

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Immunologie Moléculaire et Cellulaire*

N° d'ordre :  
N° de série :

Intitulé :

---

## Etude épidémiologique et descriptive de la Myasthénie

---

Présenté par : DARBANE Ikram  
BENSALHIA Raounek

Le 26/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : MESSAOUDI Sabar (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).  
Examinatrice 1 : AKLIL Badiaa (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).  
Examinatrice 2 : OTHMANI Khawla (Maitre de recherche classe B, CRSP, Constantine).

Année universitaire  
2021 - 2022

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Immunologie Moléculaire et Cellulaire*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

## Etude épidémiologique et descriptive de la Myasthénie

---

Présenté par : DARBANE Ikram  
BENSALHIA Raounek

Le 26/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : MESSAOUDI Sabar (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).  
Examinatrice 1 : AKLIL Badiaa (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).  
Examinatrice 2 : OTHMANI Khawla (Maitre de recherche classe B, CRSP, Constantine).

Année universitaire  
2021 - 2022



## *Remerciements*

*En préambule à ce mémoire, Nous souhaitons adresser nos remerciements Les plus sincères à Dieu qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.*


*Nous tenons tout d'abord à remercier Chaleureusement notre encadreur **Dr MESSAOUDI Sabar**, on est très reconnaissantes du grand honneur que vous nous faites en acceptant de nous encadrer. Votre compétence, vos précieux conseils et votre aide durant toute la période du travail et vos qualités humaines suscitent notre grande admiration.*


*Nous remercions également les examinateurs de ce travail **Dr AKLIL Badiaa** et **Dr OTHMANI Khawla**. Nous vous adressons nos sincères remerciements et nos profonds respects pour l'intérêt que vous apportez à ce travail.*

*Nous remercions sincèrement le chef de département de biologie animale **Mr MADACI Brahim** et tout le personnel de l'Université des Frères Mentouri pour leur contribution et leur sérieux.*

*Ainsi que tout le personnel de service Neurologie CHU Constantine pour leur orientation et accueil sympathique et chaleureux lors les jours de stage.*

*En fin nos remerciements à tous ceux qui ont aidé à l'élaboration de ce mémoire du pré ou du loin.*





*A mes chers parents*

*A toute ma famille*

*A tous ceux qui me sont chers*

*A mon encadreur*

*Je dédie le fruit de mes 22 ans d'études.*

*Ikram...*

*Je dédie ce mémoire à*

***A MES PARENTS BIEN-AIMÉS***

*Je voue dédie cette mémoire en reconnaissance de tout l'amour et de toute l'affection que Vous n'avez jamais cessé de me prodiguer. Il n'est pas de mots assez forts pour exprimer mon immense amour et ma profonde Gratitude pour tous les sacrifices et les efforts qu'avez consentis pour mon éducation.*

*Vous m'avez toujours guidée, soutenue, conseillée avec la plus grande des sagesses.*

*Je prie Dieu, le tout puissant, de vous accorder santé et longue vie afin que je puisse Vous combler à mon tour sans jamais vous décevoir.*

***A mes très chères sœurs Khaoula et Amani***

*Tous les mots n'expriment pas mon amour et ma gratitude pour vous.*

*Vous qui m'avez soutenu tout au long de mon parcours.*

*Que Dieu vous donne santé et vous garde, et vous procure bonheur, et grand succès.*

***Et à tous ceux qui me sont chers...***

***BENSALHIA Raounek***

<b>Remerciements</b>	
<b>Dédicaces</b>	
<b>Sommaire</b>	
<b>Liste des abréviations</b>	
<b>Liste des figures</b>	
<b>Liste des tableaux</b>	
<b>Introduction.....</b>	<b>01</b>
<b>Partie bibliographique</b>	
<b>Chapitre I : Systèmes nerveux centrale et jonctions neuromusculaires</b>	
<b>I. Systèmes nerveux centrale et jonctions neuromusculaires.....</b>	<b>03</b>
<b>I.1 Anatomie de systèmes nerveux centrale.....</b>	<b>03</b>
<b>I.1.1 Définition du système nerveux .....</b>	<b>03</b>
<b>I.1.2 Organisation du système nerveux.....</b>	<b>05</b>
<b>I.2 Structure et fonction d'un neurone.....</b>	<b>09</b>
<b>I.3 Physiologie de la jonction neuromusculaire.....</b>	<b>10</b>
<b>I.4 La synapse neuromusculaire.....</b>	<b>11</b>
<b>I.4.1 Acteurs de la jonction neuromusculaires.....</b>	<b>12</b>
<b>I.4.1.1 Terminaisons nerveuses pré-synaptiques.....</b>	<b>14</b>
<b>I.4.1.2 Fente synaptique.....</b>	<b>14</b>

<b>I.4.1.3 Membrane postsynaptique, plaque motrice.....</b>	<b>15</b>
<b>I.4.1.4 Récepteurs cholinergiques.....</b>	<b>15</b>
<b>a. Récepteur de l'acétylcholine (RACH).....</b>	<b>15</b>
<b>b. Récepteurs nicotiniques.....</b>	<b>16</b>
<b>c. Récepteurs muscariniques.....</b>	<b>16</b>
<b>I.4.1.5 Récepteurs postsynaptiques.....</b>	<b>17</b>
<b>I.4.1.6 Récepteurs pré-synaptiques.....</b>	<b>18</b>
<b>I.5 La transmission neuromusculaire.....</b>	<b>18</b>
<b>I.5.1 Potentiel d'action et contraction musculaire.....</b>	<b>20</b>
<b>I.5.2 Synthèse et stockage de l'acétylcholine.....</b>	<b>20</b>
<b>I.5.3 Au niveau de la terminaison axonale : libération d'acétylcholine.....</b>	<b>21</b>
<b>I.5.4 Dans l'espace synaptique.....</b>	<b>22</b>
<b>I.5.5 Du côté de la fibre musculaire : potentiel d'action.....</b>	<b>22</b>
<b>I.5.6 Fin de l'action de l'acétylcholine.....</b>	<b>23</b>
<b>I.5.7 Rôle de l'acétylcholinestérase.....</b>	<b>23</b>
<b>I.5.8 Couplage excitation—contraction.....</b>	<b>24</b>
<b>Chapitre II : Myasthénie : Revue bibliographique</b>	
<b>II.1 Définition.....</b>	<b>25</b>
<b>II.2 Historique .....</b>	<b>25</b>
<b>II.3 Epidémiologie.....</b>	<b>27</b>
<b>II.4 Physiopathologie.....</b>	<b>29</b>

<b>II.4.1 Anticorps.....</b>	<b>29</b>
<b>II.4.1.1 Anticorps Anti- Récepteur à l'Acétylcholine.....</b>	<b>29</b>
<b>II.4.1.2 Auto-anticorps anti-muscle spécifique Kinase.....</b>	<b>31</b>
<b>II.4.1.3 Anticorps anti LRP4.....</b>	<b>32</b>
<b>II.4.1.4 Autres anticorps.....</b>	<b>32</b>
<b>a. Anticorps anti-agrin.....</b>	<b>32</b>
<b>b. Anticorps anti-muscles striés ou anti-titin.....</b>	<b>33</b>
<b>c. Anticorps anti-récepteur à la ryanodine.....</b>	<b>33</b>
<b>d. d'autres auto-anticorps de signification incertaine ont été décrits.....</b>	<b>33</b>
<b>II.4.2 Rôle du thymus .....</b>	<b>35</b>
<b>II.4.2.1 L'hyperplasie.....</b>	<b>35</b>
<b>II.4.2.2 Le thymome ou tumeur épithéliale thymique.....</b>	<b>36</b>
<b>II.4.3 Autres facteurs .....</b>	<b>37</b>
<b>II.4.3.1 Génétiques.....</b>	<b>37</b>
<b>II.4.3.2 Hormonaux.....</b>	<b>37</b>
<b>II.4.3.3 Viraux.....</b>	<b>38</b>
<b>II.5 Facteurs déclenchant.....</b>	<b>38</b>
<b>II.5.1 Infections.....</b>	<b>38</b>
<b>II.5.2 Prise intempestive de médicaments susceptibles d'altérer par des mécanismes divers la transmission neuromusculaire.....</b>	<b>38</b>
<b>II.5.3 Interventions chirurgicales.....</b>	<b>39</b>



<b>II.5.4 Grossesse.....</b>	<b>39</b>
<b>II.5.5 Institution d'une corticothérapie.....</b>	<b>39</b>
<b>II.5.6 Décroissance des traitements immunosuppresseurs.....</b>	<b>39</b>
<b>II.5.7 Autres facteurs.....</b>	<b>39</b>
<b>II.6 Evolution.....</b>	<b>40</b>
<b>II.7 Pathologies associées.....</b>	<b>42</b>
<b>II.7.1 Myasthénie et anomalies thymiques.....</b>	<b>42</b>
<b>II.7.2 Les maladies auto-immunes.....</b>	<b>43</b>
<b>II.7.3 Affections neuromusculaires.....</b>	<b>44</b>
<b>II.7.4 Affections hématologiques.....</b>	<b>44</b>
<b>II.7.5 Les bilans à effectuer.....</b>	<b>44</b>
<b>II.7.6 Myasthénie après transplantation de moelle osseuse.....</b>	<b>45</b>
<b>II.7.7 Myasthénies et cancers.....</b>	<b>45</b>
<b>II.8 Signes cliniques.....</b>	<b>45</b>
<b>II.8.1 Atteinte de la musculature oculo-palpébrale.....</b>	<b>45</b>
<b>II.8.2 Atteinte bulbaire.....</b>	<b>46</b>
<b>II.8.3 Atteinte des membres.....</b>	<b>47</b>
<b>II.8.4 Atteinte des muscles de la face.....</b>	<b>47</b>
<b>II.8.5 Atteinte des extenseurs du cou.....</b>	<b>47</b>
<b>II.8.6 Atteinte des muscles respiratoires.....</b>	<b>48</b>
<b>II.9 Classification.....</b>	<b>48</b>

<b>II.9.1</b> Forme avec anticorps anti-RACH.....	<b>48</b>
<b>II.9.1.1</b> Forme oculaire pure.....	<b>48</b>
<b>II.9.1.2</b> Forme généralisée avec anticorps anti-RACH (MG-RACH).....	<b>48</b>
<b>a-</b> La forme précoce.....	<b>48</b>
<b>b-</b> La forme tardive.....	<b>49</b>
<b>c-</b> La forme néonatale.....	<b>49</b>
<b>d-</b> Myasthénie infantile et juvénile.....	<b>49</b>
<b>e-</b> Myasthénie de l'adulte jeune.....	<b>50</b>
<b>II.9.2</b> Myasthénie associée à des anticorps anti-MuSK.....	<b>50</b>
<b>II.9.3</b> Myasthénie du sujet âgé.....	<b>50</b>
<b>II.9.4</b> Myasthénie et grossesse.....	<b>51</b>
<b>II.10</b> Diagnostic.....	<b>51</b>
<b>II.10.1</b> La formule clinique est caractérisée par.....	<b>51</b>
<b>II.10.2</b> La formule paraclinique est caractérisée par.....	<b>52</b>
<b>II.10.2.1</b> Les tests pharmacologiques.....	<b>52</b>
<b>a-</b> Le test à l'édrophonium (Tensilon, Reversol).....	<b>53</b>
<b>b-</b> Le test à la néostigmine (prostigmine, Mestinon).....	<b>53</b>
<b>II.10.2.2</b> Tests immunologiques.....	<b>53</b>
<b>a-</b> Dosage des auto-anticorps anti-RACH.....	<b>53</b>
<b>b-</b> Dosage des auto-anticorps anti-MuSK.....	<b>54</b>
<b>II.10.2.3</b> Tests électrophysiologiques.....	<b>54</b>

<b>a- L'examen électroneuromyographique.....</b>	<b>54</b>
<b>b- Stimulation répétitive.....</b>	<b>54</b>
<b>c- Etude en fibre unique.....</b>	<b>55</b>
<b>II.10.2.4 Examen radiologiques.....</b>	<b>55</b>
<b>II.10.2.5 Les autres examens biologiques.....</b>	<b>56</b>
<b>II.11 Traitement.....</b>	<b>56</b>
<b>II.11.1 Les principaux traitements immunosuppresseurs à long terme.....</b>	<b>56</b>
<b>II.11.1.1 Les glucocorticoïdes.....</b>	<b>57</b>
<b>II.11.1.2 L'azathioprine (Imurel®).....</b>	<b>58</b>
<b>II.11.1.3 Le Mycophénolate Mofétil (Cellcept®).....</b>	<b>58</b>
<b>II.11.1.4 La ciclosporine ou ciclosporine A (Néoral®).....</b>	<b>59</b>
<b>II.11.1.5 Autres agents immunosuppresseurs.....</b>	<b>59</b>
<b>II.11.2 Traitements symptomatiques (Les anticholinostérasiques).....</b>	<b>60</b>
<b>II.11.3 Traitement des crises myasthéniques.....</b>	<b>61</b>
<b>II.11.3.1 Les échanges plasmatiques (EP).....</b>	<b>61</b>
<b>II.11.3.2 Les immunoglobulines intraveineuses.....</b>	<b>62</b>
<b>II.11.4 Le traitement de fond.....</b>	<b>63</b>
<b>II.11.4.1 La corticothérapie (les glucocorticoïdes) .....</b>	<b>63</b>
<b>II.11.5 La thymectomie .....</b>	<b>65</b>
<b>II.11.6 Interactions médicamenteuses .....</b>	<b>66</b>
<b>Partie pratique</b>	

<b>Patients et méthodes</b>	
<b>I. Patients.....</b>	<b>67</b>
<b>II. Méthodes.....</b>	<b>67</b>
<b>1. Critères d'inclusion.....</b>	<b>67</b>
<b>2. Critères d'exclusion.....</b>	<b>67</b>
<b>3. Recueil des données.....</b>	<b>67</b>
<b>4. Analyse des données.....</b>	<b>67</b>
<b>5. Etudes des variables.....</b>	<b>67</b>
<b>6. Ethique.....</b>	<b>68</b>
<b>Résultats et discussion</b>	
<b>1. Paramètres sociodémographiques .....</b>	<b>69</b>
<b>1.1 L'année.....</b>	<b>69</b>
<b>1.2 Sexe.....</b>	<b>69</b>
<b>1.3 Age.....</b>	<b>70</b>
<b>1.4 Région.....</b>	<b>72</b>
<b>1.5 Mariage Consanguin.....</b>	<b>73</b>
<b>1.6 Profession.....</b>	<b>74</b>
<b>1.7 Tabagisme.....</b>	<b>75</b>
<b>1.8 Décès.....</b>	<b>76</b>

<b>1.9 Transfert a réanimation.....</b>	<b>78</b>
<b>1.10 Age d'apparition.....</b>	<b>78</b>
<b>1.11 Durée d'hospitalisation.....</b>	<b>79</b>
<b>1.12 Patients sous traitement.....</b>	<b>80</b>
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>82</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>84</b>
<b>Annexe.....</b>	<b>100</b>
<b>Résumé</b>	
<b>Abstract</b>	
<b>ملخص</b>	

**AC** Anticorps

**Ac anti-RACH** Anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine

**ACh** Acétylcholine

**AChE** Acétylcholinestérase

**Anti-LRP4** Anti-lipoprotein – related protein 4

**Anti-Musk** Anti-muscle specific tyrosine kinase

**Anti-RACH** Anti récepteurs de l'acétylcholine

**ATP** Adénosine triphosphate

**ATU** Autorisation temporaire d'utilisation

**CASPR2** Anti-Conactin-associated protein-like 2

**ChAT** Choline acétyltransférase

**CMH** Complexe majeur d'histocompatibilité

**Col Q** Collagène Q

**CPK** Créatine phosphokinase

**DNA** Deoxyribonucleic acid

**EBV** Virus Epstein-Barr

**ENMG** Examen électroneuromyographique

**Ep** Echange plasmatique

**Fc** Fragment cristallisable

**FU** Fibre unique

**GTIAM** Groupe de travail Interactions Médicamenteuses

**HGPO** Hyperglycémie provoquée par voie orale

**HLA** Humain Leucocyte antigène

**IDR** Intradermoréaction

**Ig** Immunoglobuline

**IL-6** Interleukine 6

**IRM** Imagerie par résonance magnétique

**JNM** Jonction neuromusculaire

**LES** Lupus érythémateux systémique

**LB** Lymphocytes B

**LRP4** Lipoprotein – related protein 4

**LT** Lymphocytes T

**MET** Microscope électronique à transmission

**MEPP** Miniature end plate potential

**MIR** Main immunogenic region

**MG** Myasthénia gravis

**MMF** Mycophénolate mofétil

**MuSK** Muscle-specific kinase

**MuSK-MG** Myasthénie avec anticorps anti-MuSK

**OMS** Organisation mondiale de la santé

**PE** Pressions expiratoires

**PI** Pressions inspiratoires

- PPM** Potentiels de la plaque motrice
- RACH** Récepteurs de l'acétylcholine
- RnACH** Anti-RACH récepteur de l'acétylcholine
- SI** Système immunitaire
- SN** Système nerveux
- SNA** Système nerveux autonome
- SNAP** Système nerveux autonome parasympathique
- SNAS** Système nerveux autonome sympathique
- SNC** Système nerveux central
- SNP** Système nerveux périphérique
- SNS** Système nerveux somatique
- SR** Stimulations répétitives
- TDM** Tomodensitométrie
- TNF-alpha** Tumeur Necrosis Factor alpha
- TNM** Transmission neuromusculaire
- TSH** Thyroestimuline
- T3** Triiodothyronine
- T4** Thyroxine
- VD** Voltage-dépendant



<b>Figure 01.</b> Vue d'ensemble du système nerveux .....	<b>4</b>
<b>Figure 02.</b> Composants fonctionnels du système nerveux.....	<b>5</b>
<b>Figure 03.</b> Divisions du SNP.....	<b>7</b>
<b>Figure 04.</b> Organisation du système nerveux.....	<b>8</b>
<b>Figure 05.</b> Structure des neurones. La flèche indique la direction de la conduction de l'influx.....	<b>9</b>
<b>Figure 06.</b> Classification fonctionnelle des neurones .....	<b>11</b>
<b>Figure 07.</b> Schéma d'une synapse.....	<b>12</b>
<b>Figure 08.</b> Structure et fonctionnement de la synapse.....	<b>13</b>
<b>Figure 09.</b> Structure de l'acétylcholine.....	<b>21</b>
<b>Figure 10.</b> Mécanisme d'action des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.....	<b>31</b>
<b>Figure 11.</b> Représentation schématique de quelques constituants de la membrane postsynaptique.....	<b>34</b>
<b>Figure 12.</b> Classification de Masaoka-Koga.....	<b>37</b>
<b>Figure 13.</b> Ptosis myasthénique.....	<b>46</b>
<b>Figure 14.</b> Le test au glaçon.....	<b>52</b>
<b>Figure 15.</b> Répartition des patients selon les années.....	<b>69</b>
<b>Figure 16.</b> Répartition des patients selon le sexe.....	<b>70</b>
<b>Figure 17.</b> Répartition des patients selon l'âge.....	<b>71</b>
<b>Figure 18.</b> Répartition des patients selon l'origine géographique (Wilayas).....	<b>73</b>
<b>Figure 19.</b> Pourcentage des patients issus/non d'un mariage consanguin.....	<b>74</b>

<b>Figure 20.</b> Répartition des patients selon leurs professions.....	<b>74</b>
<b>Figure 21.</b> Pourcentage des patients fumeurs/Non du tabac.....	<b>76</b>
<b>Figure 22.</b> Pourcentage des patients décédés /encore en vie.....	<b>77</b>
<b>Figure 23.</b> Pourcentage des patients transférés en réanimation/non transférés.....	<b>78</b>
<b>Figure 24.</b> Répartition des patients selon l'âge d'apparition des symptômes.....	<b>79</b>
<b>Figure 25.</b> Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.....	<b>80</b>
<b>Figure 26.</b> Pourcentage des patients sous traitement/non sous traitement.....	<b>81</b>

<b>Tableau 01.</b> Médicaments contre-indiqués au cours de la myasthénie.....	<b>40</b>
<b>Tableau 02.</b> Effets indésirables et prévention de la corticothérapie.....	<b>65</b>
<b>Tableau 03.</b> Age moyen des patients myasthéniques dans différentes séries de la littérature.....	<b>72</b>
<b>Tableau 04.</b> Evolution de la myasthénie dans la littérature.....	<b>77</b>





# *Introduction*

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

La Myasthénia gravis (MG) est une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'anticorps capables de se fixer à des récepteurs d'acétylcholine ou à des molécules fonctionnelles de la membrane post synaptique de la jonction neuromusculaire. Il en résulte un obstacle à la transmission au niveau de la plaque motrice. Ceci induit une fatigabilité musculaire qui est le maître symptôme de la maladie (**Ouédraogo et al., 2011**).

Leur présentation clinique est relativement homogène avec un début précoce avant l'âge de 2 ans. L'examen montre typiquement un ptosis, une dysphonie, des troubles de la déglutition, une parésie faciale et une fatigabilité musculaire. Chez le jeune enfant, l'hypotonie, la pauvreté de la mimique, la faiblesse du cri et les troubles de la succion-déglutition sont au premier plan. L'exacerbation des symptômes par l'effort ou lors de fluctuations diurnes inopinées est caractéristique (**de la Vaissière et al., 2015**).

Les études épidémiologiques sont limitées, les séries les plus importantes sont européennes, asiatiques ou d'Amérique du nord (Etats-Unis) (**Phillips, 2003 ; Carr et al., 2010**). La prévalence de la myasthénie auto-immune qui était estimée de 4 à 6 par 100000 habitants, a augmenté ces dernières années atteignant 20 par 100 000 habitants aux Etats-Unis. Elle s'observe à tout âge et dans les 2 sexes avec un double pic de fréquence : le premier entre 20 ans et 40 ans, avec une prédominance féminine et le deuxième après 50 ans (**Phillips, 2003**).

Le diagnostic de la myasthénia gravis repose sur un faisceau d'arguments cliniques, et électroneuromyographiques et sur la positivité des tests immunologiques. Les anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine, les anticorps anti MUSK ou les anticorps anti LRP4 sont les marqueurs de choix pour la détection de la myasthénie et permettent d'en définir les différents sous-groupes.

Dans les cas de myasthénie séronégative, les tests neurophysiologiques et une réponse caractéristique au traitement sécurisent le diagnostic. Le statut thymique devrait être déterminé au moyen d'une imagerie médiastinale, le principal intérêt étant de détecter un thymome.

L'évolution de la maladie est souvent capricieuse, caractérisée par des poussées alternant avec des phases de rémission. Ces épisodes de poussées sont le plus souvent précipités par certains facteurs déclenchants (**Girard et al., 2016**).

Considérée comme maladie orpheline, la myasthénie n'a pas un traitement curatif mais juste un traitement préventif.

Le but de ce travail est d'illustrer la prise en charge variée de patient atteint de la myasthénie en stade évolué.


Notre étude épidémiologique, et rétrospective a été réalisée au sein du service de Neurologie, porté sur **24** patients atteints de myasthénie venant de différentes régions de l'est Algérien, diagnostiqués et traités au niveau de l'Hôpital Universitaire de Constantine (CHU).

Afin de déterminer les méthodes adopter pour le diagnostic et le processus des traitements, La présent mémoire est structurée de la manière suivante :

- Une introduction.
- Une revue littérature, mettant la lumière sur les principales notions clés du thème.
- Une partie pratique reprenant la méthodologie adoptée, les principaux résultats obtenus et leur discussion.
- Une conclusion avec perspectives.



*Partie Bibliographique*

A decorative border of green leaves and small white flowers surrounds the central text box.

*Chapitre I : Systèmes Nerveux  
Centrale et Jonctions  
Neuromusculaires*



## **I. Systèmes nerveux centrale et jonctions neuromusculaires**

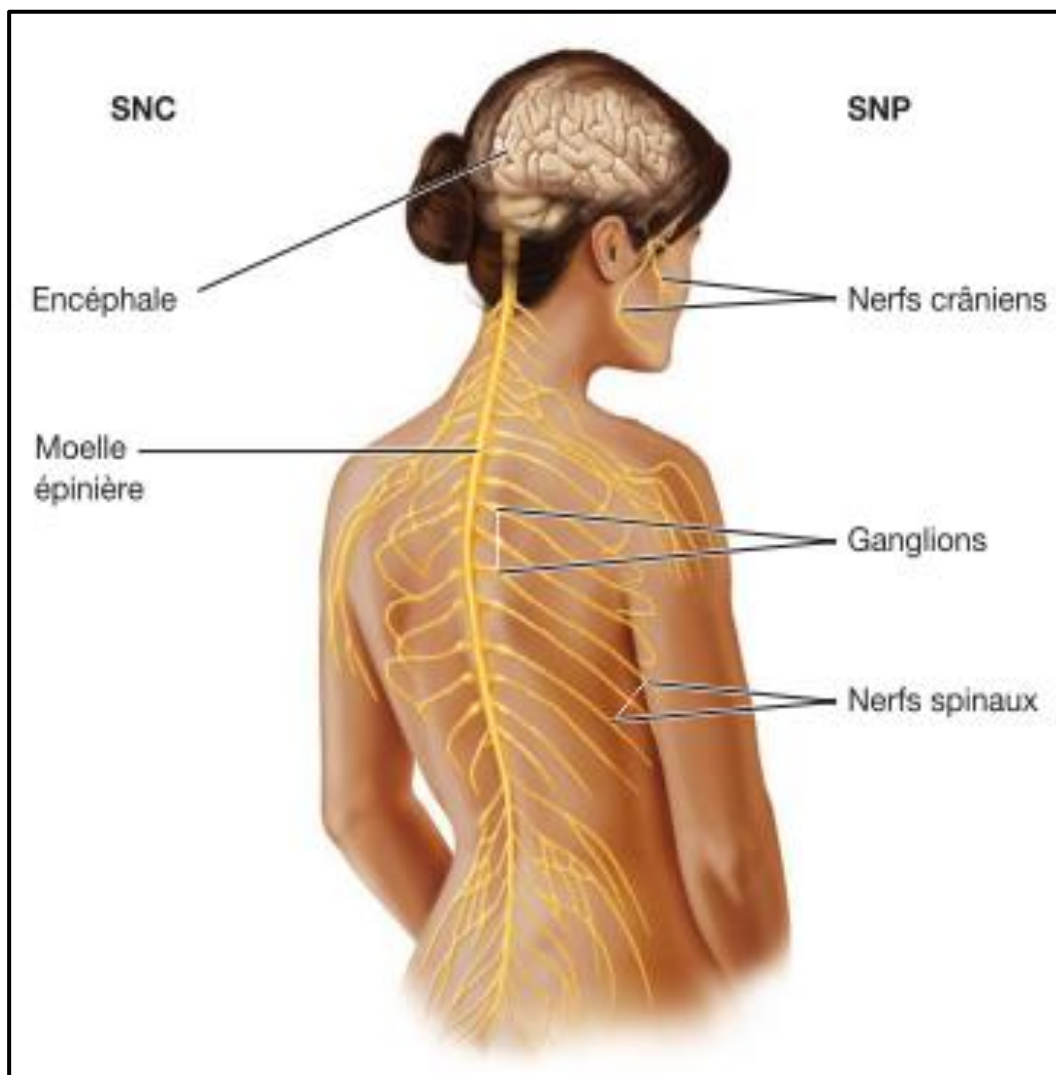
### **I.1 Anatomie de systèmes nerveux centrale**

#### **I.1.1 Définition du système nerveux**

Le système nerveux (SN) détecte des modifications à l'intérieur et à l'extérieur du corps, et y répond. Avec le système endocrinien, il coordonne et contrôle les fonctions corporelles vitales, et il contribue à maintenir l'homéostasie. Dans cet objectif, le système nerveux fournit une réponse immédiate, alors que l'activité endocrinienne est habituellement lente et plus prolongée. Le système nerveux comprend le cerveau, la moelle spinale (anciennement : épinière) et les nerfs périphériques. La structure et l'organisation des tissus qui forment ces composants permettent une communication rapide entre toutes les parties du corps. Pour leur description, les parties du système nerveux sont réparties en **(Figure 01) (Waugh et Grant, 2015)** :

- système nerveux central (SNC), qui comprend le cerveau et la moelle spinale ;
- système nerveux périphérique (SNP), qui comprend tous les nerfs hors du cerveau et de la moelle spinale. Le SNP comprend les paires de nerfs crâniens et de nerfs sacraux. Certains sont sensitifs (afférents) et transmettent des influx vers le SNC, d'autres sont moteurs (efférents) et transmettent des influx depuis le SNC, et certains sont mixtes. Il est utile de distinguer deux parties dans le SNP **(Figure 02)**:
  - l'une sensitive ;
  - l'autre motrice, la partie motrice est également composée de deux parties :
    - le système nerveux somatique, qui contrôle les mouvements volontaires des muscles squelettiques ;
    - le système nerveux autonome, qui contrôle des processus involontaires comme les battements cardiaques, le péristaltisme et l'activité glandulaire. Le système nerveux autonome comprend deux parties : sympathique et parasympathique. En résumé, le SNC reçoit des informations sensibles concernant ses environnements interne et externe depuis les nerfs afférents **(Forest, 2004)**.

