

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

*Myasthénie auto-immune  
Prise en charge thérapeutique et place de l'officine.*

Présenté par :  
REBGUI Linda  
MERINI Imane

*Soutenu le 15.05.2017*

**Jury**

**Président du jury**

Pr BOUCHENAK KHELLADI.D

Professeur et chef de service en neurologie.

**Membres**

Dr GUENDOUZ.S

Maitre assistante en Pharmacie Galénique.

Pr SEKKAL.S

Professeur en médecine de travail.

Pr ALLAL-TAOULI.K

Professeur en hématologie-transfusion sanguine

**Encadreur**

Pr BENABADJI-CHIALI.S

Professeur en neurologie.

## REMERCIEMENTS

*En préambule à ce mémoire nous remercions **DIEU** qui nous aide et nous a donné la patience et le courage durant ces longues années d'étude.*

*A notre directeur de thèse ,**Pr S.BENABADJI-CHIALI**, votre orientation nous a été très bénéfique pour la réalisation de ce travail, votre rigueur et façon de travailler nous a permis d'être plus attentif et critique vis à vis de notre travail. Merci pour votre patience dans la correction de ce mémoire.*

*A notre président de jury, **Pr BOUCHENAK - KHELLADI**, vous nous faites un très grand honneur en acceptant la présidence de notre thèse et nous vous sommes sincèrement reconnaissant pour votre bienveillance, nous vous prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre profond respect.*

*Nos vifs remerciements vont également au membres de jury **Pr K.ALLAL-TAOULI, Dr S .GANDOUZ et Pr SEKKAL** pour L'intérêt qu'elles ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

*A ma sœur **Dr MERINI SELMA**, pour son aide précieuse, ainsi que tous les résidents et le reste du personnel médical et paramédical de neurologie et épidémiologie du **CHU TLEMCEN**.*

*À nos familles et amis qui nous ont soutenus au cours de la réalisation de ce travail.*

## Dédicace

*Je dédie ce mémoire à:*

*Mes parents:*

*Ma mère **HAFEDA**, qui a œuvré pour ma réussite, par son amour, son soutien, tout les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste que soit- il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

*Mon père **AMIN**, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit, Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.*

*A mon mari **YOUCEF**, Qui a toujours été à mes cotés, Merci pour ta patience, ton soutien et tes encouragements.*

*A mes enfants **ISLEM, ADEM et Kamar**, Qui ont été la source de mon énergie, de ma force pour arriver à cette réussite, j'espère qu'ils seront fiers de leur maman.*

*A mes chères sœurs **SELMA, FADIA, GHYZLENE** ainsi que leurs enfants, Pour leurs aides, encouragements permanents et leur soutien moral. MERCI.*

*A mon frère **ILIES**, Pour son appui et son encouragement.*

*A mes beaux parents et toute ma famille.*

*A toutes mes amies : **LINDA, NERIMENE, IKRAM, SARAH, GHYZLENE.***

*A tout les étudiants de ma promotion.*

*A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer.*

***Imane...***

## Dédicace

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

***À ma chère mère Nora :***

*Autant de phrases et d'expression aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais vous décevoir.*

***À mon cher père Hocine :***

*Avec toute ma tendresse et ma profonde reconnaissance, rien au monde ne vaut les efforts fournis pour mon éducation et mon bien-être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices consentis pour ma réussite. Vos prières et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours. Merci pour tout papa.*

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

***À ma chère petite sœur Fatima, En témoignage de mon amour et de ma grande affection. Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.***

***A mes chères amies Alili M, Ameer M, Benbakhti A, Benhaji M et Iakhel S, je vous remercie pour être toujours à mes côtés. Je vous souhaite tous un avenir plein de succès.***

***À tous mes camarades et surtout Cherifa, Leyla, Zineb.***

***À mes cousines et surtout yasmine.***

***Au futur Docteur khebiza A, je te remercie pour ton aide précieuse et ton soutien.***

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

***À chaque membre des deux familles Rebgui et Chafaa Belaid.***

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

***Linda....***

## SOMMAIRE

|   |    |
|---|----|
| I. INTRODUCTION.....  | 01 |
| II.REVUE DE LA LITTERATURE.....   | 03 |
| II.1 Historique.....  | 03 |
| II.2 Epidémiologie .....  | 04 |
| II.3 Rappel d'anatomie fonctionnelle de la jonction neuromusculaire ..... | 07 |
| II.3.1 Organisation de la jonction neuromusculaire .....                  | 07 |
| II.3.2 Physiologie de la transmission neuromusculaire.....                | 07 |
| II.3.2.1 La transmission cholinergique.....                               | 08 |
| II.3.2.2 Notion de « marge de sécurité ».....                             | 10 |
| II.4 Physiopathologie.....  | 10 |
| III.DIAGNOSTIC DE LA MYASTHENIE.....                                      | 13 |
| III.1. Diagnostic positif.....  | 13 |
| III.1.1 Interrogatoire.....   | 13 |
| III.1.1.1 Le déficit moteur.....  | 13 |
| III. 1.1.2 Atteinte du tronc et des membres.....                          | 13 |
| III. 1.1.3 Atteinte des muscles oculo-palpébraux.....                     | 14 |
| III.1.1.4 Atteinte bulbaire.....  | 14 |
| III.1.1.5 Atteinte respiratoire.....                                      | 14 |
| III.1.2 Diagnostic de sévérité.....                                       | 15 |
| III.1.3 Examen clinique.....  | 15 |
| III.1.3.1 L'évaluation clinique.....                                      | 16 |
| III.1.4 Examens complémentaires.....                                      | 16 |
| III.1.4.1 Un électromyogramme.....  | 16 |
| III.1.4.2 Recherche d'anticorps anti récepteurs à l'acétylcholine.....    | 17 |
| III.1.4.3 Recherche d'anticorps anti-MuSK.....                            | 18 |
| III.1.4.4 Méthodes de détection des auto-anticorps plus sensibles.....    | 18 |
| III.1.4.5 Radiographie du thorax face profil et scanner thymique.....     | 18 |
| III.1.4.6 Spirométrie.....  | 18 |
| III.1.4.7 EFR.....  | 18 |
| III.1.5 Tests thérapeutiques et diagnostiques.....                        | 18 |

|   |    |
|---|----|
| III.1.5.1Le test au tensilon° .....   | 19 |
| III.1.5.2Le test à la néostigmine.....  | 19 |
| III.2 Classification : Types de la myasthénie.....  | 20 |
| III.3 Evolution de la maladie.....  | 20 |
| III.3.1 Poussées myasthéniques.....   | 20 |
| III.3.2 Facteurs prédictifs de l'évolution d'une myasthénie oculaire vers une myasthénie généralisée..... | 21 |
| III.4 Suivi.....  | 22 |
| III.5 Pathologies associées.....  | 22 |
| III. 5.1 Myasthénie et anomalies thymiques.....   | 22 |
| III.5.2 Les maladies auto-immunes.....  | 23 |
| III.5.3 Affections neuromusculaires.....  | 24 |
| III.5.4 Affections hématologiques.....  | 24 |
| III.5.5 Les bilans à effectuer.....   | 24 |
| III.5.6 Myasthénie après transplantation de moelle osseuse.....   | 25 |
| III.5.7 Myasthénie et cancers.....  | 25 |
| III.6 Formes cliniques de la myasthénie.....  | 25 |
| III.6.1 Myasthénie oculaire.....  | 25 |
| III.6.2 Myasthénie associée à des anticorps anti-MuSK.....  | 25 |
| III.6.3 Myasthénie associée aux anticorps anti-RACH à faible affinité et anti-LRP4.....                   | 26 |
| III.6.4 Myasthénie du sujet âgé.....  | 26 |
| III.6.5 Myasthénie et grossesse.....  | 27 |
| III.6.6 Myasthénie néonatale.....   | 27 |
| III.6.7 Myasthénie fœtale.....  | 28 |
| III.6.8 Myasthénie infantile/ juvénile.....   | 28 |
| III.6.9 Myasthénie trompeuse.....   | 29 |
| IV.DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....   | 29 |
| IV.1 Syndrome de Lambert-Eaton (SMEL).....  | 29 |
| IV.2 Syndromes myasthéniques médicamenteux ou toxiques (syndrome myasthéniques iatrogènes).....           | 30 |

|   |    |
|---|----|
| IV.3 Myasthénie congénitale.....  | 30 |
| IV.4 Botulisme.....   | 31 |
| V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....   | 31 |
| V.1 Principe.....   | 31 |
| V.2 Objectifs.....  | 32 |
| V.3 Traitements disponibles et leurs utilisations.....                                | 32 |
| V.3.1 Traitement symptomatique (les anticholinestérasiques).....                      | 32 |
| V. 3.2 Immunothérapie au long cours.....  | 35 |
| V.3.2.1 Les traitements de première ligne.....  | 36 |
| V.3.2.2 Les traitements de seconde ligne.....   | 39 |
| V.3.2.3 Corticoïdes et immunosuppresseurs.....  | 42 |
| V.3.3 Immunothérapie à court terme : prise en charge des crises<br>myasthéniques..... | 43 |
| V.3.3.1 Echanges plasmatiques.....  | 44 |
| V.3.3.2 Immunoglobulines intraveineuses.....  | 44 |
| V.3.4 Thymectomie.....  | 45 |
| V.3.5 Autres traitements.....   | 47 |
| V.4 Les essais cliniques.....   | 47 |
| V.5 Interactions médicamenteuses.....   | 51 |
| V.6 Mise en route pratique du traitement.....   | 51 |
| V.6.1 Ajustement des traitements à l'évolution de la maladie.....                     | 52 |
| V.6.2 Pousée aigue de la myasthénie.....  | 53 |
| V.6.3 Cas spécifiques.....  | 53 |
| VI. ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE<br>THERAPEUTIQUE.....                  | 57 |

## ETUDE PRATIQUE :

|   |    |
|---|----|
| I. PRESENTATION DE L'ETUDE.....   | 60 |
| II.OBJECTIFS DE L'ETUDE.....  | 60 |
| III.MATERIELS ET METHODES.....  | 61 |
| III.1 Cadre de l'étude.....   | 61 |
| III.2 Le recueil des données.....   | 61 |
| III.3 Exploration des données.....  | 62 |
| III.4 Ethique.....  | 62 |
| IV.RESULTATS.....   | 63 |
| IV.1 Données épidémiologiques.....  | 63 |
| IV.1.1Caractéristiques générales de la population d'étude.....  | 63 |
| IV.2 Description clinique.....  | 64 |
| IV.2.1 Données globales.....  | 64 |
| IV.2.1.1 Evolution du nombre de myasthénie au service de neurologie.....                                    | 64 |
| IV.2.1.2 Répartition de la maladie (myasthénie) selon l'âge.....  | 65 |
| IV.2.1.3 Répartition de la myasthénie selon le sexe du malade.....  | 66 |
| IV. 2.1.4 Répartition des myasthéniques par sexe et tranches d'âges.....                                    | 67 |
| IV.2.1.5 Répartition de la myasthénie selon l'origine géographique.....                                     | 68 |
| IV.2.1.6 Répartition des myasthéniques selon le niveau socio-économique....                                 | 69 |
| IV.2.2 Données cliniques.....   | 70 |
| IV.2.2.1 Répartition de la myasthénie selon la forme clinique .....   | 70 |
| IV.2.2.2 Répartition des patients selon la classification MGFA.....   | 71 |
| IV.2.2.3 Répartition des patients selon la présence et le dosage des Anti-RACH.....                         | 72 |
| IV.2.2.4 Répartition des patients selon la présence du thymome.....   | 74 |
| IV.2.2.5 Répartition de la myasthénie selon les antécédents du malade.....                                  | 75 |
| IV.2.2.6 Répartition de la myasthénie selon l'évolution vers la crise myasthénique.....                     | 77 |
| IV.2.2.7 Répartition selon la cause des poussées.....   | 78 |
| IV.2.3 Schéma thérapeutique.....  | 79 |
| IV.2.3.1 Répartition des patients selon la prise des anticholinestérasiques (traitement symptomatique)..... | 79 |
| IV.2.3.2 Immunothérapie au long cours (traitement de fond).....   | 82 |

|  |     |
|--|-----|
| IV.2.3.3 Traitement de la crise myasthénique.....  | 84  |
| IV.2.3.4 Thymectomie.....  | 86  |
| IV.2.4 L'évolution de la maladie chez les sujets traités (efficacité du traitement)..... | 87  |
| IV.2.5 Répartition des patients selon le score de la force musculaire.....               | 88  |
| IV.3 le cout du traitement.....  | 89  |
| <b>Discussion</b> .....  | 92  |
| <b>Conclusion</b> .....  | 95  |
| <b>Bibliographie</b> .....   | 96  |
| <b>Annexes</b> .....   | 108 |

