux myasthénies MuSK, LRP4 ou séronégatives. (Yamamoto et al., 2001).

Ces anticorps ont été proposés comme des marqueurs de thymome chez les sujets jeunes (moins de 50 ans) (Gilhus et al., 2016), et de myasthénie sévère non améliorée par la thymectomie et nécessitant une immunosuppression au long terme. (Romi et al., 2007).

c- d'autres auto-anticorps de signification incertaine ont été décrits

Des anticorps anti- canal potassique Kv 1.4, anti collagène Q (ColQ) (Souto et al., 2019), et des anti-cortactine qui ont été rapportés chez des patients avec myasthénie séronégative ou associés aux anticorps anti-RACH, mais aussi dans des myosites (Cortés-Vicente et al., 2016). La cortactine est une protéine intracellulaire postsynaptique, qui intervient dans la clustrisation de RACH en aval du complexe agrine-LRP4-MuSM.

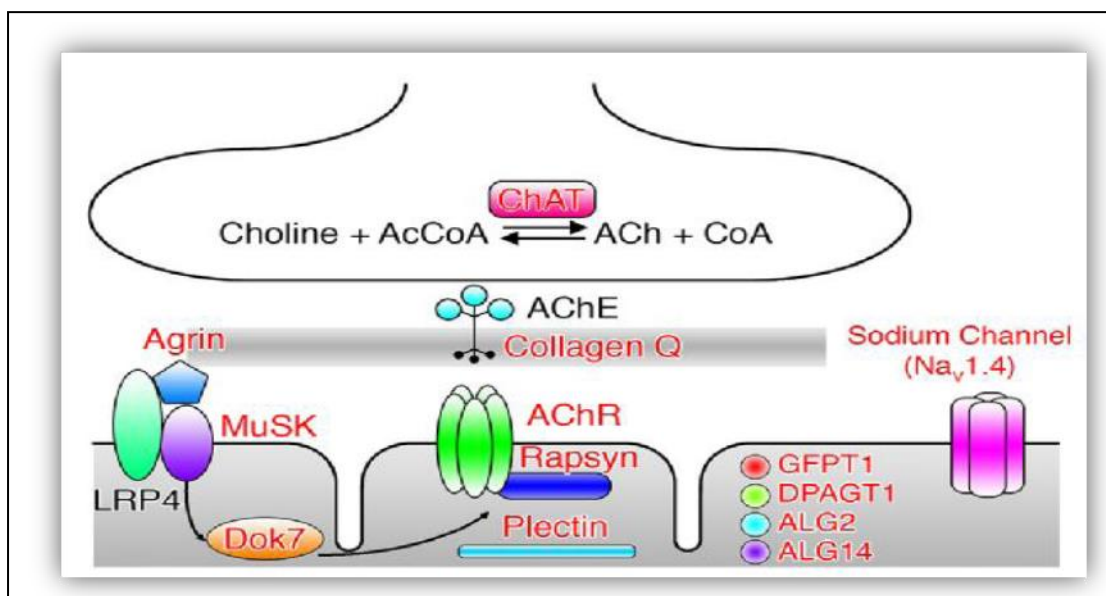


Figure 6 : Représentation schématique de quelques constituants de la membrane postsynaptique. (Chenevier et al., 2011)

2- La myasthénie séronégative :

Historiquement, le terme « myasthénie séronégative » fait référence aux myasthénies non associées aux anticorps anti-RACH. Depuis la mise en évidence des anticorps anti-MuSK, ce groupe des myasthénies séronégatives a été divisé en deux sous groupes, celui associé aux anti-MuSK et un groupe dit « double séronégatif » sans anti-RACH et sans anti-MuSK. Ces derniers sont très proches en distribution, évolution et réponse au traitement des formes associées aux anticorps anti-RACH. **(Vincent et al., 2008).**

En fait, des anticorps anti-RACH dits de faible affinité sont retrouvés dans 66 % de ces formes dites séronégatives. Ces anticorps indétectables par les techniques usuelles d'immunoprécipitation ont été mis en évidence sur des préparations cellulaires exprimant le RACH clustérisé **(Leite et al., 2008).**

3- Rôle de l'immunité cellulaire

Des LT-helper CD4+ dirigé contre le RACH sont présentes dans le sang et le thymus des patients. Leur production cytokinique active la prolifération plasmocytaire avec synthèse d'anticorps anti-RACH de haute affinité. Le profil pro-inflammatoire (type Th1) semble jouer un rôle pathogène important dans l'induction de la maladie. Les cellules T CD8+ cytotoxiques ne semblent pas avoir de rôle dans la pathogénie de la myasthénie. L'origine de la présence de cellules T CD4+ autoréactives spécifiques du récepteur demeure inconnue. L'hypothèse d'une participation virale ou microbienne comme initiatrice de l'immunité cellulaire a été soulevés. Des facteurs non immuns comme les hormones sexuelles pourraient également amplifier la réponse immunitaire contre le RACH. **(Chenevier et al., 2011)**

3- 1 : Myasthénie et thymus

Le thymus est un organe lymphoïde, situé à la partie inférieure du cou, derrière le sternum, en avant de la trachée et en haut du thorax. Il est l'origine de la maturation des lymphocytes T.

Il joue un rôle fondamental dans l'induction de la tolérance au soi, permettant une destruction intrathymique des lymphocytes T effecteurs autoréactifs (sélection négative) et la maturation de lymphocytes T régulateurs. **(Svahn et al., 2018)**

Par ailleurs, des anomalies de la sélection thymique des lymphocytes T effecteurs et régulateurs spécifiques du RACH ont été décrites dans la myasthénie. **(Le Pance et al., 2008)**

Dans des conditions physiologiques, les types cellulaires majoritaires dans le thymus sont les thymocytes et les cellules stromales.

Le nombre de lymphocytes B est très minoritaire. Chez la majorité des patients myasthéniques, le thymus présente des modifications structurales et fonctionnelles caractérisées par la présence de centres germinatifs contenant un grand nombre de cellules B, qui est définie comme une hyperplasie folliculaire ou par la présence d'une tumeur (thymome). **(Berrih-Aknin et Le Pance, 2014).**

a) Hyperplasie folliculaire

Cette hyperplasie se caractérise sur le plan histologique par la présence de follicules lymphoïdes, dans les espaces périvasculaires, avec rupture de la membrane basale, centrés ou non par un centre germinatif. Elle contient des lymphocytes T autoréactifs, des lymphocytes B et des plasmocytes. L'expression de l'autoantigène RACH par les cellules épithéliales thymiques et les cellules myoïdes (cellules musculaires non matures, exprimant le RACH foetal et adulte) contribue à la sélection de lymphocytes T spécifiques entraînant la réaction inflammatoire et la production d'anticorps anti-RACH au sein des follicules des centres germinatifs. Des anomalies fonctionnelles de cellules T régulatrices impliquées dans l'apoptose des lymphocytes T autoréactifs ont également été décrites. **(Le Pance et al., 2008).**

b) Thymome

La pathogénie de la myasthénie associée au thymome semble différente de celle de l'hyperplasie thymique. À la différence de l'hyperplasie, on ne met pas en évidence de production intrathymique d'anticorps anti-RACH **(Scarpino et al., 2007)**. Il existerait une activation des lymphocytes B dans le système immunitaire extrathymique par les cellules effectrices T autoréactives après leur maturation thymique intratumorale. **(Leite et al., 2005)** Par ailleurs, il existerait une désorganisation tumorale architecturale, une perte sélective des cellules T régulatrices, des anomalies de l'expression de gènes régulateurs de la réponse immune comme le gène AIRE (Auto-immune Regulator) est un facteur clé pour la tolérance immun, qui favorisent la génération des lymphocytes T autoréactifs. **(Scarpino et al., 2007).**

II: Immunogénétique de la myasthénie

La myasthénie n'est pas une maladie génétique héréditaire mais il semble exister un terrain génétique de prédisposition.

Les patients myasthéniques expriment comme dans la plupart des maladies auto-immunes, de manière plus fréquente, certains allèles du complexe *human leucocyte antigen* (HLA). Dans le modèle animal, certains de ces profils HLA favorisent le développement de myasthénies confortant l'hypothèse d'une participation génétique **(Yang et al., 2003).**

Dans la population caucasienne HLA-DR3 et B8 sont ainsi associés aux myasthénies dites précoces (avant 40 ans) avec hyperplasie thymique, touchant le plus souvent des femmes. (Meriglioli et Sanders, 2009).

Les myasthénies tardives sont associées aux phénotypes HLA-DR2 et -B7. HLA-DR7 serait associé aux myasthénies tardives sans anomalies thymiques avec anticorps anti-titine. Le phénotype DR3 serait également rencontré dans ce type de myasthénie mais plus précocement. Une association DR14-DQ5 a été décrite chez des patients avec anticorps anti-MuSK. D'autres polymorphismes d'association de gènes différents du complexe HLA comme des facteurs transcriptionnels régulateurs de l'expression thymique d'autoantigènes ont été décrits. (Bartoccioni et al., 2009)

III : Facteurs déclenchant

- **les infections**, qu'elles soient bactériennes ou virales, sans qu'il n'y ait cependant de correspondance étroite entre leur gravité propre et le risque de crise. Il faut remarquer que les broncho-pneumopathies, cause fréquente de décompensation, peuvent également en être la conséquence, en rapport avec des fausses-roues et une toux inefficace ;
- **la prise intempestive de médicaments susceptibles d'altérer par des mécanismes divers la transmission neuromusculaire**. Ce type d'accident peut généralement être évité par une information correcte des patients et de leurs médecins (Tableau. 1). Toutefois dans quelques cas, faute d'alternative thérapeutique, force est de recourir de tels produits : il en est ainsi de la quinine pour un accès pernicieux palustre.
- **les interventions chirurgicales**. Même si l'on respecte la contre-indication des curares pour l'anesthésie, le stress opératoire à lui seul peut être source de décompensation. La prudence commande donc de maintenir les myasthéniques de façon systématique en milieu de réanimation durant la période postopératoire immédiate.
- **La grossesse**. Elle déséquilibre la myasthénie dans plus de la moitié des cas. Les périodes les plus critiques sont le premier trimestre, l'accouchement et le postpartum. Les complications obstétricales sont par contre rares.

- **l'institution d'une corticothérapie.** Elle s'accompagne fréquemment d'aggravation initiale, ce qui ne préjuge en rien de son efficacité ultérieure. Ainsi, dans une série de 116 myasthéniques mis sous 1 mg/kg/j de Prednisone, 56 ont eu une exacerbation de la maladie en moyenne après 4,2 jours de traitement (extrêmes 1-17 j) et chez 10, le recours à la ventilation mécanique a été nécessaire
- **la décroissance des traitements immunosuppresseurs.** Une myasthénie bien contrôlée, asymptomatique ou avec des déficits stabilisés parfois depuis plusieurs années, peut se décompenser brusquement lors de la baisse d'une corticothérapie ou après l'arrêt d'un immunosuppresseur. Ces modifications thérapeutiques ne doivent donc être effectuées que sous une surveillance rigoureuse et avec un patient prêt à consulter au moindre signe d'alerte : fatigue inhabituelle, diplopie...
- **les traumatismes.**
- **Stresse.**
- **Puberté**
- **Vaccin**

**Tableau 1 : Médicaments contre-indiqués au cours de la myasthénie
(Claire et Gajdos, 1993)**

Médicaments formellement contre-indiqués	Médicaments à utiliser formellement avec précaution
Aminoside Colimycine Polymyxine Cycline injectable Quinine - Chloroquine Quinidine Procainamide Diphényl-hydantoïne Trirnéthadione Béta-bloquants Dantroléne D-Pénicillamine Tous les curarisants	Les neuroleptiques Les benzodiazépines Les phénothiazines Carbamazépine

IV- Signes clinique

La principale caractéristique clinique de la myasthénie est une faiblesse musculaire, variant d'un jour à l'autre, voire d'une heure à l'autre, apparaissant ou s'aggravant à l'effort et s'améliorant avec le repos. Le déficit est souvent absent le matin au réveil, apparaît avec les premiers efforts et est maximal en fin de journée. (Svahn et al., 2018).

1- Atteinte des muscles oculo-palpébraux

Dans la majorité des cas, les premiers signes sont oculaires, associant ptosis et diplopie.

Le ptosis : est uni- ou bilatéral, volontiers asymétrique, il s'aggrave au cours de la journée, voire est uniquement présent le soir. Le ptosis peut changer de côté d'un jour à l'autre, on parle de ptosis à bascule, quasi pathognomonique de la myasthénie. Il s'améliore au froid, et peut disparaître temporairement en posant un glaçon sur la paupière supérieure (test du glaçon). (Figure 7). (Goulan-Goeau et Gajdos, 2002).

La diplopie peut survenir en l'absence de paralysie oculomotrice visible à l'examen clinique ; le patient se plaint d'une vision double, ou simplement d'un flou visuel, disparaissant à l'occlusion d'un œil. (Meriggioli et Sanders, 2009).