Le SNC intègre et traite ces données, et réagit, si nécessaire, en envoyant des influx nerveux à travers les nerfs moteurs aux organes effecteurs : muscles et glandes. Par exemple, des réactions aux changements dans l'environnement interne consistent à réguler les fonctions corporelles involontaires essentielles comme la respiration et la pression artérielle ; des réactions aux changements dans l'environnement externes sont de maintenir la posture et d'autres activités involontaires. Les premières sections de ce chapitre passent en revue la structure et les fonctions des composantes du système nerveux, dont les conséquences du vieillissement (Serratrice et Verschueren, 2005).



**Figure 01 :** Vue d'ensemble du système nerveux (Sylvia et Michael, 2012).

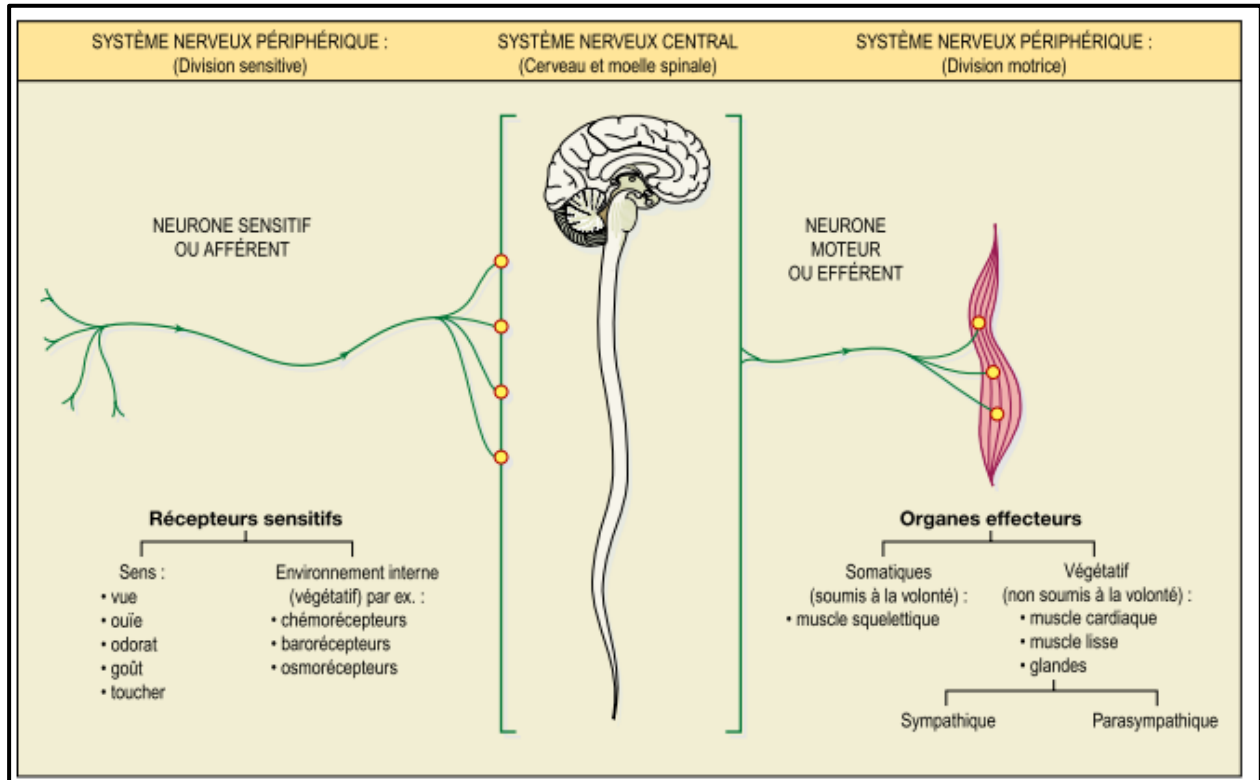


Figure 02 : Composants fonctionnels du système nerveux (Waugh et Grant, 2015).

### I.1.2 Organisation du système nerveux

Le SNC comprend l'encéphale et la moelle épinière. L'encéphale est situé à l'intérieur de la boîte crânienne, et la moelle épinière se trouve dans le canal vertébral délimité par les vertèbres. L'encéphale et la moelle épinière s'unissent l'un à l'autre au niveau du trou occipital, un orifice à la base du crâne.

Le SNP est à l'extérieur du SNC. Il se compose de récepteurs sensoriels, de nerfs et de ganglions. Les récepteurs sensoriels sont des terminaisons nerveuses ou des cellules isolées et spécialisées dans la détection de stimulus tels que la température, la douleur, le toucher, la pression, la lumière, les sons, les odeurs et bien d'autres encore. Ces récepteurs sont présents dans la peau, les muscles, les articulations et les organes internes, de même que dans des organes sensoriels spécialisés, comme les yeux et les oreilles (Sylvia et Michael, 2012). Un nerf est un regroupement d'axones parallèles enserrés dans une enveloppe de tissu conjonctif ; il relie le SNC aux récepteurs sensoriels et aux effecteurs, soit les muscles et les glandes. Douze paires de nerfs crâniens et 31 paires de nerfs spinaux prennent respectivement leur origine de l'encéphale et de la moelle épinière. Un ganglion est un amas de corps cellulaires neuronaux situés en dehors du SNC (Figure 03.a).

Au point de vue fonctionnel, le SNP est subdivisé en deux parties. Une première, appelée division sensitive (ou afférente), transmet des signaux électriques appelés influx nerveux des récepteurs sensoriels jusqu'au SNC (**Figure 03.a**). Les corps cellulaires des neurones sensitifs se trouvent dans des ganglions situés à proximité du SNC. La seconde division, dite division motrice (ou efférente), achemine les influx nerveux depuis le SNC jusqu'aux effecteurs, c'est-à-dire les muscles et les glandes (**Waugh et Grant, 2015**).

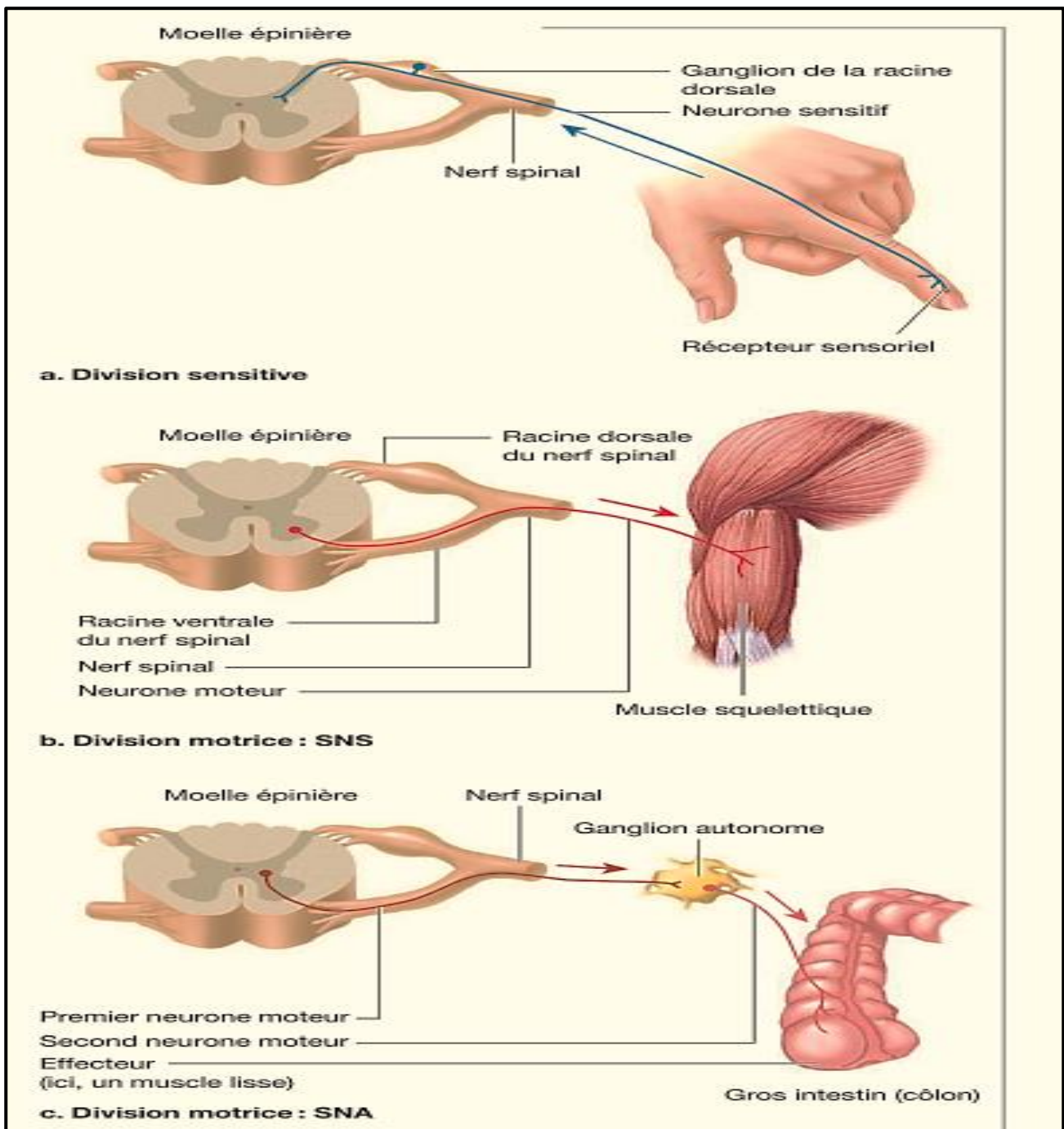
La partie motrice du SNP se divise en système nerveux somatique (SNS) et en système nerveux autonome (SNA). Le SNS transmet des influx nerveux du SNC jusqu'aux muscles squelettiques (**Figure 03.b**) ; le contrôle volontaire de ces muscles relève de ce système. Les corps cellulaires des neurones moteurs somatiques sont situés dans le SNC, et leurs axones se prolongent dans des nerfs jusqu'aux muscles squelettiques pour y faire synapse. La synapse est la région où une cellule nerveuse communique avec une autre cellule, ici une cellule musculaire squelettique.

Le SNA transmet des influx nerveux depuis le SNC jusqu'aux muscles lisses, au muscle cardiaque et à certaines glandes. Il est responsable de leur régulation inconsciente ou involontaire. Dans le SNA, pour relier le SNC à un effecteur, il faut une chaîne de deux neurones (**Figure 03.c**). Les corps cellulaires des premiers neurones sont à l'intérieur du SNC ; ils émettent leur axone vers des ganglions autonomes où ils font synapse avec les corps cellulaires des seconds neurones. Les axones de ces neurones partent ensuite des ganglions autonomes et se dirigent vers les effecteurs (**Serratrice et Verschueren, 2005**).

Le SNA comprend deux subdivisions principales : le système nerveux autonome sympathique (SNAS) et le système nerveux autonome parasympathique (SNAP). Les voies sympathiques sont généralement les plus actives en situation de stress. Par exemple, devant un danger, elles permettent de lutter ou de fuir. Les voies parasympathiques, pour leur part, sont responsables des activités végétatives ou de repos comme la digestion ou la miction, soit l'action d'uriner.

En résumé, la partie sensitive du SNP détecte des stimulus et transmet cette information jusqu'au SNC par des influx nerveux (**Figure 04**). Le SNC est le site principal de traitement de l'information, de prise de décision et d'intégration des processus mentaux. Il fait un peu penser à un ordinateur, capable de recevoir des données, de les traiter, de les entreposer et de produire

des réponses. La division motrice du SNP transmet des influx nerveux depuis le SNC jusqu'aux effecteurs, les muscles et les glandes (Waugh et Grant, 2015).



**Figure 03:** Divisions du SNP (Sylvia et Michael, 2012).

**a :** Le neurone va du récepteur sensoriel au SNC. **b :** Le neurone va du SNC jusqu'au muscle squelettique. **c :** Deux neurones sont présents entre le SNC et les cellules effectrices (glandes, muscles lisses et cardiaque).

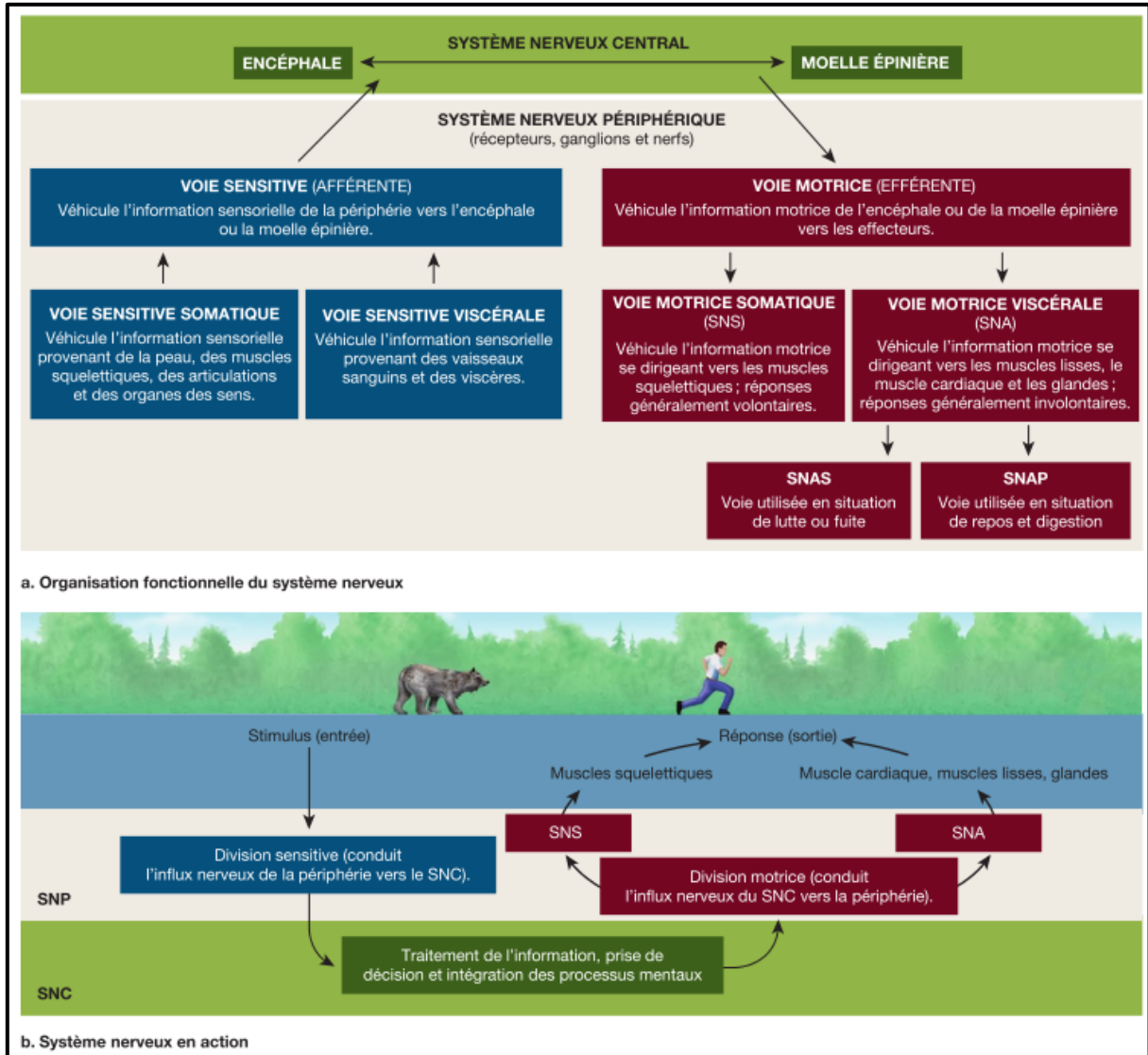
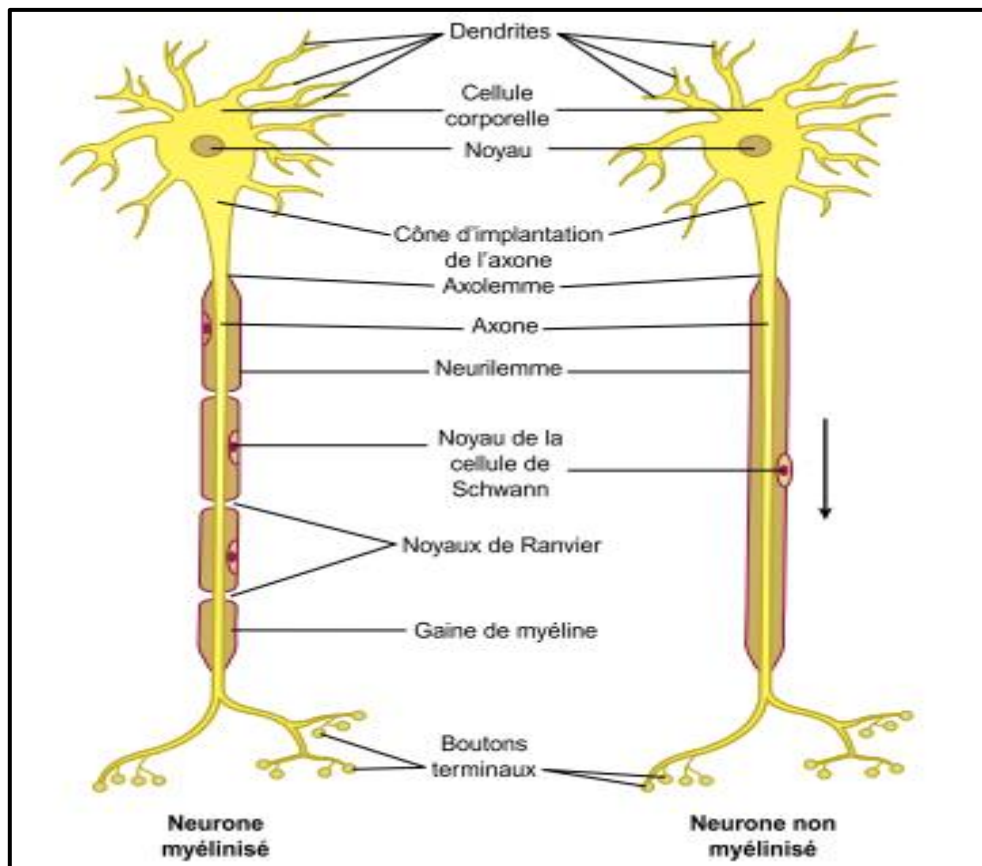


Figure 04: Organisation du système nerveux (Sylvia et Michael, 2012).

**a :** La division sensitive du SNP détecte les stimulus et achemine des influx nerveux jusqu'au SNC. Le SNC interprète ces influx nerveux et produit d'autres influx nerveux qui sont acheminés par la division motrice jusqu'à un effecteur qui réalise la réponse motrice. La division motrice du SNP se partage en SNS et en SNA. **b :** Exemple du fonctionnement du système nerveux en situation de fuite. Noter la simultanéité de l'activité du SNS et du SNA pour l'exécution de la réponse. Le SNS permet à l'homme de courir en activant ses muscles squelettiques, et le SNA accélère son rythme cardiaque, sa fréquence respiratoire, etc., afin de soutenir sa course.

## I.2 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 (Figure 05) (Dale *et al.*, 2004).



**Figure 05:** Structure des neurones. La flèche indique la direction de la conduction de l'influx (Vaugh et Grant, 2015).

### **I.3 Physiologie de la jonction neuromusculaire**

La jonction neuromusculaire est représentée par toutes les connexions synaptiques entre l'arborisation terminale d'un neurone moteur et une cellule musculaire striée. L'organisation musculaire se fait par « unités motrices ». L'unité motrice est formée par un motoneurone, son axone et l'ensemble des fibres musculaires qu'il innerve. A son arrivé dans le muscle, l'axone se divise en un certain nombre de ramifications, chacune d'elles innervant une seule fibre musculaire ; par exemple au niveau du muscle biceps brachial de l'homme, un motoneurone innerve en moyenne 100 fibres musculaires. Chacun des contacts étroits entre une terminaison axonale et une fibre musculaire est une synapse qui est donc appelée jonction neuromusculaire (**Figure 06**) (Coulet *et al.*, 2007).

La jonction neuromusculaire(JNM), observée au microscope électronique à transmission (MET) présente les principales structures caractéristiques d'une synapse chimique (Nazinigouba *et al.*, 2011); un versant pré-synaptique (la terminaison axonale) contenant des vésicules, espace synaptique de 50 nm environ et un versant post-synaptique (la plaque motrice) qui est épaisse (région différenciée du sarcolemme). De plus, on observe que la membrane post-synaptique est fortement repliée (replis réguliers réalisant des fentes synaptiques secondaires (Simoni-Bazziconi *et al.*, 2018), ce qui en augmente la surface d'échange avec la membrane pré-synaptique et dont les récepteurs de l'acétylcholine se situent au sommet de ces replis. Donc les sites d'exocytose des vésicules de petite taille (50nm) contenant l'acétylcholine sont situés en regard des plis de la membrane post-synaptique (Molgó *et al.*, 2009).



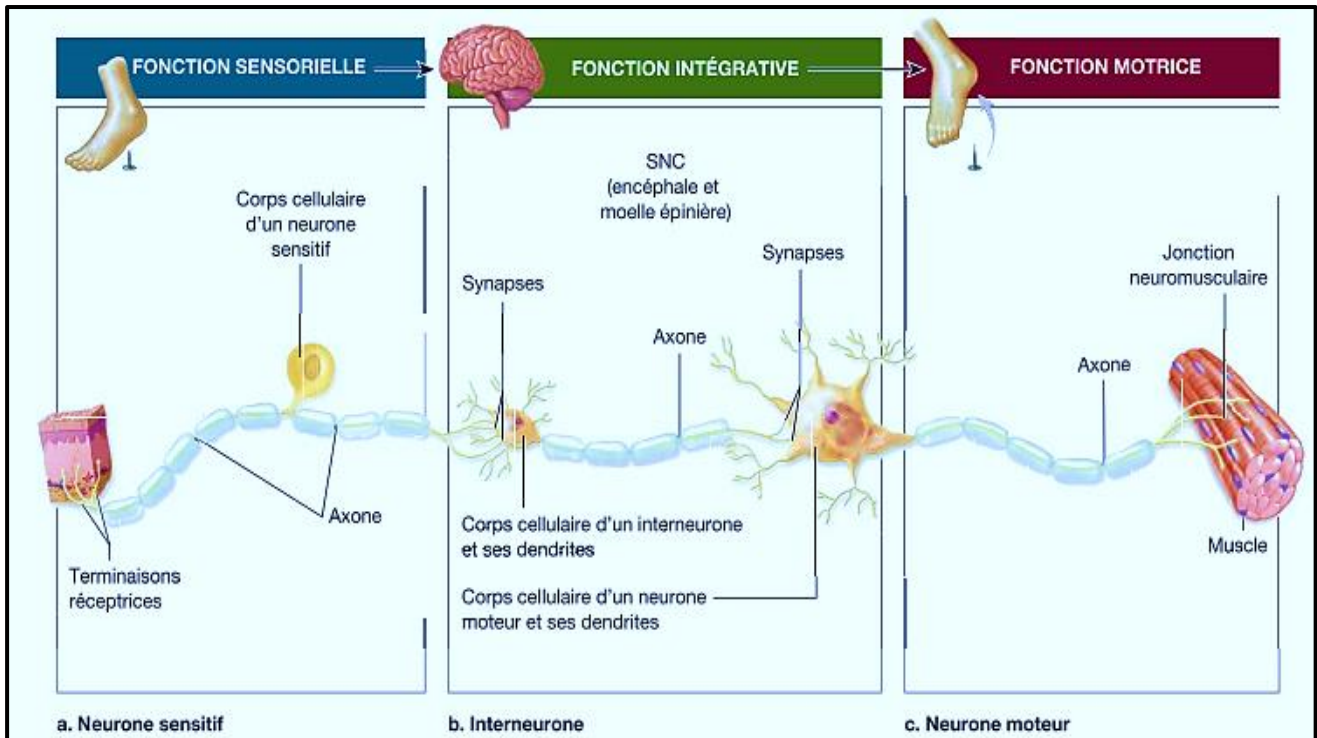


Figure 06: Classification fonctionnelle des neurones (Sylvia et Michael, 2012).

#### I.4 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 jonction neuromusculaire est une synapse. Du grec « syn » = ensemble et « haptain » = joindre, cette synapse est donc le point « d'union » entre un neurone et une cellule musculaire striée. C'est une zone spécialisée destinée à la transmission de l'influx nerveux et aboutissant à la contraction. Comme pour toutes les synapses, on lui distingue 3 composants (Figure 07):

- un élément pré synaptique.
- une fente synaptique.
- un élément post synaptique.