## **LISTE DES FIGURES**

|   |    |
|---|----|
| Figure 01 : La fréquence de nouveaux myasthéniques chaque année.....                                    | 64 |
| Figure 02 : La fréquence des myasthéniques par tranches d'âge.....                                      | 65 |
| Figure 03 : Répartition des myasthéniques selon le sexe.....  | 66 |
| Figure 04 : Répartition des myasthéniques par sexe et tranches d'âge.....                               | 67 |
| Figure 05 : Répartition géographique de la myasthénie.....  | 68 |
| Figure 06 : Répartition des myasthéniques selon la profession.....                                      | 69 |
| Figure 07 : Répartition des myasthéniques selon la forme clinique.....                                  | 70 |
| Figure 08 : Répartition des myasthéniques selon le stade de la myasthénie.....                          | 71 |
| Figure 09 : Répartition des myasthéniques selon la présence ou l'absence des anticorps anti-RACH.....   | 72 |
| Figure 10 : Répartition des myasthéniques selon le dosage des anticorps anti-RACH.....                  | 73 |
| Figure 11 : Répartition des myasthéniques selon la présence du thymome.....                             | 74 |
| Figure 12 : Répartition des myasthéniques selon la présence d'un diabète.....                           | 75 |
| Figure 13 : Répartition des myasthéniques selon la présence de l'hypertension artérielle.....           | 75 |
| Figure 14 : Répartition des myasthéniques selon la présence de pathologies thyroïdiennes.....           | 76 |
| Figure 15 : Répartition des myasthéniques selon le nombre des poussées survenues....                    | 77 |
| Figure 16 : Répartition des myasthéniques selon la cause des poussées.....                              | 78 |
| Figure 17 : Répartition des myasthéniques selon la prise de Mestinon.....                               | 79 |
| Figure 18 : Répartition des myasthéniques selon le nombre les comprimés de Mestinon prise par jour..... | 80 |
| Figure 19 : Répartition des patients selon la prise de Mytelase.....                                    | 81 |
| Figure 20 : Répartition des myasthéniques selon la prise des corticoïdes (prédnisone).                  | 82 |
| Figure 21 : Répartition des myasthéniques selon la prise d'azathioprine.....                            | 83 |
| Figure 22 : Répartition des myasthéniques selon la prise de rituximab.....                              | 85 |
| Figure 23 : Répartition des myasthéniques thymectomisés.....  | 86 |
| Figure 24 : Répartition des myasthéniques selon l'évolution sous traitement.....                        | 87 |
| Figure 25 : L'évolution des patients avant et après l'hospitalisation.....                              | 88 |

## **LISTE DES TABLEAUX**

|   |     |
|---|-----|
| Tableau I : les médicaments anticholinestérasiques.....                             | 34  |
| Tableau II : la répartition des myasthéniques selon les pathologies associées ..... | 76  |
| Tableau III : médicaments à risque dans la myasthénie .....                         | 112 |
| Tableau IV : Diagnostic différentiel de la myasthénie.....                          | 119 |

## LISTE DES ABREVIATIONS

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>A-BGT</b>       | Bungarotoxine.  |
| <b>ACh</b>         | Acétylcholine.  |
| <b>AChE</b>        | Acétylcholine esterase.                                     |
| <b>AChT</b>        | Acétylcholine transférase.                                  |
| <b>ACTH</b>        | Adrenocorticotrophic hormone.                               |
| <b>ADN</b>         | Acide désoxyribonucléique.                                  |
| <b>AIRE</b>        | Ato-immune regulator.                                       |
| <b>AMM</b>         | Autorisation de la mise sur le marché.                      |
| <b>ANTI-CASPR2</b> | Anticorps anti canaux potassique du nerf moteur.            |
| <b>Anti-MuSK</b>   | Anticorps anti muscle specific kinase.                      |
| <b>Anti-MUSK:</b>  | Anti-muscles striées.                                       |
| <b>Anti-RACH</b>   | Anticorps anti récepteur de l'acétylcholine.                |
| <b>ARN</b>         | Acide rébonucléique.  |
| <b>ATU</b>         | Autorisation temporaire d'utilisation.                      |
| <b>BAFF</b>        | Facteur d'activation des cellules B.                        |
| <b>CA++</b>        | Calcium.  |
| <b>CD 20</b>       | Antigène transmembranaire.                                  |
| <b>CIM, 10</b>     | La Classification internationale des maladies, 10e révision |
| <b>CPK</b>         | Créatine phosphokinase.                                     |
| <b>DDP</b>         | Différence de potentiel.                                    |
| <b>EBV</b>         | Virus Zbstein-Barr.   |
| <b>EFR</b>         | Epreuve fonctionnelle respiratoire.                         |
| <b>EMG</b>         | Electromyogramme.   |
| <b>ENMG</b>        | Electroneuromyographie.                                     |
| <b>EP</b>          | Echange plasmatique.  |
| <b>FAN</b>         | Facteur anti nucléaire.                                     |
| <b>Fc</b>          | Fraction constant.  |
| <b>FOX P3</b>      | Protéine 3 de la boîte de FORKHEADE                         |
| <b>GMCSF</b>       | Facteur stimulant les colonies de granulocyte               |
| <b>GTIAM</b>       | Group de travail interactions médicamenteuses.              |
| <b>HIRA</b>        | Health Insurance Review Agency.                             |
| <b>HLA</b>         | Antigènes des leucocytes humains.                           |
| <b>IC</b>          | Intervalle de confiance.                                    |
| <b>Ig IV</b>       | Immunoglobulines intraveineuses.                            |
| <b>IgA</b>         | Immunoglobuline de type A.                                  |
| <b>IgG</b>         | Immunoglobuline de type G.                                  |
| <b>IM</b>          | Intramusculaire.  |
| <b>IR</b>          | Incidence rate.   |
| <b>IS</b>          | Immunosuppresseurs.   |
| <b>IV</b>          | Intraveineuse.  |
| <b>K+</b>          | Potassium.  |
| <b>LEMP</b>        | Leuco-encéphalopathie multifocale progressive.              |
| <b>LES</b>         | Lupus érythémateux systémique.                              |
| <b>LyT</b>         | Lymphocytes T.  |
| <b>MAE</b>         | Myasthénie auto-immune.                                     |
| <b>MEPP</b>        | Miniature end plaque potentiel.                             |
| <b>MET</b>         | Microscope électronique à transmission.                     |

|                   |  |
|-------------------|--|
| MG                | Myasthenia gravis.                       |
| MGFA              | American fundation of myasthenia gravis. |
| MIR               | Région immunogénique du récepteur.       |
| <b>MME</b>        | Mycophénolate mofetyl.                   |
| MNN               | Myasthénie neonatal.                     |
| MuSK              | Muscle specific kinase.                  |
| Na+               | Sodium.                                  |
| NIH               | National Institutes oh Health.           |
| P                 | Prevalence                               |
| <b>PA</b>         | Potentiel d'action.                      |
| PPM               | Potentiel de plaque motrice.             |
| PPSE              | Potentiel post-synaptique excitateur.    |
| <b>PPSI</b>       | Potentiel post-synaptique inhibiteur.    |
| <b>QMG</b>        | Quantitatif myasthénie gravis            |
| SMLE              | Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.  |
| SPMG              | Séropositive myasthenia gravis.          |
| T3/T4             | Hormones thyroïdiennes.                  |
| TA                | Tension artérielle.                      |
| TLR7/TLR9         | Toll like receptor.                      |
| TNM               | Transmission neuromusculaire.            |
| <b>TREGS</b>      | Lymphocyte T régulateurs.                |
| TSH               | Hormone de stimulation thyroïdienne.     |
| <b>VIRUS JC :</b> | Polyomavirus.                            |

---

## I. 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 [1,2]. Parmi ces maladies on rencontre la myasthénie auto-immune ou « myasthenia gravis ». La myasthénie est une maladie chronique et invalidante dont la lésion se situe entre le nerf et le muscle, au niveau de la jonction neuromusculaire [3], touchant le système nerveux somatique donc uniquement les muscles striés [4]. L'atteinte ne se situe pas au niveau du muscle : ce n'est donc pas une myopathie à proprement parler. Le nerf ne transmet plus correctement au muscle l'excitation nerveuse qui déclenche la contraction musculaire. Il s'ensuit une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variables. Cette faiblesse augmente à l'effort ou à la répétition du mouvement et peut aboutir à une paralysie partielle du (des) muscle(s) concerné(s) [3], avec une tendance à la récupération après une période de repos [5] et sous l'action des anticholinestérasiques. La myasthénie est aussi une maladie auto-immune comme le lupus, la polyarthrite rhumatoïde ou certaines formes de diabète insulino dépendant. Ces maladies se caractérisent par la destruction de certains constituants de l'organisme par le système immunitaire, qui par erreur les reconnaît comme des éléments étrangers à soi. La personne atteinte de myasthénie fabrique des anticorps anti-RACH contre ses propres récepteurs de l'acétylcholine (RACH). Ces anticorps, en se fixant sur les récepteurs post-synaptiques de l'acétylcholine se situant dans la plaque motrice, provoquent leur destruction ou bloquent leur fonctionnement [3]. Au total, Il existe une diminution de l'amplitude des MEPPS, dont la sommation peut devenir insuffisante pour provoquer un potentiel de la plaque capable de déclencher le potentiel d'action musculaire [4]. Sans acétylcholine, la transmission de l'influx nerveux vers le muscle s'effectue mal : le muscle se contracte moins bien et se fatigue. 85% des personnes atteintes de myasthénie ont dans leur sérum des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine [3], alors qu'ils n'ont jamais été retrouvés dans d'autres affections neuromusculaires [5].

L'un des points importants à noter est que cette maladie ne provoque pas des douleurs [6], tout ou moins en théorie.

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

À cause de la rareté de la myasthénie, peu d'études sont réalisées étant donné notamment le manque de potentiel pour les compagnies pharmaceutiques et la recherche [7].

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 [8,9].

Malgré qu'elle représente toujours aux yeux de l'industrie pharmaceutique une pathologie représentant un impact financier mineur et les recherches, tant sur le plan

---

diagnostique que thérapeutique, tout comme la mise en place de documents d'information a tendance à stagner par rapport à d'autres pathologies plus répandues. Cependant, la myasthénie a un impact économique majeur lié au handicap fonctionnel des patients notamment et, à ce jour, une seule grande étude sur la qualité de vie des patients a été réalisée [10].

Le profil caractéristique de la myasthénie nécessite un mode de vie exceptionnelle parce que cette maladie est riche en contre indication ce qui oblige l'intervention des différents professionnels de santé et parmi eux le pharmacien qui a un rôle primordial dans l'éducation thérapeutique et la prise en charge globale des pathologies dans le cadre de l'optimiser et la sécuriser.