Les patients se plaignent souvent de difficultés pour lire, conduire, regarder la télévision, ... Typiquement, la fatigue, les lumières fortes et la fixation d'un objet vont accentuer ces deux signes. (Juel et Massey, 2007).

2- Atteinte bulbaire

Les signes bulbaires constituent la présentation initiale pour 15 % des patients. Les troubles de la parole associent une voix nasonnée et une difficulté d'articulation. La mastication peut être touchée avec une faiblesse qui s'aggrave au cours du repas, aboutissant parfois à une impossibilité de fermeture buccale, qui se fait alors avec l'aide de la main. On peut retrouver une dysphagie, qui là encore s'aggrave au cours du repas et peut se compliquer de fausse route, de reflux des liquides par le nez ou sensation de stase salivaire peuvent également être des signes révélateurs de la myasthénie. La langue peut être touchée avec une incapacité de protrusion linguale. (Gajdos, 2002).

3- Atteinte des membres

Une fatigabilité de la ceinture scapulaire, Les patients peuvent donc se plaindre de difficultés pour lever les bras, monter les escaliers voire simplement marcher, réaliser certaines tâches quotidiennes comme se coiffer, se laver les cheveux, ouvrir une bouteille, voire même écrire par exemple.(**Juel et massey , 2007**).

De 15 % à 20 % des patients rapportent une atteinte des membres. L'atteinte prédomine aux racines ; elle est rapportée souvent comme une fatigabilité, indolore. Elle touche plus fréquemment les membres supérieurs. Quand elle touche les membres inférieurs, cette faiblesse peut entraîner des chutes soudaines.

4- Atteinte des muscles de la face

Le déficit de l'orbiculaire des paupières se manifeste par diminution de la force opposée au relèvement passif de la paupière supérieure, un signe des cils de Souques, voire une inoclusion palpébrale qui peut se compliquer d'irritation ou de rougeur oculaire. L'atteinte de l'orbiculaire des lèvres se manifeste par une tendance à garder les lèvres entrouvertes, voire à baver, une difficulté à envoyer un baiser, siffler, ou à prononcer certaines lettres. La mimique est réduite, le visage peu expressif, aboutissant parfois à une diplégie faciale. (**Chenevier et al ., 2011**).

5- Atteinte des extenseurs du cou

Un déficit des muscles extenseurs de la nuque avec chute de la tête vers l'avant (fréquente dans les formes sévères), cette faiblesse est la seule pouvant générer des douleurs, à type de myalgies cervicales postérieures, liées à un phénomène de contracture. (**Meriggioli et Sanders, 2009**)

6-Atteinte des muscles respiratoires

L'atteinte des muscles respiratoires est exceptionnellement le premier signe isolé de la maladie ; mais il peut être le premier signe qui pousse le patient à consulter dans les myasthénies généralisées d'installation rapide.

Elle se manifeste par une dyspnée au moindre effort, avec tirage, éventuellement un stridor inspiratoire, voire des syncopes d'origine apnéique, difficiles à reconnaître.

Tout signe respiratoire dans une suspicion de myasthénie doit conduire à une hospitalisation en urgence à proximité d'un service de réanimation. (Svahn et al., 2018).



Figure 7 : Ptosis myasthénique (Svahn et al., 2018)

- A. Ptosis droite chez une patiente myasthénique.
- B. Ptosis droite après test au glaçon.
- C. Ptosis gauche associé à un discret ptosis bilatéral involutif et une limitation de la Latéralité droite chez une patiente myasthénique.
- D. Ptosis gauche après test au glaçon.

V- Évolution de la myasthénie

Les premiers signes peuvent rester longtemps isolés. L'évolution naturelle de la maladie est très variable. Dans l'ensemble, la maladie a tendance à s'aggraver parfois, par poussées, et peut aboutir à une faiblesse généralisée dans les trois premières années. Dans d'autres cas, l'évolution est entrecoupée de rémissions de durées très variables, imprévisibles, pouvant aller de quelques mois à quelques années. Les rémissions spontanées sont rares ; selon les dernières estimations, elles peuvent survenir malgré tout chez 10 à 20% des patients. Elles vont essentiellement concerner les cas de myasthénie auto-immune iatrogène, généralement réversibles à l'arrêt. (Meriggioli et Sanders, 2009).

En cas des poussées particulièrement graves, on parle de crise myasthénique. La faiblesse pouvant décompenser plus ou moins rapidement lors des phases d'aggravation, pouvant survenir plus ou moins fréquemment selon les cas.

Elles sont caractérisées par une aggravation des symptômes pouvant aller jusqu'à l'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition qui caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients) dont la prise en charge en réanimation par ventilation assistée ou/et une intubation a permis de réduire considérablement la mortalité. **(Juel et Massey, 2007)**

Le patient va devoir apprendre à reconnaître les signes avant-coureurs de ces crises pour limiter au plus vite leur évolution. Parmi ces symptômes, on va retrouver bien sûr une réapparition ou une aggravation des symptômes présents avant traitement, un état de fatigue généralisée important, l'apparition de troubles de la parole et de déglutition, **(Carr et al., 2010)**.

Ces phases de poussées peuvent être causées par des facteurs variés aussi bien environnementaux, physiques, psychiques, que médicamenteux. On retrouve comme facteur aggravant une infection, un exercice intense bien sûr, un choc ou un stress émotionnel, une élévation de la température corporelle, les menstruations pour certaines femmes, une grossesse, une intervention chirurgicale, mais encore la prise de médicaments interférant avec le fonctionnement de la JNM ou avec le traitement de la myasthénie. **(Gold et al., 2008 ; Turner, 2007)**.

La gravité des troubles et leur contrôle par les différents traitements sont très variables : certains cas ne nécessitent que des anticholinestérasiques, d'autres obligent à recourir des thérapeutiques beaucoup plus lourdes : plasmaphérèses ou immunoglobulines IV lors des poussées, traitements immunosuppresseurs prolongés. Parfois même, les paralysies deviennent chroniques, réfractaires à tout traitement, s'accompagnant d'atrophie musculaire. Certains myasthéniques ont ainsi une insuffisance respiratoire restrictive fixée. **(Clair et Dajdos, 1993)**.

VI- La crise myasthénique

La crise myasthénique est définie par une poussée de la maladie impliquant les muscles respiratoires ou bulbaires, responsables d'une détresse respiratoire, et nécessitant une ventilation mécanique. Elle impose une prise en charge en soins intensifs doit être envisagée systématiquement en cas d'aggravation rapide de la fonction respiratoire et / ou des troubles de la déglutition. Ces crises sont observées chez 15 à 20 des patients.

Elle survient généralement au cours des 2 premières années d'évolution et peut parfois être inaugurale de la maladie. De 15 % à 20 % des patients subiront dans leur histoire une crise myasthénique.

La mortalité est en déclin depuis les années 1960 avec l'avènement des techniques de réanimation respiratoire mais la durée de la crise myasthénique reste constante (en moyenne 2 semaines). Les patients avec un thymome semblent plus exposés aux crises. **(Thomas et al., 1997).**

En réanimation, l'indication d'intubation est déterminée objectivement par les paramètres spirométriques (chute de la capacité vitale, diminution des pressions inspiratoires [PI] et expiratoires [PE]). Il existe encore peu de données sur la ventilation non invasive. Elle semble intéressante chez certains patients « limites » mais elle reste difficile à mettre en œuvre au long cours du fait des troubles de la déglutition souvent associés. **(Gajdos, 2001).**

La durée de la ventilation mécanique assistée est variable, 25 % des patients seront extubés à 1 semaine, 75 % à 1 mois. **(Thomas et al., 1997).**

Les thérapeutiques d'action rapide (plasmaphérèses, immunoglobulines) apparaissent comme les traitements de choix. L'utilisation des anticholinestérasiques au cours de la crise reste délicate en raison des effets secondaires possibles (augmentation de la sécrétion bronchique, arythmie cardiaque, etc.). Il faut bien s'assurer de l'absence de surdosage en anti cholinestérasiques (crise cholinergique) pouvant mimer une crise myasthénique. L'utilisation des corticoïdes est discutée, mais elle peut être utilisée pour certains en association avec les immunoglobulines ou les plasmaphérèses. Les autres thérapeutiques immunosuppressives s'inscrivent dans une prise en charge à long terme. Lorsque l'atteinte respiratoire et/ou les troubles de la déglutition persistent malgré les thérapeutiques médicamenteuses, une trachéotomie peut être proposée. **(Agarwal et al., 2006).**

VII- Formes cliniques de la myasthénie

1-Forme avec anticorps anti-RACH

1-1 : Forme oculaire pure

- 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.
- Le début des formes oculaires pures est plus tardif que celui des formes généralisées, autour de 40 ans, avec une prédominance masculine (60 %). (**Benatar, 2006**).

1-2 : Forme généralisée avec anticorps anti-RACH (MG-RACH)

a- *La forme précoce*

La forme précoce apparaissant avant l'âge de 50 ans. Il s'agit le plus souvent de femmes avec anticorps anti-RACH et un thymus hyperplasique. Les hormones sexuelles jouent probablement un rôle dans cette forme de la pathologie puisque plus de 80 % des patients avec hyperplasie folliculaire sont des femmes.

Une dérégulation de l'expression des récepteurs aux estrogènes a été montrée dans les cellules thymiques de malades, mais le lien avec les mécanismes pathogéniques n'est pas connu. Ces patients présentent fréquemment d'autres anticorps et d'autres pathologies auto-immunes associées, telle qu'une thyroïdite. (**Berrih-Aknin et Le Panse, 2014**).

b- *La forme tardive*

Elle survient après l'âge de 40 ans avec un pic de fréquence entre 55 et 75 % où l'homme est préférentiellement atteint. Dans cette forme, les patients ont tendance à débiter leur maladie par une atteinte bulbaire et une atteinte de la musculature axiale et qui peuvent évoluer rapidement vers une forme généralisée. (**Romi et al., 2000**).

La présence d'anticorps anti-RACH et anti-muscle strié (anticorps anti-tinine et anticorps antiryonodine) est statistiquement plus fréquente. (**Romi et al., 2007**).

La thymectomie relativement peu pratiquée chez les myasthéniques âgés est expliquée par la grande fréquence de l'involution thymique d'une part et le risque opératoire supposé plus grand d'une autre part. (**Angela et al., 2001**).

c- La forme néonatale

Touche environ 10 à 25 % des enfants nés de mères myasthéniques même en apparente rémission. Elle est due au transfert transplacentaire des anticorps anti- RACH maternels vers le nouveau né.

Elle se révèle dans les premiers jours de vie souvent après un intervalle libre de quelques heures au maximum de 4 jours, par une hypotonie, une faiblesse du cri et de la succion, des troubles de déglutition, une mimique pauvre. (**Belasco et al., 2000**).

Le risque et la sévérité de la myasthénie néonatale sont corrélés aux taux d'anticorps maternel mais pas à la sévérité de la maladie chez la mère. La myasthénie néonatale peut apparaître chez un enfant de mère asymptomatique, voire révéler la maladie chez la mère. (**Belasco et al., 2000**) .

L'évolution est régressive dans un délai de 15 jours à 5 semaines, sous traitements symptomatiques, tels que la ventilation assistée ou les anticholinestérasiques. (**Norwood et al., 2014**).

d- Myasthénie infantile et juvénile

10 à 15 % débutent leur maladie avant l'âge de 15 ans le plus souvent à partir de 10 ans. Les signes cliniques sont identiques à ceux constatés chez l'adulte. (**Estournet-Mathiaud et Barois, 1999**).

e- Myasthénie de l'adulte jeune

Elle débute avant l'âge de 40 ans avec une nette prédominance féminine. La majorité de ces patients présentent des anticorps anti-récepteurs d'acétylcholine et des anomalies thymiques (hyperplasie thymique ou thymome). (**Meriggioli et Sanders, 2009**).

2- Forme avec anticorps anti-MuSK (MG-MuSK)

Environ 40 % des patients avec une forme généralisée et sans anticorps anti-RACH ont des anticorps anti-MuSK. Il s'agit le plus souvent de femmes jeunes. Ces patients sont globalement des symptômes cliniques sévères avec une atteinte des muscles faciaux, bulbaires et respiratoires, mais rarement des signes oculaires. Une atrophie musculaire est fréquente chez ces patients (**Evoli et al., 2003**). En général, aucune pathologie thymique n'est observée dans ce sous-groupe de patients. (**Leite et al., 2005**).