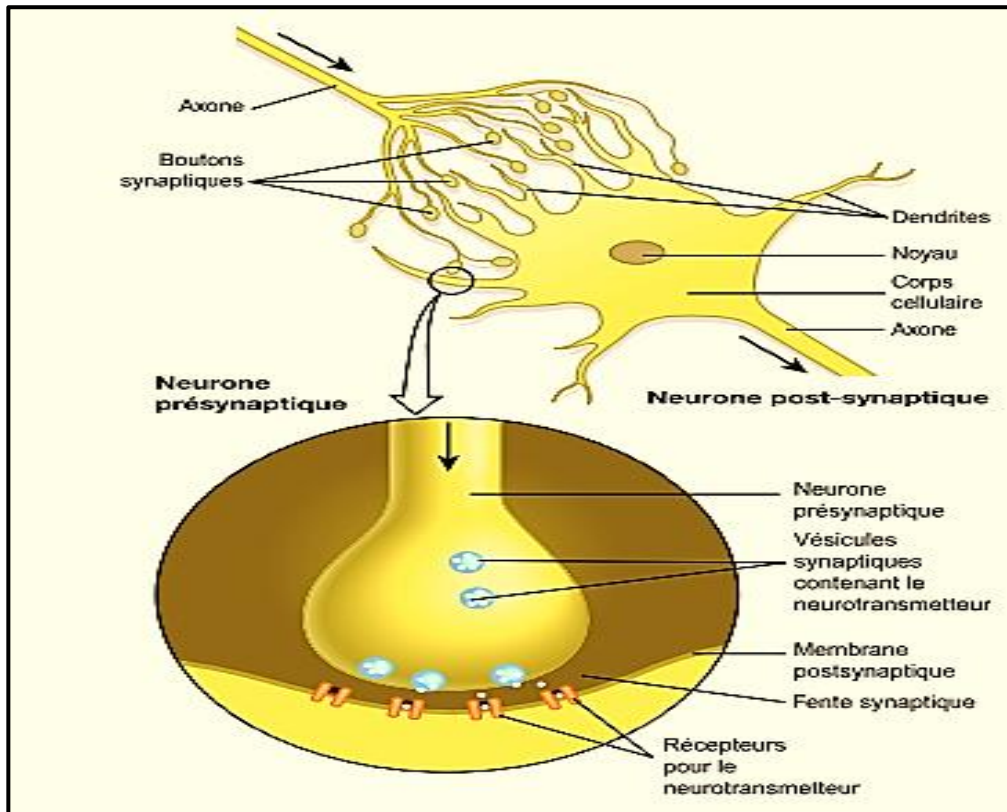


Figure 07 : Schéma d'une synapse (Waugh et Grant, 2015).

#### I.4.1 Acteurs de la jonction neuromusculaires

Le fonctionnement de la JNM est un processus qui requiert la coordination de multiples interactions entre le nerf moteur et la fibre musculaire. Ce dialogue précoce entre nerf et muscle conduit à la différenciation locale de la membrane de la fibre musculaire en un domaine post-synaptique où sont concentrés les récepteurs de l'acétylcholine (RACH), ainsi qu'à la formation, exactement en regard de ceux-ci, des zones actives de la terminaison nerveuse, sites de libération de l'acétylcholine. Une telle organisation spatiale assure une transmission synaptique rapide et efficace (Figure 08) (Rigoard et Lapierre, 2009).

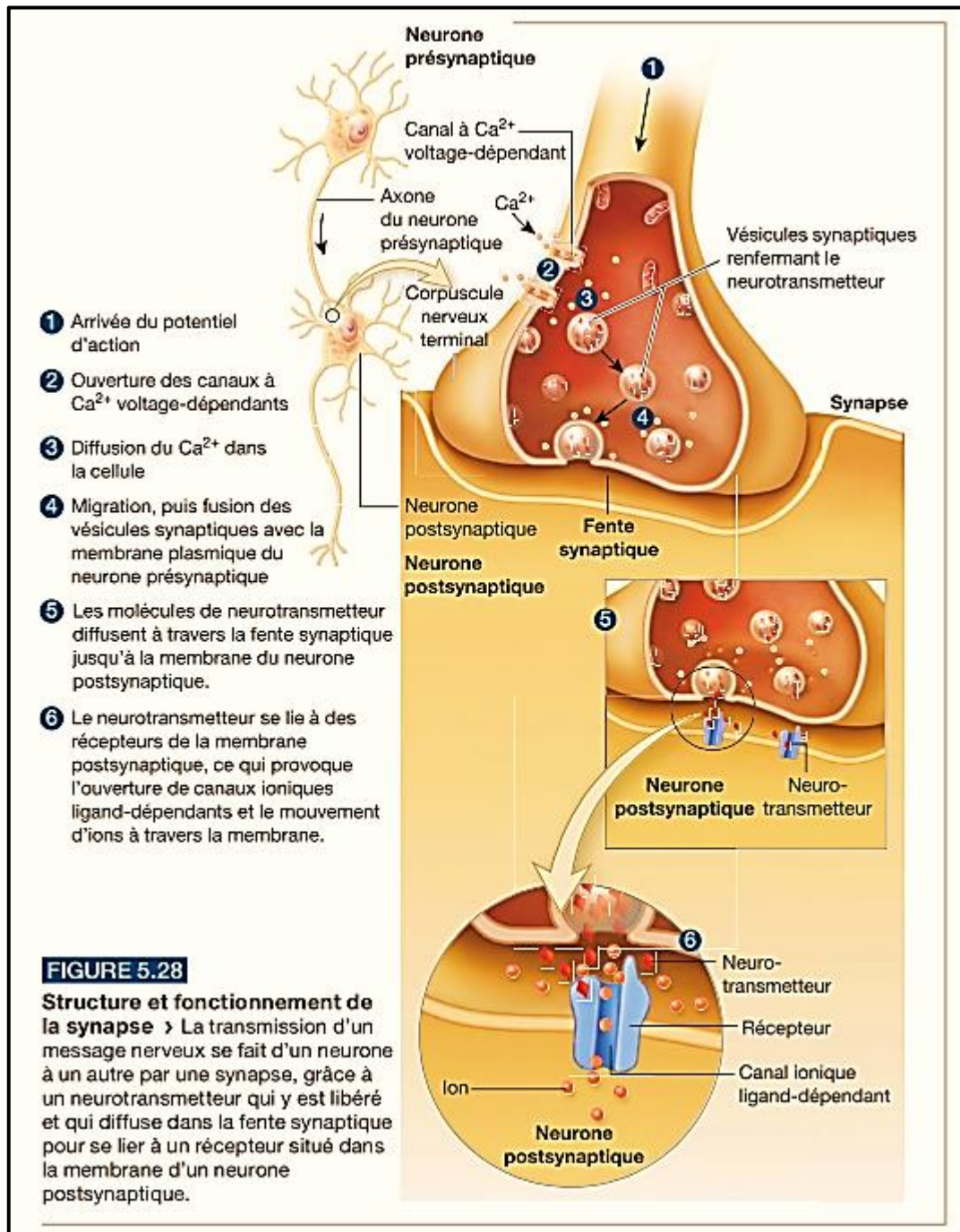


Figure 08: Structure et fonctionnement de la synapse (Sylvia et Michael, 2012).

### I.4.1.1 Terminaisons nerveuses pré-synaptiques

Il est représenté par la terminaison axonale du motoneurone alpha. Les motoneurones alpha sont localisés dans la corne antérieure de la moelle épinière (musculature du tronc et des membres) ou dans les noyaux moteurs des nerfs crâniens du tronc cérébral (musculature du cou et de la tête). Leurs axones myélinisés forment les nerfs moteurs dédiés à l'innervation des muscles striés squelettiques. La gaine de myéline s'interrompt lorsque l'axone s'arborise à la surface de la cellule musculaire. Les fines branches axonales non myélinisées forment plusieurs petits boutons pédiculés, appelés boutons synaptiques, qui se logent dans une dépression à la surface de la cellule musculaire : la gouttière synaptique (**Amarenco et al., 2020**). Ces boutons constituent l'élément présynaptique de la jonction neuro musculaire. Les ramifications axonales pré-synaptiques ont certaines particularités : - elles sont riches en mitochondries ; - elles sont remplies de vésicules synaptiques contenant le médiateur chimique indispensable à la transmission de l'influx nerveux : l'acétylcholine. - leur membrane, la grille synaptique, présente une organisation particulière du cytosquelette favorisant le processus d'exocytose (**Laribi et al., 2010**).

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. 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**).

### I.4.1.2 Fente synaptique

Entre la paroi du bouton (membrane présynaptique) et la paroi de la fibre musculaire (membrane postsynaptique), il existe un petit espace appelé fente synaptique. C'est un espace étroit où les vésicules de neurotransmetteurs libèrent leur contenu. La fente synaptique est occupée par une membrane basale qui renferme l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine, l'acétylcholinestérase (**Ouédraogo et al., 2011**).

La fente synaptique est étroite (200 °A) et occupée par une membrane basale qui renferme l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine, l'acétylcholinestérase. La fente synaptique est l'espace de 30 à 50nm d'épaisseur sépare les membranes de la terminaison

axonale et de la cellule musculaire. Elle contient une lame basale composé de protéines du cytosquelette ; des enzymes de dégradation de l'acétylcholine, (L'acétylcholinestérases), ainsi que du collagène (**Rigoard et al., 2009**).

### I.4.1.3 Membrane postsynaptique, plaque motrice

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 3µm de profondeur qui s'ouvrent directement en face des zones actives de l'élément présynaptique. 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 (**Ouédraogo et al., 2011**).

### I.4.1.4 Récepteurs cholinergiques

#### a. Récepteur de l'acétylcholine (RACH):

Le récepteur de l'acétylcholine (RACH) est un récepteurs nicotinique canalaire sélectif aux ions Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>, 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. C'est le domaine M2 de chacune des sous- unités qui participe à la constitution du canal ionique. 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. 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, et la

rapsyne participe à la synthèse, l'agrégation et de l'immobilisation des RACH au niveau de la JNM (Svahn *et al.*, 2018).

### b. Récepteurs nicotiques

Ils sont présents dans la jonction neuromusculaire des vertèbres où leur activation est responsable des potentiels de la plaque motrice (PPM). Ce sont des protéines-canaux dont l'ouverture est contrôlée par la présence d'ACh et qui laissent passer des cations, de préférence les ions Na<sup>+</sup>, ce qui provoque une dépolarisation membranaire. Ils sont bloqués par le curare ou par une toxine de serpent (alphabungarotoxine). Ces récepteurs sont considérés comme un complexe membranaire qui résulte de l'assemblage de 5 sous unités protéiques d'un poids moléculaire total d'environ 300 KDa délimitant un canal ionique central. Chaque sous-unité est codée par un gène différent, possédant quatre segments transmembranaires dont la configuration 2 alpha, 1 beta, 1 epsilon, 1 e (récepteur de type adulte) ou 2 alpha, 1 beta, 1 epsilon, 1 gamma (récepteur de type fœtal ou fibre dénervée). Un site de liaison de l'acétylcholine est situé sur chacune des deux sous unités alpha. La fixation d'une molécule d'ACh sur chacune des deux sous unités alpha qui sont organisées sous forme tubulaire provoque l'ouverture de canal ionique et une dépolarisation par entrée de Na<sup>+</sup> et sortie de K<sup>+</sup>. La liaison de l'acétylcholine avec son récepteur est labile et très brève (de l'ordre de +/- 2 millisecondes), et lorsqu'il y a dissociation de cette liaison, le canal ionique se referme, 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, en libérant ainsi une molécule d'acétate et une molécule de choline pour chaque molécule d'ACh (qui seront recyclées pour la synthèse d'ACh) (Masson *et al.*, 2001).

### c. Récepteurs muscariniques

Ce sont des récepteurs métabotropiques. Ils sont constitués d'un seul type de sous-unités à sept segments transmembranaires d'un poids moléculaire de 51KDa, un récepteur fonctionnel étant généralement constitué de deux sous-unités. Ils sont bloqués par un antagoniste spécifique, l'atropine. Il existerait jusqu'à cinq types différents de récepteurs muscariniques. Certains récepteurs muscariniques sont liés à une protéine G qui active directement des canaux ioniques, sans intervention d'un second messenger intracellulaire. C'est en particulier le cas des récepteurs muscariniques de type M2, présents au niveau des cellules musculaires cardiaques. Ces récepteurs induisent l'ouverture d'un canal potassique en réponse à la liaison des sous-

unités betagamma de la protéine G, ce qui provoque une hyperpolarisation membranaire. D'autres récepteurs muscariniques sont liés à une protéine G qui stimule une phospholipase C, ce qui peut conduire à une dépolarisation membranaire (**Richard et al., 2013**).

### I.4.1.5 Récepteurs postsynaptiques

Les récepteurs post synaptiques de l'acétylcholine (RACH) sont de type nicotinique (nRACH). C'est une glycoprotéine pentamérique. Le récepteur est ainsi constitué de 5 sous-unités ( $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) protéiques transmembranaires constituant un canal hydraté. Chaque sous-unité est composée principalement de deux domaines : extracellulaire (baignant dans le liquide extracellulaire de la fente synaptique) et membranaire. Chaque sous-unité est formée de quatre hélices M1 à M4 au travers de la membrane post synaptique. Les domaines M2 forment la paroi du canal ionique permettant le passage à travers la membrane des ions sodium, potassium ou calcium (**Huijbers et al., 2013; Koneczny et al., 2014**).

L'Acétylcholine s'attache à l'extrémité N-terminale des unités  $\alpha$ - $\delta$  et  $\alpha$ - $\epsilon$ . Au niveau du versant interne de la membrane des crêtes, les récepteurs à l'acétylcholine sont reliés les uns aux autres par des structures fibrillaires.

La formation et la différenciation de l'appareil post synaptique requièrent, outre le récepteur de l'acétylcholine, au minimum trois autres composants :

- l'Agrine, un héparane sulfate protéoglycane sécrété par le nerf, et accumulé dans la fente synaptique,
- un récepteur tyrosine kinase spécifique du muscle (Muscle Specific Kinase ou MuSK), la pièce centrale du complexe récepteur de l'agrine
- LRP4 (LDL receptor related protein 4), co-récepteur de l'agrine, membre de la famille des récepteurs des LDL, co-localisé à la JNM avec le RACH et formant un complexe avec MuSK. Le domaine extracellulaire de LRP4 lie sélectivement et à haute affinité les isoformes d'agrine nerveuse.
- La rapsyne, une protéine extrinsèque nécessaire à l'agrégation des RACH (**Cartaud et Cartaud, 2009; Bergamin et al., 2010**). Agrine et MuSK sont deux organisateurs de la JNM. MuSK est le composant majeur du complexe récepteur de l'agrine ; il est rapidement phosphorylé par l'agrine. Or, MuSK ne lie pas directement l'agrine. Il existe en effet un co-récepteur de l'agrine : LRP4 qui est indispensable pour que cette dernière puisse activer MuSK. L'activation de MuSK (par phosphorylation de

tyrosines) par l'agrine via LRP4 déclenche en aval une cascade d'évènements aboutissant au recrutement du récepteur de l'ACh via la rapsynprotéine d'échafaudage qui relie RACH au cytosquelette. (**Kim et al., 2008; Zhang et al., 2008**).

### I.4.1.6 Récepteurs pré-synaptiques

Les récepteurs pré-synaptiques de la terminaison axonale sont moins bien connus. Ce sont aussi des récepteurs-canaux nicotiques, à l'origine d'un rétrocontrôle positif de la libération de l'acétylcholine. L'acétylcholine est libérée en permanence, même en l'absence de stimulation, entraînant une faible dépolarisation sans contraction musculaire (potentiel miniature postsynaptique, ou MEPP : miniature end plate potential). La fixation de l'acétylcholine sur ces récepteurs entraîne l'ouverture de canaux ioniques et la mobilisation des vésicules d'acétylcholine. Les protéines de la membrane des vésicules jouent un rôle important dans la libération de l'acétylcholine et l'activation des récepteurs présynaptiques (**Rigoard et al., 2009**):

- Protéine G : rôle dans l'ancrage des vésicules sur la terminaison nerveuse, choix du site de libération de l'acétylcholine et recrutement de nouvelles vésicules lors de stimulations répétitives ;
- Synaptobrevine : arrimage des vésicules sur les sites de libération ;
- Synaptophysine et synaptotagmine : régulation de la libération du contenu des vésicules et ouverture de pores de la terminaison nerveuse ;
- Synapsine I : arrimage des vésicules de réserve (actives en cas de stimulation prolongée). D'autres substances comme l'adénosine et le peptide CGRP interviennent dans la régulation de la libération de l'acétylcholine en stimulant la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>.

### I.5 La transmission neuromusculaire

Au repos, la libération passive des quantas (environ 10 000 molécules d'ACh) entraîne un bref courant entrant appelé potentiel miniature de plaque motrice (miniature end plaque potential [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 d'un potentiel d'action dans la terminaison pré synaptique va déclencher plusieurs phénomènes qui aboutiront à la libération du neurotransmetteur, à sa fixation sur les récepteurs postsynaptiques et leur activation et enfin à la contraction. En premier lieu, la dépolarisation membranaire de la terminaison axonale par l'influx nerveux provoque l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants. Le calcium rentre alors dans la cellule par gradient électrique et gradient de concentration. La présence de calcium à l'intérieur de la cellule permet alors d'activer la phosphorylation de certaines protéines assurant la liaison entre le cytosquelette et les vésicules synaptiques, ce qui provoque leur migration jusqu'à la membrane où elles libèrent leur contenu par exocytose (**Rigoard et al., 2009**).

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<sup>+</sup> et sortie (**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 situés au fond des plis postsynaptique favorisent l'entrée d'ions sodium et induisent la genèse du potentiel d'action musculaire et donc la contraction musculaire. 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». (**Svahn et al., 2018**).

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**).

1. Arrivée d'un potentiel d'action au niveau de la terminaison axonale
2. Rassemblement des vésicules synaptiques remplies d'acétylcholine
3. Fusionnent 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

### I.5.1 Potentiel d'action et contraction musculaire

La conduction du potentiel d'action du nerf moteur se fait de manière saltatoire d'un nœud de Ranvier à l'autre. Lorsque le potentiel d'action atteint la terminaison nerveuse, au niveau de la membrane pré-synaptique, les canaux calciques voltage dépendants sont activés, l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  entraîne la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique. L'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane postsynaptique va générer le potentiel d'action musculaire (Ouédraogo *et al.*, 2011).

### I.5.2 Synthèse et stockage de l'acétylcholine

L'acétylcholine est synthétisée dans le cytoplasme de la terminaison nerveuse à partir de l'acétyl coenzyme A et de la Libération de la choline, par une réaction catalysée par la choline acétyltransférase (Figure 09).

L'acétylcholine est stockée dans des vésicules pré-synaptiques avec de l'adénosine triphosphate (ATP), des ions  $\text{H}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  et des protéoglycanes.

L'acétylcholine est concentrée dans les vésicules par un mécanisme utilisant l'ATPase. Un grand nombre de vésicules ne sont mobilisées qu'en cas de stimulation nerveuse à haute fréquence (tétanos ou effort). Pour chaque vésicule mobilisable, on dénombre 100 à 200 vésicules de réserve, retenues par la synapsine I.

Les protéines de transport vésiculaire possèdent douze segments transmembranaires. Elles assurent l'entrée d'ACh dans les vésicules synaptiques contre la sortie de protons (contre-transport). Le gradient chimique pour les protons est lui-même maintenu grâce aux ATP ases à protons qui puisent les protons dans le cytoplasme ( $\text{pH}=7,2$ ) pour les concentrer dans les vésicules synaptiques ( $\text{pH}=5,5$ ) (Guiheneuc, 2003).

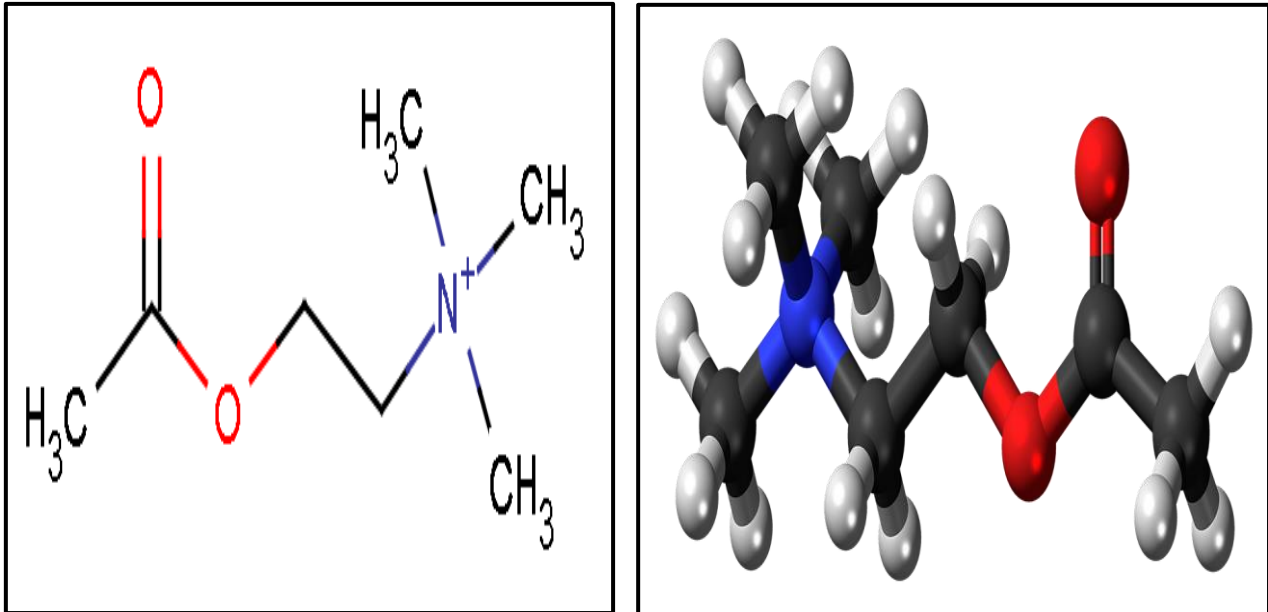


Figure 09 : Structure de l'acétylcholine (Svahn *et al.*, 2018).

### I.5.3 Au niveau de la terminaison axonale : libération d'acétylcholine

La dépolarisation de la membrane de la terminaison axonale par l'influx nerveux induit l'ouverture de canaux calciques voltages-dépendants. L'afflux de calcium à l'intérieur de la terminaison axonale entraîne une libération du médiateur dans l'espace synaptique. La libération du contenu d'une vésicule présynaptique provoque un potentiel miniature postsynaptique de 0,5 à 1 mV. Un influx nerveux provoque la libération de 20 à 200 quanta. L'amplitude du potentiel postsynaptique ainsi généré, somme des potentiels miniatures postsynaptiques, est de 15 à 20 Mv. La genèse d'un potentiel miniature de plaque est dépendante de la bonne organisation de la membrane post synaptique, comportant notamment l'organisation des RACH en clusters (Johnstone *et al.*, 2011). L'agrégation des RACH en clusters pour former un bouton synaptique est conditionnée par plusieurs protéines dont les mutations sont associées à des SMC. Musk, une protéine kinase spécifique du muscle, est fondamentale dans la bonne organisation post-synaptique de la membrane par son rôle central dans la voie agrinlrp4-musk-rapsyne. Musk peut être activée soit "de l'intérieur" par dok-7, une protéine cytosolique, soit "de l'extérieur" par lrp4. La fixation de lrp4 sur Musk est favorisée par l'arginine et permet en retour la phosphorylation de dok7. Dok-7 intervient donc à la fois comme ligand et comme substrat de musk21. L'arginine est une protéine libérée par le neurone moteur et sous-tend donc un contrôle neuronal de la différenciation post synaptique.

L'activation de Musk entraîne : 1. l'organisation en clusters des RACH via l'activation de la rapsyne ; 2. l'expression des protéines spécifiques post-synaptiques (**Kim et al., 2008**);

- la génération de signaux rétrogrades régulant la différenciation pré-synaptique.

Lors d'une stimulation nerveuse à fréquence rapide (tétanos), l'acétylcholine active les récepteurs nicotiques « présynaptiques », facilitant l'influx de calcium dans l'axoplasme ; le calcium provoque la fusion des vésicules avec des récepteurs des zones actives, entraînant l'exocytose et la libération d'acétylcholine. La migration des vésicules sur les zones actives nécessite l'activation de glycoprotéines de la surface des vésicules, la synaptophysine et la synaptotagmine. Le calcium est également responsable de la mobilisation des vésicules de réserve en causant leur séparation de la synapsine I.

La synaptotagmine, qui intervient dans l'exocytose des vésicules présynaptiques, pourrait être la cible d'anticorps présents dans le syndrome myasthénique de Lambert Eaton

L'ion magnésium a un rôle inhibiteur sur la transmission neuromusculaire par un blocage des canaux calciques présynaptiques et une diminution de la sensibilité à l'acétylcholine des récepteurs musculaires (**Bergamin et al., 2010**).

### I.5.4 Dans l'espace synaptique

L'acétylcholine diffuse et se lie aux récepteurs postsynaptiques. Au repos, le récepteur nicotinique laisse passer les ions potassium mais pas les ions sodium. Cette différence de perméabilité est responsable du potentiel de repos postsynaptique de  $-90$  mV. L'activation du récepteur ouvre le canal ionique et les mouvements du sodium et du potassium s'effectuent librement : le potentiel de membrane local chute, par entrée massive de sodium. La dépolarisation dépend du nombre de récepteurs activés simultanément et du potentiel de repos. Selon l'équation de Nernst, le potentiel de repos dépend du rapport des concentrations intra et extracellulaires de potassium. Celui-ci n'est perturbé que dans les grandes déplétions potassiques acquises ou congénitales (paralysie périodique familiale, alcalose métabolique sévère. . .) (**Naguib et al., 2002**).

### I.5.5 Du côté de la fibre musculaire : potentiel d'action

L'afflux d'ions sodium dans la fibre musculaire au niveau de la zone de jonction (plaque motrice) produit une dépolarisation locale, appelée potentiel de plaque motrice. Lorsque ce

potentiel atteint une valeur seuil, il induit l'ouverture de canaux sodium voltage-dépendants, générant ainsi un potentiel d'action musculaire qui se propage le long du sarcolemme et ouvre les canaux calciques voltage-dépendants. Le couplage de cette action avec la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique déclenche les phénomènes chimiques et mécaniques de la contraction de la fibre musculaire. L'entrée lente et tardive de potassium restaure le potentiel de membrane et met fin à la contraction (**Rigoard et al., 2009**).

### I.5.6 Fin de l'action de l'acétylcholine

L'acétylcholinestérase, présente dans l'espace synaptique, hydrolyse l'acétylcholine et neutralise son action en moins de 5 ms. La membrane redevient sélective aux différents éléments, la pompe à sodium-potassium entre en jeu pour rétablir ainsi l'équilibre antérieur. La fibre musculaire, après avoir retrouvé la différence de potentiel qui la caractérise au repos, est alors susceptible de répondre à une nouvelle émission de transmetteur (**Ouédraogo et al., 2011**).

### I.5.7 Rôle de l'acétylcholinestérase

L'acétylcholine a une demi-vie très courte dans la fente synaptique, de 1 à 2 ms. Cela est dû à l'action de l'acétylcholinestérase, dont la concentration est très élevée et dont la répartition est superposable à celle des récepteurs nicotiques postsynaptiques.

L'enzyme de dégradation de l'ACh, l'acétylcholine Estérase (AChE), est une glycoprotéine synthétisée par le corps cellulaire et transportée jusqu'au niveau synaptique. Elle est présente dans la fente synaptique sous deux formes : une forme globulaire constituée de dimères associés aux membranes pré- ou post-synaptiques et une forme asymétrique constituée de trois tétramères globulaires associés à du collagène. L'AChE dégrade l'ACh en acide acétique et en choline, l'essentiel de cette dernière étant recaptée par la terminaison synaptique, grâce à une protéine de transport transmembranaire. Cette protéine possède douze segments transmembranaires et utilise l'énergie fournie par le gradient électrochimique pour les ions  $\text{Na}^+$  pour transporter la choline (Co-transport) (**Aboutaleb, 2017**).