Pour que ces programmes d'éducatons thérapeutiques soient adaptés, il est bien sûr nécessaire de connaître la population et la pathologie ciblée.

Dans ce travail, nous avons voulu démontrer le rôle du pharmacien dans le suivi des différentes stratégies thérapeutiques et leur indications chez les myasthéniques et le rôle de l'officine dans l'amélioration de la qualité de vie des myasthéniques en répondant à leur besoins ainsi que l'évaluation de la prévalence de la myasthénie chez les patients consultant au niveau du centre de consultation spécialisé Boudghene et les patients hospitalisés au niveau du service de neurologie de CHU Tlemcen.

---

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

### II.1 Historique

Il est probable que Thomas Willis, décrivant en 1672 des paralysies fluctuantes sous l'appellation de « paralytia spuria non habitualis », ait donné la première description connue de la MG. Comme le rappelle Oosterhuis [11], c'est à Hérard, médecin de l'hôpital Lariboisière, que l'on doit en 1868 la première observation significative ; il rapportait l'histoire d'une femme atteinte de troubles intermittents de la phonation, de la déglutition, de l'oculomotricité et de la motricité des membres, qui étaient majorés par les règles et les émotions ; la malade décéda d'insuffisance respiratoire aiguë. Cette observation a été ainsi antérieure à celles d'Erb et Goldflam.

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

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

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

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

En 1934, Mary Walker, frappée par la similitude des signes de l'intoxication par le curare et de la MG, préconisa l'emploi de la physostigmine puis de la Prostigmine.

La même année, Dale et Feldberg découvrirent que l'ACh était libérée à la jonction Neuromusculaire.

En 1939, Blalock et al rapportèrent l'effet favorable de la thymectomie pour tumeur thymique chez une jeune myasthénique. Jusqu'au milieu du xxe siècle, les travaux sur la MG ne portaient que sur de courtes séries de cas. À partir de 1954, l'application à la MG avec paralysie des muscles respiratoires, de la respiration

Artificielle par voie endotrachéale mise au point dans le traitement des formes respiratoires de la poliomyélite, permit la publication de séries importantes de myasthéniques.

Un rapport au Congrès français de médecine en 1959 de Mollaret et al faisait état des premiers succès obtenus [12].

L'origine immunologique de la MG avait été pressentie sur un certain nombre de constatations : fréquence des maladies auto-immunes associées ; MG néonatale transitoire des nouveau-nés nés de mères myasthéniques ; fréquence de la pathologie thymique ; action favorable de l'*adrenocorticotrophic hormone* (ACTH), des corticoïdes, de différents immunosuppresseurs, dépistage d'anticorps anti-organes, en particulier d'anticorps anti-muscles striés.

La nature auto-immune de la maladie avancée par Simpson en 1960[13] a été depuis confirmée par la production chez l'animal d'une MG aiguë expérimentale et par la présence dans le sérum d'environ 85 % des myasthéniques d'anticorps anti-RACH.

---

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 [14].

En 1973, Fambrough et al montraient la diminution du nombre des RACH à la jonction neuromusculaire de myasthéniques [15].

En 1976, Albuquerque et al constataient la diminution de la sensibilité de la membrane post-synaptique à l'application directe d'ACh [16].

En 1976, Lindstrom mettait au point le dosage radio-immunologique des anticorps anti-RACH [17].

## **II.2 Épidémiologie**

La myasthénie est sans doute sous-estimée, surtout dans la population âgée [18]. La MG est le trouble de la jonction neuromusculaire le plus fréquent, bien que les estimations de sa fréquence varient. Un grand nombre d'études épidémiologiques basées sur la population de MG ont été effectuées dans le monde entier depuis les années 1950. Une méta-analyse de 55 études épidémiologiques a estimé une prévalence de 77,7 par million de personnes et une incidence de 5,3 par million de personnes/an. Cependant, la prévalence et l'incidence de MG variaient nettement entre les populations investiguées. La prévalence variait de 15 à 179 par million de personnes, et l'incidence variait de 1,7 à 21,3 cas par million de personnes/an [19]. Par conséquent, dans les populations non étudiées, les taux de prévalence et d'incidence sont très difficiles à extrapoler à partir d'études antérieures.

La myasthénie débute à tout âge, de 6 mois à plus de 80 ans, elle affecte surtout des adultes de moins de 40 ans (60% des cas) [20]. 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 [21]. 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 [22].

En Corée, les données de 2010 à 2014 sur l'examen et l'évaluation de l'assurance maladie (HIRA) ont été recherchées pour les codes MG définis par CIM, 10. Après avoir identifié les cas de MG, nous avons estimé la prévalence et l'incidence annuelle de MG sur la base des données HIRA et des données sur la population coréenne. Au cours de la période d'étude, 10138 MG (H: 4133, F: 6005) cas ont été identifiés. La prévalence de MG était de 10,42 cas pour 100 000 personnes en 2010, ce qui augmentait chaque année à 12,99 cas pour 100 000 personnes en 2014. L'incidence moyenne de MG entre 2011 et 2014 était de 0,69 cas par 100 000 années-personnes. La prévalence et l'incidence étaient plus élevées dans le groupe d'âge plus âgé ( $\geq 50$  ans) que dans le groupe d'âge plus jeune ( $<50$  ans) [prévalence: 9,26 contre 19,24 pour 100000, risque relatif 2,077, intervalle de confiance à 95% 2,183,  $p < 0,001$ ; Incidence: 0,47 contre 1,18 pour 100000, risque relatif 2,490, IC à 95% 2,006-3,091,  $p < 0,001$ ] [23].

---

Pour déterminer le taux d'incidence annuel (RI) de SPMG dans la municipalité de Cape Town (CT) et l'IR annuel brut de SPMG pour l'ensemble de l'Afrique du Sud (SA). Les tests d'anticorps RACH positifs ont été identifiés entre le 1er janvier 2003 et le 1er janvier 2005 pour les patients vivant avec la CT, et les incidences spécifiques de l'âge et du sexe ont été calculées. Pour déterminer l'IR annuelle nationale brute sur la même période, des essais positifs ont été identifiés à partir des laboratoires qui traitent les dosages RACH pour l'Afrique du Sud. Le recensement national Les statistiques de population de 2001 constituaient les dénominateurs. Il y avait 65 essais positifs en CT et 230 dans tout le pays. Sur la base de ces chiffres, l'IR annuelle pour le CT était de 11,2 Millions par an (intervalle de confiance de 95% (IC) 8,7 - 14,3), et pour l'Afrique du Sud 2,6 par million / an (IC à 95%: 2,2-2,9). Après une réponse au questionnaire de CT neurologues et selon L'utilisation systématique du dosage d'anticorps RACH, L'IR annuelle du cap a été ramenée à 12,6 par million (IC à 95%: 9,9 - 15,9) afin d'incorporer celles présumées avoir une SPMG sans confirmation testé. Au Cap, le RI chez les femmes était de 15,3 par million / an (95% IC 11,2 - 20,4), et chez les hommes, 6,8 par million / an (IC 95% 4,1 - 10,7). Les RI du Cap pour les Noirs, les Chinois et les Blancs ne Statistiquement différents après ajustement pour l'âge et le sexe. Le RI de SPMG au Cap était 6 fois plus élevé chez les personnes qui présentaient après l'âge de 50 ans que chez celles qui avaient une apparition plus précoce de la maladie (95% CI 3,7 - 9,7) [24].

Selon les estimations actuelles de l'Amérique du Nord, la prévalence de la MG est d'environ 19 à 21 pour 100 000 habitants [25]. On a observé une augmentation substantielle du diagnostic chez les personnes âgées[26] avec des patients de plus de 50 ans constituant jusqu'à 60% des cas de MG (MPG) nouvellement diagnostiqués séropositifs [27] On a constaté que l'incidence de MG était semblable entre les différentes groupes raciales.

EN Grèce, le taux annuel d'incidence (IR) de la myasthénie entre 1992 et 1997 est de 7,4 IR/ million/an (IC à 95%) en utilisant des méthodes de diagnostics basé uniquement sur la faiblesse musculaire, le test de tensilon et EMG positifs [28].

En Espagne, le taux annuel d'incidence (IR) de la myasthénie entre 1991 et 2000 est de 21,3IR/million/an (IC à 95%) en utilisant des méthodes de diagnostics basé uniquement sur la faiblesse musculaire, le test de tensilon et EMG positifs et le dosage positif d'anticorps du récepteur d'acétylcholine [29]

En Royaume-Uni (UK), le taux annuel d'incidence de la myasthénie dans la période de 1997-1999 est de 18 IR/million/an (IC à 95%) [30]

La prévalence de MG à Stockholm est de 14,1 pour 100 000 (17,1 pour les femmes et 10,8 pour les hommes) [31].

Probablement en raison de l'amélioration du diagnostic et du traitement. Les taux de prévalence récents approchent 20/100 000 [32]. On rapporte un large éventail d'incidence avec une estimation d'environ 2,0 à 10,4 / million / an en Virginie [33] à 21,27 / million / an à Barcelone, en Espagne [34]. L'apparition de MG est influencée par le sexe et l'âge de façon bimodale. Chez les patients de moins de 40 ans, les femmes prédominent avec un rapport de 7: 3. Dans la cinquième décennie, les nouveaux cas de MG sont répartis également entre les hommes et les femmes. Après

---

50 ans, les nouveaux cas de MG sont légèrement plus fréquents chez les hommes avec un ratio de 3: 2 [35,36].

La prévalence de Myasthenia gravis (MG) est de 77-317 / million d'habitants en Europe [37,38,39,40,41,42].

Une revue rétrospective a été effectuée sur des patients diagnostiqués atteints de myasthénie grave dans l'État de Ceará au Brésil et suivis d'octobre 1981 à juin 2009. Les aspects cliniques et épidémiologiques ont été évalués. Dans ce travail, 122 patients ont été étudiés, dont 85 (69,7%) étaient des femmes et 37 (30,3%) étaient des hommes. La durée de la maladie variait de cinq mois à 50 ans ( $8,9 \pm 8,1$  ans) [43].

En Estonie, Les données ont été obtenues à partir de dossiers hospitaliers enregistrés entre 1942 et 1996 auprès des neurologues et de l'organisation de patients. Les données sur la survie ont été vérifiées auprès de la Commission estonienne de la citoyenneté et des migrations. La prévalence a été déterminée le 1er janvier 1997. Un questionnaire sur le cours de la myasthénie grave a été envoyé à tous les patients prévalents. La taille de la population étudiée était de 1 462 130. L'incidence annuelle moyenne de 1970 à 1996 était de 4,0 par million (femmes, 5,2, hommes, 2,6) [44, 45]. La prévalence ponctuelle était de 99 par million (femmes, 133, hommes 59). L'incidence dans le groupe d'âge plus jeune (50 ans) était de 3,4 par million (femmes, 4,8 hommes, 1,9) et dans le groupe d'âge plus élevé (> 50 ans), 5,5 (femmes, 5,9 hommes et 4,9). Le taux de prévalence était double chez les hommes ( $p = 0,034$ ) et chez les femmes ( $p, 0,001$ ) [45].