3- Forme avec anticorps anti-LRP4 (MG-LRP4)

LRP4 est une protéine de la famille des récepteurs « low-density lipoprotein » qui a été identifiée récemment comme étant le récepteur de l'agrine neurale, et capable d'activer la molécule MuSK. Son rôle dans la formation des plaques motrices a été montré dans les souris mutées pour LRP4 qui meurent à la naissance de détresse respiratoire, comme les souris mutées pour les gènes MuSK ou agrine. **(Kim et al., 2008).**

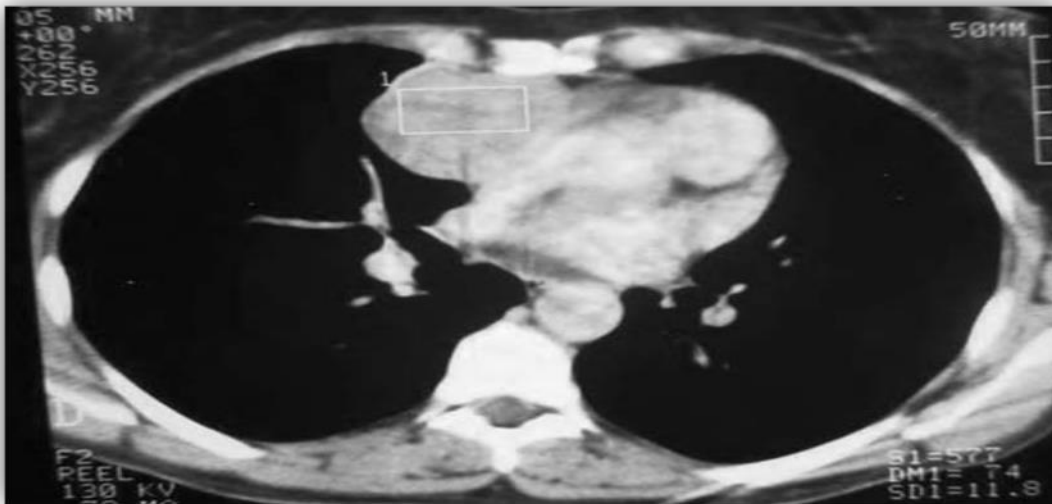
Environ 20 % des patients avec une forme généralisée mais sans anticorps anti-RACH ou MuSK ont des anticorps contre la molécule LRP4. Cette forme a été décrite très récemment. **(Higuchi et al., 2011) ;(Zhang et al., 2012)** .On ne connaît pas encore précisément le profil des patients ayant ce type d'anticorps.

4- Myasthénie et pathologie thymique

Le thymus est un organe clé pour la formation et l'élimination des lymphocytes T autoréactifs impliqués dans la production des auto-anticorps. Environ 90 % des patients myasthéniques présentent une anomalie thymique : dans 70 à 80 % des cas il s'agit d'une hyperplasie thymique et dans 10 à 20 % des cas d'un thymome. **(Ströbel et al., 2009).**



Figure 8 : Thymome, radiographie du poumon **(Svhan et al., 2018)**



Figur

e 9 : Thymome, scanner thoracique. (Svhan et al., 2018)

Chapitre III

Diagnostic et Traitement

Chapitre3. Diagnostic et Traitement de la myasthénie

I- Le diagnostic :

Le diagnostic de myasthénie repose sur une série d'arguments cliniques et paracliniques (Eymard, 2009)

1- La formule clinique est caractérisée par :

- La présence de signes et symptômes évocateurs : diplopie, flou visuel, tous deux disparaissant en vision monoculaire, ptosis, sans anomalie pupillaire, troubles bulbaires (voix nasonnée, fausses routes, troubles de mastication et/ou de motricité linguale), faiblesse et fatigue des membres, des muscles cervicaux ;
- une combinaison évocatrice (ptosis et/ou limitation des mouvements oculaires + parésie faciale ; dysphonie + faiblesse du cou).
- la nature exclusivement musculaire (aucun trouble sensitif, pas d'atteinte neurologique centrale ou périphérique, pas de signes de dysautonomie).
- Une aggravation par l'effort.
- **Test du glaçon**

L'effet de la température constitue sur le plan clinique un élément d'orientation diagnostique qui est aussi utilisé dans les explorations électrophysiologiques. Ce test consiste à déposer un cube de glace, enrobé dans un gant chirurgical, au contact de la paupière supérieure pendant 2 minutes et à observer l'effet sur le ptôsis (Figure. 7). L'amélioration du ptôsis est notée chez 80 % des patients. (chenevier et al., 2011)

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 (Benatar., 2006).



Figure 10 : Le test au glaçon (Aboutaleb,2017)

2- La formule paraclinique est caractérisée par :

Des examens complémentaires qui sont nécessaire pour confirmer le diagnostic de myasthénie

2 -1- Les tests pharmacologiques

Il existe deux anticholinestérasiques peuvent être utilisés : le chlorure d'édrophonium sous le nom de Reversol®, Tensilon® ou le bromure de néostigmine sous le nom de Mestinon®, Prostigmine®.

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

Ce test consiste à injecter, par voie intraveineuse et sous surveillance médicale, de l'édrophonium, inhibiteur de l'activité anticholinestérasique, améliorant ainsi la force musculaire dans les deux minutes suivant son injection et dont l'effet dure de 4 à 6 minutes. On utilise généralement une dose de 10 mg d'édrophonium.

Le test est débuté par une injection de 2 mg d'édrophonium. En cas d'absence de réponse clinique, de nouvelles doses de 2 mg, 3 mg puis 4mg peuvent être administrées afin de totaliser une posologie de 10 mg. (Gajdos, 2000).

Des effets muscariniques peuvent survenir (sudation, larmoiement, salivation, nausées, diarrhées). En raison de la possibilité de bronchospasme et de bradycardie, l'injection peut être associée à 0,25 mg de sulfat d'atropine (Svahn et al., 2018).

b)- Le test à la néostigmine (prostigmine, Mestinon)

La néostigmine (prostigmine) est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ayant une durée d'action plus longue que l'édrophonium, augmentant ainsi la sensibilité du test. Il n'est généralement pas réalisé en première intention mais plutôt lorsque le test à l'édrophonium est négatif. Le dosage chez l'adulte est de 1,5 mg de prostigmine associé à 0,4 mg d'atropine mélangés dans la même seringue.

L'effet maximal survient généralement 30 à 45 minutes après l'injection et dure une à deux heures. **(Boumendil et al., 2010).**

Certains patients atteints de myasthénie et présentant un test à l'édrophonium négatif, pourront montrer une réponse positive au test à la Néostigmine. **(Smith, 2003).**

2-2- Tests immunologiques :

a)- Dosage des auto-anticorps anti-RACH

La recherche d'auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine dans le sang est un examen biologique spécifique de la myasthénie. Ils sont détectables dans le sérum de 85% à 90% des myasthénies généralisées mais seulement 40% à 60% des patients atteints de myasthénie oculaire pure. **(Kaminski et al., 2002).**

Le dosage des anticorps anti-RACH utilise une technique radioimmunologique. Les sérums des patients sont incubés avec des récepteurs à l'acétylcholine marquée à l'alpha-bungarotoxine. Cette toxine, présente dans le venin des serpents, a la particularité d'avoir une très grande affinité à se fixer sur le RACH. **(chenevier et al., 2011).**

Le résultat est donné en nanomol et est considéré positif lorsque la concentration sérique d'anticorps est supérieure à 0,4 nmol.

Par ailleurs, le taux plasmatique d'anticorps varie largement d'un patient à l'autre et n'est pas bien corrélé à la sévérité clinique de la maladie. **(Svahn et al., 2018).**

La négativité du dosage n'infirme pas le diagnostic de myasthénie. En effet 10 à 15% des sujets myasthéniques restent séronégatifs pour les auto-anticorps anti-RACH.

De plus, il est possible d'avoir des faux négatifs lorsque le test est réalisé à un stade précoce de la maladie. Ainsi, si le patient est vu au début de la maladie, les AC anti-RACH doivent être recherchés une nouvelle fois 6 à 12 mois plus tard car ils peuvent se positiver secondairement. **(Vincent et al., 2003).**

b)- Dosage des auto-anticorps anti-MuSK

Le dosage est réalisé par radioimmunologie avec précipitation du complexe antigène/anticorps par un sérum anti-IgG humain. **(Svahn et al., 2018).**

Ces anticorps ont été démontrés récemment chez environ 40 % des patients ayant une myasthénie généralisée anti-RACH négative. **(Farrugia et al., 2004).**

2-3- Tests électro-physiologiques :

a): L'examen électroneuromyographique (ENMG)

L'examen électroneuromyographique (ENMG) a une place de choix dans le diagnostic. 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). Chaque test est intéressant selon l'adéquation entre la clinique et le territoire exploré (**Costa et al., 2004**), nécessitant une stratégie exploratoire adaptée à la situation clinique. Ces tests sont à effectuer après 12 heures d'arrêt des anticholinestérasiques pour ne pas fausser les résultats. (**Chauplannaz et Vial, 2004**).

➤ *Stimulation répétitive*

L'examen consiste à enregistrer et analyser le potentiel d'action musculaire provoqué par la stimulation électrique d'un nerf moteur de manière supramaximal à basse fréquence (2 à 5 Hz). (**EL Midaoui et al., 2010**).

Physiologiquement, la répétition de stimulations supra-maximales entraîne une diminution de l'amplitude du potentiel de plaque motrice ce qui n'a aucune conséquence sur le potentiel d'action musculaire des sujets sains. Mais chez le sujet myasthénique, du fait de la diminution 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 réduction du nombre de fibres activées est responsable d'une chute de l'amplitude du potentiel d'action musculaire. (Figure. 11). (**Svahn et al., 2018**).

Elle se réalise au niveau des muscles de la face ou des muscles proximaux des membres. Le décrétement survient habituellement entre la deuxième et la cinquième stimulation et doit être Supérieur à 10% pour être positif. Ce teste est rarement positif en cas de myasthénie oculaire. (**Gaumond, 2005**).

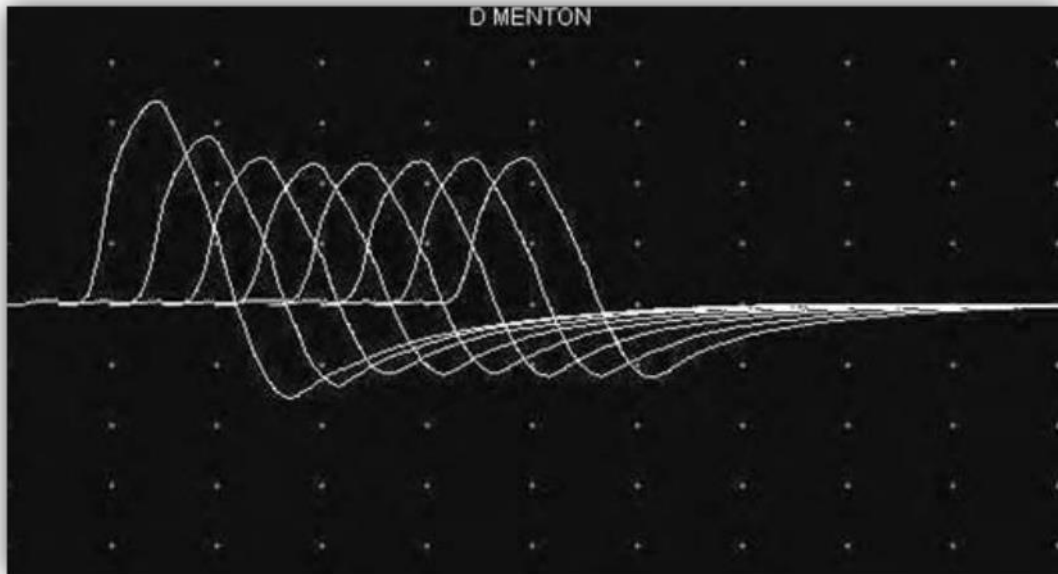


Figure 11 : Stimulation répétitive : stimulation à 3 Hz du muscle mentonnier, décrétement cupuliforme entre le 5e et le 1er potentiel. (Chenevier et al., 2011)

➤ *Etude 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. (Sarrigiannis et al., 2006)

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). (Gaumond, 2005).

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.

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 (.Stalberg et Trontelj, 1994).

2-4- Examen radiologiques

Lorsque le diagnostic de myasthénie est confirmé, il est indispensable de faire pratiquer une radiographie thoracique standard associée à un scanner thoracique ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) aux patients. La radiographie du thorax, complétée par une TDM thoracique ou l'IRM explore la loge thymique, à la recherche d'un thymome bénin ou malin, ou d'un thymus hyperplasique (thymus macroscopiquement normal, mais caractérisé par une prolifération de follicules germinatifs à centre clair).

Dans la littérature, l'hyperplasie est retrouvée chez 65% des cas et les thymomes dans 15% des cas. (Sadohara et al., 2006).

2-5- Les autres examens biologiques

D'autres examens biologiques sont nécessaires pour rechercher une maladie auto-immune associée : TSH, T3, T4 anticorps antithyroïdiens, anticorps anti-DNA et facteur rhumatoïde. (Aboutaleb, 2017).

3- Evaluation de la sévérité

Tout myasthénique doit être l'objet de bilans régulièrement répétés. L'évolution est le plus souvent faite de poussées ou de rémissions. Des modifications même légères de la thérapeutique ou des facteurs intercurrents divers : infection, traumatisme, intervention chirurgicale, médicaments contre-indiqués (Tableau I) peuvent entraîner une aggravation dont il faut saisir les premiers signes. Il est donc important de pouvoir évaluer facilement la gravité et les possibilités fonctionnelles de tout myasthénique.