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 utilisée pour la resynthèse de l'ACh. 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**)

### **I.5.8 Couplage excitation—contraction**

Le couplage excitation—contraction est acétylcholine-dépendant. La dépolarisation du sarcolemme déclenche la libération du calcium du réticulum sarcoplasmique dans le sarcoplasme. Ce couplage fait intervenir diverses protéines : calséquestrine, canaux calciques, ryanodines, récepteur à la dihydropyridine. La libération de calcium s'effectue par deux types de canaux :

- le récepteur à la dihydropyridine, localisé au niveau de la membrane du tubule T, est un canal calcium voltage-dépendant ;
- le récepteur à la ryanodine, localisé au niveau de la membrane du réticulum sarcoplasmique, est un canal activé par les médiateurs. Les canaux de libération d'ions calcium non associés avec les canaux voltage-dépendants sont ouverts par l'influx du calcium dans le cytosol. Leur ouverture est stimulée pour une faible concentration d'ions calcium intracytosolique (moins de 0,1 mM), elle est inhibée pour des concentrations plus élevées (0,5 mM). Après le passage du potentiel d'action, les canaux voltage-dépendants se referment et le calcium est recyclé et rejoint le réticulum sarcoplasmique par l'intermédiaire des pompes calcium-ATPases localisées au niveau de la membrane du réticulum sarcoplasmique (**Kalamida *et al.*, 2007**).

A decorative border of various green leaves and ferns surrounds a central rectangular box. The box has a thin gold border and contains the chapter title in a black, italicized serif font.

*Chapitre II : Myasthénie :  
Revue Bibliographique*

## **II. Myasthénie : Revue bibliographique**

### **II.1 Définition**

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, touchant le système nerveux somatique donc uniquement les muscles striés (**Cambier et Masson, 2012**).

Elle est caractérisée par un blocage post-synaptique de la jonction neuro-musculaire par des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (Ac anti-RACH) inhibant ainsi l'effet excitateur de l'acétylcholine et entraînant une faiblesse fluctuante de la musculature striée squelettique et une fatigabilité excessive (**Gilhus et Verschuuren, 2015**).

Dans près de la moitié des cas, les signes initiaux sont oculaires avec ptosis et diplopie mais d'autres atteintes peuvent apparaître comme celle des muscles pharyngolaryngés, muscles des membres et muscles respiratoires : la maladie sera ainsi généralisée (**Gilhus et Verschuuren, 2015 ; Torre et al., 2018**). Lorsque l'atteinte reste localisée aux muscles oculaires après 2 ans d'évolution, la myasthénie est dite oculaire (**Wang et al., 2018**).

### **II.2 Historique**

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

Comme le rappelle Oosterhuis, c'est à Hérard, médecin de l'hôpital Lariboisière, que l'on doit en **1868** la première observation significative ; il rapportait l'histoire d'une femme atteinte de troubles intermittents de la phonation, de la déglutition, de l'oculomotricité et de la motricité des membres, qui étaient majorés par les règles et les émotions ; la malade décéda d'insuffisance respiratoire aiguë.

Cette observation a été ainsi antérieure à celles d'Erb et Goldflam. Erb en **1879** et Goldflam en **1893** observèrent la fluctuation des symptômes, l'atteinte élective des muscles oculaires et l'aggravation en cours de journée.

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'anticholinestérase pour le traitement de l'affection. Laquer et Weigert en 1901, observent l'association entre thymome et myasthénie (**Bensafi, 2015**).

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

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 rapportèrent l'effet favorable de la thymectomie pour tumeur thymique chez une jeune myasthénique. Jusqu'au milieu du XX siècle, les travaux sur la MG (Myasthénia gravis) ne portaient que sur de courtes séries de cas.

À partir de **1954**, l'application à la MG avec paralysie des muscles respiratoires, de la respiration artificielle par voie endotrachéale mise au point dans le traitement des formes respiratoires de la poliomyélite, permit la publication de séries importantes de myasthéniques.

Un rapport au Congrès français de médecine en **1959** de Mollaret et al faisait état des premiers succès obtenus.

En **1960**, le concept de maladie auto-immune a été proposé indépendamment par deux groupes de chercheurs, Simpson et Nastuk et leurs collaborateurs. Astucieusement Simpson suggère sans aucune preuve que des anticorps anti récepteurs à l'acétylcholine bloquent la transmission neuromusculaire (**Pers et al., 2015**).

En **1971**, Engel et al décrivaient, grâce au microscope électronique, l'élargissement de la fente inter-synaptique, l'effacement des replis de la membrane post-synaptique et le dépôt sur celle-ci d'IgG et de complément par la technique d'immunoperoxydase.

En **1973**, Fambrough et al montraient la diminution du nombre des RACH à la jonction neuromusculaire de myasthéniques.

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

En **1976**, Albuquerque et al constataient la diminution de la sensibilité de la membrane post-synaptique à l'application directe d'ACh . En 1976, Lindstrom mettait au point le dosage radio-immunologique des anticorps anti-RACH.

En **1990**, 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.

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**).

### II.3 Epidimiologie

Même s'il s'agit d'une des principales maladies neuromusculaires de l'adulte, la myasthénie fait partie des maladies dites rares, étant donné qu'elle touche moins d'une personne sur 2000. De part cette caractéristique, peu d'études sont réalisées étant donné notamment le manque de potentiel pour les compagnies pharmaceutiques et la recherche.

Malgré tout, depuis le début des années 2000, les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique commune, essentiellement dans le domaine de la recherche, mais aussi celui de la prise en charge des malades, leur information et celles des professionnels de santé.

La prévalence de la myasthénie auto-immune évolue autour de 20 cas pour 100 000 habitants dans les dernières publications. Ce chiffre est cependant surestimé à cause du manque d'études basées sur des échantillons représentatifs, la rareté de cette pathologie étant la principale cause (**Phillips, 2004**).

En Colombie Britannique (Canada), le nombre annuel de myasthénies 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**).

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**).

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

Si on étudie plus précisément l'incidence en fonction de l'âge et du sexe, on observe une distribution bimodale avec un premier pic d'incidence qui va concerner la tranche d'âge entre 20 et 40 ans, pour un *sex ratio* de 3 femmes pour 1 homme. Cette tendance s'inverse au deuxième pic d'incidence, chez les plus de 50 ans avec un *sex ratio* de 3 hommes pour 2 femmes (**Meriggioli et Sanders, 2009 ; Yi et al., 2014**).

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) (**Meriggioli et Sanders, 2009**).

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. Certains patients sont très âgés, octogénaires, et même nonagénaires (**Fustes et al., 2020**).

La myasthénie est rare chez l'enfant dans la population caucasienne (10 à 15% des cas) mais beaucoup plus fréquente en Asie (50 % des cas avant 15 ans, souvent purement oculaire) (**Lünemann, 2021**).

La myasthénie avec des anticorps anti-MuSK (MuSK MG) suit une répartition géographique particulière. En Europe, MuSK MG (Myasthénie avec anticorps anti-MuSK) semble suivre un gradient sud-nord et est plus courante dans les pays méditerranéens mais très rare en Scandinavie. Cependant, en Chine, elle est plus commune dans le nord (**Evoli et al., 2018**).

Plusieurs allèles HLA (Antigènes des leucocytes humains), tels que HLADQB1, HLADRB1 \* 14 et HLADRB1 \* 16, sont associés à un risque accru de MuSK MG. Il se trouve alors que la répartition géographique des gènes HLA prédisposant pour MuSK MG est parallèle à la prévalence de cette maladie.

Des myasthénies avec anticorps anti-LRP4 (Anti-lipoprotein – related protein 4) ont été trouvés chez 7 à 33% des patients ne présentant pas d'anticorps anti-RACH ou anti-MuSK. Dans cette étude, la proportion de patients porteurs d'anticorps anti-LRP4 était élevée en Pologne (33%), en Grèce (27%) et aux Pays-Bas (26%), avec une faible proportion en Turquie (7%) et en Norvège (7%) (**Hong *et al.*, 2016**).

Ainsi, il n'existait pas de schéma géographique distinct en Europe, ni de schéma semblable à celui de la myasthénie à RACH ou à MuSK. La proportion de patients atteints de myasthénie à anticorps anti-LRP4 est faible en Chine (7%), au Japon (3%) et aux États-Unis (10%) (**Zhang *et al.*, 2012; Hong *et al.*, 2017**).

La mortalité a nettement diminué en raison de l'amélioration des thérapeutiques et de la détection des cas plus bénins. À l'heure actuelle, le taux global de mortalité est d'environ 2%, et d'environ 5% en cas de crise myasthénique (**Yan *et al.*, 2018**).

### II.4 Physiopathologie

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). 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**).

#### II.4.1 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**).

#### II.4.1.1 Anticorps Anti- Récepteur à l'Acétylcholine

Trois quarts des patients ayant une maladie généralisée et la moitié de ceux avec une maladie oculaire ont des anticorps anti-RACH positifs (**Eymard, 2015**).

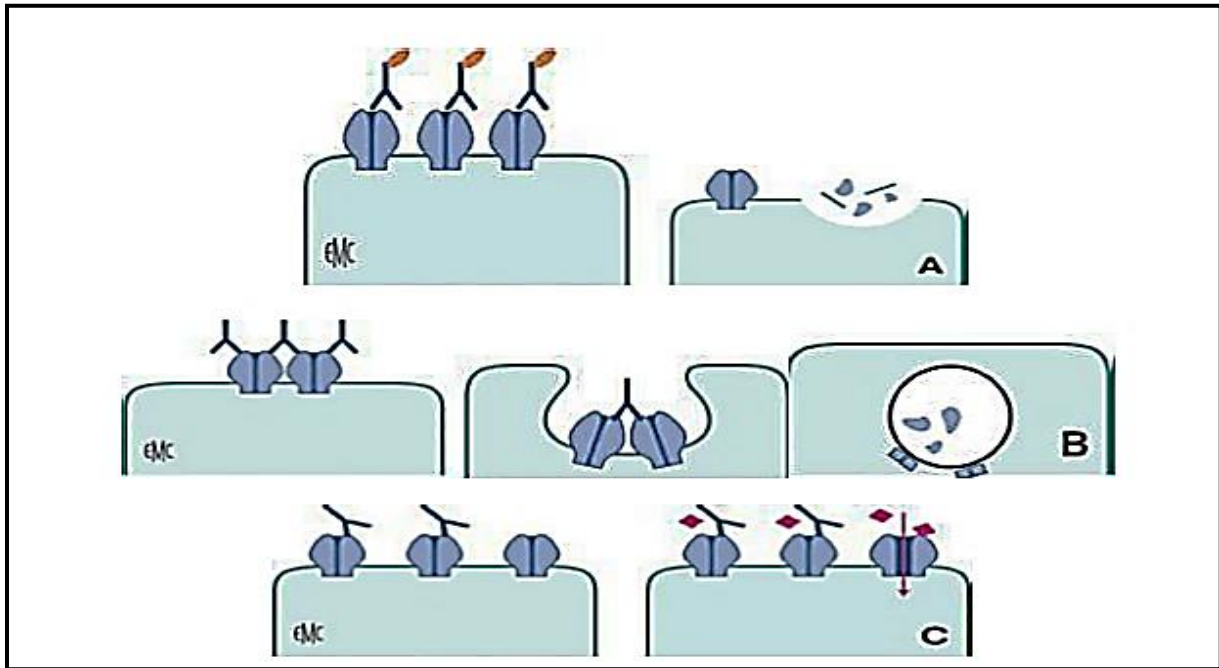
Les anti-RACH sont majoritairement de classe IgG1 (Immunoglobuline G1) et IgG3 et ont donc la capacité à activer la voie classique du complément (**Koneczny et Herbst, 2019**).

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 (interleukine 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**).

Les mécanismes d'action des anticorps dirigés contre les récepteurs à l'acétylcholine sont de trois types (**Figure 10**):

- **Le blocage** : Les anticorps bloquent le site de fixation à l'acétylcholine sur le récepteur par leur fixation sur un site proche du site actif, empêchant ainsi l'acétylcholine de venir s'y fixer.
- **Destruction par le complément de la membrane post-synaptique** : les anticorps vont pouvoir activer la cascade du complément lors de la liaison à l'antigène, ce qui conduit à la formation du complexe d'attaque membranaire associé et à l'endommagement de la membrane postsynaptique. Cela entraîne une modification de la membrane post synaptique rendant l'acétylcholine plus exposée à l'acétylcholine estérase.
- **Modulation antigénique** : avec accélération de l'internalisation et de la destruction des RACH induite par leur réticulation par des anticorps bivalents. Chaque auto-anticorps fait un pont en se liant à 2 récepteurs cholinergiques voisins. De là, il se produit une polymérisation puis une endocytose dans l'élément post-synaptique.

Les anticorps induisent l'endocytose du récepteur et donc la diminution de l'expression des récepteurs à l'acétylcholine (**Conti-Fine et al., 2006 ; Kang et al., 2015**).



**Figure 10:** Mécanisme d'action des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (Bensafi, 2015).

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

#### II.4.1.2 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 (Niks *et al.*, 2008; Rivner *et al.*, 2018).

##### ➤ Mode d'action des anticorps anti MuSK

MuSK est une protéine transmembranaire à sous-unité unique qui est responsable du regroupement des RACH à la jonction neuromusculaire et du maintien de la membrane post synaptique. La plupart des anticorps anti-MuSK appartient à la sous-classe IgG4, incapable d'activer le complément et incapable d'induire une modulation antigénique, car ils

sont fonctionnellement monovalents. Ainsi, leur mode d'action diffère de celui des anticorps anti-RACH (**Koneczny et al., 2014**).

Les anticorps anti-MuSK masquent des sites de liaison empêchant les interactions avec ses protéines de liaison, notamment LRP4 (**Huijbers et al., 2016; Wang et al., 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**).

### II.4.1.3 Anticorps anti LRP4

LRP4 est une protéine transmembranaire de la membrane post synaptique. Le complexe LRP4 - agrine déclenche l'activation de MuSK.

Les anticorps anti-LRP4 bloquent l'interaction agrine-LRP4, entraînant une inhibition de la clustérisation 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. Par ailleurs, ils sont interférents dans la liaison de l'agrine à son récepteur et modifient l'agrégation des RACH sur des cellules musculaires (**Yan 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; Mantegazza et al., 2018**).

### II.4.1.4 Autres anticorps

#### a. Anticorps anti-agrin

L'agrine est un protéoglycane libéré par les motoneurones et qui est essentiel pour la formation, le maintien 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 (**Gaspero 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. Anticorps anti-muscles striés ou anti-titin**

Ces anticorps ont été décrits en premier par Strauss dans les années 70. La titin est une grande protéine filamenteuse essentielle à la maintenance de la structure musculaire.

Les anticorps anti-titin sont principalement détectés par Western blot. Ils étaient présents chez 27% des patients d'une série de 295 patients présentant une myasthénie et chez 54% des patients avec thymome. Leur présence dans les myasthénies de début précoce est à 99% spécifique d'un thymome. Pour les cas plus tardifs, la spécificité chute à 75%. Il n'y a pas de preuve que ces anticorps soient pathogènes *in vivo* (**Jamilloux et al., 2018**).

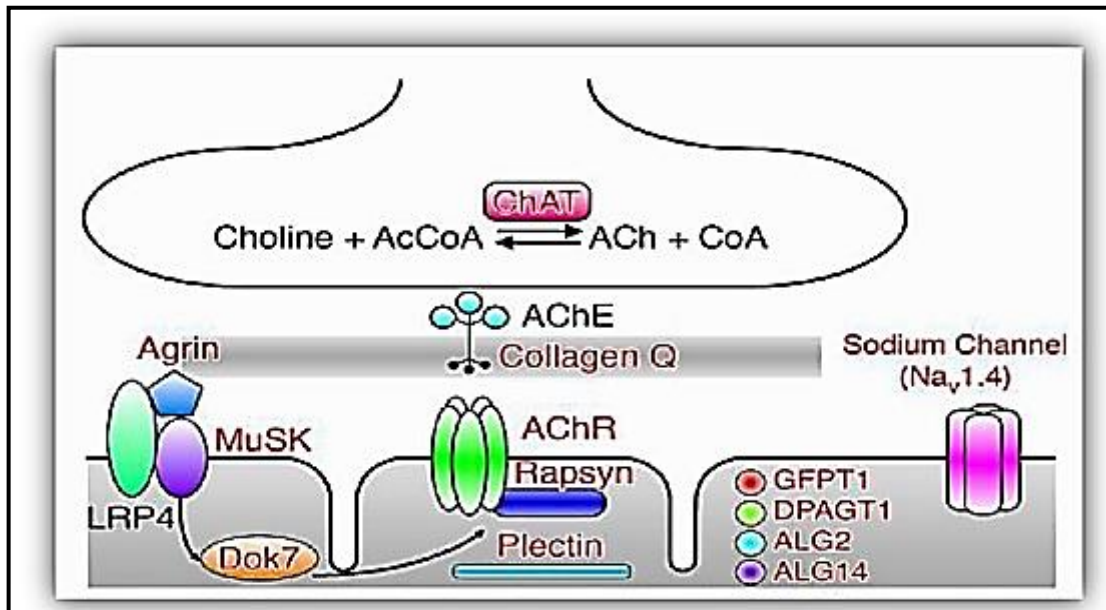
### **c. Anticorps anti-récepteur à la ryanodine**

Le récepteur à la ryanodine est un canal calcique. Des anticorps anti-récepteurs à la ryanodine ont été retrouvés chez des patients myasthéniques présentant des formes à début tardif, des thymomes et des formes sévères. La mesure de ces anticorps n'est cependant pas très utile à des fins cliniques car ils accompagnent, dans la plupart des cas, les anticorps anti-RACH (**Szczudlik et al., 2014**).

### **d. 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. La cortactine est une protéine intracellulaire post-synaptique, qui intervient dans la clusterisation de RACH en aval du complexe agrine-LRP4-MuSK (**Figure 11**) (**Cortés-Vicente et al., 2016**).





**Figure 11:** Représentation schématique de quelques constituants de la membrane postsynaptique (Chenevier *et al.*, 2011).

### ➤ Immunologie

Les lymphocytes B périphériques des patients myasthéniques synthétisent *in vitro* des Ac anti-RACH, ce qui n'est pas retrouvé avec les lymphocytes B de sujets sains. Le caractère hétérogène des Ac anti-RACH, la coexistence fréquente chez les patients myasthéniques d'autres maladies auto-immunes et de divers auto-anticorps suggèrent une prolifération ou une activation polyclonale des lymphocytes B.

L'implication des lymphocytes T dans la physiopathologie est bien établie : la réponse à l'antigène RACH est T-dépendante. Ainsi le thymus serait une source de lymphocytes T helper stimulant la production de ces anticorps par les lymphocytes B.

Le thymus est un organe lymphoïde situé dans le médiastin supérieur. Son rôle principal est la production et la génération de cellules exprimant un récepteur T fonctionnel (Kayem et Batteux, 2008).

Le thymus est constitué d'un filet tridimensionnel formé de cellules épithéliales au travers duquel les cellules hématopoïétiques venues de la moelle osseuse vont migrer vers la médullaire pour acquérir leur immunocompétence de lymphocytes matures auxiliaires (CD4+) et cytotoxiques (CD8+). Le thymus a un rôle essentiel dans l'éducation des lymphocytes T et l'élimination des clones auto réactifs. Les lymphocytes en développement interagissent par l'intermédiaire de leur récepteur pour l'antigène (« le récepteur T ») avec les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) exprimés par les cellules stromales

(ensemble des cellules non lymphoïdes du thymus : cellules épithéliales, dendritiques, macrophages) (Calas *et al.*, 2016). Ils subissent deux types de sélection :

**-La sélection positive** permet la sélection parmi les précurseurs T, issus de la moelle osseuse, des lymphocytes capables de reconnaître un antigène associé sous forme d'un peptide aux molécules du CMH homologue (du soi), ce que définissait, dès 1973, le concept de restriction de la reconnaissance de l'antigène par les molécules du CMH ;

**-La sélection négative** élimine les lymphocytes auto réactifs, dirigés contre les antigènes du soi, présentés dans le thymus par les molécules du CMH (Aubin et Saas, 2007).

### II.4.2 Rôle du thymus

Le thymus est un organe lymphoïde qui se situe dans le médiastin supérieur, reposant sur le péricarde au niveau de la naissance des gros vaisseaux.

Il joue un rôle fondamental dans l'induction de la tolérance au soi, permettant une destruction intra thymique des lymphocytes T effecteurs auto réactifs (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).

Le thymus est touché chez la plupart des patients atteints de myasthénie auto immune à début précoce, avec un thymome chez 10% des patients ou une hyperplasie folliculaire thymique dans plus de 80% des cas (Lünemann, 2021).

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).

#### II.4.2.1 L'hyperplasie

Elle est caractérisée par la présence d'un nombre élevé de centres germinaux (sites de développement et de maturation des cellules B). Ceux-ci se trouvent normalement dans les organes producteurs de cellules B, et sont absents dans un thymus sain.

L'expression de l'autoantigène RACH par les cellules épithéliales thymiques et les cellules myoïdes (cellules musculaires non matures, exprimant le RACH fœtal 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.

De plus, la fonction des lymphocytes thymiques « régulateurs » contrôlant l'activité des lymphocytes effecteurs est déficiente (**Le Pance *et al.*, 2008**).

### II.4.2.2 Le thymome ou tumeur épithéliale thymique

Il est caractérisé par la prolifération de cellules épithéliales qui constituent le contingent tumoral et de lymphocytes, et survient habituellement après 40 ans. Dans le cas du thymome, la même hypothèse d'anomalies de sélection peut être formulée. Il est envisageable que le développement anarchique de cellules épithéliales ne permette plus le contrôle des cellules auto réactives. Les cellules T potentiellement pathogènes sensibilisées vis-à-vis d'auto-antigènes présents sur les cellules épithéliales de thymome pourraient provoquer la myasthénie ou d'autres pathologies auto-immunes après une activation et en présence de cellules B qui produiront les auto-anticorps responsables de la symptomatologie. Les thymomes peuvent être distingués radiologiquement selon la classification de Masaoka-Koga modifiée qui a une valeur diagnostique, thérapeutique et pronostique (**Gilhus *et al.*, 2021**).

Histologiquement, le thymome se différencie de l'hyperplasie par un désordre architectural et une diminution de cellules T régulatrices.

L'examen microscopique permet également de préciser le type histologique de la tumeur selon la Classification OMS (Organisation mondiale de la santé) 2004-2014 :

- Thymome A : à cellules épithéliales fusiformes et à prédominance épithéliale
- Thymome AB : zones de thymome A et zones riches en lymphocytes
- Thymome B1 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance lymphocytaire
- Thymome B2 : à cellules épithéliales polygonales, et mixte
- Thymome B3 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance Epithélial

- Thymomes de types rares : thymomes micronodulaires, thymomes Métaplasiques (Figure 12) (Scorsetti *et al.*, 2016).

Figure 12: Classification de Masaoka-Koga (Scorsetti *et al.*, 2016).

Masaoka	Critères diagnostiques et consensus ITMIG
Stade I	- Tumeur complètement encapsulée, macroscopiquement et microscopiquement - Pas d'extension à la graisse médiastinale <i>Ce groupe inclut les tumeurs avec invasion dans - mais pas au-delà - de la capsule, et les tumeurs sans capsule mais sans invasion des tissus périphériques.</i>
Stade IIa	-Invasion microscopique trans-capsulaire ( $\leq 3mm$ , confirmation anatomo-pathologique)
Stade IIb	- Invasion macroscopique dans la graisse péri-thymique - Invasion macroscopique dans le thymus normal ou la graisse péri-thymique, confirmée à l'examen anatomo-pathologique - Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde. <i>Ces adhérences peuvent rendre nécessaire la résection de ces structures lors de la chirurgie, avec confirmation anatomo-pathologique de l'invasion de la graisse péri-thymique, et de l'absence d'invasion de - ou au-delà de - la plèvre médiastinale ou de l'enveloppe fibreuse du péricarde.</i>
Stade III	- Extension macroscopique aux organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux, poumon) <i>Ce groupe inclut les tumeurs avec, à l'examen anatomo-pathologique : (1) une invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou viscérale ou du péricarde, ou (2) une invasion directe du parenchyme pulmonaire, ou (3) une invasion du nerf phrénique ou du nerf vague, confirmée à l'examen anatomo-pathologique (une adhérence n'est pas suffisante), ou (4) une invasion des gros vaisseaux, confirmée à l'examen anatomo-pathologique</i>
Stade IVa	- Tumeur avec implants pleuraux ou péricardiques <i>Ces greffes correspondent à des nodules tumoraux, distinct de la tumeur principale, avec invasion de la plèvre viscérale ou pariétale, ou invasion du péricarde ou de l'épicarde.</i>
Stade IVb	- Métastases ganglionnaires : médiastinales antérieures, intra-thoraciques, cervicales antérieures ou inférieures, ou extra-thoraciques - Métastases hématogènes <i>Ce groupe inclut les métastases extra-thoraciques ET extérieures à la région péri-thymique, dont les tumeurs pulmonaires sans implant pleural associé.</i>

## II.4.3 Autres facteurs

### II.4.3.1 Génétiques

Certains antigènes HLA sont plus fréquents chez les myasthéniques avec atteinte thymique. Les antigènes HLA-B8 et aussi DR3 sont associés de façon significative aux formes précoces tandis que les antigènes HLA DR2, B7 et DRB1 sont souvent associés aux myasthénies à début tardif. Ce typage HLA n'a pas de valeur diagnostique ni pronostique particulière (Gilhus, 2016).

### II.4.3.2 Hormonaux

Les hormones sexuelles semblent jouer un rôle dans la prédisposition à la myasthénie (Gilhus *et al.*, 2021) et l'implication de ces hormones pourrait expliquer la différence de

sexe ratio dans la myasthénie, le début précoce ou tardif et la fréquence plus élevée de la myasthénie chez les femmes jeunes et en postpartum. En effet, la myasthénie précoce est beaucoup plus fréquente chez les femmes en âge de procréer par rapport aux hommes, tandis que sa forme tardive est légèrement plus fréquente chez le sexe masculin. L'hyperplasie thymique touche principalement les jeunes femmes ce qui suggère que les hormones jouent un rôle dans la pathogenèse et peuvent même influencer la réponse à un traitement comme la thymectomie (**Berrih-Aknin et Le pense, 2014 ; Boldingh et al.,2016**).

### II.4.3.3 Viraux

De nombreuses études ont remarqué la présence de protéines du virus Epstein-Barr (EBV) dans le thymus de patients atteintes de myasthénia gravis (ce qui n'est pas le cas des personnes saines). De plus, le thymus de ces patients aurait non seulement une expression excessive de gènes liés à la réponse inflammatoire et immunitaire, mais aussi une infection du thymus par ce même virus. Ces résultats poussent vers l'hypothèse que l'EBV pourrait être impliqué dans la physiopathologie de myasthénie auto-immune (**Cavalcante et al., 2011; Mantegazza et al., 2018**).

## II.5 Facteurs déclenchant

### II.5.1 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 routes et une toux inefficace (**De Prost, 2005**).

### II.5.2 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 01**). 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 (**Sassoon, 2007**).