Une centaine de cas ont été identifiés dans une population de 684 000 (prévalence 15 pour 100 000 habitants, intervalles de confiance à 95% (IC 95%) 12-18). Trente huit De nouveaux diagnostics ont été effectués sur une période de cinq ans, avec une incidence de 1,1 / 100 000 habitants / an. Le rapport des sexes était de 2: 1 F: H. Après un suivi de 11,7 ans, la maladie symptomatique était encore limitée aux muscles oculaires chez 25 patients. Trente-quatre des 100 patients ont subi une thymectomie moyenne de 0,8 ans après la présentation et un thymome était présent dans 12. Les taux de rémission les plus élevés ont été observés chez les patients présentant une maladie généralisée ayant subi une thymectomie mais n'ayant pas de thymome (27%). La cosegrégation d'une maladie auto-immune supplémentaire s'est produite chez 27 patients et chez 24/49 (49%) femmes ayant un début <50 ans. [46]

En Algérie, il y aurait environ 1600 à 2000 myasthéniques. La prévalence à Tlemcen entre 2011-2014 est de 2/1000 habitants. En Maroc, il y'aurait environ 2000 malades myasthéniques [18].

---

## **II.3 Rappel d'anatomie fonctionnelle de la jonction neuromusculaire**

La myasthénie est une pathologie neuromusculaire, touchant le système nerveux somatique, donc uniquement le muscle strié (ou squelettique). Faisons quelques rappels pour déterminer le mécanisme de cette pathologie [47].

La jonction neuromusculaire est un type particulier de synapse chimique qui a beaucoup été étudiée et qui a permis de mettre en évidence les mécanismes cellulaires et moléculaires fondamentaux de la transmission synaptique.

### **II.3.1 Organisation générale de la jonction neuromusculaire**

Le neurone constitue l'unité fonctionnelle du système nerveux. Chaque neurone moteur (ou motoneurone) est composé d'un corps cellulaire et d'un axone constituant la structure conductrice de l'influx nerveux. L'axone se divise en de multiples terminaisons nerveuses, situées en regard de la fibre musculaire : la zone de communication entre la terminaison nerveuse et la fibre musculaire est appelée jonction neuromusculaire (JNM) appelée aussi plaque motrice [48].

La jonction neuromusculaire, observée au microscope électronique à transmission (MET) présente les principales structures caractéristiques d'une synapse chimique [49] : 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 [5]), 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 [49].

### **II.3.2 Physiologie de la transmission neuromusculaire**

La transmission neuromusculaire repose sur la libération de quanta d'ACh, dont chacun correspond au contenu d'une vésicule. La transmission neuromusculaire (TNM) est initiée par la genèse d'un potentiel d'action au niveau du neurone moteur, qui déclenche une ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. L'entrée de calcium dans la terminaison nerveuse entraîne la fusion des vésicules d'ACh (acétylcholine) avec la membrane pré-synaptique : il y a exocytose de l'ACh. Le neurotransmetteur diffuse alors librement dans la fente synaptique pour aller interagir avec les récepteurs cholinergiques (RACH) nicotiques présents sur la membrane post-synaptique musculaire. La fixation d'une molécule d'ACh sur chacune des 2 sous-unités  $\alpha$  du RACH entraîne une modification type allostérique du récepteur conduisant à l'ouverture du canal ionique (perméable aux cations), l'entrée de  $\text{Na}^+$  dans la cellule musculaire permettant une dépolarisation locale qui va elle-même entraîner une ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants, un afflux massif de  $\text{Na}^+$  dans la cellule et permettre alors une dépolarisation complète conduisant à la contraction musculaire [50].

Pour confirmer cette théorie on fait l'expérience suivante :

Dans une préparation contenant du liquide physiologique, on stimule le nerf moteur innervant un muscle squelettique de Grenouille et on enregistre l'activité électrique

---

d'une fibre musculaire de ce muscle. Dans la fibre musculaire ; on observe alors la formation d'un potentiel d'action (PA) après une latence correspondant aux temps de conduction le long des fibres nerveuses et musculaires auxquels s'ajoutent 0.5 ms à 1ms. cette durée, ou délai synaptique, est due à la cascade des événements chimiques qui se produisent au niveau de la synapse.

Si l'on ajoute du curare à la préparation, la stimulation de l'élément pré-synaptique n'entraîne plus la formation d'un PA au niveau musculaire. La transmission synaptique est alors bloquée. Si la préparation est ensuite replacée dans un liquide physiologique normale, le curare se dilue progressivement et on constate, lors de chaque stimulation pré-synaptique, l'apparition de variation de la DDP transmembranaire, différentes du PA et qualifiées de potentiels de plaque motrice, ppm.

Lorsque la concentration en curare est suffisamment faible, un PA vient se greffer sur le potentiel de la plaque motrice, le masquant partiellement. On peut donc considérer qu'en temps normal, le PPM précède le PA et en permet la genèse. ce PPM est un phénomène de faible amplitude et d'une durée d'environ 10 à 20 ms. la DDP transmembranaire atteinte au sommet du PPM, est environ -50mV, ce qui conduit à penser que la membrane devient momentanément perméable aux ions Na<sup>+</sup>, puisqu'une entrée d'ions Na<sup>+</sup> a un effet dépolarisant et conduise à la contraction musculaire. En réalité, il a été montré, grâce notamment aux techniques de patch-clamp, que la membrane devient, lors de l'apparition du PPM, perméable à tous les cations (notamment les ions K<sup>+</sup> et Ca<sup>++</sup>), mais que la perméabilité pour les ions Na<sup>+</sup> est relativement plus importante que pour les autres cations [49].

### **II.3.2.1 La transmission cholinergique**

L'acétylcholine est l'un des premiers neuromédiateurs découverts. Il est par ailleurs l'un des plus répandus chez les Eu métazoaires.

On distingue deux types principaux de récepteurs cholinergiques qui diffèrent selon la nature des substances agonistes qui les activent spécifiquement ; les récepteurs nicotiniques activés par la nicotine et les récepteurs muscariniques activés par la muscarine.

#### **➤ La synapse cholinergique**

L'acétylcholine est synthétisée à partir de choline et l'acétylcoenzyme A, dans la terminaison synaptique. L'acétylcoenzyme A provient de la dégradation du glucose dans les mitochondries, tandis que la choline est recaptée à partir de l'espace synaptique. La synthèse de l'acétylcholine est catalysée par la choline acétylcholine transférase (ChAT), elle est même synthétisée dans le corps cellulaire et véhiculée jusqu'au niveau des terminaisons synaptiques par le flux axonal antérograde.

Le neuromédiateur est ensuite stocké au niveau des vésicules synaptiques par un système de transport transmembranaires. 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 ( pH=7,2) pour les concentrer dans les vésicules synaptiques ( pH=5,5).

---

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 Na<sup>+</sup> pour transporter la choline (Co-transport).

- **Les récepteurs nicotiniques**

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 (alpha-bungarotoxine) [49].

Ces récepteurs sont considérés comme un complexe membranaire qui résulte de l'assemblage de 5 sous unités [4] protéiques d'un poids moléculaire total d'environ 300 KDa [49] délimitant un canal ionique central. Chaque sous-unité est codée par un gène différent [4], possédant quatre segments transmembranaires [49] 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 [4] sont organisées sous forme tubulaire [49] 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 [4] et très brève (de l'ordre de +/- 2 millisecondes), et lorsqu'il y a dissociation de cette liaison, le canal ionique se referme [48], 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 [4], 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). C'est la fin de la TNM [48].

- **Les 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 (M1 à M5).

Certains récepteurs muscariniques sont liés à une protéine G qui active directement des canaux ioniques, sans intervention d'un second messager 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 (responsable du courant  $I_{KIR}$ ) en réponse à la liaison des sous-unités beta-gamma de la protéine G, ce qui provoque une hyperpolarisation membranaire (un PPSI).

D'autres récepteurs muscariniques sont liés à une protéine G qui stimule une phospholipase C, ce qui peut conduire à une dépolarisation membranaire (PPSE)[49].

### **II.3.2.2 Notion de « marge de sécurité »**

On estime qu'une terminaison pré-synaptique contient environ 300 000 vésicules et chacune d'elles renferme un quantum d'ACh qui correspond à 1 000 voire 10 000 molécules d'ACh [50]. L'arrivée de l'influx nerveux au niveau de la terminaison axonale entraîne sa dépolarisation, l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants, l'entrée de  $Ca^{++}$  et la sortie d'un grand nombre de quanta d'ACh [49]. Lorsque le muscle est au repos, la libération aléatoire et spontanée d'un quantum d'ACh est responsable d'un MEPP (miniature end plaque potentiel) insuffisant pour provoquer la dépolarisation de la cellule musculaire.

Lorsque le neurone moteur reçoit l'ordre de contraction, il se dépolarise et entraîne alors la libération d'un grand nombre de quanta d'ACh et La sommation des MEPPS provoque un potentiel de plaque qui se propage à l'ensemble de la fibre musculaire (potentiel d'action musculaire) et va ensuite entraîner sa contraction [49,50]. L'amplitude de potentiel de plaque est normalement très supérieur à celle nécessaire au déclenchement du potentiel propagé, d'où la notion de « marge de sécurité » [49].

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 [50].

## **II.4 Physiopathologie :**

La myasthénie acquise est liée à une attaque auto-immune dirigée contre la Membrane post-synaptique de la JNM, médiée par des auto-anticorps [6]. C'est une des pathologies auto-immunes les mieux caractérisées, même si l'étiologie précise reste encore obscure...[47]

Rappelons que les maladies auto-immunes résultent toutes d'une perte de la tolérance du soi : le système immunitaire 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 [6].

Donc La physiopathologie de la myasthénie est en partie éclaircie et s'articule autour de deux acteurs essentiels : des anticorps pathogènes et le thymus. Les anticorps induisent une réduction du nombre RACH et, par voie de conséquence, une perte de la marge de sécurité de la transmission neuromusculaire. Trois modes d'action ont été décrits : blocage du site de fixation de l'acétylcholine, dégradation accélérée du RACH membranaire (modulation antigénique) et destruction par le complément de la membrane post-synaptique. Ni le taux d'anticorps anti-RACH ni le

---

répertoire antigénique reconnu par ces anticorps ne sont corrélés à la sévérité de la maladie.

Dans 40% des myasthénies généralisées sans anti-RACH, on détecte des anticorps dirigés contre une autre molécule post-synaptique, MuSK, qui est une tyrosine-phospho-kinase impliquée dans la transcription du RACH et dans son ancrage membranaire. Pour les myasthénies généralisées sans anticorps anti-RACH ni anti-MuSK, dites séronégatives, deux catégories d'anticorps ont été récemment décrits grâce à des techniques d'immunomarquage sur cellules HEK (Human embryonic kidney) :

- 1) les anticorps anti-RACH à faible affinité
- 2) les anticorps anti LRP4. LRP4 est le récepteur de l'agrine, qui active MuSK. Le dosage de ces anticorps n'est pas encore disponible en routine, mais une équipe française est activement impliquée dans la réalisation de ce test.

Si le taux d'anticorps anti-muscles striés n'est pas corrélé à la sévérité de la maladie, il l'est clairement à la présence d'un thymome (80% des cas ont des anticorps) sauf chez les sujets âgés chez lesquels on détecte ces anticorps dans la moitié des cas, alors qu'ils n'ont pas de thymome. Les anticorps anti-titine sont également étroitement associés à la présence d'un thymome chez le patient myasthénique de moins de 60 ans.

Le thymus est un organe lymphoïde primaire qui joue un rôle majeur chez le fœtus et dans les toutes premières années de vie, dans l'acquisition de l'immunocompétence des lymphocytes. Par la suite, le thymus s'involue. Le rôle du thymus dans la myasthénie est suggéré par le bénéfice de la thymectomie et la fréquence des anomalies histologiques.

Au-delà de 40 ans, le thymus est involutif chez la plupart des patients. Quinze à vingt pour cent des patients présentent un thymome, prolifération cellulaire constituée de cellules épithéliales qui constituent le contingent tumoral et de lymphocytes, survenant habituellement après 40 ans.