Les outils d'évaluation recommandés sont un score musculaire moteur allant de 0 à 100 (ANNEXE I) et une classification selon la sévérité de la maladie (échelle MGFA = classification Myasthenia Gravis Foundation of America) (ANNEXE II) (El midaoui et al., 2010).

II-Traitement de la myasthénie

Les principes de traitement de la myasthénie auto immune sont d'une part d'améliorer directement la transmission neuromusculaire, d'autres part de diminuer la production ou la présence des anticorps anti récepteurs d'acétylcholine. Les traitements modernes ont amélioré de façon considérable le pronostic vital de la myasthénie auto immune. (**Tranchant, 2009**).

1-Traitements symptomatiques (Les anticholinostérasiques)

Ils constituent le traitement de première intention de la myasthénie, les anticholinesthérasique diminuent l'activité de l'acétylcholinestérase, laquelle clive l'acétylcholine, ce qui permettra l'accumulation de ce dernier dans les synapses. Elles sont efficaces dans toutes les formes de la maladie (séropositives, séronégatives, oculaire, généralisée) (**Chenevie et al., 2011**).

Plusieurs substances partagent cette indication et sont généralement indiquées préférentielle - ment selon l'ordre suivant : (**Svahn et al., 2018**).

- **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 par 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.

* Des posologies supérieures à 480 mg par 24 heures pyridostigmine ou 60 mg par 24 heures d'ambénonium, exposent au risque de surdosage cholinergique. (**Sanders et Scoppetta, 1994**).

Leurs effets indésirables sont : (Tranchant, 2009).

- **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).

Tableau 2 : Les anti-cholinostérasiques (Gadjos, 1992)

DCI	Nom Commercial	Voie d'administration	Présentation	Durée d'action
Bromure de pyridostigmine	Mestinon	VO	60mg	3-4h
Pyridostigmine Retard	Mestinon Retard	VO	180mg	8-10h
Chlorure d'ambénonium	Mytérase	VO	10mg	4-6h
Edrophonium	Tensilon	IV	10mg	5mn
Néostigmine	Prostigmine	VO/IM/IV	15mg 1.5mg 0.5mg	1-3h

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

2- Le traitement des crises myasthéniques

La plasmaphérèse (ou échanges plasmatiques), et l'administration intraveineuse d'immunoglobulines, sont les traitements les plus utilisés lors des crises myasthéniques. Cependant il est rare que les patients dépendent de l'un de ces traitements pour une longue période de temps (**Meriggiol, 2009**).

2-1) Les échanges plasmatiques (EP)

Ce traitement consistant à filtrer le sérum en éliminant les anticorps pathogènes, dont les anti-RACH, et d'autres composants plasmatiques tels que les cytokines et les molécules d'adhésion solubles, est exclusivement dédié aux sujets gravement touchés avant la thymectomie et lors des poussées myasthéniques aiguës (**Wagner et al., 2008**).

Les EP agissent en épurant transitoirement les anticorps circulants (**Gold et Schnieder-Gold, 2008**). L'amélioration survient en quelques jours chez la plupart des patients, en général après la deuxième ou troisième séance d'échange (**Svahn et al., 2018**). Le volume échangé par séance variant d'une à 4 litres (1 à 1,5 volume plasmatique) (**Miladi et al., 2008**).

Le taux d'anticorps baisse en général de 75% après les séances mais va remonter assez rapidement, dès la deuxième semaine après la fin de la cure. (**Gilchrist, 1998**). Le bénéfice clinique ne dure jamais plus de 4 à 10 semaines. (**Turner, 2007**). L'amélioration par les EP est toutefois également obtenue dans les formes séronégatives (**Soliven et al., 1988**).

Les EP peuvent être utilisés à long terme dans les formes sévères de la myasthénie résistantes au traitement immunosuppresseurs avec des rechutes fréquentes ou lorsqu'il y a une contre-indication à des doses élevées d'immunosuppresseurs (**Miladi et al., 2008**).

L'accès veineux pour l'échange plasmatique peut être obtenu par un cathéter veineux central ou via les veines périphériques. Très récemment, une étude rétrospective a montré que l'accès aux veines périphériques peut être utilisé avec succès dans la plupart des patients myasthéniques réduisant ainsi le risque de complications graves et mortelles de la technique (**Guptill et al., 2013**).

Les effets indésirables sont ceux inhérents à la voie d'abord (complication infectieuses, l'hypotension, la défaillance cardiaque et les complications thromboembolique). Le risque d'effet rebond impose souvent l'association à un immunosuppresseur. (**Svahn et al., 2018**).

2-2)- Les immunoglobulines intraveineuses

Le mécanisme d'action des Ig IV fait appel à plusieurs mécanismes souvent intriqués : (Dalakas, 2004)

- Modulation de l'expression des récepteurs FC à la surface des leucocytes, macrophage, et cellules endothéliales.

- Modulation du système du complément.
- Modulation de la synthèse et de la libération des cytokines et chimiokines.
- Neutralisation des auto- anticorps circulants par anticorps anti-idiotypique.

La dose injectée est généralement de 0,4g /kg/j durant 3 ou 4 jours selon la gravité des symptômes. (Jani-Acsadi et Lisak, 2007).

Le traitement aux immunoglobulines intraveineuses présente d'autres inconvénients tels que le risque d'allergies et une amélioration relativement courte ne dépassant pas généralement les 6 semaines (Barth et al., 2011).

Tableau 3 : Comparaison immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et échange plasmatique (EP). (Aboutaleb, 2017)

	immunoglobulines intraveineuses (IgIV)	Echange plasmatique (EP)
Mécanisme d'action	Diminuent la production d'anticorps anti- RACH ; modulent la fonction des cellules T	Enlève les anticorps anti-RACH de l'espace extracellulaire
Indications	Exacerbations de la MG ; insuffisance respiratoire aiguë ; préparation pour chirurgie ; utilisation à long terme dans MG réfractaire	Exacerbations de la MG ; insuffisance respiratoire aiguë ; préparation avant chirurgie
Organisation du traitement	2g/kg répartis sur 2-5 jours	3 à 5 échanges, 1 fois par jour ou tous les 2 jours
Niveau de réponse	IgIV = EP	IgIV = EP
Début de l'action	≥ 3-4 jours	En 1-2 jours
Durée de l'effet	1-2 mois (IgIV = EP)	1-2 mois (IgIV = EP)
Efficacité	IgIV = EP	IgIV = EP

Gravité/fréquence des effets secondaires	Problèmes d'agrégation des plaquettes ; réactions allergiques ; méningite lymphocitaire (rare)	Variations PA, problèmes d'accès veineux, durée du traitement = 3-5 h.
Coût	9 800 \$	5 120 \$ + frais indirects
Disponibilité	Facilement accessible – injectées en service de consultation externe	Demande équipement spécial & compétence ; faisable dans très peu de centres de soins tertiaires.

3- Le traitement de fond

La plupart des recommandations thérapeutiques sur l'utilisation de traitements de fond pour myasthénie sont basées sur des données provenant soit de petits essais contrôlés randomisés, ou à partir d'observations cliniques non contrôlées (**Meriglioli et Sanders, 2009**).

3-1 : La corticothérapie (les glucocorticoïdes)

Connus pour leurs effets bénéfiques dans de nombreuses autres maladies auto-immunes, il s'agit du traitement de fond de la myasthénie le plus ancien (**Pénission-Besnier, 2010**).

Ses résultats sont plutôt bons puisque chez 72 à 92 % des patients traités, il est noté une rémission ou une amélioration importante. L'amélioration est rapide, apparaissant entre le premier et le 21ème jour pour 85 % des patients, le résultat maximum étant obtenu dans les 6 à 12 premiers mois (**Gajdos, 1999**).

Indiquée dans les myasthénies généralisées réagissant mal au traitement symptomatique, et en l'absence de contre-indications (**David et Paul, 2010**). Pour améliorer la force musculaire ou en préparation à la thymectomie (**Ameri et Timsit, 1997**).

Elle est surtout utilisée dans les premiers mois, dans l'attente de l'efficacité de la thymectomie (**David et Paul, 2010**) (L'absence d'amélioration après thymectomie). Rarement dans la myasthénie oculaire pure quand la diplopie est gênante (**Ameri et Timsit, 1997**).

Ainsi dans quatre grandes séries rétrospectives de traitement de myasthénie par la prednisone (administré à différentes doses) plus de 73% des 422 patients traités ont bénéficié soit d'une nette amélioration ou carrément d'une rémission (**Evoli et al., 1992**).

Administration

La posologie initiale se situe le plus souvent autour de 1 mg/kg/j (**El Midaoui et al., 2010**). Cette posologie est poursuivie pendant 4 à 6 semaines ou jusqu'à l'obtention d'une amélioration, puis réduite de façon progressive selon des schémas variables, à condition que l'amélioration se stabilise. (**Juel et Massey, 2007**). En général, la corticothérapie est réduite de 10 mg par mois jusqu'à une dose de 0,5 mg/kg/j puis de 5 mg par mois pour aboutir à un plateau situé autour de 10 mg/j (**Delwaide et al., 1967**).

L'instauration d'une corticothérapie chez le patient myasthénique est marquée par le risque d'aggravation de la maladie dans les deux premières semaines, allant parfois jusqu'à la nécessité d'une assistance ventilatoire (**Johns, 1987**).

Par sécurité, cette thérapeutique est donc instaurée en milieu hospitalier (**Seybold et Drachman, 1974**). Il a été proposé, afin d'éviter ce risque, de débiter à des doses plus faibles et d'augmenter progressivement la posologie (**El Midaoui et al., 2010**), l'association avec les anti-cholinestératiques permettant de gérer cette aggravation.

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. (**Chenevier et al., 2011**).

Tableau 4: Effets indésirables et prévention de la corticothérapie. (Svahn et al., 2018)

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 ostéodensitométrie osseus (tous les 6 mois chez la femme ménopausée)
Irritabilité/décompensation psychotique	Anxiolytique/neuroleptique réduction dose corticoïdes
Cataracte/glaucome	Surveillance ophtalmologique annuelle
Myopathie cortisonique	Exercice physique, régime hypercalorique.
Ulcère gastro-intestinal	Inhibiteur de la pompe à protons
Réactivation tuberculose	IDR avant début corticothérapie

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale. IDR : intradermoréaction.

Il est à noter que l'utilisation de prednisone par voie orale à des doses relativement faibles (20 mg / jour, a augmenté de 5-10 mg / jour tous les 3 jours jusqu'à disparition des symptômes) pourrait être plus efficace que les médicaments anticholinestérasiques dans la myasthénie oculaire pure (**Bhanushali et al., 2008**).

La prednisone devrait donc être considéré chez tous les patients atteints de myasthénie oculaire et qui ne répondent pas aux médicaments anticholinestérasiques. Bien que non définitive, la preuve suggère que le traitement de corticostéroïdes pourrait retarder ou réduire la fréquence de progression de MG oculaire à une myasthénie généralisée (**Kupersmith et al., 2003**).

3-2 : *Les immunosuppresseurs*

***Azathioprine (Imurel)**

L'azathioprine empêche la prolifération des lymphocytes B et T par inhibition de la synthèse des nucléotides (**Kuks et al., 1991**). 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 (**Parry et al., 1984**).

Plusieurs études observationnelles indiquent que l'azathioprine (AZA) améliore 70 à 90% des patients myasthéniques : L'AZA est le premier immunosuppresseur dont l'effet d'épargne cortisonique a été démontré (**El midaoui et al., 2010**).

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 immédiat et définitif du traitement.

Dans les autres cas, une surveillance régulière de l'hémogramme et des enzymes hépatiques est recommandée tout au long du traitement. (**Penisson, 2010**).

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. (**Gold, 2008**).

***Cyclophosphamide (Endoxan)**

Des doses de cyclophosphamide (allant de 500 à 1000 mg / m²) peuvent être données toutes les 4 à 12 semaines dans le cas de myasthénies réfractaires. Il peut être également administré par voie orale en une dose quotidienne de 2.1 mg/kg/j mais nécessitant une grande prudence en raison de sa toxicité médullaire. (Sivakumar, 2011).

Dans une étude randomisée en double aveugle portant sur 23 patients comparant le cyclophosphamide plus corticoïdes versus corticoïdes seuls, le cyclophosphamide améliore significativement le score clinique des patients à 1 an et permet une nette réduction de la posologie de corticoïdes associés (Schottlender et al., 2002). 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**

Le méthotrexate est une alternative couramment utilisée à l'azathioprine. C'est un anti-métabolite qui a été utilisé depuis des décennies dans le traitement du cancer. Ainsi à faible dose, le méthotrexate est un médicament généralement sûr et bien toléré dans le traitement de certaines maladies auto-immunes. Cependant, il y a peu de preuves sur son efficacité sur la myasthénie. Récemment publié, une étude en simple aveugle fournit la preuve que le méthotrexate a une efficacité et une tolérance similaire à l'azathioprine. (Heckmann et al., 2011).