### II.5.3 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 (Cloos *et al.*, 2011).

### II.5.4 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 (Szymanowicz *et al.*, 2010).

### II.5.5 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 (Bouillet *et al.*, 2007).

### II.5.6 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... (Habibi *et al.*, 2015).

### II.5.7 Autres facteurs

- **Traumatismes.**
- **Stresse.**
- **Puberté.**
- **Vaccin**

**Tableau 01 : Médicaments contre-indiqués au cours de la myasthénie (Clair et Gajdos, 1993).**

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

**II.6 Evolution**

La présentation clinique initiale la plus fréquente de cette pathologie est une faiblesse oculaire, qui va concerner au final plus de 85% des patients myasthéniques au cours de l'évolution de la pathologie. Cette fatigabilité va rester limitée à ces muscles dans environ 17% des cas : on parlera alors de myasthénie oculaire pure. Dans tous les autres cas, les symptômes vont tendre à se généraliser progressivement à d'autres muscles, et ce en général au cours des deux premières années.

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 (Meriglioli et Sanders, 2009).

Elle peut également être marquée par des périodes de rémission (atténuation ou disparition des symptômes), de durée variable, pouvant aller jusqu'à plusieurs années. Des rémissions définitives peuvent même être observées. Dans la plupart des cas, sous traitement, on observe une atténuation, voire une disparition des symptômes rendant alors possible une vie quasi-normale. Ces périodes de rémissions peuvent être entrecoupées de phases

d'aggravation de la maladie, pouvant aller jusqu'à la crise myasthénique (**Stetefeld et Schroeter, 2018**).

**La crise myasthénique** est la détérioration rapide de la faiblesse musculaire bulbaire et/ou des muscles respiratoires en quelques jours, de sorte que parler, déglutir, tousser et respirer deviennent de plus en plus limités. Ces troubles peuvent aller jusqu'à l'insuffisance respiratoire aiguë avec encombrement. Elle nécessite de ce fait une prise en charge urgente en milieu de réanimation (**Roper et al., 2017**).

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.

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. L'essentiel ici est l'examen de la faiblesse bulbaire et de l'insuffisance respiratoire, y compris la mesure de la capacité vitale, la saturation en oxygène et l'analyse des gaz sanguins.

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 transition d'une phase d'aggravation des symptômes à une crise avérée peut être très aiguë. Si l'un ou plusieurs des symptômes se manifestent, l'hospitalisation doit être effectuée en temps utile dans un centre doté d'une unité de soins intensifs spécialisée dans le traitement de la myasthénie pour une surveillance et un traitement plus poussé et adapté (**Stetefeld et Schroeter, 2018**).

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 choline stéariques (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 plasmaphères. 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).

**Les signes de la crise imminente sont (Stetefeld et Schroeter, 2018).**

- Infection fébrile au cours des deux dernières semaines
- Dysphagie, reflux par le nez (aliments et boissons), toux après déglutition,
- Perte de poids en raison de difficultés d'alimentation
- Capacité vitale <1500 ml (hommes) ou <1000 ml (femmes)
- Insuffisance de la toux
- Dysarthrie ou voix nasonnée
- Chute de la tête
- Menton tombant : la mâchoire inférieure tombe vers le bas
- Faiblesse récente du visage
- Demande croissante d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (Bouhour et Confavreux, 2005).

### II.7 Pathologies associées

#### II.7.1 Myasthénie et anomalies thymiques

Les anomalies thymiques peuvent être présentées comme suivants :

➤ **Hyperplasie thymique:** (37%) présence de centres germinatifs avec ou sans augmentation de volume de thymus. Survient souvent avant 40 ans dans les 2 sexes. La myasthénie est souvent généralisée et grave ; le taux d'anticorps est élevé.

➤ **Thymome:** (13%) observé surtout au-delà de 40 ans mais des cas plus précoces, voire juvéniles ont été rapportés. Au-delà de 70 ans, le thymome est rare. Le pourcentage

des thymomes selon les statistiques varie entre 10 et 25 %. Très rares chez l'enfant les caractéristiques histologiques n'ont aucune corrélation directe avec la gravité de la myasthénie. La malignité (75%) est purement locale. La thymectomie plus ou moins complétée par une radiothérapie est fortement recommandée.

➤ **Involution thymique** : 50%, Les deux sexes sont affectés de manière égale et il n'y a pas d'association à un haplotype HLA préférentiel.

Le thymome est bénin lorsqu'il ne franchit pas la capsule thymique mais, s'il n'est pas retiré, il devient invasif (thymome malin). La présence d'anticorps anti-RACH est quasi constante ; Les myasthéniques avec un thymome ont généralement des anticorps contre d'autres antigènes musculaires tels que la titine et le récepteur de la ryanodine, mais des résultats faussement positifs sont retrouvés au-delà de 60 ans (sujet âgé sans thymome) (**Romi et al., 2000**).

La découverte d'un thymome conduit à la thymectomie qui doit être systématique sauf contre-indications liées au terrain. La voie d'abord doit être large et l'exérèse aussi complète que possible pour éviter les récurrences souvent annoncées par la rechute de la MG et des interventions itératives. Ce n'est que dans les cas de thymome invasif que la thymectomie doit être suivie de radiothérapie thoracique, en sachant que celle-ci peut être responsable d'une poussée de la myasthénie et du développement d'une fibrose pulmonaire aggravant l'atteinte respiratoire d'origine musculaire. Le pronostic de la MG associée à un thymome est considéré généralement comme moins bon que celui de la MG sans thymome : mortalité plus élevée, gravité clinique plus grande, moins bonne réponse aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs. En réalité, ce pessimisme est tempéré par d'autres séries de myasthéniques dont l'évolution a été satisfaisante tant au point de vue vital que fonctionnel (**Eymard, 2014**).

### II.7.2 Les maladies auto-immunes

L'association myasthénie-autre maladie auto-immune n'est pas exceptionnelle, les affections sont variées. Chez un même patient, plusieurs affections auto-immunes peuvent s'associer à la myasthénie, chacune évoluant indépendamment.

Dans sa série de 784 patients, Oosterhuis dénombre 10% de maladies auto-immunes associées chez les hommes et 26% chez les femmes (**Oosterhuis, 1997**).

Par ailleurs, une affection auto-immune est souvent retrouvée dans la famille proche.

Les dysthyroïdies (Basedow, thyroïdite) sont les affections plus fréquemment associées (5 à 10% des patients). Elles dominent dans toutes les grandes séries de littérature. L'hyperthyroïdie est présente chez 3% des 600 cas de **Newsom-Davis et Beeson (2001)** et 4% des 784 cas **d'Oosterhuis (1997)**. **Grab (1999)** a trouvé également 3%. Une hypothyroïdie est rencontrée dans 2% des cas.

Différentes pathologies inflammatoires auto-immunes peuvent accompagner la myasthénie : polyarthrite rhumatoïde (c'est la seconde affection la plus fréquente : 2% à 4%), Gougerot-Sjogren, Lupus érythémateux systémique (LES : 1% à 1.5%) (**Oosterhuis, 1997**).

Une myosite peut s'associer à une myasthénie avec ou sans thymome. Les deux affections induisent une faiblesse musculaire, ce qui peut compliquer le diagnostic (**Eymard, 2014**).

### II.7.3 Affections neuromusculaires

D'autres affections neuromusculaires associées à une myasthénie ont été décrites : syndrome de Lambert-Eaton, le syndrome d'hyperexcitabilité neuromusculaire (neuromyotonie) dû à des anticorps dirigés contre les canaux potassiques de la terminaison nerveuse motrice. En cas d'association myasthénie/ neuromyotonie, un thymome est fréquemment associé (**Michaud et al., 2011**).

### II.7.4 Affections hématologiques

Diverses affections hématologiques peuvent s'associer à la myasthénie. La maladie de Biermer sera soupçonnée devant une anémie macrocytaire et confirmée par un dosage bas de vitamine B12. Des anémies hémolytiques et des thrombopénies auto-immunes ont été décrites chez des patients myasthéniques (**Viroit et al., 2015**).

### II.7.5 Les bilans à effectuer

En fonction du contexte clinique, d'autres recherches seront effectuées : taux de CPK (Création phosphokinase) et dot-myosite si une myopathie inflammatoire est soupçonnée, anticorps anti-facteur intrinsèque si un Biermer est suspecté, anticorps anti-CASPR2 (anti-Conactin-associated protein-like 2) en cas de syndrome d'hyperexcitabilité neuromusculaire,

anticorps anti-phospholipides si leur implication dans le tableau clinique apparaît plausible (thromboses veineuses, Fausses couches répétées). La présence d'un auto-anticorps est à interpréter en fonction du contexte clinique (**Victor *et al.*, 2019**).

### II.7.6 Myasthénie après transplantation de moelle osseuse

Elle a été observée chez des transplantés de moelle allogénique atteints de maladie chronique du greffon contre l'hôte, lors de la diminution ou de l'arrêt des traitements immunosuppresseurs. Les anticorps anti-RACH sont présents et les traitements anti myasthéniques efficaces (**Lacour, 2020**).

### II.7.7 Myasthénies et cancers

Mis à part les thymomes malins, la fréquence des cancers chez les myasthéniques ne s'écarte pas de celle de la population générale. Dans une étude sur 145 myasthéniques, six patients du recrutement étaient atteints de cancers divers, dont cinq étaient âgés de plus de 57 ans (**Geenen, 2017**).

## II.8 Signes cliniques

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. Les symptômes sont améliorés par le repos. Il existe souvent une atteinte oculaire (ptosis et/ou diplopie) et parfois une atteinte des muscles pharyngés, laryngés ou respiratoires. Il s'agit d'une maladie auto-immune chronique, qui évolue souvent par poussées (**Svahn *et al.*, 2018**).

### II.8.1 Atteinte de la musculature oculo-palpébrale

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 13**) (**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**).



**Figure 13:** Ptosis myasthénique (**Svhan et al., 2018**).

- A.** Ptosis droite chez une patiente myasthénique.
- B.** Ptosis droit 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.

### **II.8.2 Atteinte bulbaire**

Les signes bulbaires constituent la présentation initiale pour 15 % des patients. Les troubles de la parole associent une voix nasale et une difficulté d'articulation (Atteinte de mastication). 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**).

### II.8.3 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.

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 (**Juel et massey, 2007**).

### II.8.4 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**).

### II.8.5 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**).

## **II.8.6 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**).

## **II.9 Classification**

### **II.9.1 Forme avec anticorps anti-RACH**

#### **II.9.1.1 Forme oculaire pure**

Les anticorps anti-RACH ne sont positifs que dans la moitié des cas, avec des taux plus faibles que ceux relevés dans les formes généralisées. L'évolution des formes limitées à l'œil 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**).

#### **II.9.1.2 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.

La présence d'anticorps anti-RACH et anti-muscle strié (anticorps anti-tinine et anticorps antiryanodine) est statistiquement plus fréquente.

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 (**Romi et al., 2007**).

### **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.

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.

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 % débiter 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).

#### II.9.2 Myasthénie associée à des anticorps anti-MuSK

Environ 15 % des patients n'ont pas d'anticorps anti-RACH bien qu'ils aient des signes cliniques caractéristiques de MG. Néanmoins, nombre d'arguments indiquent que leur maladie est médiée par des auto-anticorps. La MuSK intervient dans le regroupement des RACH pendant la formation de la synapse, mais elle est aussi exprimée au niveau de la jonction neuromusculaire mature. Les anticorps anti-MuSK inhibent, avec une forte affinité, la fonction de la MuSK des myotubes en culture. Il existe donc bien deux formes immunologiquement distinctes de MG. De plus, les patients myasthéniques séronégatifs ont thymus habituellement normaux (Lacour, 2020).

La recherche d'anticorps anti-MuSK, possible par un simple test Elisa, est très utile pour le diagnostic des formes séronégatives de l'adulte et de l'enfant, et contribue également à exclure un thymome, en particulier chez les patients avec anticorps anti-RACH. Les caractéristiques des myasthénies avec anticorps anti-MuSK sont les suivantes : forte prépondérance féminine à tout âge, caractère généralisé de la myasthénie, sévérité marquée avec participation bulbaire et respiratoire importante, requérant un traitement immunosuppresseur, présence d'une atrophie linguale et massétérine, involution thymique, absence de thymome. La réponse décevante aux anticholinestérasiques, la fréquente négativité de l'exploration électroneuromyographique (De Korwin *et al.*, 2016).

#### II.9.3 Myasthénie du sujet âgé

La myasthénie n'est pas rare après 60 ans; des études épidémiologiques récentes indiquent une incidence croissante. Un début très tardif, au-delà de 80 ans, est possible. Si l'expression clinique et les tests diagnostiques sont très proches de la myasthénie classique, la forme tardive se caractérise par certaines particularités : prédominance masculine et plus grande fréquence des formes oculaires pures.

Pour ce qui concerne la thérapeutique, la stratégie et la réponse sont identiques à celles du sujet plus jeune, hormis l'absence d'indication de la thymectomie en dehors du thymome.

Ces patients sont plus exposés, du fait d'une consommation médicamenteuse élevée, à un risque d'associations médicamenteuses délétères (Eymard, 2014).

### II.9.4 Myasthénie et grossesse

La fertilité n'est pas affectée par la maladie, c'est pourquoi la grossesse n'est pas exceptionnelle dans la myasthénie. Au cours de la grossesse, il y a un risque sérieux d'exacerbation des symptômes myasthéniques dans 30 à 40% des cas surtout dans les trois premiers mois et encore plus dans les jours et premières semaines qui suivent l'accouchement (dans le postpartum) d'où la nécessité d'une surveillance renforcée : risque de poussée, Il est donc conseillé d'accoucher dans une structure permettant la prise en charge de la mère et de l'enfant en réanimation. Mais, on peut voir aussi un état stationnaire (1/3), ou d'amélioration (1/3) (Perriot *et al.*, 2011).

- L'avortement thérapeutique n'est pas indiqué car il peut aggraver la maladie.
- Pendant le travail, les anticholinestérasiques sont utilisés par voie parentérale.
- Une anesthésie locale ou régionale est préférable à l'anesthésie générale et des précautions doivent être prises dans l'utilisation des sédatifs.
- La césarienne n'est pratiquée que sur indication obstétricale.
- Le neurologue et l'obstétricien doivent aider les femmes myasthéniques pour planifier leurs grossesses. Une stérilisation volontaire ou une contraception doit être suggérée quand la myasthénie est sévère (Berndl *et al.*, 2021).

### II.10 Diagnostic

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

#### II.10.1 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. L'amélioration du ptôsis est notée chez 80 % des patients (**Figure 14**) (**Benatar, 2006; Chenevier et al., 2011**).



**Figure 14 : Le test au glaçon (Aboutaleb, 2017).**

### **II.10.2 La formule paraclinique est caractérisée par**

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

#### **II.10.2.1 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.

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; 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 (**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**).

**II.10.2.2 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 (**Lin et al., 2002**).

Le dosage des anticorps anti-RACH utilise une technique radio-immunologique. 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**).

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'infirmes 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.*, 2008**).

### **b- Dosage des auto-anticorps anti-MuSK**

Le dosage est réalisé par radio-immunologie avec précipitation du complexe antigène/ anticorps par un sérum anti-IgG humain.

Ces anticorps ont été démontrés récemment chez environ 40 % des patients ayant une myasthénie généralisée anti-RACH négative (**Farrugia *et al.*, 2006**).

### **II.10.2.3 Tests électrophysiologiques**

#### **a- L'examen électroneuromyographique**

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, 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 (**Chaplannaz et Vial, 2004**).

#### **b- 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 supra-maximal 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.

Elle se réalise au niveau des muscles de la face ou des muscles proximaux des membres. Le décrément survient habituellement entre la deuxième et la cinquième stimulation et doit être Supérieur à 10% pour être positif. Ce test est rarement positif en cas de myasthénie oculaire (**Svahn et al., 2018**).

### c- 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.

Le principe est d'évaluer la variation de la survenue d'un potentiel de fibre par rapport à un autre potentiel de fibre appartenant à la même unité motrice (FU volontaire) ou par rapport à l'artéfact de stimulation dans le cadre d'une stimulation électrique axonale (FU stimulée).

Sur un enregistrement de 100 traces, la moyenne de la somme des variations individuelles constitue le jeter. Il est principalement la traduction de la variabilité du délai de transmission des deux synapses (**Sarrigiannis et al., 2006**).

### II.10.2.4 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 (Tomodensitométrie) thoracique ou l'IRM explore la loge thymique, à la recherche d'un thymome bénin ou malin, ou d'un thymus hyperplasique (**Sadohara et al., 2006**).

### II.10.2.5 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 (anti-Deoxyribonucleic acid) et facteur rhumatoïde (**Aboutaleb, 2017**).

### II.11 Traitement

Actuellement, un nouvel anticholinestérasique est en essai. Il s'agit du Monarsen® (EN 101), oligonucléotide antisens qui va venir bloquer la production des AchE au niveau des Acides RiboNucléiques. Un premier essai a été réalisé en Angleterre sur 16 patients, avec l'utilisation *per os* de cette molécule, en substitution aux anticholinestérasiques classiques pendant un mois. Les résultats, publiés dans un article en août 2007 ont montré une amélioration clinique associée à peu d'effets indésirables (sécheresses buccale et oculaire en début de traitement). Cependant, l'effet placebo n'est pas exclu puisqu'il s'agit d'un essai ouvert (**Argov et al., 2007**).

#### II.11.1 Les principaux traitements immunosuppresseurs à long terme

Les immunosuppresseurs vont s'attaquer à la cause de la pathologie en limitant l'hyperréactivité du système immunitaire. A prendre au long cours et pouvant engendrer des effets indésirables potentiellement importants, ces médicaments ne sont proposés qu'en deuxième ligne et vont devoir faire l'objet d'une surveillance étroite. L'immunosuppression n'étant pas sélective, et les effets indésirables pouvant s'avérer graves, la balance bénéfices-risques va permettre de faire un choix parmi les différentes options actuellement disponibles. Ces traitements seront essentiellement indiqués dans les cas de myasthénie généralisée (**Jani-Acsadi et Lisak, 2007**).

La majorité des recommandations concernant la prescription des agents immunosuppresseurs n'est pas basée sur des essais contrôlés randomisés prospectifs, en double aveugle, et à grande échelle, ceci étant toujours lié en grande partie au caractère rare de cette pathologie. Elles reposent soit sur des essais contrôlés et randomisés mais sur un faible nombre de patients soit, simplement, sur des expériences anecdotiques. Voyons maintenant les principaux traitements immunosuppresseurs prescrits dans le cadre de la myasthénie auto-immune (**Meriggioli et Sanders, 2009**).

### II.11.1.1 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, celui pour lequel il y a le plus de recul et donc le plus répandu bien qu'il n'existe à ce jour que très peu d'études contrôlées dans cette indication. Cependant, leur efficacité dans cette pathologie est largement admise: plusieurs études rétrospectives ont montré que les corticoïdes engendraient une amélioration clinique chez plus de 70% des patients atteints de myasthénie auto-immune. Certaines preuves semblent suggérer que cette classe thérapeutique pourrait aussi retarder ou limiter l'évolution d'une myasthénie oculaire pure vers une myasthénie généralisée (**Meriggioli et Sanders, 2009**).

Les deux principales molécules utilisées sont la prednisone (Cortancyl®) *per os* et la prednisolone (Solupred®) *per os*.

Ces médicaments peuvent conduire à une amélioration assez rapide, bien que leur efficacité clinique ne soit pas immédiate mais apparaît en général deux à quatre semaines après l'initiation du traitement. Le délai moyen pour observer une amélioration franche est de 3,1 mois et le délai médian pour un bénéfice maximal est de 5-6 mois. L'instauration du traitement corticoïde peut par contre s'accompagner d'une exacerbation temporaire des symptômes myasthéniques, qui a lieu en général dans les dix premiers jours de traitement et peut durer plusieurs jours. Cette exacerbation peut même conduire à une crise myasthénique. Dans les cas modérés, cela pourra être simplement pris en charge par des anticholinestérasiques mais en cas d'atteinte respiratoire ou troubles de la déglutition préalables chez le patient, un traitement immunosuppresseur à court terme (plasmaphérèse, cure d'immunoglobulines intra-veineuses IV) pourra être entrepris avant le début du traitement corticoïde, pour limiter la morbidité de cette exacerbation cortico-induite (**Jani-Acsadi et Lisak, 2007**). L'instauration en milieu hospitalier est de toute façon recommandée dans les cas de myasthénie généralisée. Le maintien des corticoïdes sur le long terme, à faible dose, est souvent nécessaire pour éviter une rechute des symptômes, impliquant alors un risque significativement accru d'effets indésirables. Ces effets indésirables pouvant devenir limitant pour un nombre important de patients, cela a nécessité l'introduction d'autres agents immunosuppresseurs dans la myasthénie : les « agents immunosuppresseurs d'épargne cortisonique », permettant soit de se substituer à la corticothérapie, soit d'y être associés pour réduire au maximum la dose de prednisone/prednisolone (**Turner, 2007**).



Dans la pathologie étudiée, les glucocorticoïdes sont en général utilisés comme immunothérapie initiale, chez les patients atteints de myasthénie oculaire pure ou généralisée et dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par le traitement symptomatique (**Yi et al., 2014**).

### II.11.1.2 L'azathioprine (Imurel®)

Indiqué initialement et essentiellement en prévention des rejets de greffes, il s'agit du principal agent immunosuppresseur non stéroïdien prescrit dans la myasthénie auto-immune. Il fait partie des agents cytotoxiques (**Schneider-Gold et al., 2005**).

D'après des études rétrospectives dans la myasthénie, l'efficacité est similaire aux corticoïdes (plus de 70% d'amélioration clinique) mais son délai d'action est beaucoup plus long. Il faut compter 2 à 10 mois pour observer une amélioration de la force musculaire et le bénéfice maximal est par conséquent retardé par rapport à la corticothérapie. Cependant, son profil de tolérance est plus favorable. L'arrêt de ce traitement devra s'envisager sur le long cours (minimum 5 ans) afin de limiter le risque de rechute et après au moins 12 à 18 mois à la dose maximale (**Meriggioli et Sanders, 2009**).

Ce médicament a été le premier à prouver son effet d'épargne cortisonique, il a aussi été montré que les patients présentaient des rémissions plus longues, moins de rechutes mais aussi moins d'effets indésirables médicamenteux par rapport à une corticothérapie seule (**Pénisson-Besnier, 2010**).

L'Imurel® est finalement indiqué comme immunosuppresseur au long cours dans la myasthénie, soit comme agent d'épargne cortisonique (pour permettre de réduire la posologie de glucocorticoïdes) soit en tant qu'immunothérapie de première ligne si le délai d'action n'est pas un facteur limitant (**Meriggioli et Sanders, 2009**).

### II.11.1.3 Le Mycophénolate Mofétil (Cellcept®)

Autre agent cytotoxique antimétabolite, cet agent immunosuppresseur, relativement récent, va inhiber sélectivement la synthèse purique au niveau des lymphocytes B et T et ainsi, bloquer leur prolifération de façon assez similaire à l'azathioprine (**Meriggioli et Sanders, 2009**).

Initialement utilisé en prévention du rejet de greffe à l'image de l'azathioprine, cette molécule a montré une toxicité minimale permettant de l'envisager dans la myasthénie au

long cours, comme agent d'épargne cortisonique ou comme immunothérapie seule en cas de contre-indication ou d'iatrogénie importante sous corticoïdes. L'amélioration de la force musculaire semble, au même titre que l'azathioprine, retardée d'au moins deux mois par rapport à l'initiation du traitement. Une série rétrospective de cas et deux essais avaient mis en évidence une amélioration significative de la force sous ce traitement (Yi *et al.*, 2014).

Cependant, un essai récent multicentrique randomisé et contrôlé a comparé l'effet de faibles doses de prednisone seules *versus* associées à du mycophénolate mofétil (MMF). Les résultats ont montré que le pourcentage de patients sous MMF montrant une amélioration n'augmentait qu'à partir du 6ème mois de traitement mais aucune différence n'a été prouvée entre l'efficacité du MMF seul ou associé à la prednisone. La dose de prednisone a pu être diminuée après au minimum 12 mois de traitement par Cellcept®, et a pu être stoppée pour la moitié des patients après 2 ans (Schneider-Gold *et al.*, 2005).

Ce médicament reste recommandé comme traitement immunosuppresseur en seconde ligne en cas de myasthénie réfractaire aux traitements précédents ou en cas de contre-indications à ces médicaments (Turner, 2007).

#### II.11.1.4 La ciclosporine ou ciclosporine A (Néoral®)

Ce médicament peut aussi être utilisé comme agent d'épargne cortisonique. L'effet sera dépendant des taux sériques de la molécule, à savoir qu'une fois les taux thérapeutiques atteints, l'amélioration de la force musculaire est observée en moyenne dans les deux mois qui suivent (Yi *et al.*, 2014).

Présentant un profil de sécurité assez défavorable comme nous le reverrons, la ciclosporine n'est pas indiquée en première ligne et ne sera prescrite, tout comme le Cellcept®, qu'en cas d'efficacité insuffisante ou nulle des corticoïdes et/ou de l'azathioprine ou de contre-indication à ces traitements (Turner, 2007).

#### II.11.1.5 Autres agents immunosuppresseurs

A l'instar de la ciclosporine, les agents immunosuppresseurs qui vont suivre ne sont réservés qu'aux patients réfractaires ou intolérants aux traitements plus conventionnels (prednisone et/ou azathioprine) vu leurs profils de sécurité défavorables (Pénisson-Besnier, 2010).

Le cyclophosphamide (Endoxan®) a montré une efficacité dans la myasthénie, en association avec des corticoïdes. Un effet d'épargne cortisonique a d'ailleurs aussi été mis en évidence. Ce médicament est administré en intraveineuse, sous forme de doses pulsées.

Autre molécule disponible dans l'arsenal thérapeutique, on retrouve le tacrolimus (Prograf®, Advagraf LP®) qui a montré un effet d'épargne cortisonique dans la myasthénie, dans une étude randomisée mais ouverte. Son mécanisme d'action sur le système immunitaire, tout comme son profil d'effets indésirables, est similaire à la ciclosporine (Meriggioli et Sanders, 2009).

L'etanercept (Enbrel®), Fc (Fragment cristallisable) récepteur soluble recombinant du TNF-alpha (Tumour Necrosis Factor Alpha) a été utilisé quelquefois dans cette pathologie auto-immune. Quelques études semblent montrer une efficacité sur les symptômes myasthéniques mais leur nombre et leur qualité sont insuffisants (Turner, 2007).

Parmi les nouvelles pistes thérapeutiques, se trouve le rituximab (Mabthera®), anticorps chimérique monoclonal anti-CD 20 induisant une déplétion en lymphocytes B. Des études d'observation de cas ont rapporté son efficacité dans des cas de myasthénie généralisée réfractaire, de même qu'un bon profil de tolérance (Pénisson-Besnier, 2010).

### II.11.2 Traitements symptomatiques (Les anticholinostérasiques)

Ils constituent le traitement de première intention de la myasthénie, les anticholinestérasique 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 préférentiellement 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 (**Pénisson-Besnier, 2010**).

### II.11.3 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 (**Meriggioli et Sanders, 2009**).

#### II.11.3.1 Les échanges plasmatiques

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 (Echange plasmatique) agissent en épurant transitoirement les anticorps circulants. L'amélioration survient en quelques jours chez la plupart des patients, en général après la deuxième ou troisième séance d'échange. 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. Le bénéfice clinique ne dure

jamais plus de 4 à 10 semaines. L'amélioration par les EP est toutefois également obtenue dans les formes séronégatives (**Turner, 2007**).