Chez 50% des patients qui appartiennent en grande majorité à la population féminine de moins de 45 ans et porteurs d'anticorps anti-RACH, le thymus est le siège d'une hyperplasie caractérisée par la présence de centres germinatifs de type ganglionnaire, composés de lymphocytes B et d'une Couronne de lymphocytes T, témoignant d'une activation intra thymique [20].

La glande thymique posséderait des cellules exprimant des RACH, qui correspondraient aux auto-antigènes à l'origine de la synthèse d'auto anticorps par des lymphocytes B, préalablement activés par des lymphocytes T auto réactifs [51].

La myasthénie n'est pas une maladie génétique héréditaire mais il semble exister un terrain génétique de prédisposition [52]. Certains gènes, notamment du groupe HLA (Human Leucocyte Antigen) sont plus fréquents dans la myasthénie. C'est dans les cas du sujet jeune avec hyperplasie que les taux d'anticorps anti-RACH sont les plus élevés et qu'une association avec l'haplo type HLAB8 DR3 est trouvée [51]. Le thymus est le siège d'une hyper activation vis-à-vis du RACH qui est exprimé au niveau des cellules épithéliales. Plusieurs cytokines et chemokines sont hyper-exprimées, participant à l'hyper activation thymique. De plus, la fonction des

---

lymphocytes thymiques « régulateurs » contrôlant l'activité des lymphocytes effecteurs est déficiente.

A ce terrain, s'ajoutent des facteurs environnementaux et hormonaux (stress, choc émotionnel, grossesse, infection, ...) pouvant favoriser le déclenchement de la maladie [52].

Certains médicaments peuvent aussi favoriser ou aggraver une myasthénie, comme nous le verrons plus loin. Mais il existe aussi des cas de myasthénie auto-immune iatrogène, sous D-pénicillamine et interféron- $\alpha$  essentiellement; dans ce cas-là, une fois cet agent supprimé, la rémission est obtenue (contrairement au cas habituel de myasthénie acquise) [20].

Depuis plusieurs années, l'hypothèse d'une infection virale qui déclencherait le dysfonctionnement du thymus est à l'étude.

Une étude avait mis en évidence la présence de protéines du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans le thymus de personnes atteintes de myasthénie auto-immune alors qu'il est absent de celui de personnes non atteintes.

L'équipe à l'origine de cette observation a récemment montré une augmentation significative de la quantité d'ARN messagers de TLR7 et TLR9 dans des thymus atteints de myasthénie et infectés par l'EBV. Cela suggère que la voie de signalisation de TLR7/TLR9 pourrait être activée dans les thymus myasthéniques et infectés par l'EBV et contribuent aussi à la perturbation de la tolérance par les lymphocytes B, l'inflammation à long terme et au maintien de la réponse auto-immune dans les thymus de patients.

Des traces d'infection par le virus du Nil occidental, en analysant le sérum de 29 personnes atteintes de myasthénie liée à RACH, une équipe italienne a mis en évidence la présence d'anticorps dirigés contre le virus de Nil occidental chez 17% d'entre elles. Aucune manifestation liée à l'infection virale n'a cependant été rapportée. Ces résultats viennent confirmer d'autres travaux suggérant que l'infection par le virus pourrait être un facteur de risque supplémentaire pour déclencher une myasthénie.

L'hypothèse d'un rôle des hormones dans la myasthénie et les maladies auto-immunes se confirme. La plus grande fréquence de femmes atteintes de myasthénie que d'hommes dans la forme jeune de la maladie, suggère l'hypothèse de l'implication des hormones sexuelles dans le déclenchement de la maladie. Il existe chez les femmes, dès la puberté, une diminution de l'expression du facteur de transcription AIRE (pour *Auto-immune regulator*), qui n'est pas retrouvée chez les hommes. AIRE est un facteur clé pour la tolérance immune.

Très récemment, une équipe de l'Institut de Myologie a montré que le facteur AIRE est moins exprimé dans le thymus de femmes que celui d'hommes. Ce sont les œstrogènes qui sont responsables de la baisse de l'expression du facteur AIRE dans les cellules thymiques des femmes et augmentent ainsi la sensibilité des femmes aux maladies auto-immunes [53].

Il faut noter que cette pathologie est limitée aux muscles squelettiques et ne va pas concerner les muscles dits « involontaires » (cœur, intestin, vaisseaux sanguins, système urogénital...) faisant partie du système nerveux autonome et non somatique

---

[54]. Leurs récepteurs cholinergiques présentent en effet une « antigénicité » différente du muscle strié [55] et ne sont donc pas ciblés par les auto-anticorps produits. Ce sont en effet des récepteurs muscariniques. Quant aux récepteurs nicotiniens situés au niveau des ganglions du système nerveux autonome, la composition de ces protéines est différente des récepteurs musculaires [47].

### **III. DIAGNOSTIC DE LA MYASTHENIE**

#### **III.1 Diagnostic positif**

Le médecin généraliste est souvent le premier professionnel contacté par le patient au début de sa myasthénie. Il doit évoquer le diagnostic devant les symptômes et signes cliniques suivants à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen [20] clinique et sur des examens paracliniques.

##### **III.1.1 Interrogatoire**

###### **III.1.1.1 Le déficit moteur**

C'est le maître symptôme [5] chez 1 patient sur 5 [56]. Il est très variable et non systématisé, n'atteignant qu'un muscle, ou un groupe musculaire ou plusieurs (membres supérieurs ou inférieurs) à commande volontaire du corps sans correspondance avec une racine ou un tronc nerveux. Le fait essentiel est le phénomène myasthénique :

- la fatigabilité à l'effort : Le déficit est généralement proportionnel à l'intensité et à la durée de l'effort, Toujours plus intense en fin de journée, il est aggravé par le froid, les émotions, la digestion
- l'amélioration par le repos (Récupération progressive).

Le déficit ne survient pas toujours dans le groupe musculaire sollicité [5].

###### **III.1.1.2 Atteinte du tronc et 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 [6].

un déficit des muscles extenseurs de la nuque avec chute de la tête vers l'avant (fréquente dans les formes sévères) [57], Cette faiblesse est la seule pouvant générer des douleurs, à type de myalgies cervicales postérieures, liées à un phénomène de contracture [6, 51], l'atteinte des extenseurs des doigts est particulièrement fréquente. Au niveau des membres inférieurs des chutes inexplicables peuvent révéler la myasthénie, particulièrement lors d'efforts sportifs.

L'atteinte du membre touche surtout les ceintures. il existe plus rarement des atteintes axiales (muscles du tronc et abdominaux) prédomine sur les muscles cervicaux.

L'atteinte des muscles de la face peut réaliser une diplégie faciale (paralysie faciale). Elle est souvent minime avec aspect inexpressif du visage, accentué lors de la mimique, impossibilité de gonfler les joues ou de siffler [57].

---

### **III.1.1.3 Atteinte des muscles oculo-palpébraux**

Cette atteinte est la plus fréquente mais aussi la plus évocatrice car peu répandue dans le domaine médical [4]. L'atteinte des muscles oculaires est quasi constante et constitue souvent la seule manifestation au début.

- UN ptosis uni ou bilatéral, le plus souvent asymétrique [57], correspondant à une chute des paupières. L'œil est recouvert partiellement voire totalement de la paupière supérieure [6]. S'aggravant en fin de la journée et lorsqu'on demande au patient d'«écarquiller les yeux». Outre la fatigue, il peut être accentué par la lumière ou provoqué par l'élévation forcée des globes oculaires. Il s'y ajoute une occlusion inefficace des paupières, signe précieux car l'orbiculaire n'est pas innervé par les nerfs oculomoteurs mais par le nerf facial. La motilité intrinsèque est respectée [4]. Il s'accompagne fréquemment d'une contraction compensatrice du muscle frontal [57].

Ainsi on peut voir apparaître un ptosis lors de la marche ou lors de la mastication.

- Une autre atteinte concerne celle du muscle extra-oculaire (atteinte oculomotrice) impliqué dans les mouvements des yeux. Elle provoque une diplopie (vision double) [51], c'est le symptôme le plus fréquent, isolée ou associée au ptosis. Elle peut être horizontale ou oblique. Elle apparaît au cours de la journée, souvent en fin de soirée [57].

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 [6].

Il existe des formes trompeuses : début brutal avec peu de variabilité, ou réalisant une pseudo-ophthalmoplégie internucléaire avec, lors des mouvements de latéralité forcée, apparition d'un déficit du droit interne de l'œil en abduction puis de secousses nystagmiques de l'œil en abduction avant l'installation d'un déficit du droit externe de l'œil en abduction.

La musculature pupillaire végétative n'est jamais atteinte (réflexe photo moteur normal).

Il existe des formes de la myasthénie dont l'atteinte est limitée aux muscles oculomoteurs (myasthénie oculomotrice pure) ; en cas d'atteinte plus diffuse, on parle de la myasthénie généralisée.

### **III.1.1.4 Atteinte bulbaire**

L'implication des muscles d'innervation bulbaire peut être à l'origine d'une dysphonie avec trouble de la phonation (voix nasonnée), fréquemment déclenchée par les émotions [57], des troubles de la déglutition dus au déficit des muscles masticateurs [4] sont à rechercher avec une attention particulière, car ils peuvent conditionner le pronostic vital : dysphagie favorisée par les aliments chauds avec parfois fausses routes [57], tous postprandiaux, des difficultés de mastication doivent également faire évoquer le diagnostic. La présence de ces signes impose un transfert en réanimation.

### **III.1.1.5 Atteinte respiratoire**

Toute la gravité de cette maladie auto-immune réside dans l'atteinte possible des muscles respiratoires, pouvant engager le pronostic vital et nécessitant alors une

---

prise en charge en urgence. Dans les cas plus modérés, cette atteinte peut entraîner une dyspnée à l'effort, voire au repos [51].

### **III.1.2 Diagnostic de sévérité**

Le dépistage des signes de gravité est impératif. La survenue en quelques jours de troubles respiratoires avec encombrement, essoufflement, toux inefficace, fausses routes, détérioration motrice rapide doit faire poser le diagnostic de crise myasthénique mettant en jeu le pronostic vital. C'est une urgence absolue qui implique une hospitalisation immédiate en réanimation pour mettre en route, si nécessaire, une assistance ventilatoire et sécuriser l'alimentation (sonde gastrique) : l'atteinte des muscles respiratoires et les muscles du tronc, pouvant survenir lors des formes graves, et rarement un symptôme initiale, elle peut être provoquée par une infection respiratoire ou l'utilisation inopportune des curarisants (crises myasthéniques) [57].

### **Note à retenir**

L'errance diagnostique est fréquente, car la myasthénie, particulièrement pour le médecin traitant ou le pédiatre, est mal connue du fait de sa relative rareté, du caractère fréquemment intermittent des manifestations et donc de l'absence de signes objectifs au moment de la consultation; le risque est grand de négliger des symptômes tels que la fatigue, trop vite mise sur le compte d'un stress ou d'une dépression débutante.

L'écoute du patient est primordiale : la répétition des symptômes, leur cohérence et leur originalité (voix nasonnée, fausse route, diplopie) doivent interpeller le praticien qui ne doit pas les banaliser. Une nouvelle consultation sera organisée, sans attendre, dès qu'un symptôme réapparaît, notamment en fin de journée. Une fois l'hypothèse évoquée, le médecin généraliste doit adresser au plus vite le patient à un spécialiste à même de confirmer le diagnostic (neurologue, neuropédiatre). Tarder c'est exposer le patient à une poussée sévère qui peut survenir en quelques jours [20].

### **III.1.3 Examen clinique**

Le diagnostic de la myasthénie est essentiellement clinique :

- diminution de la force musculaire à la répétition de certains mouvements (accroupissement, fermer/ouvrir les paupières provoquant un ptosis)
- en dehors des poussés, la force musculaire est initialement normale, elle ne diminue qu'à la répétition des mouvements [5].