***Mycophenolate mofetil (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 (Meriggioli et Sanders, 2009). Les indications sont superposables à celles de l'azathioprine.

L'étude pivotale en double aveugle (Meriggioli et al., 2003) note une amélioration clinique chez 73 % des patients, résultats non retrouvés dans une étude randomisée versus placebo (Sanders et al., 2008) 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 (Vernino et al., 2005).

***Cyclosporine (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 (IL2) par les lymphocytes T. La ciclosporine est le premier immunosuppresseur étudié et prescrit dans la myasthénie. (Svahn et al., 2018)

Les études rétrospectives (Ciafaloni et al., 2000) et les études randomisées versus placebo de la ciclosporine seule ou en association aux corticoïdes (Tindall et al., 1987) confirment son efficacité sans pouvoir prouver son rôle d'épargneur cortisoné, en l'absence d'études au long cours (Tindall et al., 1993).

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. (Gold et Schneider, 2008).

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. (Tindall et al., 1993).

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. (chenevier et al., 2011).

***Rituximab**

Le rituximab fournit des attentes prometteuses pour le traitement de la myasthénie. C'est un anticorps monoclonal chimérique d'isotype Ig G1. Cet anticorps est dirigé contre l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes B impliqué dans l'activation, la différenciation et la croissance des LB. L'ag CD20 est retrouvé sur les lymphocytes pré-B et les LB matures, mais pas sur les plasmocytes ni sur les cellules souches. (Svahn et al., 2018).

Il permet alors de diminuer de façon substantielle le nombre de lymphocytes B par un effet toxique direct sur ces cellules. Il est approuvé pour le traitement de certains types de lymphomes et de l'arthrite rhumatoïde active sévère chez les adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à d'autres médicaments antirhumatismaux.

Les études de toxicité ont cependant montré que le nombre de lymphocytes B périphériques diminuent en dessous de la normale dès la première dose de rituximab. Le taux des lymphocytes B augmente dans les 6 mois de traitement revenant à des niveaux normaux entre 9 et 12 mois après la fin du traitement (**Cheson, 2002**).

Le rituximab augmenterait également le taux de lymphocytes T régulateurs. Ce traitement a montré son efficacité dans de nombreuses séries et méta-analyses de patients myasthéniques réfractaires aux autres immunosuppresseurs et plus particulièrement dans les formes associées aux AC anti-MuSK qui répondent moins bien aux immunosuppresseurs conventionnels. (**Illa et al., 2008 ; Blum et al., 2011**).

En l'absence d'études contrôlées, le rituximab est considéré comme un immunosuppresseur de troisième ligne, utilisé généralement à la dose de 375mg/m² une fois par semaine pendant un mois, puis selon un schéma d'entretien pas très bien établi à ce jour. Avec un effet positif retardé, observé à partir de 2 mois de traitement. (**Eymard et al., 1989**).

Parmi les effets indésirables, une urticaire, une fièvre, des frissons, peuvent se voir chez près de la moitié des cas après une injection de rituximab. Cependant un prétraitement avec de l'hydrocortisone en association avec un antihistaminique H1, améliore ces réactions (**David et al., 2012**). Des cas de leucoencéphalopathies multifocales progressives ont été décrits (**Kenneth et al., 2009**), et ont été fatales suite à l'utilisation hors AMM du rituximab pour le traitement de certaines maladies auto-immunes, dont le lupus érythémateux disséminé (LED), et la vascularite (**Palazzo et Yahia, 2012 ; Molloy, 2012**).

Tableau 5 : Options thérapeutiques pour la myasthénie (Sieb, 2014)

	Dose initial et Fréquence	Commentaire
Traitement Symptomatique		
Pyridostigmine	30–90 mg chaque 4–6 h	Risque de détérioration chez certains patients myasthénique à AC anti-Musk(+)
Immunothérapie à court terme		
Echanges Plasmatiques	4–6 échanges tous les deux jours	Traitement de choix des crises Myasthénique
	1–2 g/kg	

Immunoglobulines en IV	(2 à 5 jours)	Pour patients en crise myasthénique
Immunoabsorption	Non établies	Meilleure alternative à l'échange Plasmatique
Immunothérapie à long court		
Prednisone	0.75–1.0 mg/kg/j ou 20–40 mg/j dans les myasthénies oculaires	effets secondaires fréquents
Azathioprine	2–3 mg/kg/j	Immunosuppresseur de première Ligne
Mycophenolate mofetil	2–2.5 g/j en 2 Prises	Immunosuppresseur de première ligne aux USA
Ciclosporine	4–6 mg/kg/j en 2 Prises	Immunosuppresseur de seconde ligne si intolérance à l'Azathioprine
Tacrolimus	3–5 mg/j	Immunosuppresseur de Troisième ligne si intolérance à la ciclosporine
Cyclophosphamide	500 mg/m ² ou 4×50 mg/kg/j	Myasthénie sévère/ réfractaire

4- La thymectomie

La thymectomie, obligatoire en cas de thymome, est proposée comme traitement de fond dans les myasthénies généralisées anti-RACH positives survenant avant l'âge de 50 ans, voire plus tardivement (avant 60- 65 ans). 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 (**Sonett et Jaretzki, 2008**).

- la thymectomie étendue cervicomédiastinale (sternotomie médiane complète + extension cervicale).
- la thymectomie trans-sternale étendue ou standard.
- la thymectomie transcervicale étendue ou standard.
- la thymectomie par voie thoroscopique soit unilatérale soit bilatérale (video-assisted thoroscopic 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 % (**Jaretzki et al., 2004**).

Les 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 % .Une méta-analyse basée sur 28 articles a conclu à un bénéfice de la thymectomie sur l'amélioration clinique du patient associée à une diminution du taux de poussée myasthénique. (**Gronseth et Barohn, 2000**).

Dix ans après une thymectomie ou un traitement conservateur, 172 patients présentant une myasthénie généralisée ont été évalués ; le taux de rémission clinique est plus élevé dans le groupe thymectomie (**Bachmann et al., 2009**).

La thymectomie est habituellement recommandée chez les patients de 10 à 50 ans.

Le bénéfice de la thymectomie a été clairement démontré chez les patients anti-RACH à début précoce (**Wolfe et al., 2019**). Chez certains patients plus âgés (50–65 ans) avec thymus hyperplasique et sans anti-titine ni anti-RyR, la thymectomie serait également efficace. (**Gilhus et verschuuren, 2015**).

L'intérêt de la thymectomie n'est en revanche pas démontré dans les formes anti-MuSK où l'histologie thymique est généralement atrophique ou normale pour l'âge, même si de rares cas de thymomes ou d'hyperplasies ont été décrits. Par ailleurs, le titre des anti-MuSK ne baisse pas après thymectomie (**Pevzner et al., 2012**).

La thymectomie n'est pas recommandée dans les formes oculaires pures car il n'a pas été démontré d'impact sur le contrôle de la maladie ni sur le risque de généralisation.

Enfin, il n'y a pas de bénéfice démontré dans les formes séronégatives sauf dans les cas où la présence d'anti-RACH à faible affinité a pu être documentée. (Gilhus et al., 2016).

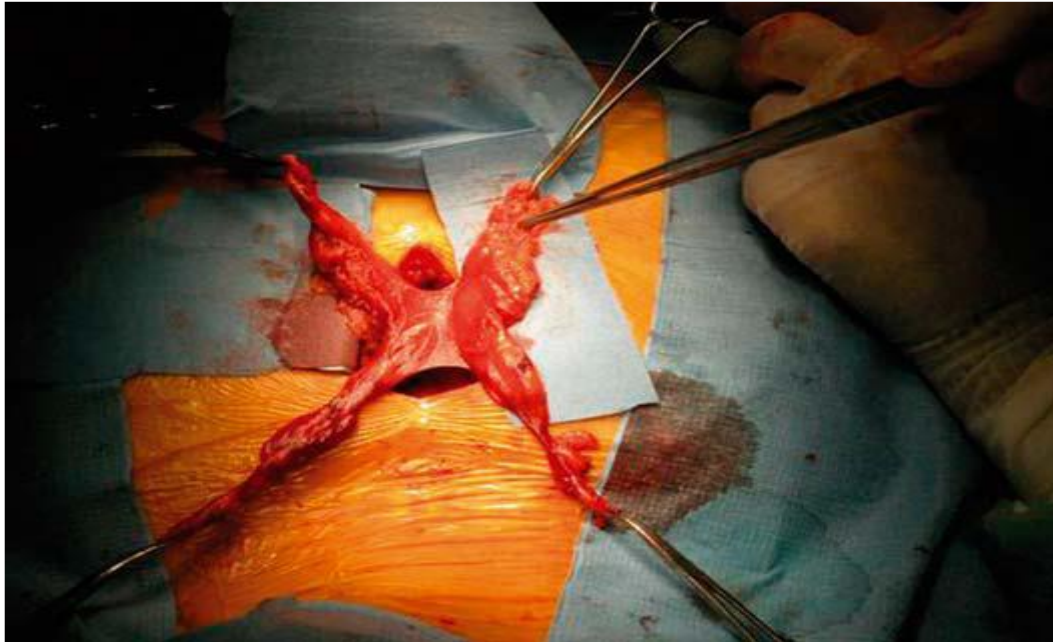


Figure 12 : Thymectomie (Chenevier et al., 2011)

5- Les thérapeutiques associées

5-1 : Hygiène de vie

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

Une participation à de l'exercice physique modéré, adapté en fonction de l'état du moment, doit être encouragée avec des repos fréquents. (Goldenberg et al., 2012).

5-2 : Prise en charge paramédicale

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. (Svhan et al., 2018).

➤ Principes généraux (El midaoui et al., 2010).

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 (Fig13). 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, la 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.

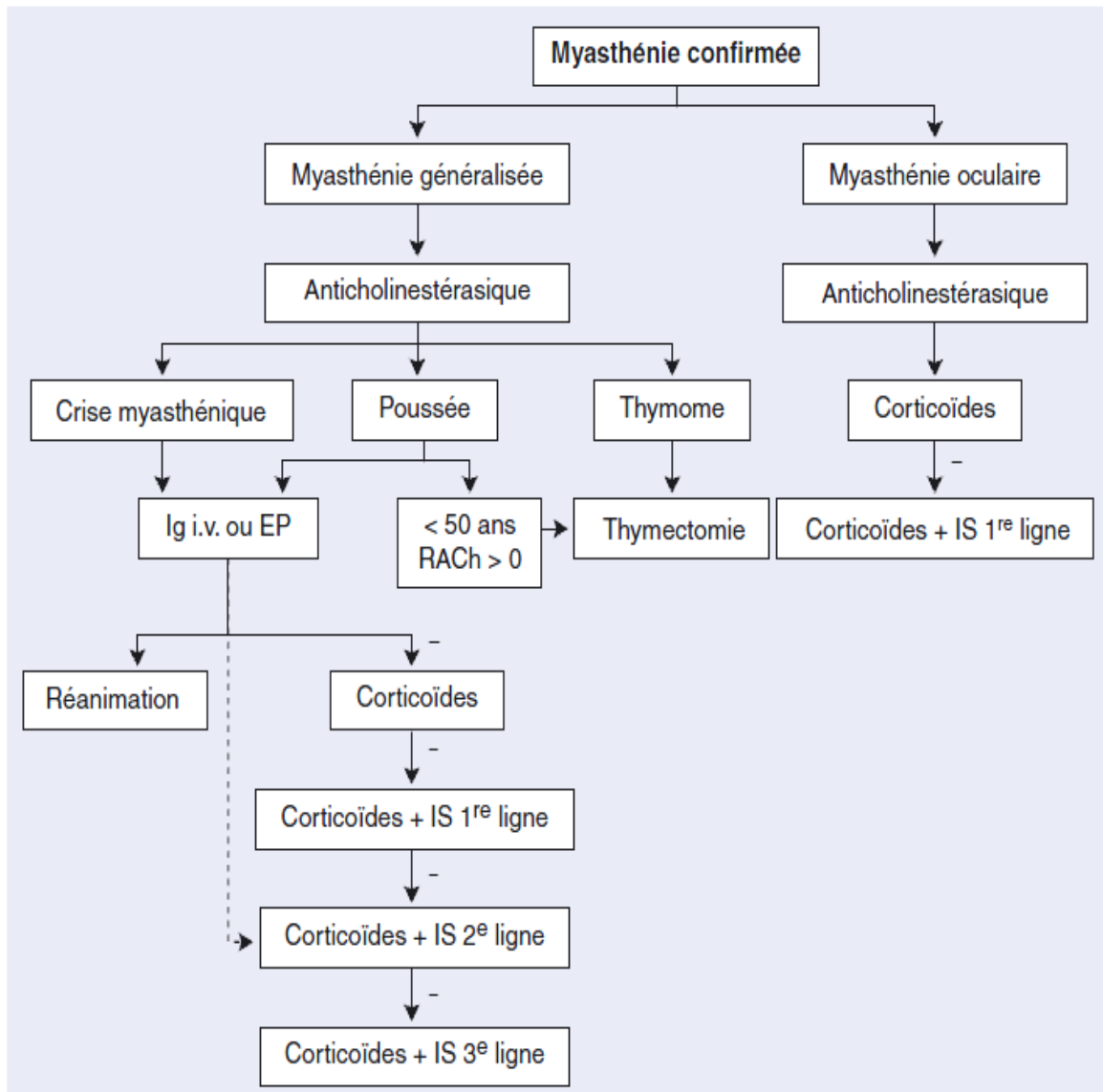


Figure 13 : Stratégie thérapeutique devant un myasthénique (Bensafi et al., 2015)