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**).

### II.11.3.2 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

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**).

#### **II.11.4 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**).

##### **II.11.4.1 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.

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 21<sup>ème</sup> jour pour 85 % des patients, le résultat maximum étant obtenu dans les 6 à 12 premiers mois (**Pénisson-Besnier, 2010**).

Indiquée dans les myasthénies généralisées réagissant mal au traitement symptomatique, et en l'absence de contre-indications. Pour améliorer la force musculaire ou en préparation à la thymectomie.

Elle est surtout utilisée dans les premiers mois, dans l'attente de l'efficacité de la thymectomie. (L'absence d'amélioration après thymectomie). Rarement dans la myasthénie oculaire pure quand la diplopie est gênante (**Barth et al., 2011**).

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 (**El Midaoui et al., 2010**).

La posologie initiale se situe le plus souvent autour de 1 mg/kg/j. 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. 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 (**Juel et Massey, 2007**).

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.

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

Les effets indésirables des corticoïdes sont l'élément limitant de cette thérapeutique car ils sont nombreux, dose-dépendants mais prévisibles (**Tableau 02**). Chez un patient aux lourds antécédents vasculaires et/ou diabétiques, on privilégie une autre immunothérapie. (**Chenevier et al., 2011**).

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**).

**Tableau 02 :** 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 osseuse (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.

### II.11.5 La thymectomie

Cette procédure chirurgicale fait partie de l'arsenal thérapeutique standard pour la pathologie auto-immune que nous étudions. Il faut savoir que son effet n'est pas immédiat et le bénéfice clinique peut être observé seulement plusieurs mois voire années après (Juél et Massey, 2007).

L'indication formelle de cette chirurgie est bien sûr la présence d'un thymome associé à la myasthénie, ce qui représente 10 à 15% des cas. Cette ablation pourra d'ailleurs être



complétée par une radiothérapie voire une chimiothérapie selon les résultats histologiques (Juel et Massey, 2007; Pénisson-Besnier, 2010).

Par ailleurs, chez le sujet myasthénique ne présentant pas de thymome, aucune preuve formelle n'est disponible à ce jour pour justifier l'utilisation de la thymectomie. A l'heure actuelle, une méta-analyse montre qu'il y a un bénéfice probable dans la myasthénie généralisée, avec anti-RACH(+), survenue chez l'adulte de moins de 50 ans et d'évolution récente. Il s'agirait donc de la seule indication de cette chirurgie dans la myasthénie sans thymome (Meriggioli et Sanders, 2009; Pénisson-Besnier, 2010).

### II.11.6 Interactions médicamenteuses

Le groupe de travail Interactions Médicamenteuses (GTIAM) de l'Afssaps, créé en 1983, a pour but de valider les interactions médicamenteuses, et cela basé sur de multiples sources (cas cliniques, pharmacovigilance, essais cliniques, avis d'experts, données bibliographiques, ...). Une fois l'interaction détectée et considérée comme cliniquement significative, le GTIAM détermine le niveau de contrainte de cette interaction ainsi que la conduite à tenir. Cela va dépendre de multiples facteurs, tels que l'intensité de l'effet, la nature du médicament et de la pathologie traitée, les possibilités de surveillance, et va amener à 4 niveaux de contrainte (Brunel, 2021) :

- La **contre-indication** ne peut être transgressée (risque potentiel grave ou imprévisible, existence d'alternatives, association inutile voire dangereuse, *etc*).
- L'**association déconseillée**, correspondant à une contre-indication relative, doit être évitée autant que possible. Cependant, si la balance bénéfice-risque est favorable, l'association est possible mais nécessite un suivi accru du patient.
- La **précaution d'emploi** correspond au cas le plus fréquent. L'association est possible si on respecte les recommandations permettant d'éviter ou de minimiser l'interaction. Cela peut passer par un renforcement du suivi clinique ou biologique ou encore thérapeutique, une adaptation de la posologie, *etc*.
- L'**association à prendre en compte** correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Le risque existe mais il n'y a pas de recommandation quant à la conduite à tenir. Seul le clinicien peut juger et décider de la nécessité de cette association (Charpiat *et al.*, 2015).



*Partie Pratique*



*Patients et Méthodes*

## **I. Patients**

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 24 dossiers des patients atteints de **la myasthénie auto immune**, traitée sur une période de 03 ans, à partir de l'année 2019 jusqu'au 2021, réalisée au sein du service Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire : Ben Badis- Constantine.

## **II. Méthodes**

### **1. Critères d'inclusion**

- Hospitalisation ou consultation au service de Neurologie, entre 01 janvier 2019 au 31 Décembre 2021.
- Tout âge confondu.

### **2. Critères d'exclusion**

- Nous avons exclu dans notre étude tous les fichiers contenant des informations manquantes et incomplètes.

### **3. Recueil des données**

Le recueil des données a été effectué par l'analyse des dossiers cliniques des patients traité au service de Neurologie. Plusieurs paramètres ont été recueillis pour chaque patient (Age, sexe, origine, profession, mariage consanguin, décès, transfert en réanimation, tabagisme, âge d'apparition des symptômes, durée d'hospitalisation, patients sous traitements, données cliniques...) dans une fiche d'exploitation (**voir annexe 01**).

### **4. Analyse des données**

L'analyse statistique des paramètres sociodémographiques a été réalisée à l'aide de logiciels statistiques (Excel stat).

### **5. Etudes des variables**

Les paramètres analysés dans notre étude ont été les suivants :

#### ❖ Paramètres sociodémographiques

- Age.
- Année.
- Sexe.
- Origine.
- Profession

- Mariage consanguin
  - ❖ Paramètres cliniques
    - Décès
    - Transfert en réanimation
    - Tabagisme
    - Age d'apparition des symptômes
    - Durée d'hospitalisation
    - Patients sous traitements

## **6. Ethique**

- Consentement éclairé du patient.
- Secret médical conservé.



*Résultats et  
Discussion*

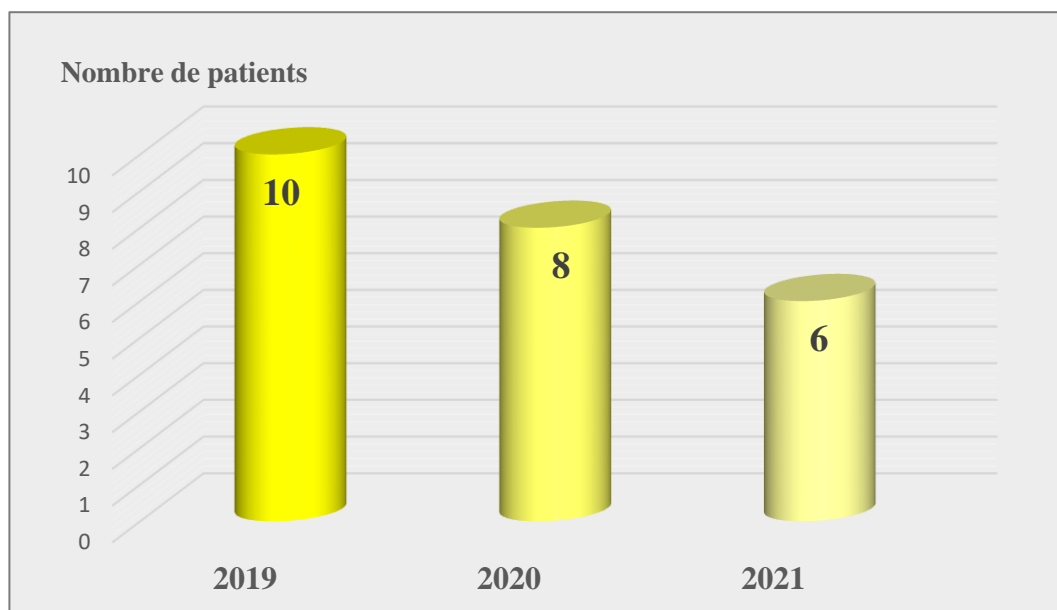
## 1. Paramètres sociodémographiques

Il s'agissait d'une étude rétrospective effectuée sur **24** patients, qui a consisté à analyser des données des cas diagnostiqués et traités de myasthénie auto-immune durant les trois années respectives du 01 Janvier 2019 jusqu'au 31 Décembre 2021 au niveau du service de Neurologie de CHU Constantine (CHUC).

Nous essayons de préciser les caractéristiques principales des paramètres sociodémographiques, paracliniques et cliniques de la myasthénie, dans le but d'infirmier ou d'affirmer les résultats déjà décrits dans la littérature.

### 1.1 L'année

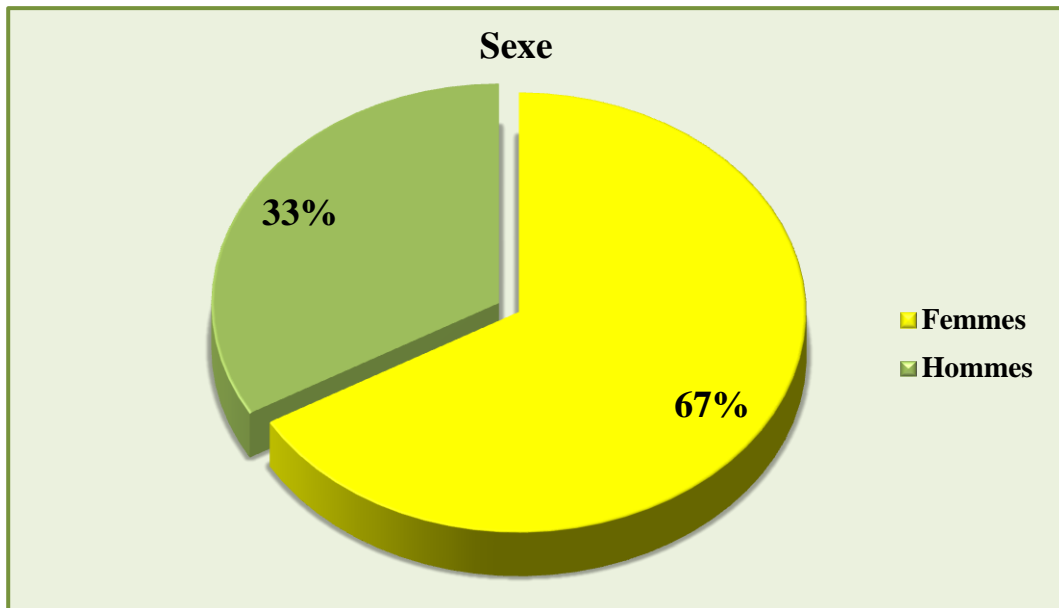
Le nombre des cas de myasthénie auto-immune était constaté en 2019 l'année la plus élevée par (10 cas) suivi de l'année 2020 par (8 cas) et en 2021 (6 cas) (**Figure 15**).



**Figure 15** : Répartition des patients selon les années.

### 1.2 Sexe

Parmi les **24** patients, **16** étaient des femmes soit **67%** de la population étudiée et **8** étaient des hommes soit **33%** (**Figure 16**), avec un sexe ratio Femme /Homme de **2**.



**Figure 16 :** Répartition des patients selon le sexe.

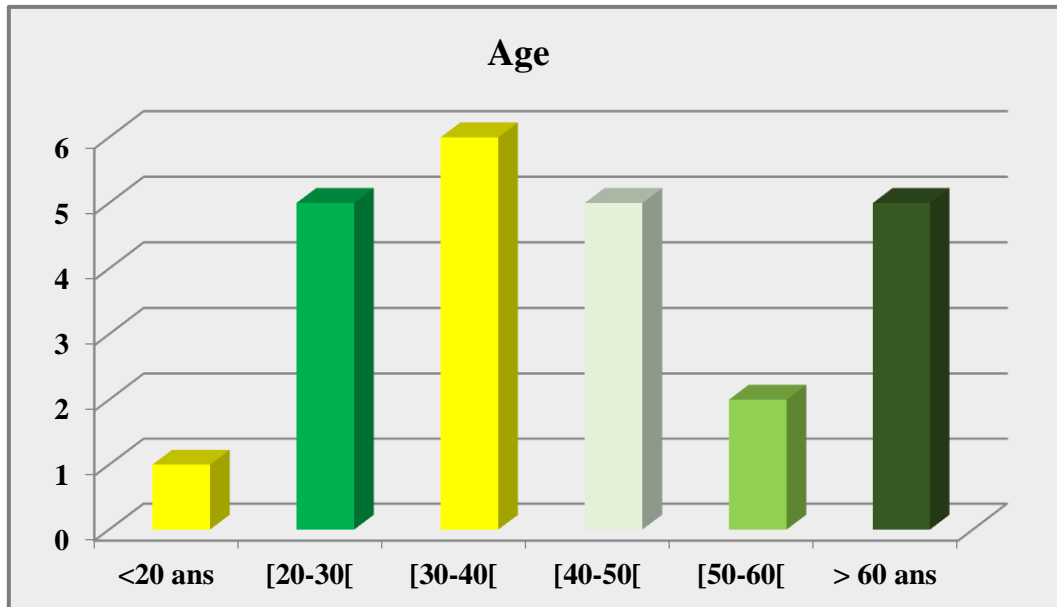
Notre série a objectivé une prépondérance du sexe féminin avec un sex-ratio de 2. Ceci est comparable à l'étude d'**Aguiar et al. (2010)** avec un sex ratio de 2,3 et celle de **Serratrice et al. (1999)** avec un sex ratio de 2,1. Par contre, dans l'étude de **Wang et al. (2013)**, le sex ratio était de 1 de même que dans l'étude de **Durand et al. (2005)**.

Un sex ratio de 0.41 (11/27) qui signifie une prédominance féminine (71% femmes, 29% hommes) significative probablement due aux variations hormonales, qui est proche à une valeur rapportée par des études réalisées en Libye (F : 72%, H : 28%) (**El-Zunni et al., 1996**), dans l'état de Céará au Brésil (69.7% femmes et 30.3% hommes) (**Aguiar et al., 2010**), en Arabie saoudite (F: 61.54%, H: 38.46%) (**AL-Moallem et al., 2008**), en Oman le sex ratio H/F est 2:3 (**Jacob et al., 2003**), en Jordanie (F: 66.7%, H: 33.3%) (**Al-Yamani et al., 1998**).

### 1.3 Age

L'âge des patients inclus dans cette étude variait entre 19 et 69 ans, avec un âge moyen de 45 ans (**Figure 17**).





**Figure 17 :** Répartition des patients selon l'âge.

La myasthénie peut débuter à tout âge, de six mois à plus de 80 ans, mais elle affecte surtout des adultes de moins de 40 ans (Eymard, 2013). L'âge moyen des patients de cette série rejoint celui de la littérature. Dans la série d'Aguiar *et al.* (2010) et Rastenety *et al.* (2002) l'âge moyen des patients était de 31,9 ans et 36,4 ans respectivement. Au Maroc, l'âge moyen des patients dans la série d'El hammoumi *et al.* (2012) était de 39 ,3 ans.

L'âge moyen de nos patients au moment de l'installation des troubles était de 45 ans, ce qui correspond aux données publiées dans d'autres séries, qui ont retrouvé un âge moyen de 33,18 ans pour la série d'Aurangzeb *et al.* (2009). Par contre dans la série de Li *et al.* (2019), la moyenne d'âge au début des troubles était de 58,2 ans.

Le tableau ci-dessous résume l'âge moyen des patients myasthéniques dans différentes séries de la littérature.

**Tableau 03 :** Age moyen des patients myasthéniques dans différentes séries de la littérature.

	<b>L'intervalle d'âge</b>	<b>Age moyen</b>
<b>Singhal et al. (2008)</b>	<b>2- 91</b>	<b>46,9</b>
<b>Aguiar et al. (2010)</b>	<b>0- 74</b>	<b>31,9</b>
<b>Rastenyté et al. (2002)</b>	<b>19- 70</b>	<b>36,4</b>
<b>Kaminski al.</b>	<b>25- 74</b>	<b>44</b>
<b>Serratrice et al. (1999)</b>	<b>27- 81</b>	<b>54,8</b>
<b>Fall et al. (2015)</b>	<b>25- 38</b>	<b>-</b>
<b>Robertson et al. (1998)</b>	<b>11- 81</b>	<b>46</b>
<b>El Hammoumi et al. (2012)</b>	<b>16- 69</b>	<b>39,3</b>
<b>Notre série</b>	<b>19- 70</b>	<b>41,33</b>

#### **1.4 Région**

Après l'analyse des fiches d'observation des patients on a observé que, La plupart des patients sont venus de Constantine (11 patients) car le CHUC se situe dans leur ville. On a remarqué aussi que l'hôpital a reçu 6 patients venus de la wilaya de Mila et ça peut être dû à la proximité géographique à la wilaya de Constantine. Par contre y'avait peu de patients qui ont été présentés pour consultation au niveau du CHUC pour le reste des wilayas (**Figure 18**).

Etant donné que le recrutement hospitalier des patients algériens est assujetti à la carte sanitaire nationale, il est difficile de statuer sur la répartition géographique de la myasthénie

dans notre pays. Il serait de ce fait nécessaire de réaliser une étude épidémiologique en population générale sur l'ensemble du territoire visant à définir une incidence et une prévalence de la maladie en Algérie et dans ses différentes régions.

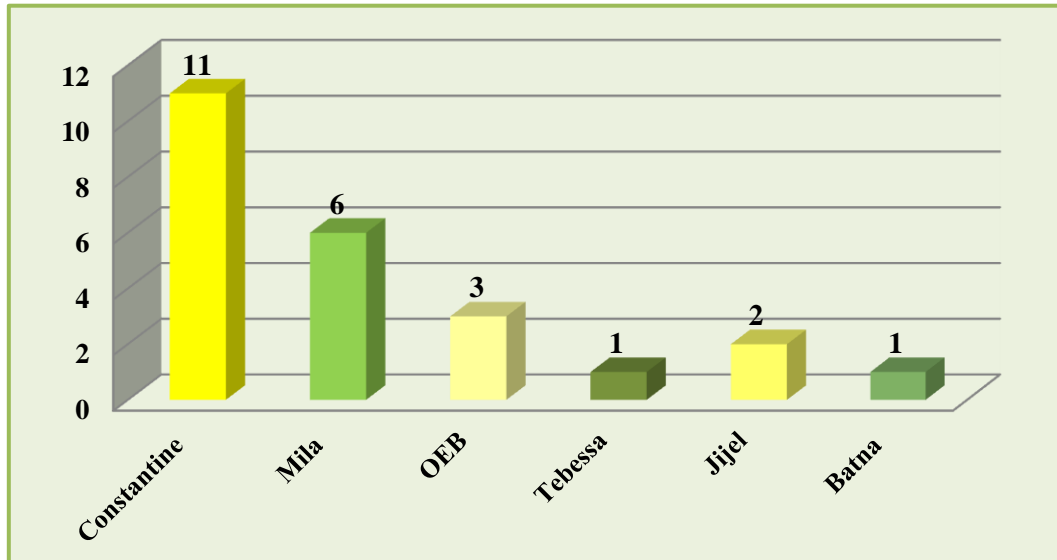


Figure 18 : Répartition des patients selon l'origine géographique (Wilayas).

### 1.5 Mariage Consanguin

Notre étude se converge avec **Vukusic, (2012)** qui a montré qu'aucun gène significatif n'a été décrit sur le chromosome X et ceci est présent avec un pourcentage de 33% de patients issus d'un mariage non consanguin.

Cependant, la prédisposition génétique ne suffit pas, à elle seule, à déclencher une myasthénie auto-immune (**Figure 19**).

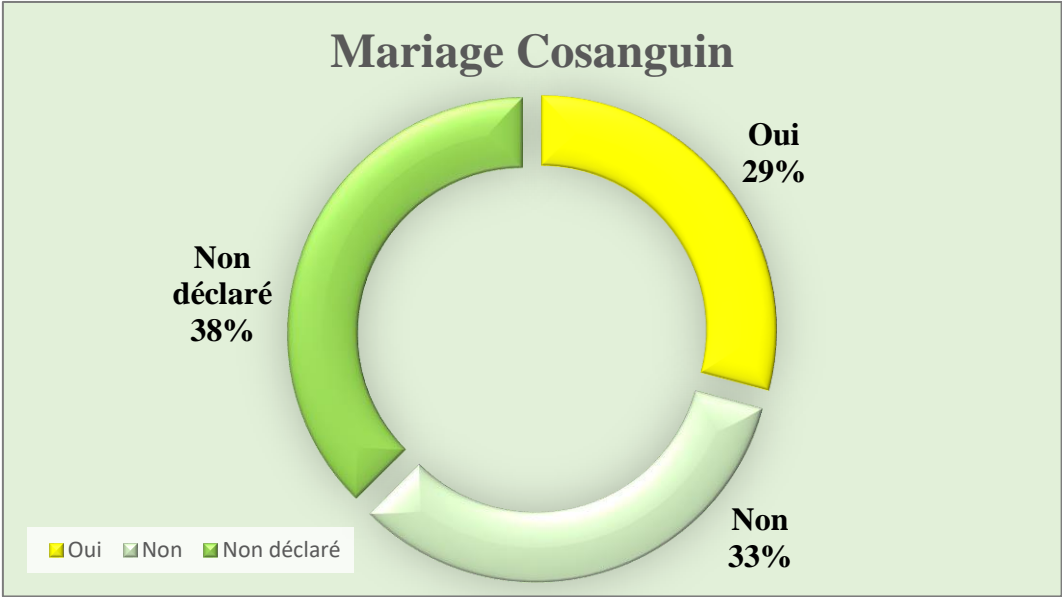


Figure 19: Pourcentage des patients issus/non d'un mariage consanguin.

1.6 Profession

On remarque que la plupart des cas étaient sans professions (16 cas), 36 RAS, 2 étudiants et 2 femmes au foyer. Le reste étaient peu et pratiquaient différentes professions (Figure 20).



Figure 20: Répartition des patients selon leurs professions.

Le recrutement de patients dans le cadre de cette thèse s'est réalisé assez facilement, beaucoup de personnes concernées étant à la retraite ou en invalidité liée à leur pathologie. La myasthénie auto-immune peut être à l'origine d'un handicap, les symptômes s'accroissant avec la pratique d'une activité en général. Si on compare les derniers chiffres publiés sur les personnes handicapées et leur activité, on observe que l'échantillon étudié ci-présent présente un taux d'inactivité beaucoup plus important (**Amrous et Barhoumi, 2012**).

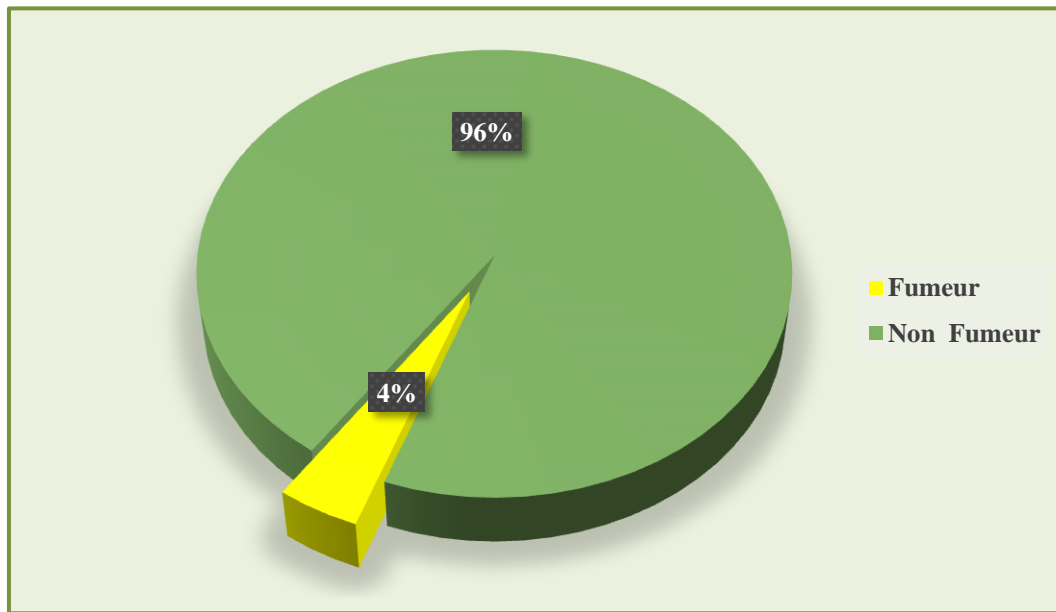
Nous ne disposons pas des taux pour la population myasthénique algérienne. Cette différence peut être liée au fait que les sujets inactifs ont répondu plus facilement à la demande de l'enquête, bénéficiant d'une plus grande disponibilité. Elle pourrait aussi être expliquée en partie par le caractère évolutif de la pathologie au cours d'une même journée, des phases de repos étant fréquemment nécessaire ; le patient myasthénique doit alors généralement pouvoir bénéficier d'une activité adaptée pour ne pas rester inactif.

Même si les chiffres officiels concernent la population active alors que les métiers de la santé présents ici concernent des activités actuelles ou passées, la proportion est largement dépassée. Par ailleurs, si on regarde rapidement les activités des patients, on peut remarquer que si cette pathologie peut être invalidante, plus de 50% des patients maintiennent des activités de loisirs, même si celles-ci sont souvent largement adaptées à la pathologie. L'âge du patient entre bien sûr en jeu pour ces activités.

### **1.7 Tabagisme**

Selon les fiches des patients 96% des cas présentés au CHUC n'étaient pas des fumeurs, tandis que juste 4% étaient des fumeurs (**Figure 21**).

Dans l'expression « pathologies associées et comorbidités », la dernière notion (comorbidité) est souvent incomprise et fait même parfois peur au patient. Les comorbidités étant difficiles à aborder avec le patient (alcool, tabac, etc) et celui-ci n'étant pas pas systématiquement au courant (hypercholestérolémie...), on se limitera aux pathologies associées, qui peuvent faire l'objet d'un traitement et entraîner des interactions par exemple (**Ribeton et al., 2016**).



**Figure 21** : Pourcentage des patients fumeurs/Non du tabac.

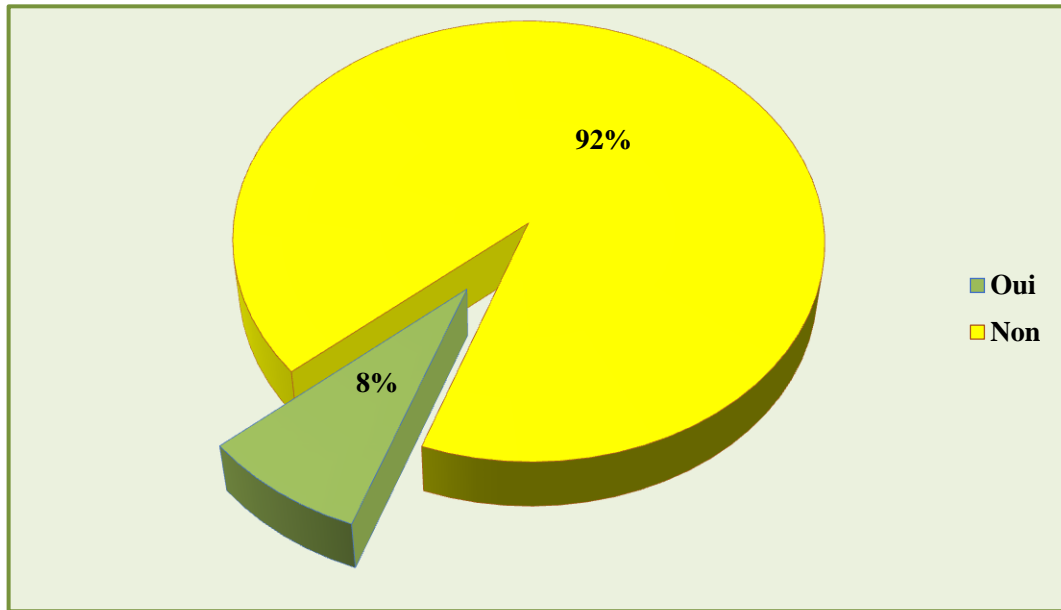
Dans l’expression « pathologies associées et comorbidités », la dernière notion (comorbidité) est souvent incomprise et fait même parfois peur au patient. Les comorbidités étant difficiles à aborder avec le patient (alcool, tabac, etc) et celui-ci n’étant pas pas systématiquement au courant (hypercholestérolémie...), on se limitera aux pathologies associées, qui peuvent faire l’objet d’un traitement et entraîner des interactions par exemple (Ribeton *et al.*, 2016).