Une chronologie spécifique avec variabilité des symptômes soit stéréotypée et prévisible (majoration le soir ou au moment des règles), soit s'intégrant dans une poussée imprévue, correspondant à une aggravation de la maladie sur une période de plusieurs semaines à plusieurs mois. Le ptosis est particulièrement instructif car il peut varier en quelques minutes et/ou alterner, ce qui témoigne de la variabilité et signe de manière incontestable le diagnostic de syndrome myasthénique. Le recours à des clichés photographiques est utile pour apprécier la variabilité : s'il existe un ptosis significatif [20]. L'origine myasthénique d'un ptosis peut être évoquée aussi par la positivité du test au glaçon : le malade ayant fermé les paupières, on applique (au travers d'une compresse) un glaçon sur l'une d'entre elle pendant 3 à 4 mn ; lorsqu'on

---

l'ôte, le ptosis disparaît franchement de ce côté et même parfois de l'autre. L'amélioration est courte mais certaine.

- signes négatifs : reste de l'examen normal : les réflexes ostéo-tendineux sont normaux. Il n'y a jamais de troubles sensitifs ni de troubles sphinctériens. Une amyotrophie est exceptionnelle, elle peut être observée dans les myasthénies anciennes.
- recherche d'autres points d'appel de malade auto-immune volontiers associées (dysthyroïdie, vitiligo, anémie, lupus, polyarthrite).

L'examen neurologique est souvent strictement normal au repos, et c'est l'effort qui fera apparaître les symptômes [5].

### **III.1.3.1 L'évaluation clinique**

La myasthénie est évaluée par des scores, et parmi les scores les plus utilisés on trouve le score moteur (le score de Garches) et le Score d'activité quotidienne (sur les 8 derniers jours). (Voir annexe 1), ils permettent aussi d'évaluer de façon objective le traitement.

### **III.1.4 Examens complémentaires**

L'objectif de ces examens est de Confirmer le diagnostic, informer et éduquer le patient, apprécier la sévérité, rechercher une affection associée (thymome, maladie auto-immune), poser les indications thérapeutiques, se rapprocher si possible d'une consultation spécialisée [20].

#### **III.1.4.1 Un électromyogramme (EMG)**

Il est particulièrement utile dans les formes séronégatives et lorsqu'un diagnostic rapide est nécessaire. Les épreuves de stimulation répétitive à 2 ou 3 Hz objectivent une réduction de l'amplitude des réponses évoquées musculaires, en principe supérieur à 10%. Elles doivent si possible être réalisées en premier lieu au niveau des territoires cliniquement concernés. Leur sensibilité varie de 25% pour le cubital à près de 90% pour le circonflexe au cours de la myasthénie généralisée ; elle est inférieure à 50% dans les myasthénies oculaires pures [58]. Il faut veiller à réchauffer suffisamment les muscles étudiés car une température trop basse peut être à l'origine de faux négatifs. La prise de médicaments anticholinestérasiques devra également être évitée si possible [57] la veille de l'examen [20].

L'EMG de fibre unique a une meilleure sensibilité [57,20] (supérieure à 80% pour les formes oculaires pures et à 95% pour les formes généralisées) [57], révélant un allongement de jitter (intervalle de temps entre les potentiels de deux fibres musculaires de la même unité motrice), cette réalisation délicate et longue, à réserver aux cas difficiles (négativité de l'ENMG classique, en particulier dans la myasthénie oculaire ou dans certains cas de myasthénies avec anticorps anti-MuSK ou séronégatives).

Chez l'enfant l'étude de fibre unique classique n'est pas possible en raison du manque de coopération et l'étude de stimulation répétitive peut être difficile. Une étude de fibre unique stimulée est possible (elle ne nécessite pas de coopération) dans certains centres spécialisés. Cette étude est plus sensible mais moins spécifique pour le diagnostic de troubles de la jonction neuromusculaire que l'étude de stimulation répétitive [20].

---

Il faut souligner l'absence de spécificité de ces tests. Ils ne font que mesurer la marge de sécurité de la JNM.

L'examen clinique et les techniques d'ENMG conventionnelles doivent vérifier l'absence d'autres pathologies pour permettre une interprétation correcte des résultats [57].

Lors de la stimulation répétée d'un nerf moteur dans un territoire déficitaire, il existe un décrétement d'amplitude (diminution progressive et transitoire) des potentiels d'unité motrice, alors que la stimulation unique est normale. La diminution de la réponse est suivie d'une phase de plateau ou une augmentation [5].

Un décrétement est significatif si la diminution d'amplitude est supérieure à 10% au minimum sur 2 couples -muscle, lors des stimulations répétitives à 3 cycles/seconde en électroneuromyographie. Il doit être recherché impérativement sur plusieurs couples nerfs muscles, proximaux et distaux ainsi que l'extrémité céphalique [20].

#### **III.1.4.2 Recherche d'anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine (anti-AChR)**

C'est le test le plus spécifique. La présence d'anticorps permet d'établir le diagnostic [57]. Ils sont recherchés par méthode radio-immunologique ou par dosage enzymatique (*enzyme-linked immunosorbent assay* [Elisa]) avec des résultats sensiblement équivalents. Il s'agit d'anticorps poly clonaux de la classe des IgG ; une partie réagit avec les sites de liaison de l'a-Bgt ; la majorité se fixe au voisinage des sites de liaison de l'a-Bgt sur la partie extracellulaire des sous-unités a considérée comme la région immunogénique principale (MIR) du récepteur.

Ils sont détectés chez environ 85 % des myasthéniques [57,59] sans qu'il y ait de parallélisme étroit entre leurs taux et l'état clinique d'un malade à l'autre[5,59]; leur titre est le plus souvent faible dans les formes oculaires où ils ne sont trouvés que dans 50 % des cas [57,60], élevé dans les formes généralisées surtout quand il existe une hyperplasie thymique ou un thymome[60]. Leur réduction va généralement de pair avec l'amélioration clinique, rapide après échanges plasmatiques (EP), lente après thymectomie, corticoïdes, immunosuppresseurs. Des anticorps anti-RACH peuvent persister chez des malades en rémission prolongée [61]. Chez 15 % des MG authentifiées sur d'autres critères, le dosage des anticorps anti-RACH, quelle que soit la technique employée, est négatif [62]. Il est probable que les anticorps sont dirigés vers d'autres protéines de la jonction neuromusculaire que le récepteur lui-même.

L'intérêt du dosage des anticorps anti-RACH est avant tout diagnostique, mais des dosages répétés sont utiles pour apprécier les effets des différents traitements. Une remontée du taux des anticorps peut accompagner, voire précéder, la rechute clinique [61,63].

La responsabilité des anticorps anti-RACH dans la survenue de la MG est attestée par la MAE, par l'amélioration rapide du déficit moteur après EP, par la MG néonatale, par le dépôt d'IgG et de complément sur la membrane post-synaptique dont les replis sont effacés. Ils peuvent agir par trois mécanismes pour entraîner la perte des RACH fonctionnels [64]:

- lyse de la membrane post-synaptique dépendante du complément ;
- accélération de la dégradation des RACH par endocytose ;
- blocage des sites de liaison de l'ACh.

---

\_ la spécificité n'est pas parfaite. Des faux positifs peuvent être rencontrés dans d'autres affections auto-immunes, en particulier le SMLE, l'hyperthyroïdie, la sclérose latérale amyotrophique, lors de traitement par D-pénicillamine et chez des parents de myasthéniques [57].

#### **III.1.4.3 Recherche d'anticorps anti-MuSK (muscle-specific kinase)**

À rechercher si les anticorps anti-RACH sont négatifs, de préférence en milieu hospitalier, car non remboursable en prescription de ville.

Connus bien avant les anticorps anti-RACH, les anticorps anti-muscles striés ont été d'abord mis en évidence en immunofluorescence puis par d'autres techniques immunologiques (technique d'immunoprécipitation) [20].

#### **III.1.4.4 Méthodes de détection des auto-anticorps plus sensibles**

Dans une étude, une analyse de sérum de 667 personnes atteintes de myasthénie (dont 372 étaient séronégatives) par une méthode existante pour détecter des anticorps anti-titine, dont elle a amélioré la sensibilité. Les chercheurs ont ainsi détecté des auto-anticorps anti-titine non seulement chez 40,9% des personnes atteintes de myasthénie liée à RACH, chez 14,6% des personnes atteintes de myasthénie anti-MuSK (14,6%) et chez 16,4% des personnes atteintes de myasthénie anti-LRP4, mais aussi chez 13,4% des personnes atteintes de myasthénie triple séronégative. [53]

#### **III.1.4.5 Radiographie du thorax face profil et scanner thymique**

Le scanner thoracique sans injection qui explore [20] une anomalie thymique, qu'il s'agisse d'un thymome ou de simples reliquats thymiques plus ou moins hyperplasiques (présent dans environ 20% des cas de myasthénie), doit toujours être pratiquée de manière systématique, complétée au besoin par EFR [5]. En cas de doute sur un thymome, notamment chez l'adulte jeune, lorsque le thymus est dense, une injection d'iode sera indiquée, mais elle peut aggraver une myasthénie instable [20].

#### **III.1.4.6 Spirométrie**

La spirométrie est le plus fréquent des tests de contrôle de la fonction pulmonaire. Elle consiste en une série d'examen des fonctions respiratoires, selon des paramètres et dans des conditions précises. Le but d'une spirométrie est de contrôler la fonction ventilatoire en mesurant les volumes d'air mobilisés par les mouvements respiratoires et les débits ventilatoires.

#### **III.1.4.7 EFR (épreuves fonctionnelles respiratoires)**

À la recherche d'une atteinte respiratoire dans les formes généralisées [65].

#### **III.1.5 Test thérapeutique et diagnostique**

L'examen clinique est complété par un test thérapeutique : injection IV ou IM d'une ampoule de prostigmine ou l'edrophonium. On est parfois amené à faire ce test devant une suspicion de myasthénie en prescrivant des anticholinestérasiques oraux quelques jours à quelques semaines.

Un test pharmacologique à l'edrophonium (tensilon) ou à la prostigmine (reversol) (anticholinestérasiques de courte durée d'action). Qui confirme le diagnostic en faisant transitoirement disparaître ou améliorant les signes cliniques en 15 minutes maximum [65] (sensibilité inférieure à 100%). il faut comparer l'amélioration à celle obtenues après l'injection d'un placebo.

---

Il est utile quand l'amélioration d'un déficit peut être facilement quantifiable : ptosis, diplopie, faiblesse de la voix, trouble de la déglutition. On évitera les effets muscariniques en injectant 0.4mg d'atropine en préventif ou à leur apparition.

#### **III.1.5.1 Le test au tensilon° (edrophonium)**

On injecte par voie intraveineuse une ampoule (10mg) de tensilon. On commencera par injecter lentement en IV stricte 2mg du produit pour détecter une éventuelle hypersensibilité du patient à des effets muscariniques ; si tout se passe bien, les 8mg restant sont injectés en IV en 30 secondes à 1 minute.

Le malade est surveillé pour détecter une amélioration. La durée d'action est de 2 à 20 minutes, mais peut atteindre 2 heures chez des malades sous corticoïdes.

La fonction respiratoire doit être soigneusement appréciée avant le test de manière à pouvoir intuber rapidement le patient si le tensilon provoquait une apnée [5].