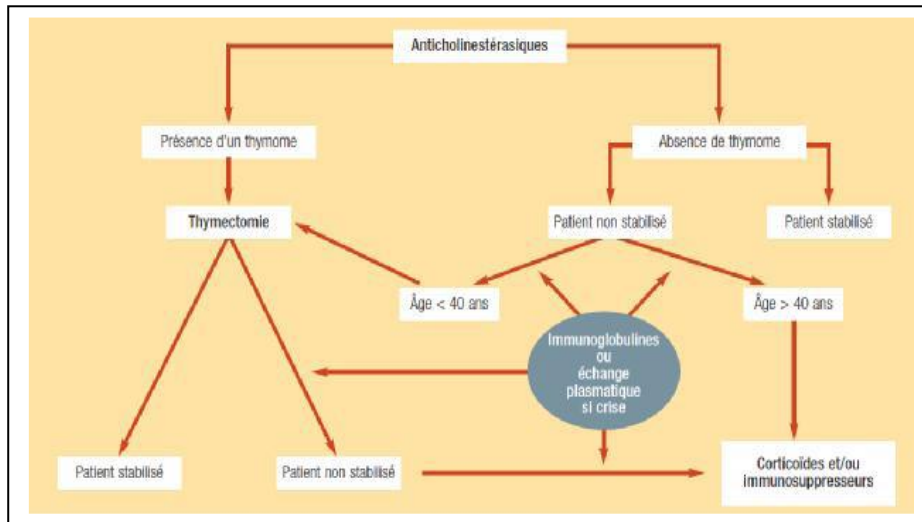


Figure 14 : Démarche thérapeutique (Marie-Céline et al., 2013)

5- 3 : 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. (Bensafi et al., 2015).

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.

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.

Bibliographie :

- 1- Aarli J.A., Stefansson K., Marton L.S., Wollmann R.L., 1990. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol*, 82(2) :p. 284-8.
- 2- Aboutaleb N., 2017. Place de la thymectomie dans la prise en charge de la myasthénie : résultats d'une étude prospective. Thèse de doctorat : Faculté de médecine et de pharmacie. Université de sidi Mohamed ben abdellah, 240 p.
- 3- Agarwal R ., Reddy C., Gupta D., 2006 . Noninvasive ventilation in acute neuromuscular respiratory failure due to myasthenic crisis: case report and review of literature. *Emerg Med J*, 23 :p.6.
- 4- Ameri A., Timsit S., 1997. Guide pratique neurologie clinique. ISSN, 5 : p. 162-172.
- 5-Angela V., Palace J., Hilton-Jones D., 2001. Myasthenia gravis. *Lancet*, 357:p. 21-228.
- 6- Bachmann K .,Burkhardt D.,Schreite rI.,Kaifi J.,Schurr P.,Busch C., et al .,2009 . Thymectomy is more effective than conservative treatment for myasthenia gravis regarding outcome and clinical improvement. *Surgery* ,145 : p.392-8.
- 7- Bartaccioni E ., Suderi F., Augugliaro A., Chiatamone Ranieri S., Sauchelli D., Alboino P., et al.,2009 . HLA classe II allele analysis in MuSK-positive myasthenia gravis suggests a role for DQ5. *Neurology* ,72 : p. 195-7.
- 8- Barth D., Nabavi N.M., Ng E., Nwe P., Bril V., 2011.Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology*, 76 : p.20-23.
- 9- Belasco C., Carbillon L., Louaib D., Gaudelus J., Uzan M., 2000. Neonatal myasthenia gravis. *Arch Pediatr* ,7 : p.263-6.
- 10- Benatar M., 2006.systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* ,16: p .459-67.
- 11- Benchekroun E.M., 2016. LA Myasthénie. Thèse de doctorat : Neorologie. Université de sidi Mohamed benabdellah, 141p.
- 12- Bensafi A., Bouzid F.H., Charif N., 2015. La myasthénie. Thèse de doctorat : -service de neurologie .Université aboubekr belkaid de telemcen, 76 p.
- 13- Berrih- Aknin .S ., Le Panse R., 2014.Myasthénie et autoanticorps : Physiologie des différentes entités .*Revue de médecine interne*, 35 :p. 413-420.
- 14- Bhanushali M.J., Wu J., Benatar M., 2008.Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. *Neurology*, 71 : p. 1335–41.

- 15- Blalock A., Mason M., Morgan H., 1939 .Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: Report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg*, 110 : p.544.
- 16- Boumendil J ., Clermont-Vignal C ., Gout O ., Fechner C ., Dufier J., Morax S. ,2010. Polymorphisme clinique de la myasthénie à point de départ oculaire ; analyse rétrospective sur cinq ans. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 33 : p. 728-738.
- 17- Cambier J., Masson M ., et al., 2012. *Abrèges neurologie 13eme édition*. ISBN, p.509-516.
- 18- Camps J.F., Eugène D., et al., 2013. *Neurosciences : tout le cours en fiches*.EAN, 10 : p. 978-2.
- 19- Carr A.S ., Cardwell C.R.,Carron P.O., Conville J.,2010. systematic review of population based epidemiological studies in myasthénia gravis .*BMC Neurol*, 10 p: 46
- 20- Catar O., Aubé-Nathier A.C., Nadaj-Pakleza A., 2017. Myasthénie auto-immune séronégative. *Med Sci (Paris)* ,33:p.34–8.
- 21- Chauplannaz G., Vial C., 2004. Electrodiagnostic assessment of neuromuscular junction disorders. *Rev Med Liege* ,59: p. 184-9.
- 22- Chenevier F., Gervais-Bernard H., Bouhour F., Vial C., 2011. Myasthénies et syndromes myasthéniques. *EMC Neurologie*, 10 : p.17-172.
- 23- Cheson BD ., 2010. «Rituximab: clinical development and future directions,» *Expert Opin Biol Ther*, p. 97-110.
- 24- Ciafaloni E ., Nikhar NK., Massey JM., Sanders DB.,2000 . Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology* ,55 :p.448-50.
- 25- Cortése-vicente E., Gallardo E., Martinez M.A., Diaz- Manera J., Querol L., Rojas-Garcia R., et al., 2016. Clinical characteristics of patients with double-seronegative myasthenia gravis and antibodies to cortactin. *JAMA Neurol* , 73(9) :p . 1099-104
- 26- Costa J., Evangelista T., Conceicao I., de Carvalho M.,2004 . Repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis--relative sensitivity of different muscles. *Clin Neurophysiol*,115: p .2776-82.
- 27-Dalakas M.C., 2004. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* ,102:p.177-93.
- 28- Dale purves., George J .,Augustine.,David Fitzpatric., W.C . ,2004. hall,anthony-samoel LaMantia and James O . McNamara . *Neurosciences 3e édition : préface de Marc Jeannerod* .p1716.

- 29- David C., Paul M., 2010. François des gands champs, guide de lères ordonnances. : p.356-360.
- 30- David G., Maloney ., M.D., Ph.D.,2012 . «Anti-CD20 Antibody Therapy for B-Cell Lymphomas,» N Engl J Med , p : 366.
- 31- Delwaide P.J., Salmon J., van Cauwenberger H., 1967. Premiers essais de traitement de la myasthénie par azathioprine. Acta Neurol Belg ,67:p. 701-712.
- 32- El Midaoui A., Messouak O., BelahsenM.F., 2010. La myasthénie (Myasthenia Gravis). 2 : P. 54-65.
- 33- Estournet-Mathiaud B ., Barois A. ,1999. la myasthénie. J Pédiatr Puériculture ,12 :p . 2934
- 34- Evoli A., Batocchi A.P., Palmisani M.T., Lo Monaco M., Tonali P., 1992. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. Eur Neurol, 32 : p.37–43.
- 35- Evoli A., Tonali P.A., Padua L., Monaco M.L., Scuderi F., Batocchi AP., et al., 2003. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. Brain ,126: p. 2304–11.
- 36- Evoli A., 2006. Clinical aspects of neuromuscular transmission disorders. Acta Neurol, Scand, Suppl., 183 : p. 8–11.
- 37- Eymard B ., Morel E., Dulac O et al.,1989. «Myasthénie et grossesse : une étude clinique et immunologique de 42 cas». Rev Neurol (Paris) ,45 p : 696-701.
- 38- Eymard B ., 2009. Anticorps dans la myasthénie. Revue neurologique ,165 : p. 137–143.
- 39- Eymard., 2014. La myasthénie du coté de l'interniste. Revue de medcine interne, 35 :p. 421-429.
- 40- Fambrough D ., Rash J.E., 1971. Development of acetylcholine sensitivity during myogenesis. Dev Biol, 26(1) : p. 55–68.
- 41- Farrugia M.E., Kennett R.P., Newsom-Davis J., Hilton-Jones D., Vincent A., 2004. Single -fibere lectromyography inlimb and facial muscles in muscle-specific kinase antibody and acetylcholine receptor antibody myasthenia gravis. Muscle Nerve, 33:p.568-70.
- 42- Gajdos P.M., Coulon ., 1992. «Myasthénie et syndromes myasthéniques,» Encycl Med Chir, p. 13.
- 43- Gajdos P.h.,1999. «Traitement de la myasthénie : place des corticoïdes et des immunosuppresseurs». Presse Med, 28 p : 587-9.
- 44- Gajdos., 2000. Myasthenic syndrome : Diagnostic trends .Rev Prat, 50(4): p.419-23

- 45- Gajdos P., 2001 .Impact d'une atteinte restrictive de la fonction respiratoire par maladie neuromusculaire sur le sevrage de la ventilation mécanique. *Réanimation*, 10 :P.770–4.
- 46- Gajdos P., 2002. Myasthenia gravis. *Rev Prat*, 52(1): P.71-7.
- 47- Gajdos P., Tranchant C., Clair B., Bolgert F., Eymard B., Stojkovic T., et al., 2005. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* ,62:p. 1689–93.
- 48- Gasperi C., Melms A., Schoser B., Zhang Y., Meltoranta J., Risson V., et al., 2014. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neuro-logy* .82(22):P.1976–83.
- 49- Gaumond M.C., 2005.Troubles oculaire de la myasthénie.EMC Neurologie, 2 :P.544-556
- 50- Gilchrist J.M., 1998.Myasthenia gravis. Medical update for psychiatrists.3 (4):p.113-118.
- 51- Gilhus N.E., Verschuuren J.J.,2015. Myasthenia gravis: subgroup clas-sification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* ,14 (10):p.1023–36.
- 52- Gilhus NE., Skeie GO., Romi F., Lazaridis K., Zisimopoulou P., Tzartos S., 2016. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol* ,12(5):p .259–68.
- 53- Gold R., Schneider-GoldC. ,2008.Currentand future standards in treatment of myasthenia gravis. *Neurotherapeutics* ,5: p .535-41.
- 54- Goldflam S., 1893. Ueber einen scheinbar heilbaren bulbärparalytischen Symptom en complex mit Beteiligung der Extremitäten. *Deutsche Zeittschrift für Nervenheilkunden*, 4 : p. 312-352.
- 55- Goulan-Goeau C., Gajdos P., 2002. Myasthénie et syndromes myasthéniques. EMC, Neurologie, p.17-172- B-10.
- 56- Gronseth G.S ., Barohn R.J. ,2000 . Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* ,55p:7-15.
- 57- Guptill J.T ., Oakley D., Kuchibhatla M., et al.,2013. «A Retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia,» *Muscle Nerve*, 47 :p. 170–176.
- 58- Heckmann J.M ., Rawoot A., Bateman K., Renison R., Badri M.,2011. «A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis» *BMC Neurol*, p : 11.
- 59- Higauchi O., Hamuro J., Motomura M., Yamanashi Y., 2011. Autoantibodies to lowdensity lipoproteinreceptor-relatedprotein4 inmyasthenia gravis .*Ann Neurol* ,69:p.418–22.