### 1.8 Décès

Parmi les 24 patients qui ont un dossier médical au sein du service de neurologie au niveau du CHUC, 92% des patients sont encore en vie, alors que 8% des patients sont décédés. (Figure 22).

L’évolution de la myasthénie est tout à fait imprévisible, on peut noter une rémission complète de la symptomatologie d’autant plus avec l’instauration d’un traitement précoce, des poussées peuvent survenir suite à un changement thérapeutique, une infection, un stress ou une intervention chirurgicale mais elles sont parfois sans cause évidente retrouvée.

Le danger réside, bien entendu, dans l’évolution vers l’insuffisance respiratoire aiguë et les fausses routes alimentaires pouvant conduire au décès.



**Figure 22 :** Pourcentage des patients décédés /encore en vie.

Dans une étude menée par **Grob et al. (1987)** étudiant la mortalité dans un groupe de myasthénie généralisée entre 1940 et 1985. Dans la période entre 1940 et 1957, le taux de mortalité était 31%, dans la période entre 1957-1985 la mortalité a été réduite à 7% ceci a été expliqué par l'apparition de nouvelle thérapeutique à savoir la ventilation assistée, les échanges plasmatiques, les immunoglobulines intraveineuse et l'immunosuppression.

**Tableau 04:** Evolution de la myasthénie dans la littérature.

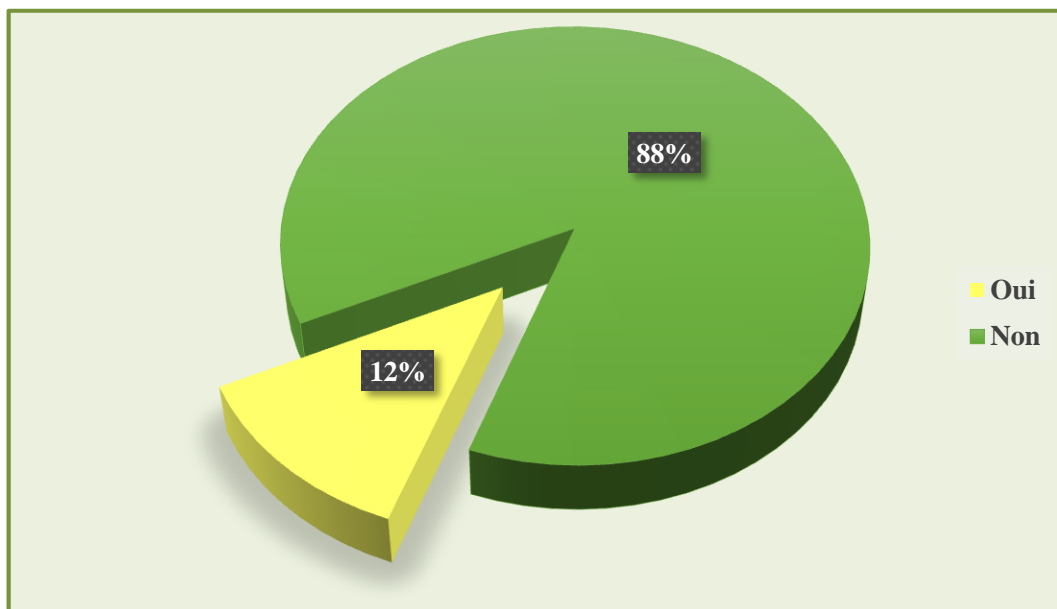
	Mantegazza et al. (1998)	Donaldson et al. (1990)	Beekman et al. (1997)	Saha et al. (1998)	Rastenytė et al. (2002)	Notre série
Décès	4%	0%	0%	9.6%	7.3%	8%

Dans la série du **Owe et al. (2006)** une cause respiratoire à été identifié dans 28,1% des patients avec myasthénie auto immune contre 20,9% chez le groupe de contrôle, il s'agissait d'une pneumonie dans 21,7%, une grippe dans 1,2%, une bronchopneumopathie chronique obstructive 4,4 % et autres dans 3,6 %.

### 1.9 Transfert a réanimation

Selon les archives des patients atteints de myasthénie au niveau du CHUC, on a constaté que 88% des cas n'ont pas été transférés en réanimation. Tandis que 12% ont été transférés en réanimation (**Figure 23**).

A l'issue de cette étude, les syndromes myasthéniques sont un motif d'hospitalisation qui n'est pas rare au CHU Constantine et qui concerne plusieurs disciplines (neurologie, réanimation, chirurgie thoracique, médecine interne). L'étiologie est dominée par la myasthénie auto immune.



**Figure 23 :** Pourcentage des patients transférés en réanimation/non transférés.

### 1.10 Age d'apparition

Selon les résultats précédents, on a constaté que le pic de la fréquence de la maladie se situe dans la tranche d'âge : [20-30[avec un pourcentage de 25%, 3 cas dans les tranches d'âge moins de 20ans, entre 40 et 50, plus de 60ans avec un pourcentage de 12.5%, 4 cas dans la tranche d'âge entre 30 et 40ans avec une proportion de 16.6%, la tranche d'âge entre 50 et 60 représente la moindre proportion (8.3%) (**Figure 24**).

Selon notre étude statistique, les myasthéniques suivis sont âgés de 10 à 69 ans (l'âge aux premiers symptômes), dont l'âge moyen est 20.20 ans +/- 11.54ans alors que l'étude



réalisée au Céara Brésil a montré que l'âge aux premiers symptômes variait de 0 à 74 ans (31.8+/-14.4ans) (Aguiar *et al.*, 2010), en Arabie Saoudite l'âge des patients compris entre 3 ans et 73 ans avec l'âge moyen est 22.5 ans pour les femmes et 28.2 pour les hommes (Al-Moallem *et al.*, 2008).

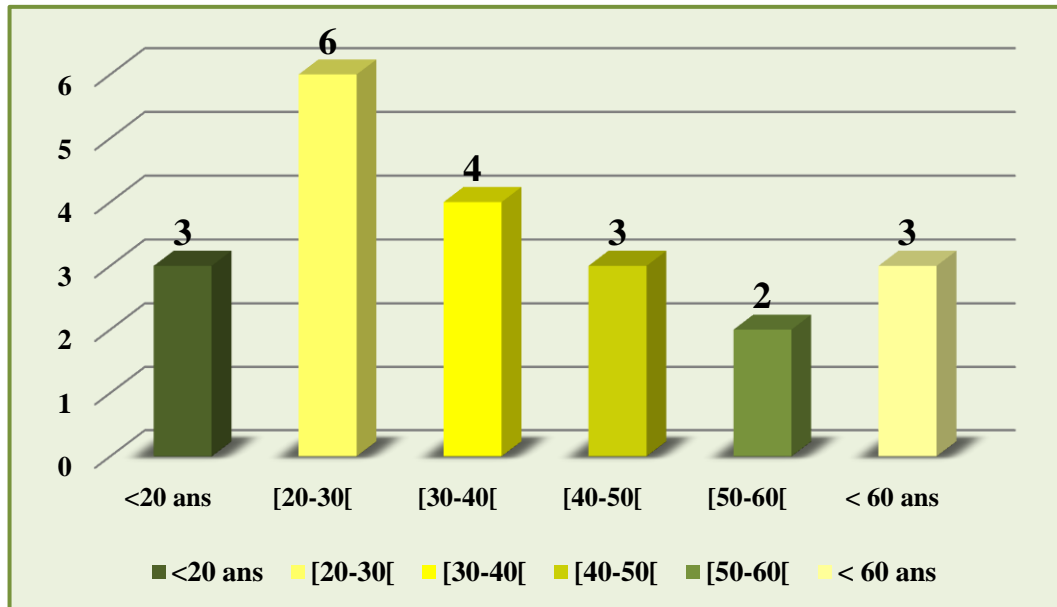


Figure 24 : Répartition des patients selon l'âge d'apparition des symptômes.

### 1.11 Durée d'hospitalisation

Selon les archives des patients atteints de myasthénie au niveau du CHUC on remarque que 29.1% de nos malades était hospitalisé durant moins de 5 jours ou entre 10 et 15 jours, une proportion de malade était hospitalisée durant la période de 5 à 10 jours (16.6%). Par ailleurs, 25% des malades hospitalisés durant une période de 15 à 25 jours (Figure 25).

Si l'un ou plusieurs des symptômes se manifestent, l'hospitalisation doit être effectuée en temps utile dans un centre doté d'une unité de soins intensifs spécialisée dans le traitement de la myasthénie pour une surveillance et un traitement plus poussés et adaptés.

Il a pu être constaté que le fait d'avoir déjà vécu, pour le patient, une phase d'aggravation ayant nécessité une hospitalisation (que ce soit une aggravation simple ou une crise) permettait au patient de mieux connaître ces phases d'aggravation. Ceci semble bien sûr logique : le fait d'avoir vécu une crise permet au patient de mieux gérer les suivantes.

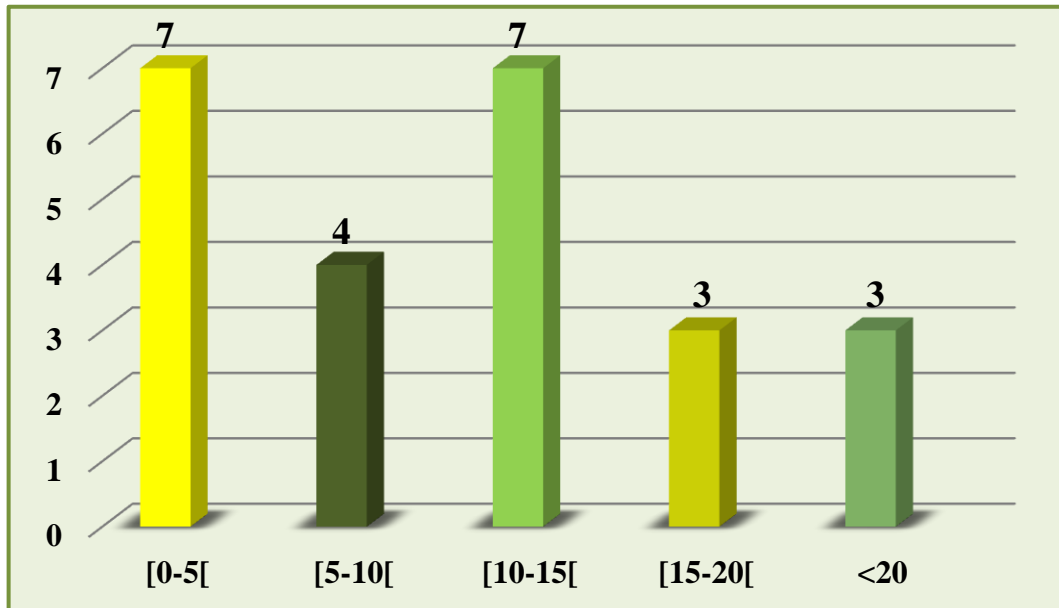


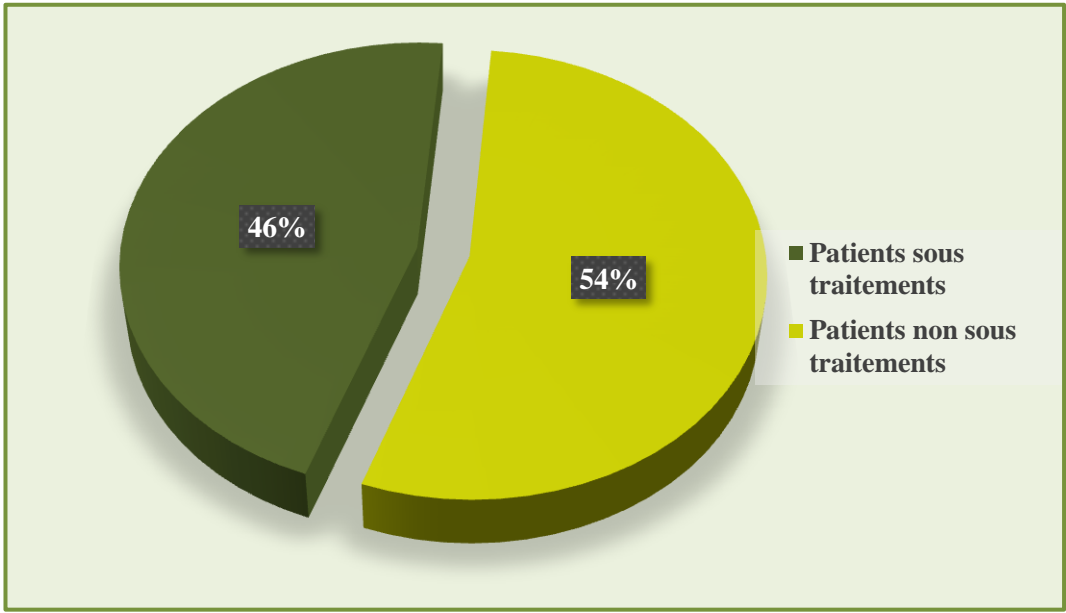
Figure 25 : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.

### 1.12 Patients sous traitement

Parmi les 24 patients qui ont un dossier médical au sein du service de neurologie, 13 patients (54%), n'ont pas été sous traitement et que le diagnostic de la myasthénie a été pour la première fois au niveau de l'hôpital.

Par contre 46 % patients étaient déjà sous traitement (soit qu'ils suivaient en privé, soit qu'ils étaient déjà diagnostiqués dans autre hôpital et transmis vers le CHUC) (Figure 26).

Par définition, les immunosuppresseurs au long cours diminuent les capacités de défense. Ainsi, d'une part, l'efficacité des vaccins sera diminuée sous traitement (sachant que les vaccins vivants sont, eux, bien déconseillés voire contre-indiqués). Il est donc préférable que le patient soit à jour dans son calendrier vaccinal avant de débiter le traitement. D'autre part, le risque tumoral étant accru sous immunosuppresseur (notamment cancer cutané), il convient d'inciter le patient à limiter son exposition aux ultraviolets ou au soleil, en se protégeant avec vêtements et crème solaire à haut indice de protection (Boismal *et al.*, 2020).



**Figure 26 :** Pourcentage des patients sous traitement/non sous traitement.

A decorative arrangement of various green leaves and ferns, including some with small white flowers, framing a central text box.

*Conclusion et  
Perspectives*

La myasthénie gravis est une maladie auto-immune qui touche la jonction neuromusculaire. C'est une maladie rare qui se voit dans toutes les populations et à tout âge. Toutefois, elle a une répartition particulière selon l'âge et le sexe. Dans la littérature comme dans notre étude, elle se caractérise par deux pics de fréquence : entre 20-40 ans avec une prédominance féminine et au-delà de 50 ans avec une nette tendance masculine.

La myasthénia gravis est liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre le RACH, la MuSK, la LRP4 ou d'autres protéines de la membrane post synaptique induisant une faiblesse musculaire. Localisée ou généralisée, cette dernière constitue le maître symptôme de la maladie et répond à des caractères sémiologiques spécifiques, en particulier une aggravation à l'effort représentant le phénomène myasthénique. Comme nous l'avons vu dans notre série, il n'existe pas de tableau clinique unique. Les formes cliniques sont nombreuses et sont liées à plusieurs facteurs étiopathogéniques. Les patients sont alors classés en fonction de l'âge d'apparition de la maladie, la localisation des symptômes, l'anticorps impliqué et les anomalies thymiques.

L'évolution de la myasthénie est particulière, constituée de périodes de rémissions entrecoupées par des crises au cours desquelles les symptômes réapparaissent ou s'exacerbent.

Le diagnostic de MAI repose sur un faisceau d'arguments cliniques (syndrome myasthénique), immunologiques (dosage des auto-anticorps), électroneuromyographiques (présence d'un bloc neuromusculaire post synaptique) et radiologiques (mise en évidence d'anomalies thymiques).

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge doit être adaptée individuellement à chaque patient. La définition du sous-groupe de patient myasthénique est une étape essentielle dans le choix du protocole thérapeutique.

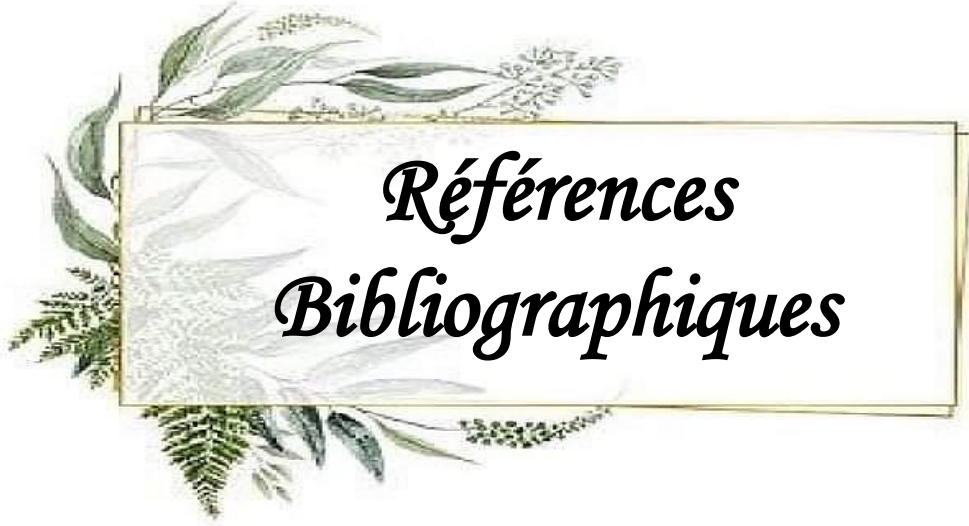
Un suivi spécialisé est nécessaire pour adapter la thérapie aux symptômes et prévenir de nouvelles exacerbations. La plupart des patients myasthéniques ont une maladie bien contrôlée avec des symptômes minimes ou modérés, l'objectif du traitement étant d'obtenir une rémission de la maladie avec le minimum de moyens thérapeutiques et aux doses minimales efficaces.

Les progrès dans le sous-typage des anticorps, une meilleure connaissance de l'immunopathogénèse, la stratification des patients atteints de myasthénie et une meilleure compréhension des facteurs génétiques et moléculaires modulant la réponse au traitement permettront une amélioration significative de la prise en charge de la MAI, et ce grâce au développement de thérapies plus spécifiques.

Une étude prospective multicentrique s'avère nécessaire pour mieux étayer les aspects épidémiologiques, cliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutifs des cas de syndromes myasthéniques dans notre pays.

A l'issue de cette étude, nous recommandons de :

- Améliorer nos centres de diagnostic et veiller à instaurer les moyens d'explorations les plus sophistiqués au plan physiologique, génétique et moléculaire dans le but de faciliter le dépistage et d'espérer une amélioration des prises en charge et de la qualité de vie des patients dans les années à venir.
- Communiquer les résultats des études élaborées avec les autres centres à l'échelle internationale afin de collaborer dans le développement des connaissances concernant la maladie.
- Organiser des conférences et veiller à l'insérer dans les programmes des congrès de pédiatrie et de neurologie pour pouvoir sensibiliser les praticiens sur l'existence sous-estimée de ces syndromes.



*Références  
Bibliographiques*

-A-

**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.

**Agarwal R., Reddy C., Gupta D. (2006).** Noninvasive ventilation in acute neuromuscular respiratory failure due to myasthenic crisis: case report and review of literature. *Emergency Medicine Journal*, 23(1): 01-02.

**Aguiar A. X., Carvalho A. F., Costa C. M., Fernandes M. A., Almeida A. C., et al. (2010).** Myasthenia gravis in Ceará, Brazil, Clinical and epidemiological aspects. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 68(6):843-848.

**AL-Moallem M. A., Alkali N. H., Hakami M. A., Zaidan R. M. (2008).** Myasthenia gravis: presentation and outcome in 104 patients managed in a single institution. *The Annals of Saudi Medicine*, 28(5): 341-345.

**Al-Yamani M. A., Fraiwan N., Njada A. H. (1998).** Thymectomy for myasthenia gravis. *Qatar Medical Journal*, 7(2): 23-5.

**Amarenco G., Kerdraon J., Chesnel C., Desprez C., Le Breton F., et al. (2020).** Tonus anal: déterminant physiologique, évaluation clinique et paraclinique, caractéristique pathologique. *Progrès en Urologie*, 30(11): 588-596.

**Amrous N., et Barhoumi M. (2012).** Emploi et chômage des personnes handicapées. *Synthèse. stat'* 1(11) : 19-21.

**Argov Z., McKee D., Agus S., Brawer S., Shlomowitz N., et al. (2007).** Treatment of human myasthenia gravis with oral antisense suppression of acetylcholinesterase. *Neurology*, 69(7), 699-700.

**Aubin F., et Saas P. (2007).** Lymphocytes T régulateurs. In *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 134(2): 167-172.



**Aurangzeb S., Tariq M., Irshad M., Badshah M., Suhail RY. (2009).** Relationship between Anti-Acetylcholine Receptor Antibody Titres and Severity of Myasthenia Gravis. *Journal of Pakistan Medical Association*, 59:289.

-B-

**Barth D., Nouri M. N., Ng E., Nwe P., Bril V. (2011).** Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology*, 76(23): 2017-2023.

**Beekman R., Kuks J. B., Oosterhuis H. J. (1997).** Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *The Journal of Neurology*, 244(2):112-118.

**Benatar M. (2006).** A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*, 16(7): 459-467.

**Benchekroun E. M. (2016).** LA Myasthénie. Thèse de doctorat : Neurologie. Université de SIDI MOHAMED Benabdellah: 141.

**Bensafi A. (2015).** La myasthénie. Thèse de doctorat : service de neurologie .Université ABOUBEKR Belkaid de Telemcen: 76.

**Bergamin E., Hallock P. T., Burden S. J., Hubbard S. R. (2010).** The cytoplasmic adaptor protein Dok7 activates the receptor tyrosine kinase MuSK via dimerization. *Molecular cell*, 39(1): 100-109.

**Berndl A., Ladhani N., Wilson R. D., Basso M., Jung E., et al. (2021).** Directive clinique no 416: Soins pendant l'accouchement et la période post-partum chez les personnes ayant un handicap physique. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 43(6): 781-794.

**Berrih-Aknin S., Le Panse R. (2014).** Myasthénie et auto-anticorps: physiopathologie des différentes entités. *La Revue de médecine interne*, 35(7): 413-420.

**Bhanushali M. J., Wu J., Benatar M. (2008).** Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. *Neurology*, 71(17): 1335-1341.

**Boismal F., Serror K., Dobos G., Zuelgaray E., Bensussan A. et al. (2020).** Vieillesse cutané-Physiopathologie et thérapies innovantes. *médecine/sciences*, 36(12): 1163-1172.

**Boldingh M. I., Maniaol A. H., Brunborg C., Weedon-Fekjær H., Verschuuren J. et al. (2016).** Increased risk for clinical onset of myasthenia gravis during the postpartum period. *Neurology*, 87(20): 2139-2145.

**Bouhour F., et Confavreux C. (2005).** Myasthénie. La revue du praticien, 55(17):1927-1932, 2005

**Bouillet L., Massot C., Martin L., Launay D., Floccard B., Aberer W., et al. (2007).** Communications orales. *La Revue de médecine interne*, 28: 317-389.

**Boumendil J., Clermont-Vignal C., Gout O., Fechner C., Dufier J., et al. (2010).** Polymorphisme clinique de la myasthénie à point de départ oculaire ; analyse rétrospective sur cinq ans. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 33: 728-738.

**Brunel P., Flesch G., Meno-Tetang G. (2021).** Sources additionnelles de variabilité dans la réponse aux médicaments. *Voyage au coeur de la relation dose-réponse du médicament*: 223-248.

-C-

**Calas A., Boulouis H. J., Perrin J. F., Plas C., Vanneste P. (2016).** *Precis De Physiologie*. 2<sup>ème</sup> Edition. Ed. Doin-John Libbey Eurotext.

**Cambier J., Masson M., Masson C., Dehen H. (2012).** *Abrèges neurologie*. 13<sup>ème</sup> édition. Ed. Elsevier Masson, Paris- France: 509-516.

**Carr A. S., Cardwell C. R., McCarron P. O., McConville J. (2010).** A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC neurology*, 10(1): 1-9.

**Cartaud J., et Cartaud A. (2009).** LRP4: le co-récepteur de l'agrine enfin identifié?. *médecine/sciences*, 25(3): 215-216.

**Cavalcante P., Le Panse R., Berrih-aknin S., Maggi L., Antozzi C., et al. (2011).** The thymus in myasthenia gravis: site of "innate autoimmunity"?. *Muscle & nerve*, 44(4): 467-484.

**Charpiat B., Conort O., Juste M., Rose F. X., Roubille R., et al. (2015).** Mise à disposition de l'outil de codification des interventions pharmaceutiques de la Société française de pharmacie clinique: bilan à 10 ans et perspectives. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 50(1): 125-135.

**Chauplannaz G., et Vial C. (2004).** Electrodiagnostic assessment of neuromuscular junction disorders. *Revue Medicale de Liege*, 59: 184-189.

**Chenevier F., Gervais-Bernard H., Bouhour F., Vial C. (2011).** Myasthénies et syndromes myasthéniques. *EMC- Neurology*, 8(2): 1-20.

**Clair B., et Gajdos P. (1993).** Prise en charge de la crise myasthénique. *Réanimation Urgences*, 2(4): 406-415.

**Cloos J. M., Stein R., Rauchs P., Koch P., Chouinard G. (2011).** Addictions aux benzodiazépines: prévalence, diagnostic et traitement. *Le Corps Médical*, 12: 12.

**Conti-Fine B. M., Milani M., Kaminski H. J. (2006).** Myasthenia gravis: past, present, and future. *The Journal of clinical investigation*, 116(11): 2843-2854.

**Cortés-Vicente E., Gallardo E., Martínez M. Á., Díaz-Manera J., Querol L., et al. (2016).** Clinical characteristics of patients with double-seronegative myasthenia gravis and antibodies to cortactin. *JAMA neurology*, 73(9): 1099-1104.

**Coulet B., Chammas M., Daussin P., Lazerges C., Lacombe F., et al. (2007).** Dégénérescence et régénération des nerfs périphériques et des effecteurs musculaires et sensitifs. *Elsevier Health Sciences*, 95: 24.

-D-

**Dalakas M. C. (2004).** The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacology & therapeutics*, 102(3): 177-193.

**Dale P., George J., David Fitzpatric., William C. H., Anthony-Samuel L., et al. (2004).** Neurosciences<sup>3ème</sup> édition. USA: 1716.