#### **III.1.5.2 Le test à la néostigmine (prostigmine)**

Il a l'intérêt de pouvoir être réalisé immédiatement par le clinicien [57]. Son action est plus longue à apparaître (1à 2 heures) et disparaît en 3 ou 4 heures. La dose utilisée est de 0.4mg/Kg en IM [5].une réponse est considérée comme positive quand l'amélioration clinique peut être quantifiée par l'observateur.une prémédication avec 0.25mg d'atropine est souhaitable lors d'une réalisation par voie IV. il existe des faux positifs, en particulier dans des cas de compression chronique des nerfs oculomoteurs. Les faux négatifs sont possibles, surtout au cours de formes oculaires pures [57].

L'injection d'anticholinestérasiques est effectuée en milieu hospitalier. Le traitement d'épreuve par anticholinestérasiques oraux est tout à fait légitime, mais il nécessite 2 à 4 semaines pour être informatif, permettant d'apprécier le bénéfice fonctionnel dans la vie quotidienne et sur la durée.

Chez l'enfant, et ce d'autant qu'il est plus jeune, le risque de mauvaise tolérance de la molécule avec des effets cholinergiques sévères est accru (bradycardie sévère et/ou encombrement) et ce test doit être réalisé en milieu hospitalier avec des doses Progressives initialement très faibles, monitoring de la TA et de la fréquence cardiaque, l'atropine à disposition. Beaucoup de pédiatres préfèrent le test oral par pyridostigmine [20].

**B.N :** La négativité de ce bilan ne rejette pas le diagnostic [20,65] sachant que ni le test au tensilon /Reversol, ni la présence de décrétement à l'EMG, ni la présence d'anti-AChR n'est sensible à 100% [65]. Il est alors impératif de revoir le patient si les symptômes persistent, s'aggravent [20], ou si apparaît un nouveau symptôme [20,65], répéter le dosage des anticorps spécifiques quelques mois après le 1er dosage car une positivité secondaire des anticorps Spécifiques est possible, d'autant que la myasthénie s'est aggravée. Si la diplopie ou la chute de paupière est isolée, et surtout non fluctuante, il est recommandé de faire une IRM cérébrale pour éliminer une lésion cérébrale, tumorale ou vasculaire [20].

---

### **III.2 Classification : Types de la myasthénie**

La classification MGFA et celle d'Osserman sont utilisées pour apprécier l'extension des symptômes et la gravité de la maladie, aussi MGFA statut post interventionnel qui permet le suivi de l'état de malade après l'intervention (voir annexe 02).

### **III.3 Évolution de la maladie**

La présentation clinique initiale la plus fréquente de cette pathologie est une faiblesse oculaire [51] avec ptosis et diplopie mais, après un an d'évolution chez 80 à 90 % des patients, d'autres territoires sont affectés [20]. Chez 17 % des patients, l'atteinte reste localisée aux muscles oculaires après 2 ans et l'on est alors en droit de parler de myasthénie oculaire pure [51] (même si dans de rares cas la généralisation peut survenir plus tardivement). Cette forme affecte plus volontiers l'homme après 40 ans [20]. On estime ainsi que 13% des patients vont voir des symptômes bulbaires associés à leur faiblesse oculaire ; pour 20%, elle sera associée à une fatigabilité des membres et enfin, pour 50% des patients atteints de myasthénie, la faiblesse va se généraliser à beaucoup voire la quasi-totalité des muscles volontaires. On parle alors de myasthénie généralisée.

Les rémissions spontanées sont rares ; selon les dernières estimations, elles peuvent survenir malgré tout chez 10 à 20% des patients. Elles vont essentiellement concerner les cas de myasthénie auto-immune iatrogène, généralement réversibles à l'arrêt [51].

Les phases d'aggravation se caractérisent habituellement par la survenue de poussées successive parfois déclenchées par un stress physique ou psychique et faisant parfois suite à des rémissions et par une tendance à l'aggravation dans les premières années, ces poussées sont de gravité variables et il faut parfois hospitaliser le patient le temps d'équilibrer son traitement: pour 85 % des patients, le stade de gravité maximum de la maladie est atteint dans un délai inférieur à 3 ans. La sévérité de la myasthénie doit être estimée à chaque consultation, à la fois sur l'examen et les données de l'interrogatoire. Elle est très variable d'un patient à l'autre et, chez un même patient, d'un moment à l'autre [20].

#### **III.3.1 Poussées myasthéniques**

En cas des poussées particulièrement graves, on parle de crise myasthénique. La faiblesse pouvant décompenser plus ou moins rapidement lors des phases d'aggravation, pouvant survenir plus ou moins fréquemment selon les cas. Elles sont caractérisées par une aggravation des symptômes pouvant aller jusqu'à l'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition [6] qui caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients) [20] dont la prise en charge en réanimation par ventilation assistée ou/et une intubation a permis de réduire considérablement la mortalité.

Le patient et son médecin généraliste va devoir apprendre à reconnaître les signes(signes d'alerte) [20,67] faisant suspecter une nouvelle poussée sévère avant-coureurs de ces crises pour limiter au plus vite leur évolution[67] nécessitant une consultation en urgence [20]. Parmi ces symptômes, on va retrouver bien sûr une

---

réapparition ou une aggravation des symptômes présents avant traitement, un état de fatigue généralisée important : fatigabilité lors de faibles efforts, modification de la voix ou difficultés d'élocution, trouble de déglutition [20,67], l'urgence est absolue et impose une hospitalisation urgente en soins intensifs, en cas d'évolutivité rapide des symptômes, de survenue d'un essoufflement, de difficultés à tousser, de fausses routes compromettant l'alimentation, tous signes annonciateur de la crise myasthénique[20].

Ces phases de poussées peuvent être causées par des facteurs variés aussi bien environnementaux, physiques, psychiques, que médicamenteux. On retrouve comme facteur aggravant une infection, un exercice intense bien sûr, un choc ou un stress émotionnel, une élévation de la température corporelle, les menstruations pour certaines femmes, une grossesse, une intervention chirurgicale [6,67], mais encore la prise de médicaments interférant avec le fonctionnement de la JNM ou avec le traitement de la myasthénie comme nous le verrons plus loin [51].

Grâce aux avancées immunothérapeutiques, ces crises sont de moins en moins fréquentes chez les patients pris en charge. Cependant, selon les sources, elles vont concerner moins de 2% des patients [67] à environ 20-30% d'entre eux [68,69]. Cette variation observée quant aux chiffres peut s'expliquer par des définitions différentes des crises myasthéniques, plusieurs paramètres pouvant entrer en compte (réanimation, intubation, ventilation mécanique, *etc*).

A l'opposé, la myasthénie reste légère chez 25 % des patients. Entre ces deux extrêmes, la maladie est de gravité intermédiaire, invalidante du fait d'une fatigabilité marquée, de Troubles de déglutition, de mastication, d'une voix nasonnée, d'une atteinte oculomotrice marquée (diplopie et/ou ptosis) [20]. Quinze à vingt pour cent des patients présentent un thymome, défini histologiquement par une prolifération cellulaire constituée de cellules épithéliales et lymphocytaires, survenant habituellement après 40 ans. Le thymome est bénin lorsqu'il ne franchit pas la capsule thymique (dans 2 cas sur 3).

Les circonstances justifiant une hospitalisation en réanimation :

- troubles de la déglutition, fausse route.
- troubles de la respiration, dyspnée, tous inefficace.
- déficit de la force musculaire rapidement extensif.
- résistance à un traitement par les anticholinestérasiques bien conduit [20]

### **III.3.2 Facteurs prédictifs de l'évolution d'une myasthénie oculaire vers une myasthénie généralisée**

A l'heure actuelle, il n'existe pas de test permettant de déterminer le risque de développer une myasthénie généralisée chez une personne atteinte d'une myasthénie oculaire.

C'est pourquoi une équipe britannique a réalisé une étude chez 101 personnes atteintes de myasthénie oculaire depuis au moins 3 mois et ne prenant pas d'immunosuppresseur pour identifier des facteurs prédictifs de survenue secondaire de myasthénie généralisée. Sur les 101 personnes, 32 ont développé une myasthénie généralisée au bout d'un an et demi et 19 dans les 2 ans.

Les chercheurs ont identifié 3 facteurs significativement prédictifs : la séropositivité aux auto-anticorps, la présence d'au moins une autre maladie (y

---

compris une maladie auto-immune) et l'hyperplasie thymique. Ils ont également mis au point un score pronostic permettant de qualifier le risque de développer une myasthénie généralisée comme faible ou fort [53].

### **III.4 Suivi**

Le suivi de cette affection, dont l'évolution est capricieuse avec à tout un risque d'aggravation brutale, est assuré conjointement par le spécialiste en charge du patient et le médecin traitant qui est en première ligne pour contrôler le suivi du traitement, dépister l'aggravation de la myasthénie, les complications éventuelles dues à la toxicité du traitement cortisonique ou immunosuppresseur.

La myasthénie rentre dans le cadre des affections de longue durée, permettant une prise en charge à 100%. Le médecin traitant assistera le patient dans sa démarche lui permettant de devenir « acteur » de sa pathologie, ce qui passe par une information complète concernant l'évolution, les facteurs d'aggravation, le pronostic, les différents traitements, leurs effets secondaires, les modalités de prise (en particulier pour les anticholinestérasiques), la reconnaissance des signes de gravité et la conduite à tenir en leur présence (consultation rapide, recours aux urgences hospitalières, voire service mobile d'urgence). La carte myasthénie est un outil indispensable à remettre au patient dès la première consultation. Les contre-indications médicamenteuses y sont clairement répertoriées, ce qui guidera le médecin traitant lors de toute prescription [20].

### **III.5 Pathologies associées**

#### **III.5.1 Myasthénie et anomalies thymiques**

Les anomalies thymiques peuvent être présentées comme suivantes :

- 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 [20] 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% [65].

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 [20]; Les myasthéniques avec un thymome ont généralement des anticorps contre d'autres antigènes musculaires tels que la titine et

---

le récepteur de la ryanodine [70], mais des résultats faussement positifs sont retrouvés au-delà de 60 ans (sujet âgé sans thymome). L'élévation des anticorps anti-muscle strié et anti-titine est en faveur d'un thymome parce que c'est un marqueur appréciable, alors même que le scanner ou l'IRM sont considérés comme normaux, doit entraîner la répétition de ces examens [71]. Leur dosage peut être utile chez un sujet jeune (myasthéniques âgés de 60 ans ou moins) en cas de doute sur un thymome.

Le diagnostic passe par la réalisation systématique du scanner thoracique devant toute suspicion de myasthénie et par l'exérèse chirurgicale au moindre doute. Dans l'ensemble, la myasthénie associée à un thymome est plus sévère, presque toujours généralisée avec des troubles bulbaires, requérant le plus souvent un traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs, avec une probabilité de rémission complète sans traitement moindre qu'en cas de myasthénie sans thymome. Le caractère invasif accentue le risque de récurrence et réduit encore plus la fréquence de rémission.

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 [72].

Néanmoins, avec un traitement bien conduit et qui doit être dans la majorité des cas poursuivi, environ 2/3 des patients sont très améliorés, dont plus de 20% en rémission sans traitement (série italienne récente de 192 patients); la mortalité reste faible, même si le thymome est invasif [20].

### **III.5.2 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 [20]

Dans sa série de 784 patients, Oosterhuis dénombre 10% de maladies auto-immunes associées chez les hommes et 26% chez les femmes [56].

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) [20]. Elles dominent dans toutes les grandes séries de littérature. L'hyperthyroïdie est présente chez 3% des 600 cas de Newsom-Davis [73] et 4% des 784 cas d'Oosterhuis [56]. Grob en rencontre également 3% [74]. La maladie de Basedow, lorsqu'elle s'accompagne d'une ophtalmopathie, est responsable d'une paralysie des muscles oculomoteurs avec diplopie, tout comme la myasthénie,

---

mais la présence d'une exophtalmie est spécifique de l'ophtalmopathie basedowienne, alors que le ptosis est propre à la myasthénie. L'imagerie orbitaire est l'examen de choix qui va signer le diagnostic de Basedow : confirmation de l'exophtalmie, présence de muscles oculaires augmentés de volume et siège d'une inflammation [20]. Une hypothyroïdie est rencontrée dans 2% des cas [56].