- 60- Hoch W., Conville J., Helms S., et al., 2001. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nature Med*, 7 :p. 36-58.
- 61- Hucho F., 1986. The nicotinic acetylcholine receptor and its ion channel. *Eur J Biochem*, 58:p. 211-26.
- 62- Illa I., Diaz-Manera J., Rojas-Garcia R., Pradas J., Rey A., Blesa R., et al., 2008. Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive Myasthenia Gravis patients. *J Neuroimmunol*, :p. 201–2 /90–4.
- 63- Jani-Acsadi A., Lisak R.P., 2007. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *Neurol Science*, 261 : p.127–133.
- 64- Jaretzki A., Steinglass K.M., Sonett J.R., 2004. Thymectomy in the management of myasthenia gravis. *Semin Neurol*, 24:p.49-62.
- 65- Johns T.R., 1987. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* .505:P.568–83.
- 66- Jolly F., 1895. Ueber myasthenia gravis pseudoparalytica. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 32 : p. 1-7
- 67- Juel V.C., Massey J.M., 2007. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis*, 2(44).
- 68- Kalamida D., Poulas K., Avramopoulou V., Fostieri E., Lagoumintzis G., Lazaridis K., et al., 2007. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors : structure, function and pathogenicity. *FEB J*, 274:p. 3799-845.
- 69- Kim N., Stiegler A.L., Cameron T.O., Hallock P.T., Gomez A.M., Huang J.H., et al., 2008. Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK. *Cell*, 135:p.334–42.
- 70- Kleiner-Fisman G., Kott H.S., 1998. Myasthenia gravis mimicking stroke in elderly patients. *Mayo Clin Proc*, 73 :p. 1077-8.
- 71- Koneczny I., Herbst R., 2019. Myasthenia gravis: pathogenic effects of autoantibodies on neuromuscular architecture. *Cells*, :p8
- 72- Kuks J.B., Djoatmodjo S., 1991. Oosterhuis H.J. Azathioprine in myasthenia gravis: observations in 41 patients and a review of literature. *Neuromuscul Disord*, 1p:423-31.
- 73- Kupersmith M.J., Latkany R., Homel P., 2003. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol*, 60(2): p.243-8.
- 74- Lammens S., Hounfodji P., Krejci E., Plaud B., 2007. Physiologie de la plaque motrice. Dans : Elsevier Editions. Congrès national d'anesthésie et de réanimation, :p. 325340.

- 75- Leite M.I., Strobel P., Jones M., Micklem K., Moritz R., Gold R., et al., 2005. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol* ,57:p.444–8.
- 76- Leite M.I ., JacobS.,ViegasS.,CossinsJ.,CloverL.,MorganBP.,etal. ,2008.IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* ,131 :p .940-52.
- 77- Le Panse R ., Cizeron-Clairac G., Cuvelier M., Truffault F., Bismuth J., Nancy P., et al.,2008. Regulatory and pathogenic mechanisms in human autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* ,1132:p. 135-42
- 78- Mantegazza R ., Bernasconi P., Cavalcante P.,2018. Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy. *Curr Opin Neurol* ,31(5):p .517– 25.
- 79- Martyn JA., Richtsfeld M., et al., 2006. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states : etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology*, 104 : p.158-69.
- 80- Marie-Céline F.L., 2013.«Myasthénie» .*La revue du praticien*, 63 : p. 112, 2013.
- 81- Masson C ., Lecorre F., Boukriche Y., 2001.Le récepteur périphérique de l'acétylcholine. *Physiologie, physiopathologie appliquée aux maladies neuromusculaires et à la curarisation Réanimation*. 10 (4) : p. 360-367.
- 82- Matthew Meriggioli N., Donald Sanders B., 2009. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* :p. 475-490.
- 83- Maurer M., Bougoin S., Feferman T., Frenkian M., Bismuth J., Mouly V., Clairac G., Tzartos S., Fadel E., Eymard B., Fuchs S., Souroujon MC., Berrih-Aknin S.,2015 . IL-6 and Akt are involved in muscular pathogenesis in myasthenia gravis. *Acta Neuropathol Commun* , 15 :p.3:1.
- 84- Mekrani S., Brignol T.N., 2006. Myasthénie auto-immune. *ISSN* , : p. 1769-1850.
- 85- Meriggioli MN ., Rowin J., Richman JG., Leurgans S. ,2003. Mycophenolate mofetilformyastheniagravis:adouble-blind,placebo-controlledpilot study. *Ann N Y Acad Sci* ,998 :p. 494-9.
- 86- Meriggioli M.N., Sanders D.B., 2005.Advances in the diagnosis of neuromuscular junction disorders .*Am. J. Phys. Med. Rehabil*, 84 : p. 627–638.
- 87- Meriggioli M.N.,2009. «Myasthenic disorders and ALS,» *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 15 : p. 35–62.

- 88- Meriggioli M.N, Sanders D.B., 2009. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*, 8 (5) :p. 475-490.
- 89-Miyazawa A., Fujiyoshi Y., Unwin N., 2003. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore .*Nature*, 423 : p. 949-55.
- 90- Molloy E.S ., C.L., 2012 .« Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies,» *Arthritis Rheum*, p : 3043–3051.
- 91- Morren J., Li Y.,2018. Myasthenia gravis with muscle-specific tyrosine kinase antibodies: a narrative review. *Muscle Nerve* ,58 (3):p .344–58.
- 92-Nazinigouba Ouédraogo^{a, 1} ., Flavien A., Kaboréa ., Georges Mion^b ., 2011. Physiologie de la jonction neuromusculaire et mécanisme d'action des curares. Le Praticien en Anesthésie Réanimation ,15: p. 329-338.
- 93- Niks E.H ., van Leeuwen Y., Leite M.I., Dekker F.W., Wintzen A.R., Wirtz P.W., et al., 2008. Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specific IgG4 instead of IgG1. *J Neuroimmunol* ,195:p.151–6.
- 94- Naomi K., 2014.L'altération des interactions neurone-glie à la jonction neuromusculaire de souris âgées. Thèse de doctorat : Sciences Neurologiques. Université de Montréal ,99 p.
- 95- Norwood F., Dhanjal M., Hill M., James N., Jungbluth H., Kyle P., et al. ,2014. Myasthénia in pregnancy : best practice guidelines from a UK multispecialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 85 (5) :p . 538-43
- 96- Onodera H., 2005. The role of the thymus in the pathogenesis of myasthenia gravis. *Tohoku J Exp Med* ,207:p .87-98.
- 97- Padovani R., Bille-Turc F., Pouget J., Serratrice G., Bille J., 1997. La myasthénie de révélation tardive:34 cas chez des patients de plus de 65 ans. *Rev Neurol*, 53:p. 129-34.
- 98- Pakzad Z., Aziz T., Oger J., 2011. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. *Neurology*,:p. 526–1528.
- 99- Palazzo E ., Yahia S.A.,2012 . « Progressive multifocal leukoencephalopathy in autoimmune diseases.» *Joint Bone Spine*, 79 p : 351-355.
- 100- Patrick J., Lindstrom J., 1973. Autoimmune response to acetylcholine receptor.*Science*, 180 (4088) : p.871-2.
- 101- Pautas E., Milleron O., Bouchon J.P., Laurent M., Roger M., et al., 2000. Myasthénie du sujet âgé. *Presse Méd*, 29:p. 835-7.

- 102- Péniſson-Besnier I., 2010. Traitement de la myasthénie auto-immune. *Revue neurologique*, 166 :p. 400-405.
- 103- Phillips L.H., Torner J.C., 1996. Epidemiologic evidence for a changing natural history of Myasthenia gravis. *Neurology* ,147:p. 38-1233.
- 104- Phillips L.H., 2003. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*, 998: p.407-12.
- 105- Pevzner A., Schoser B., Peters K., Cosma NC., Karakatsani A., Schalke B., et al.,2012. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* ,259(3):p.427– 35.
- 106- Rigoard P., Buffenoir K., Bauche S., Giot J.P., et al ., 2009.Organisation structurale, moléculaire, formation et maturation de la jonction neuromusculaire. *Neurochirurgie*, 55: p.34-42.
- 107- Rivner M.H ., Pasnoor M., Dimachkie M.M., Barohn R.J., Mei L.,2018. Muscle-specific tyrosine kinase and myasthenia gravis owing to other antibodies. *Neurol Clin* ,36(2):p .293– 310.
- 108- Romi F., Skeie GO., Aarli J.A., Gilhus N.E.,2000. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol* , 247 :p. 369-375
- 109- Romi F., Aarli J.A., Gilhus N.E., 2007. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features. *Eur J Neurol* ,14: p .617–20.
- 110- Sadohara J., Fujimoto K., Müller N.L., Kato S., Takamori S., Ohkumaa K., et al .,2006.Thymic epithelial tumors: comparison of CT and MR imaging findings of lowrisk thymomas, high-risk thymomas, and thymic carcinomas *Eur J Radiol* , 60 :p 70-79
- 111-Sanders D.B., Scoppetta C., 1994. The treatment of pateints with myasthenia gravis. *Neurol clin* , 12 : p. 343-68.
- 112- Sanders D.B ., Hart I.K., Mantegazza R., Shukla S.S., Siddiqi Z.A., Baets M.H., et al .,2008. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* ,71p: 400-6.
- 113- Sarrigiannis P.G., Kennett R.P., Read S., Farrugia M.E., 2006. Single-fiber EMG with a concentric needle electrode: validation in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 33:p.61-5.
- 114- Scarpino S., Di Napoli A., Stoppacciaro A., Antonelli M., Pillozzi E., Chiarle R., et al.,2007.Expression of autoimmune regulator gene (AIRE) and T regulatory cells in human thymomas. *Clin Exp Immunol* ,149:p . 504-12.

- 115- Schottlender J., De Feo L.G., Martelli N.A., Molfino N.A., 2002. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 26p:31-6.
- 116- Seybold M.E., Drachman D.B., 1974. Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. Reducing the hazards of treatment. *N Engl J Med*, 290:p.81-4.
- 117- Sieb J.P., 2014. Myasthenia gravis: an update for the clinician, *Clin Exp Immunol*, p.408-418.
- 118- Simpson J.A., 1960. 'Myasthenia gravis: a new hypothesis.' *Scot. med. J*, 5 : p. 419.
- 119- Sivakumar S., 2011. «Current and emerging treatments for the management of myasthenia gravis» *Ther Clin Risk Manag*, 7 p : 313-323.
- 120- Smith, K.H., 2003. «Myasthenia gravis. Focal Points: Clinical modules for Ophthalmologists,» *American Academy of Ophthalmology*, : p. 18.
- 121- Sonett J.R., Jaretzki A., 2008. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: a critical analysis. *Ann N Y Acad Sci*, 1132p: 315-28.
- 122-Souto E.B., Lima B., Campos J.R., Martins-Gomes C., Souto S.B., Silva A.M., 2019. Myasthenia gravis: state of the art and new therapeutic strategies. *J Neuroimmunol*, 337 :p. 570-80.
- 123- Stalberg E.V., Trontelj J.V., 1994. *Single fiber electromyography: studies in healthy and diseased muscle*. New York: Raven Press.
- 124- Ströbel P., Chuang W.Y., 2009. Marx A. Thymoma-Associated paraneoplastic Myasthenia Gravis. In: Kaminski HJ, editor. *Myasthenia gravis and related disorders*. New York: Humana Press, :p. 105-15.
- 125- Sudhof T.C., 1999. The synaptic vesicle cycle : à cascade of protein-protein interaction. *Nature*, 375 : p.645-653.
- 126- Svahn J., Chenevier F., Bouhour., Vial C., 2018. Myasthénies et syndromes myasthéniques. *EMC-Neurologie*, 15 : p.1-25.
- 127- Thanvi B.R., 2004. Lo TCN. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J*, 80:p. 690-700.
- 128- Thomas C.E., Mayer S.A., Gungor Y., Swarup R., Webster E.A., Chang I., et al., 1997. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*, 48 :p.1253-60.