**De Korwin J. D., Chiche L., Banovic I., Ghali A., Delliaux S., et al. (2016).** Le syndrome de fatigue chronique: une nouvelle maladie?. *La revue de médecine interne*, 37(12): 811-819.

**de la Vaissière S., Toutain A., Chêne M. A., Lagrue E., Cantagrel S., et al. (2015).** Syndromes myasthéniques congénitaux de l'enfant: stratégies thérapeutiques médicamenteuses. *Archives de Pédiatrie*, 22(7): 724-728.

**De Prost Y. (2005).** Place des immunosuppresseurs topiques dans le traitement de la dermatite atopique de l'enfant. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 132: 68-72).

**Donaldson D. H., Ansher M., Horan S., Rutherford R. B., Ringel S. P. (1990).** The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology*, 40(5):786-790.

**Durand F., Camdessanché J. P., Jomir L., Antoine J. C., Cathébras P. (2005).** Myasthénie du sujet âgé: analyse rétrospective de 23 observations. *La revue de médecine interne*, 26(12): 924-930.

-E-

**El Hammoumi M. M., Arsalane A., El Oueriachi F., Traibi A., Kabiri E. H. (2012).** Chirurgie de la myasthénie avec ou sans thymome : étude rétrospective de 43 cas.

**El Midaoui A., Messouak O., Belahsen M. F. (2010).** La myasthénie. *Annales de Médecine et de Thérapeutique*, 2(1), 54-55.

**El-Zunni S., Prakash P. S., Saitti M., Busnaina I. A., (1996).** Myasthenia gravis (MG): a preliminary report, 42(3):77-80.

**Estournet-Mathiaud B., et Barois A. (1999).** La myasthénie. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 12: 2934.

**Evoli A. (2006).** Clinical aspects of neuromuscular transmission disorders. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113: 8-11.

**Evoli A., Alboini P. E., Damato V., Iorio R., Provenzano C., et al. (2018).** Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1412(1): 82-89.

**Eymard B. (2009).** Anticorps dans la myasthénie. *Revue neurologique* ,165: 137-143

**Eymard B. (2014).** La myasthénie du côté de l'interniste. *La Revue de Médecine Interne*, 35(7): 421-429.

**Eymard B. (2015).** Syndromes myastheniques. *La Lettre du Neurologue*, 9(1/2): 1-12.

**-F-**

**Fall M., Fall A. A., Léye A., Ndiaye M., Diop T .M. (2015).** La myasthénie auto-immune de l'adulte lors d'une consultation décentralisée de neurologie au centre hospitalier national de Pikine dans la banlieue de Dakar-Sénégal. *Revue Neurologique*, 171: 153 .

**Farrugia M. E., Kennett R. P., Newsom-Davis J., Hilton-Jones D., Vincent A. (2006).** Single-fiber electromyography in limb and facial muscles in muscle-specific kinase antibody and acetylcholine receptor antibody myasthenia gravis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 33(4): 568-570.

**Forest, D. (2004).** Le concept de proprioception dans l'histoire de la sensibilité interne. *Revue d'histoire des sciences*: 5-31.

**Fustes O. J. H., Rodriguez C. A., Fustes O. J. H. (2020).** Myasthenia gravis with elderly onset at advanced age. *Cureus*, 12(1).

**-G-**

**Gajdos P. (2001).** Impact d'une atteinte restrictive de la fonction respiratoire par maladie neuromusculaire sur le sevrage de la ventilation mécanique. *Réanimation*, 8(10): 770-774.

**Gajdos P. (2002).** Myasthenia gravis. *La Revue du Praticien*, 52(1): 71-77.

**Gajdos. (2000).** Myasthenic syndrome : Diagnostic trends. *Revue du Praticien*, 50(4): 419-423

**Gasperi C., Melms A., Schoser B., Zhang Y., Meltoranta J., et al. (2014).** Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology*, 82(22): 1976-1983.

**Geenen V. (2017).** Histoire du thymus-D'un organe vestigial à la programmation de la tolérance immunitaire. *médecine/sciences*, 33(6-7): 653-663.

**Gilhus N. E., et Verschuuren J. J. (2015).** Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *The Lancet Neurology*, 14(10): 1023-1036.

**Gilhus N. E., Skeie G. O., Romi F., Lazaridis K., Zisimopoulou P., et al. (2016).** Myasthenia gravis—autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nature reviews neurology*, 12(5): 259-268.

**Gilhus N. E., Verschuuren J. J., Hovland S. I. B., Simmonds H., Groot F., et al. (2021).** Myasthenia gravis: do not forget the patient perspective. *Neuromuscular Disorders*, 31(12): 1287-1295.

**Gilhus N. E. (2016).** Myasthenia Gravis. *The New England Journal of Medicine*, 37: 2570-2581.

**Girard N., du Vignaux C. M., Besse B. (2016).** Les tumeurs thymiques. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 8(5): 457-471.

**Goulan-Goeau C., et Gajdos P. (2002).** Myasthénie et syndromes myasthéniques. *Neurologie*, 10: 170-172.

**Grab D. (1999).** Natural history of myasthenia gravis. *Oxford university press*: 131-145.

**Grob D., Arsurae L., Brunner N. G., Namba T. (1987).** The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 505: 472-99.

**Guiheneuc P. (2003).** Neuromuscular synapse: Molecular mechanisms of acetylcholine vesicular exocytosis. In *Annales de Readaptation et de Medecine Physique*, 46(6): 276-280.

**Guptill J. T., Oakley D., Kuchibhatla M., Guidon A. C., Hobson-Webb L. D., et al. (2013).** A retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia. *Muscle & nerve*, 47(2): 170-176.

-H-

**Habibi A., Arlet J. B., Stankovic K., Gellen-Dautremer J., Ribeil J. A., et al. (2015).** Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte: actualisation 2015. *La Revue de Médecine Interne*, 36(5): 162-223.

**Hoch W., McConville J., Helms S., Newsom-Davis J., Melms A., et al. (2001).** Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nature medicine*, 7(3): 365-368.

**Hong Y., Zisimopoulou P., Trakas N., Karagiorgou K., Stergiou C., Skeie G. O., et al. (2017).** Multiple antibody detection in 'seronegative' myasthenia gravis patients. *European journal of neurology*, 24(6): 844-850.

**Huijbers M. G., Vink A. F. D., Niks E. H., Westhuis R. H., van Zwet E. W., et al. (2016).** Longitudinal epitope mapping in MuSK myasthenia gravis: implications for disease severity. *Journal of neuroimmunology*, 291, 82-88.

**Huijbers M. G., Zhang W., Klooster R., Niks E. H., Friese M. B., et al. (2013).** MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(51):20783-20788.

-J-

**Jacob P. C., Tharakan J. T., Chand P. R., Koul R. L., Chacko A. P. (2003).** Clinical profile of myasthenia gravis in the Sultanate of Oman. *Neurosciences Journal*, 8(3): 171-172.

**Jamilloux Y., Frih H., Bernard C., Broussolle C., Petiot P., et al. (2018).** Thymomes et maladies auto-immunes. *La Revue de Médecine Interne*, 39(1): 17-26.

**Johnstone A. F. M., Viele K., Cooper R. L. (2011).** Structure/function assessment of synapses at motor nerve terminals. *Synapse*, 65(4): 287-299.

**Juel V.C., et Massey J.M. (2007).** Myasthenia gravis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2(44): 44-56.

-K-

**Kalamida D., Poulas K., Avramopoulou V., Fostieri E., Lagoumintzis G., et al. (2007).** Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors: structure, function and pathogenicity. *Federation of European Biochemical Societies Journal*, 274(15): 3799-3845.

**Kaminski H., Katirji B., Pretson D., Ruffr L., Shapiro B.** Myasthenia gravis , Neuromuscular disorders in clinical practice. Boston: Butter Worth Heinemann, 20(02): 916-930.

**Kang S. Y., Oh J. H., Song S. K., Lee J. S., Choi J. C., et al. (2015).** Both binding and blocking antibodies correlate with disease severity in myasthenia gravis. *Neurological Sciences*, 36(7): 1167-1171.

**Kayem G., et Batteux F. (2008).** Immunologie de la grossesse. *La Presse Médicale*, 37(11): 1612-1619.

**Kim N., Stiegler A. L., Cameron T. O., Hallock P. T., Gomez A. M., et al. (2008).** Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK. *Cell*, 135(2): 334-342.

**Koneczny I., Cossins J., Vincent A. (2014).** The role of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis. *Journal of anatomy*, 224(1): 29-35.

**Koneczny I., Herbst R. (2019).** Myasthenia gravis: pathogenic effects of autoantibodies on neuromuscular architecture. *Cells*, 8(7): 671.

**Kupersmith M. J., Latkany R., Homel P. (2003).** Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Archives of Neurology*, 60(2): 243-248.

-L-

**Lacour A. (2020).** La jonction neuromusculaire revisitée. *Pratique Neurologique-FMC*, 11(2): 109-112.



**Lammens S., Hounfodji P., Krejci E., Plaud B. (2007).** Physiologie de la plaque motrice. *Elsevier Editions. Congrès national d'anesthésie et de réanimation*, 2007: 325-340.

**Laribi R., Marzin P., Sakly M., Favre D. (2010).** Etude des conceptions des élèves de première et de terminale scientifiques sur la transmission synaptique en Tunisie et en France. *RDST. Recherches en didactique des sciences et des technologies*, (2): 193-214.

**Le Panse R., Cizeron-Clairac G., Cuvelier M., Truffault F., Bismuth J., et al. (2008).** Regulatory and pathogenic mechanisms in human autoimmune myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1132(1): 135-142.

**Li V., Jasinarachchi M., Butler E. (2019).** Epidemiology, symptomatology and treatment of patients with myasthenia gravis in an Australian hospital. *Internal Medicine Journal*, 49: 1537–1540.

**Lin F., Kaminski H. J., Conti-Fine B. M., Wang W., Richmonds C., et al. (2002).** Markedly enhanced susceptibility to experimental autoimmune myasthenia gravis in the absence of decay-accelerating factor protection. *The Journal of clinical investigation*, 110(9): 1269-1274.

**Lünemann J. D. (2021).** Getting specific: targeting Fc receptors in myasthenia gravis. *Nature Reviews Neurology*, 17(10), 597-598.

-M-

**Mantegazza R., Baggi F., Antozzi C., Confalonieri P., Morandi L., et al. (2003).** Myasthenia gravis: Epidemiological data and prognostic factors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 998:413-423.

**Mantegazza R., Bernasconi P., Cavalcante P. (2018).** Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy. *Current Opinion in Neurology*, 31(5):517-525.5

**Martyn J. A. J., Richtsfeld M., Warner D. O. (2006).** Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states: etiologic factors and molecular mechanisms. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 104(1): 158-169.

**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): 360-367.

**Maurer M., Bougoin S., Feferman T., Frenkian M., Bismuth J., et al. (2015).** IL-6 and Akt are involved in muscular pathogenesis in myasthenia gravis. *Acta Neuropathologica Communications*, 3(1): 1-14.

**Meriggioli M. N., et Sanders D. B. (2009).** Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *The Lancet Neurology*, 8(5): 475-490.

**Michaud M., Delrieu J., Astudillo L. (2011).** Canalopathies auto-immunes. *La Revue de médecine interne*, 32(12): 742-750.

**Miladi M. I., Feki I., Kammoun H., Elleuch H., Triki C., et al. (2008).** Apport des échanges plasmatiques dans le traitement de la myasthenie: étude de 11 cas. *La Revue de médecine interne*, 29(2): 87-93.

**Miyazawa A., Fujiyoshi Y., Unwin N. (2003).** Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature*, 423(6943): 949-955.

**Molgó J., Colasante C., Benoit E., Poulain B. (2009).** Rappels structuraux et fonctionnels de la jonction neuromusculaire squelettique. In *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 136: 55-60.

-N-

**Naguib M., Flood P., McArdle J. J., Brenner H. R. (2002).** Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 96(1): 202-231.

**Newsom-Davis J., et Beeson D. (2001).** Myasthenia gravis and myasthenic syndromes: autoimmune and genetic disorders. *Disorders of voluntary muscle*, 660-675.

**Niks E. H., Van Leeuwen Y., Leite M. I., Dekker F. W., Wintzen A. R., et al. (2008).** Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specific IgG4 instead of IgG1. *Journal of neuroimmunology*, 195(1-2), 151-156.

**Norwood F., Dhanjal M., Hill M., James N., Jungbluth H., et al. (2014).** Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a UK multispecialty working group. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(5): 538-543.

-O-

**Oosterhuis H. J. (1997).** Myasthenia gravis, *Groningen neurological press*: 252.

**Ouédraogo N., Kaboré F. A., Mion G. (2011).** Physiologie de la jonction neuromusculaire et mécanisme d'action des curares. *Le Praticien en anesthésie réanimation*, 15(6): 329-338.

**Owe J. F., Daltveit A. K., Gilhus N. E. (2006).** Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77:203-207.

-P-

**Pakzad Z., Aziz T., Oger J. (2011).** Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. *Neurology*, 76(17): 1526-1528.

**Pénisson-Besnier I. (2010).** Traitement de la myasthénie auto-immune. *Revue neurologique*, 166(4): 400-405.

**Perriot J., Chambonnet É., Eschalié A. (2011).** Les effets indésirables des antituberculeux; prise en charge. *Revue des maladies respiratoires*, 28(4): 542-555.

**Pers J. O., Jamin C., Renaudineau Y., Cornec D., Jousse-Joulin S., et al. (2015).** Reclassification moléculaire des maladies autoimmunes systémiques pour identifier de nouveaux bio-marqueurs pertinents. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 199(6): 991-999.

**Pevzner A., Schoser B., Peters K., Cosma N. C., Karakatsani A., et al. (2012).** Anti-LRP4 autoantibodies in AChR-and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *Journal of neurology*, 259(3): 427-435.

**Phillips L. H. (2003).** The epidemiology of myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 998(1): 407-412.

**Phillips L. H. (2004).** The epidemiology of myasthenia gravis. In *Seminars in neurology*, 24(01): 17-20.

-R-

**Rastenytė D., Vaitkus A., Neverauskas R., Pauza V. (2002).** Demographic-clinical profile of the patients with Myasthenia gravis. *Medicina*, 38(6): 611-615.

**Ribeton M., Houbre B., Andréani B., Kahn J. P., Tarquinio C., et al. (2016).** « Reconnaissance » et « réparation » des troubles psychiques de guerre : le point de vue des patients. Partie 1: analyse lexicale du discours de 15 militaires blessés psychiques de guerre. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 174 (10): 810-818

**Rigoard P., Buffenoir K., Bauche S., Giot J. P., Koenig J., et al. (2009).** Organisation structurale, moléculaire, formation et maturation de la jonction neuromusculaire. *Neurochirurgie*, 55: 34-42.

**Rigoard P., et Lapierre F. (2009).** Rappels sur le nerf périphérique. *Neurochirurgie*, 55(4-5): 360-374.

**Rigoard S., Wager M., Buffenoir K., Bauche S., Giot J. P., et al. (2009).** Principaux mécanismes impliqués dans la transmission synaptique au sein de l'appareil neuromusculaire. *Neurochirurgie*, 55: 22-33.

**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. *Neurologic clinics*, 36(2): 293-310.

**Robertson N. P., Deans J., Compston D. A. S. (1998).** Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 65:492-496.

**Romi F., Aarli J. A., Gilhus N. E. (2007).** Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features. *European Journal of Neurology*, 14(6): 617-620.

**Romi F., Skeie G. O., Aarli J. A., Gilhus N. E. (2000).** Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *Journal of neurology*, 247(5):369-375.

**Roper J., Fleming M. E., Long B., Koefman A. (2017).** Myasthenia gravis and crisis: evaluation and management in the emergency department. *The Journal of emergency medicine*, 53(6): 843-853.

-S-

**Sadohara J., Fujimoto K., Müller N. L., Kato S., Takamori S., et al. (2006).** Thymic epithelial tumors: comparison of CT and MR imaging findings of low-risk thymomas, high-risk thymomas, and thymic carcinomas. *European journal of radiology*, 60(1): 70-79.

**Saha S. P., Mukherjee S., Das S. K., Ganguly P. K., Roy T. N., et al. (1998).** Clinical profile of myasthenia gravis. *Journal of the Association of Physicians of India*, 46:933-936.

**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: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 33(1): 61-65.

**Sassoon D. (2007).** Prévention et gestion du conflit médecin-patient. *Chirurgie de la main*, 26(2): 67-87.

**Schneider-Gold C., Gajdos P., Toyka K. V., Hohlfeld R. R. (2005).** Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).

**Scorsetti M., Leo F., Trama A., D'Angelillo R., Serpico D., et al. (2016).** Thymoma and thymic carcinomas. *Critical reviews in oncology/hematology*, 99: 332-350.

**Serratrice G., et Verschueren A. (2005).** Système nerveux autonome. *EMC-Neurologie*, 2(1) : 55-80.

**Serratrice J., Granel B., Attarian S., Azulay J., Rossi P., et al. (1999).** La myasthénie : un diagnostic parfois difficile. A propos de 24 cas. *La revue de médecine interne*, 20(6): 575-576.

**Simoni-Bazziconi L., Ognard J., Gentric J. C., Noury J. B., Timsit S. (2018).** Une fistule artérioveineuse vertébrale et une ischémie médullaire secondaires à une plaie par arme blanche. *Revue Neurologique*, 174: 83.

**Singhal B. S., Bhatia N. S., Umesh T., Menon S. (2008).** Myasthenia gravis: a study from India. *Neurology India*, 56(3): 352-355.

**Smith K. H. (2003).** «Myasthenia gravis. Focal Points: Clinical modules for Ophthalmologists,» *American Academy of Ophthalmology*: 18.

**Souto E. B., Lima B., Campos J. R., Martins-Gomes C., Souto S. B., et al. (2019).** Myasthenia gravis: State of the art and new therapeutic strategies. *Journal of Neuroimmunology*, 337, 577080.

**Stetefeld H. R., et Schroeter M. (2018).** Myasthene Krise. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 86(05): 301-307.

**Svahn J., Chenevier F., Bouhour., Vial C. (2018).** Myasthénies et syndromes myasthéniques. *EMC-Neurologie*, 15: 125-127

**Sylvia S. M., et Michael W. (2012).** Biologie humaine. Ed. Johanne O'Grady. 2<sup>ème</sup> édition. Montréal-Canada: 134 -136- 137- 142-143-164.

**Szczudlik P., Szyluk B., Lipowska M., Ryniewicz B., Kubiszewska J., et al. (2014).** Antititin antibody in early-and late-onset myasthenia gravis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 130(4): 229-233.

**Szymanowicz A., Watine J., Perrin A., Blanc-Bernard-Nourdine E., Perrin M. (2010).** Place de la biologie dans les démarches du diagnostic et du suivi thérapeutique des dysthyroïdies. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 25(2): 82-103.

-T-

**Torre S. M., Molinero I. G., Girón R. M. (2018).** Puesta al día en la miastenia gravis. *Medicina de Familia.*, 44(5): 351-354.

**Turner, C. (2007).** A review of myasthenia gravis: Pathogenesis, clinical features and treatment. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 18(1): 15-23.

-V-

**Victor J., Zanardo L., Héron-Mermin D., Poursac N., Solé G., et al. (2019).** Analyse rétrospective des patients porteurs d'anticorps anti-TIF1gamma, anti-NXP2 et anti-SAE1/2 au CHU de Bordeaux de novembre 2014 à février 2017. *La Revue de Médecine Interne*, 40(2), 70-81.

**Vincent A., Leite M. I., Farrugia M. E., Jacob S., Viegas S., et al. (2008).** Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1132(1), 84-92.

**Viot E., Duclos A., Lelievre L., Adelaide L., Hot A., et al. (2015).** Manifestations auto-immunes et infection VIH: étude de cohorte. *La Revue de Médecine Interne*, 36: 23-24.

**Vukusic S. (2012).** Prévenir la sclérose en plaques : un objectif réaliste ? *Revue Neurologique*, 168(11): 836-845.

-W-

**Wagner S., Janzen R. W., Mohs C., Pohlmann S., Klingel R., et al. (2008).** Long-term treatment of refractory myasthenia gravis with immunoadsorption. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 133(46): 2377-2382.

**Wang S., Breskovska I., Gandhi S., Punga A. R., Guptill J. T., et al. (2018).** Advances in autoimmune myasthenia gravis management. *Expert review of neurotherapeutics*, 18(7): 573-588.

**Wang W., Chen Y. P., Wang Z. K., Wei D. N., Yin L. (2013).** A cohort study on myasthenia gravis patients in China. *Neurological Sciences*, 34(10): 1759-1764.

**Waugh A., et Grant A. (2015).** Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Ed. Julie Cosserat. 12<sup>ème</sup> édition. Paris- France : 154- 155.

-Y-

**Yan M., Xing G. L., Xiong W. C., Mei L. (2018).** Agrin and LRP4 antibodies as new biomarkers of myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1413(1): 126-135.

**Yi J. S., Guidon A., Sparks S., Osborne R., Juel V. C., et al. (2014).** Characterization of CD4 and CD8 T cell responses in MuSK myasthenia gravis. *Journal of autoimmunity*, 52, 130-138.

-Z-

**Zhang B., Luo S., Wang Q., Suzuki T., Xiong W. C., et al. (2008).** LRP4 serves as a coreceptor of agrin. *Neuron*, 60(2): 285-297.

**Zhang B., Tzartos J. S., Belimezi M., Ragheb S., Bealmear B., et al. (2012).** Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Archives of neurology*, 69(4): 445-451.

**Zhang X., Yang M., Xu J., Zhang M., Lang B., et al. (2007).** Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(4): 386-390.





*Annexes*

## Questionnaire

- Nom:                      Prénom:                      Age:                       sexe:

- Origine:

- Profession:

- Facteurs déclenchant :

- |   |                            |
|---|----------------------------|
| 1- Infection  | 2- Toxiques ou médicaments |
| 3- Intervention chirurgicale                          | 4- Grossesse               |
| 5- l'institution d'une corticothérapie                | 6- vaccin                  |
| 7- Traumatisme  | 8- Stresse et Puberté      |
| 9- La décroissance des traitements immunosuppresseurs |                            |

- Antécédents personnels:

- Antécédents familiaux:

- Parents consanguins:    Oui                       Non

- Evolution et pronostic:

1. Décès : Oui                       Non
2. Transfert en réanimation : Oui                       Non

- Tabagisme : Oui                       Non

- Age d'apparition des symptômes:

- Durée d'hospitalisation:

- Patients sous traitements: Oui                       Non

- Signes cliniques:

- Traitement:

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.

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.

Notre travail est une étude rétrospective, descriptive et comparative ayant pour objectif d'évaluer le profil clinique, thérapeutique et évolutif des patients présentant une MAI admis en Neurologie (entre Janvier 2019 et Décembre 2021), soit **24** cas. L'âge moyen au début des symptômes était de 31.75 ans reflétant le pic de fréquence décrit entre 20 et 30 ans. La prédominance féminine était nette (sexe-ratio: 2).

Cette étude présente les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la myasthénie gravis. Les résultats obtenus se rapprochent de celle de la littérature. Il serait souhaitable de faire une étude multicentrique.

**Mots-clés :** Myasthénie auto-immune MAI, Jonction neuromusculaire, Anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine anti-RACH, Anticholinestérasique, Traitement immunologique.

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

Autoimmune myasthenia gravis is caused by a dysregulation of the immune system. The latter, instead of acting against external elements to protect the organism, reacts to constituents of its own organism (autoimmune reaction) by producing molecules, autoantibodies which, by attaching themselves specifically to this or that molecule of the organism, prevents it from functioning and leads to its destruction.

Our work is a retrospective, descriptive and comparative study with the objective of evaluating the clinical, therapeutic and evolutionary profile of patients with MAI admitted to Neurology (between January 2019 and December 2021), 24 cases. The average age at the onset of symptoms was 31.75 years reflecting the peak frequency described between 20 and 30 years. The female predominance was clear (sex ratio: 2).

This study presents the clinical and epidemiological characteristics of myasthenia gravis. The results obtained are close to that of the literature. It would be desirable to do a multicenter study.

**Key words:** MAI autoimmune myasthenia gravis, Neuromuscular junction, Anti-RACH acetylcholine receptor antibodies, Anticholinesterase, Immunological treatment.

## ملخص

الوهن العضلي الوبيل المناعي الذاتي (الوهن العضلي الوبيل) هو حالة نادرة من الوصل العصبي العضلي مما يؤدي إلى ضعف العضلات أو في كثير من الأحيان تشارك العديد من العضلات ، والتي لديها خصوصية زيادة مع الجهد أو تكرار الحركة وتناقص بعد فترة من الراحة .

يحدث الوهن العضلي المناعي الذاتي بسبب خلل في الجهاز المناعي. هذا الأخير ، بدلا من العمل ضد العناصر الخارجية لحماية الكائن الحي ، يتفاعل مع مكونات الكائن الحي الخاص به (تفاعل المناعة الذاتية) عن طريق إنتاج الجزيئات ، الأجسام المضادة الذاتية التي ، من خلال ربط نفسها على وجه التحديد بهذا الجزيء أو ذاك من الكائن الحي ، تمنعه من العمل ويؤدي إلى تدميره .

عملنا هو دراسة بأثر رجعي ، وصفي ومقارنة بهدف تقييم الشخصية السريرية والعلاجية والتطورية للمرضى الذين يعانون من مي اعترف لعلم الأعصاب (بين يناير 2019 وديسمبر 2021) ، أي 24 حالة. كان متوسط العمر عند ظهور الأعراض 31.75 عاما مما يعكس ذروة التردد الموصوفة بين 20 و 30 عاما. كانت هيمنة الإناث واضحة (نسبة الجنس: 2).

تقدم هذه الدراسة الخصائص السريرية والوبائية للوهن العضلي الوبيل. النتائج التي تم الحصول عليها قريبة من تلك الأدبيات. سيكون من المرغوب فيه إجراء دراسة متعددة المراكز.

**الكلمات الرئيسية:** الوهن العضلي الوبيل ذاتي المناعة، تقاطع العصبية والعضلية ، مستقبل anti-RACH أستيل مستقبيلات الأجسام المضادة ، مضادات الكولين ، العلاج المناعي.



## Etude épidémiologique et descriptive de la Myasthénie

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire

### 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.

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.

Notre travail est une étude rétrospective, descriptive et comparative ayant pour objectif d'évaluer le profil clinique, thérapeutique et évolutif des patients présentant une MAI admis en Neurologie (entre Janvier 2019 et Décembre 2021), soit **24** cas. L'âge moyen au début des symptômes était de 31.75 ans reflétant le pic de fréquence décrit entre 20 et 30 ans. La prédominance féminine était nette (sexe-ratio: 2).

Cette étude présente les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la myasthénie gravis. Les résultats obtenus se rapprochent de celle de la littérature. Il serait souhaitable de faire une étude multicentrique.

**Mots-clés :** Myasthénie auto-immune MAI, Jonction neuromusculaire, Anticorps anti- récepteurs de l'acétylcholine anti-RACH, Anticholinestérasique, Traitement immunologique.

**Laboratoires de recherche :** Service de Neurologie, CHU IBN BADIS Constantine.

**Encadreur :** **MESSAOUDI Sabar** (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examinatrice 1 :** **AKLIL Badiia** (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examinatrice 2 :** **OTHMANI Khawla** (Maitre de recherche classe B, CRSP, Constantine).