- 129- Tindall R.S., Rollins J.A., Phillips J.T., Greenlee R.G., Wells L., Belendiuk G., 1987. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med*, 316 :p.719-24.
- 130- Tindall R.S., Phillips J.T., Rollins J.A., Wells L., Hall K., 1993. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*, 681 :p.539-51.
- 131- Toyka K.V., Drachman D.B., Griffin D.E., Pestronk A., Winkelstein J.A., Fishbeck K.H., et al., 1977. Myasthenia gravis: study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N Engl J Med*, 296(3) :p.125-31.
- 132- Tranchant C., 2009. Stratégie thérapeutique dans la myasthénie. *Revue neurologique*, 165 : p.149-154.
- 133- Tsetlin V.I., Hucho F., Machold., 1996. The emerging three – dimensional structure of a receptor: The nicotinic acetylcholine receptor. *Eur J Biochem*, 37:p.7952-64.
- 134- Turner C.A., 2007. Review of myasthenia gravis: Pathogenesis, clinical features and treatment. *Current anaesthesia and critical care*, 18 (1):p.15-23.
- 135- Vernino S., Salomao D.R., Habermann T.M., O’Neill B.P., 2005. Primary CNS lymphoma complicating treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil. *Neurology*, 65:p.639-41.
- 136- Vincent A., Leite M.I., Farrugia M.E., Jacob S., Viegas S., Shiraishi H., et al., 2008. Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies. *Ann N Y Acad Sci*, 1132:P.84-92.
- 137- Wagner S., Janzen R.W., Mohs C., Pohlmann S., Klingel R., Grützmacher P.W., 2008. «Longterm treatment of refractory myasthenia gravis with immunoadsorption,» *Dtsch Med Wochenschr*, 133 : p. 2377–2382.
- 138- Weigert C., 1901. Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Erb’schen Krankheit (Myasthenia gravis). *Neurologisches Centralblatt*, 20: p. 597-601.
- 139- Witte A.S., Cornblath D.R., Parry G.J., Lisak R.P., 1984. Schatz NJ. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol*, 15:p.602-5.
- 140- Wolfe G.I., Kaminski H.J., Aban I.B., Minisman G., Kuo H., Marx A., et al., 2019. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol*, 18(3):p.259–68

- 141- Yan M., Xing G.L, Xiong W.C., Mei L.,2018. Agrin and LRP4 antibodies as new biomarkers of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* .1413(1):P126–35
- 142- Yang H., Goluszko E., David C., Okita D.K., Conti-Fine B., Chan T.S., et al. ,2003 . Induction of myasthenia gravis in HLA transgenic mice by immunization with human acetylcholine receptors. *Ann N Y Acad Sci* ,998:p.375-8.
- 143- Yamamoto A.M., Gajdos P., Eymard B., Tranchant C., Warter J.M., Gomez L., et al.,2001.Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of non thymoma patients.*Arch Neurol* ,58:p.885-90.
- 144-Zhang X., Yang M., Xu J., Zhang M., Lang B., Wang W., et al ., 2007.Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78:p.386-90.
- 145- Zhang B., Tzartos J.S., Belimezi M., Ragheb S., Bealmear B., Lewis R.A., et al., 2012 .Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* ,69:p.445–51.

Annexe :

ANNEXE 1 : Score musculaire moteur

Maintien des membres supérieurs horizontalement (1point pour 10 secondes)	
Pendant 75 s	15
Pendant 50 s	10
Pendant 25 s	5
Membres inférieurs cuisse à 90°, jambes à 90° (en position couchée)	
Pendant 75 s	15
Pendant 50	10
Pendant 25 s	5
Flexion de la tête (en position couchée)	
Contre résistance	10
Sans résistance	5
Impossible	0
Passage de la position couchée à la position assise	
Possible sans l'aide des mains	10
Impossible sans l'aide des mains	0
Oculomotricité extrinsèque	
Normale	10
Ptôsis isolé	5
Diplopie	0
Occlusion palpébrale	
Complète	10
Incomplète	5
Nulle	0
Mastication	
Normale	10
Diminuée	5
Nulle	0

Déglutition	
Normale	10
Dysphagie sans fausse route	5
Dysphagie avec fausse route	0
Phonation	
Voix normale	10
Voix nasonnée	5
Aphonie	0

ANNEXE 2 : Classification clinique de la myasthénia Gravis Foundation of America (MGFA)

<p>Classe I : Faiblesse de tout muscle de l'œil, faiblesse de la fermeture des paupières, la force musculaire est par ailleurs normale</p>
<p>Classe II : Des muscles extra oculaires sont légèrement atteints, atteinte de tout degré de sévérité des muscles oculaires possible</p> <p>II a : Atteinte principalement des muscles axiaux ou des extrémités ou de ces deux groupes, atteinte moins importante de la musculature oro-pharyngée possible</p> <p>II b : Atteinte principalement de la musculature oro-pharyngée ou de la musculature respiratoire ou des deux, atteinte moins importante ou égale des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux possible</p>
<p>Classe III : Faiblesse moyennement sévère de muscles autres que les muscles oculaires, possible atteinte de tout degré de sévérité des muscles oculaires</p> <p>III a : Atteinte principalement des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux, avec atteinte moins grave possible de la musculature oro-pharyngée.</p> <p>III b : Atteinte prédominante de la musculature oro-pharyngée ou des muscles respiratoires ou des deux, avec atteinte moins sévère ou égale possible de la musculature des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux</p>
<p>Classe IV : Faiblesse importante de muscles autres qu'oculaires, avec atteinte possible de tout degré de sévérité des muscles de l'œil</p> <p>IV a : Atteinte prédominante des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux, avec atteinte moins sévère de la musculature oro-pharyngée possible</p> <p>IV b: Atteinte prédominante de la musculature oro-pharyngée ou des muscles respiratoires ou des deux, avec atteinte possible moins sévère ou d'importance égale des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou des deux</p>
<p>Classe V : définie par l'intubation avec ou sans ventilation mécanique, à l'exception d'une telle mesure dans le cadre d'une prise en charge postopératoire de routine. Une sonde gastrique sans intubation rentre dans le cadre de la classe IV b.</p>

Résumé :

La myasthénie auto-immune (myasthenia gravis) est une **affection rare** de la jonction neuromusculaire se traduisant par une **faiblesse musculaire** ou souvent plusieurs muscles sont concernés, et qui a la particularité d'augmenter à l'effort ou à la répétition du mouvement et de diminuer après une période de repos.

Survenant à tout âge elle affecte surtout les adultes entre 20 et 40 ans, le plus souvent chez les femmes **ou** après 50 ans, le plus souvent chez les hommes.

La myasthénie auto-immune est provoquée par un **dérèglement du système immunitaire**. Celui-ci, au lieu d'agir contre des éléments extérieurs pour protéger l'organisme, réagit à des constituants de son propre organisme (réaction auto-immune) en produisant des molécules, les auto-anticorps qui, en se fixant spécifiquement sur telle ou telle molécule de l'organisme, l'empêche de fonctionner et conduit à sa destruction.

La présentation clinique est hétérogène et varie en fonction de la forme clinique et le diagnostic se fait avec les explorations usuelles (tests pharmacologique, immunologique, examens électroneuromyographique(ENMG) et examens radiologiques...)

A ce jour aucun traitement ne permet de guérir définitivement la myasthénie. Cependant de nombreux médicaments sont utilisés pour réduire les symptômes et prévenir les complications. Le traitement permet la plus part du temps de mener une vie normale .Il permet d'assurer une vie quasi normale à la plus part des personnes atteintes. Grace à la prise en charge ; la mortalité a diminué de façon spectaculaire et est devenu exceptionnelle au cours des dernières années.

Enfin, un personne myasthénique peu vivre avec sont maladie en faciliter la vie et éviter les activités physiques trop intenses, et tous ce qui est peuvent aggraver la maladie Conserver **ses** médicaments avec soi, Consulter votre médecin en cas de maladies courantes (rhume...)

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

Abstract:

Autoimmune myasthenia gravis (myasthenia gravis) is a rare condition of the neuromuscular junction resulting in muscle weakness where often several muscles are involved, and which has the particularity of increasing with effort or repetition of movement and decrease after a period of rest.

Occurring at any age, it mainly affects adults between 20 and 40 years old, most often in women or after 50 years, most often in men.

Autoimmune myasthenia gravis is caused by a disruption of the immune system. This, instead of acting against external elements to protect the organism, reacts to constituents of its own organism (autoimmune reaction) by producing molecules, auto-antibodies which, by attaching themselves specifically to such or a particular molecule of the organism, prevents it from functioning and leads to its destruction.

The clinical presentation is heterogeneous and varies according to the clinical form and the diagnosis is made with the usual explorations (pharmacological, immunological tests, electroneuromyographic examinations (ENMG) and radiological examinations, etc.)

To date, no treatment has made it possible to permanently cure myasthenia gravis. However, many drugs are used to reduce symptoms and prevent complications. The treatment allows most of the time to lead a normal life. It ensures an almost normal life for most of those affected. Thanks to the support; mortality has decreased dramatically and has become exceptional in recent years.

Finally, a person with myasthenic can live with his disease by making life easier and avoiding too intense physical activities, and all that is can worsen the disease Keep medication with you, Consult your doctor in case of common illnesses (cold ...)

Keywords: Autoimmune myasthenia gravis, neuromuscular junction, Anti -bodies- acetylcholine receptors, Thymoma.

الملخص :

الوهن العضلي الوبيل (الوهن العضلي الوبيل) هو حالة نادرة في الموصل العصبي العضلي مما يؤدي إلى ضعف العضلات حيث غالبًا ما تكون عدة عضلات متضمنة ، وله خاصية الزيادة مع الجهد أو تكرار الحركة و تنخفض بعد فترة راحة.

يحدث في أي عمر، ويصيب بشكل رئيسي البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين 20 و 40 عامًا، وغالبًا عند النساء عامًا، وغالبًا ما يصيب الرجال بعد 50 عامًا.

يحدث الوهن العضلي الوبيل المناعي الذاتي بسبب اضطراب في جهاز المناعة. هذا، بدلاً من العمل ضد العناصر الخارجية لحماية الكائن الحي ، يتفاعل مع مكونات الكائن الحي الخاص به (تفاعل المناعة الذاتية) عن طريق إنتاج جزيئات ، أجسام مضادة ذاتية ، من خلال ربط نفسها على وجه التحديد بمثل هذا. أو جزيء معين من الكائن الحي ، يمنع من العمل ويؤدي إلى تدميره.

العرض السريري غير متجانس ويختلف وفقًا للشكل السريري ويتم التشخيص من خلال الاستكشافات المعتادة (الاختبارات الدوائية ، الاختبارات المناعية ، الفحوصات الكهربائية العضلية (ENMG) والفحوصات الإشعاعية ، إلخ).

حتى الآن ، لم يسمح أي علاج بعلاج الوهن العضلي الشديد بشكل دائم. ومع ذلك ، يتم استخدام العديد من الأدوية لتقليل الأعراض ومنع حدوث مضاعفات. يتيح العلاج للمرضى لمعظم الوقت أن يعيشوا حياة طبيعية ، ويضمن حياة شبه طبيعية لمعظم المصابين. بفضل الدعم؛ انخفض معدل الوفيات بشكل كبير وأصبح استثنائيًا في السنوات الأخيرة.

أخيرًا ، يمكن للشخص المصاب بالوهن العضلي أن يتعايش مع مرضه عن طريق تسهيل الحياة وتجنب الأنشطة البدنية الشديدة ، وكل ما يمكن أن يؤدي إلى تفاقم المرض ، احتفظ بأدويةك معك ، استشر طبيبك في حالة الأمراض الشائعة (البرد ...)

الكلمات المفتاحية: الوهن العضلي الوبيل المناعي الذاتي ، الوصل العصبي العضلي ، الأجسام المضادة- مستقبلات أستيل كولين ، ورم الغدة الصعترية.

Année universitaire :
2020/2021

Présenté par : Benghebrid khawla et Hamouda soulef

Etude épidémiologique, clinique et biologique de la myasthénie

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en immunologie

Résumé :

La myasthénie auto-immune (myasthenia gravis) est une **affection rare** de la jonction neuromusculaire se traduisant par une **faiblesse musculaire** ou souvent plusieurs muscles sont concernés, et qui a la particularité d'augmenter à l'effort ou à la répétition du mouvement et de diminuer après une période de repos.

Survenant à tout âge elle affecte surtout les adultes entre 20 et 40 ans, le plus souvent chez les femmes **ou** après 50 ans, le plus souvent chez les hommes.

La myasthénie auto-immune est provoquée par un **dérèglement du système immunitaire**. Celui-ci, au lieu d'agir contre des éléments extérieurs pour protéger l'organisme, réagit à des constituants de son propre organisme (réaction auto-immune) en produisant des molécules, les auto-anticorps qui, en se fixant spécifiquement sur telle ou telle molécule de l'organisme, l'empêche de fonctionner et conduit à sa destruction.

La présentation clinique est hétérogène et varie en fonction de la forme clinique et le diagnostic se fait avec les explorations usuelles (tests pharmacologique, immunologique, examens électroneuromyographique (ENMG) et examens radiologiques....)

A ce jour aucun traitement ne permet de guérir définitivement la myasthénie. Cependant de nombreux médicaments sont utilisés pour réduire les symptômes et prévenir les complications. Le traitement permet la plus part du temps de mener une vie normale .Il permet d'assurer une vie quasi normale à la plus part des personnes atteintes. Grâce à la prise en charge ; la mortalité a diminué de façon spectaculaire et est devenu exceptionnelle au cours des dernières années.

Enfin, un personne myasthénique peu vivre avec sont maladie en faciliter la vie et éviter les activités physiques trop intenses, et tous ce qui est peuvent aggraver la maladie
Conserver **ses** médicaments avec soi, Consulter votre médecin en cas de maladies courantes (rhume...)

Mots clés : Myasthénie auto-immune, Jonction neuromusculaire, Anticorps anti – récepteurs de l'acétylcholine, Thymome.

Laboratoire de recherche :

Jury d'évaluation :

Président du jury : Messaoudi Saber (MAA - UFM Constantine).

Encadreur : Chettoum Aziez (MCA- UFM Constantine).

Examineur : Rahmoune Houria (MAA UFM Constantine 1)

Date de soutenance : 28/09/2020