Différentes pathologies inflammatoires auto-immunes peuvent accompagner la myasthénie : polyarthrite rhumatoïde (c'est la seconde affection la plus fréquente : 2% [73] à 4% [56]), Gougerot-Sjogren, Lupus érythémateux systémique (LES : 1% [73] à 1.5%[56]).

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. L'élévation des CPK, absente dans la myasthénie, orientera vers la myopathie inflammatoire confirmée par la biopsie musculaire laquelle révèle souvent une formule de myosite granulomateuse, fréquemment associée à un thymome. Le pronostic de ces associations myosite-myasthénie est souvent sévère avec risque de décès suite à une complication cardiaque et/ou respiratoire.

### **III.5.3 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 ; Les arguments en faveur du diagnostic sont la présence de ces myokimies, à distinguer de simples fasciculations dues aux anticholinestérasiques, de douleurs de caractère neuropathique, et éventuellement une hypersudation et des troubles du sommeil ou mnésiques, aspect de bouffées de potentiels d'unités motrices, doublets, triplets ou multiplets à l'ENMG, la présence d'anticorps dirigés contre les canaux potassiques du nerf moteur (anti-CASPR2) détectés dans plus la moitié des cas.

En cas d'association myasthénie/ neuromyotonie, un thymome est fréquemment associé.

### **III.5.4 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.

### **III.5.5 Les bilans à effectuer**

En fonction du contexte clinique, d'autres recherches seront effectuées : taux de CPK et dot-myosite si une myopathie inflammatoire est soupçonnée, anticorps anti-facteur intrinsèque si un Biermer est suspecté, anticorps anti-CASPR2 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 [20].

La fréquence de ces associations doit toujours faire évoquer et rechercher une autre pathologie en cas de plainte fonctionnelle, même si la myasthénie paraît bien

---

contrôlée par le traitement. À l'inverse, une fatigabilité chez un patient atteint d'une pathologie auto-immune, LES en particulier, doit faire rechercher une myasthénie [75].

### **III.5.6 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 antimyasthéniques efficaces. [76]

### **III.5.7 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 [77].

## **III.6 Formes Cliniques de la myasthénie**

### **III.6.1 Myasthénie oculaire**

Dans 50 % des cas, la MG débute par des signes oculaires. Parmi les cas de MG initialement limitée à l'œil, la moitié y reste ultérieurement localisée ; l'extension à d'autres territoires se fait dans la majorité des cas dans les 2 années suivant le début, et serait plus fréquente après 50 ans [78].

Dans le cadre de la myasthénie pédiatrique, la forme oculaire pure est plus fréquente que la forme généralisée si le début est pré pubertaire. Chez l'adulte, si le début est oculaire dans 40 à 50 % des cas, ce n'est que chez 10 à 15 % des patients, que l'atteinte restera localisée aux muscles oculaires après deux ans. On sera alors en droit de parler de myasthénie oculaire pure, même si, dans de rares cas, la généralisation peut survenir plus tardivement. Si la myasthénie oculaire est considérée comme bénigne du fait de son caractère localisé, elle peut être très gênante du fait de l'importance de la diplopie. Les caractéristiques de la myasthénie oculaire de l'adulte sont les suivantes : prédominance masculine, âge de survenue habituellement au-delà de 40 ans, rareté du thymome. La variabilité franche, dont le ptosis alternant est la manifestation la plus caractéristique, est très utile pour poser le diagnostic qui est avant tout clinique car les anticorps anti-RACH sont absents dans la moitié des cas, la réponse aux anticholinestérasiques est fréquemment nulle ou faible, l'électroneuromyographie conventionnelle est fréquemment négative, y compris au niveau des orbiculaires. L'étude en fibre unique du territoire facial a un rendement diagnostique bien supérieur [20].

### **III.6.2 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 [79]. 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 [80].

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 (absence de décrétement compliquent le diagnostic [47].

### **III.6.3 Myasthénie associée aux anti- RACH à faible affinité et anti-LRP4**

Lrp4 a été identifié comme une protéine postsynaptique cruciale pour le développement Et le maintien de la jonction neuromusculaire [81] avec Fonction spécifique comme le récepteur d'agrine nécessaire pour l'activation MuSK [82, 83]. Les anti-Lrp4 ont été supposés comme un facteur pathogène dans la MG séronégative en raison de sa localisation postsynaptique et des observations chez des modèles d'animaux dépourvu de Lrp4 qui ont montré phénotype similaire à Celui observée chez les animaux négatifs de MuSK. [84,85].

Capable d'activer le complément et de produire ainsi des dommages à la membrane postsynaptique par le complexe d'attaque membranaire. De plus, Inhibition de l'agrégation induite par l'agrine des RACH dans La plaque terminale neuromusculaire a été impliquée comme mécanisme pathogène Dans Lrp4-MG.

Les myasthénies associées aux anticorps anti-RACH à faible affinité et anti-LRP4 sont proches de celles de la myasthénie classique à anticorps anti-RACH : prépondérance féminine, implication dans des formes généralisées (habituellement légères si anticorps anti-LRP4) et oculaires, thymus involutif ou hyperplasique [20].

### **III.6.4 Myasthénie du sujet âgé**

La myasthénie n'est pas rare après 60 ans (late onset myasthenia gravis) ; des études épidémiologiques récentes indiquent une incidence croissante. Un début très tardif, au-delà de 80 ans, est possible (Very late onset myasthenia gravis). L'errance diagnostique est fréquente car le diagnostic de myasthénie n'est pas évoqué à cet âge, l'accident vasculaire étant la première hypothèse. 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, plus grande fréquence des formes oculaires pures, sévérité plus grande pour les formes généralisées du fait d'une composante bulbaire franche, risque de thymome important à la cinquantaine, devenant exceptionnel après 70 ans et, en l'absence de thymome, involution thymique associée significativement à l'HLAB7.

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 [20].

### **III.6.5 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 [5,20,65] surtout dans les trois premiers mois et encore plus dans les jours et premières semaines qui suivent l'accouchement ( dans le postpartum) [20,65] d'où la nécessité d'une surveillance renforcée : risque de poussée [65], Il est donc conseillé d'accoucher dans une structure permettant la prise en charge de la mère et de l'enfant en réanimation [20], Mais on peut voir aussi un état stationnaire (1/3), ou d'amélioration (1/3) [5,65].

- 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 [5].

### **III.6.6 Myasthénie néonatale**

Entre 10 et 20% des nouveaux nés de mère myasthénique présentent une myasthénie néonatale (MNN) même en apparente rémission [86,87] qui est un syndrome myasthénique transitoire dû à un transfert transplacentaire passif des IgG des anticorps maternels anti-RACH, beaucoup plus rarement antiMuSK [20] à travers le placenta. Les symptômes bulbaires peuvent se développer [57] et se manifestent chez le nouveau-né précocement, durant les 24 premières heures, parfois un peu plus tardivement (jusqu'au 3ème jour). Dans la grande majorité des cas, elle est reconnue dès la naissance ou les premières heures de la vie sur l'hypotonie musculaire, la faiblesse du cri, les troubles de succion, le ptosis, la diplégie faciale ; Le risque de fausse route et de détresse respiratoire doit être dépisté et impose le transfert en réanimation pour assurer une nutrition par sonde et une assistance ventilatoire. Rarement, elle est dépistée en cours de grossesse sur la constatation d'un hydramnios ou sur la faiblesse des mouvements fœtaux (forme fœtale).

Dans pratiquement tous les cas, il existe des anticorps anti-RACH dans le sang de la mère et de l'enfant ; leur dosage a été positif dans le liquide amniotique quand cette recherche a été faite [88, 59].

L'évolution clinique est favorable dans un délai de 2 à 4 mois, la MG guérissant sans séquelles. La guérison va de pair avec la régression du taux des anticorps anti-RACH. Les médicaments anticholinestérasiques sont efficaces. Dans les cas graves, des exsanguino-transfusions ont été faites [89]. Aucune corrélation ne peut être établie entre la gravité de la myasthénie maternelle et la survenue ou la sévérité de la myasthénie néonatale. Selon certains auteurs le risque de MNN serait accru si les

---

anticorps taux d'anti-RACH maternel sont élevés, mais pour d'autres, il n'y aurait pas de corrélation [20].

Il faut savoir différencier une myasthénie néonatale (maladie de la mère) d'une myasthénie congénitale (maladie de l'enfant lui-même), au pronostic beaucoup plus sombre.

### **III.6.7 Myasthénie fœtale**

Une forme fœtale de myasthénie transmise, beaucoup plus rare, se caractérise par un début anténatal avec hydramnios [20], arthrogrypose a été signalée, dont la découverte par échographie a conduit à l'interruption de la grossesse [89] témoignant de l'immobilité fœtale (signes absents dans la forme classique), un tableau sévère à la naissance, une atteinte myopathique persistante (déficit facial, voix nasonnée, troubles de Déglutition, faiblesse musculaire).

La myasthénie fœtale est due à des anticorps dirigés contre la forme fœtale du RACH exprimant de la sous unité gamma à la place de la sous unité adulte, epsilon. De ce fait, la mère, épargnée par les anticorps fœtaux, est peu atteinte, voire complètement asymptomatique, en contraste avec la gravité de l'atteinte de son nouveau-né.

Plus récemment ont été rapportées des formes fœtales sans signes anténataux, prises initialement pour une forme classique de myasthénie transitoire mais qui se singularisent par une atteinte séquellaire faciale et bulbaire indiquant un début fœtal passé inaperçu. Le risque de récurrence de la myasthénie transmise est important, en particulier dans les formes fœtales.

Il a été démontré que la réduction du taux des anticorps maternels anti-RACH fœtaux, obtenue en traitant la mère pendant la grossesse par échanges plasmatiques ou immunoglobulines polyvalentes IV et/ou corticoïdes pouvait réduire la gravité du tableau de l'enfant suivant exposé à un très fort risque de récurrence [20].

### **III.6.8 Myasthénie infantile/ juvénile**

On évalue que 10 à 15 % des MG débutent avant l'âge de 15 ans, assez rarement dès les premiers mois de la vie, le plus souvent à partir 10 ans [90]. Comme chez l'adulte jeune, le sexe féminin est plus touché que le sexe masculin. Les signes cliniques sont identiques à ceux constatés chez les myasthéniques plus âgés. Les formes graves peuvent s'observer à tous les âges, nécessitant une assistance respiratoire [91]. L'association à un thymome dès l'âge de 4 ans a été signalée [92]. Certains auteurs réservent la corticothérapie aux cas mal contrôlés par les anticholinestérasiques et après thymectomie, et ne conseillent pas les immunosuppresseurs avant 15 ans. En cas de crise myasthénique, les Ig à hautes doses par voie intraveineuse donnent des résultats comparables à ceux des EP, et sont de technique plus facile chez l'enfant.

La myasthénie est rare chez l'enfant caucasien (incidence de 1 à 5 par millions d'enfants), plus fréquente en Asie. Les cas pré pubertaires sont le plus souvent oculaires, les formes post pubertaires, généralisées, sont les plus fréquentes chez l'enfant et ne diffèrent pas de celles de l'adulte. Le thymome est exceptionnel. L'apport et la spécificité de l'exploration électrophysiologique et du test aux anticholinestérasiques ont été présentés plus haut (La présence d'anticorps anti-RACH

---

est retrouvée chez environ 50% des enfants, les anticorps anti- anti-MuSK chez moins de 10%. Dans environ 40% des cas, surtout lors des formes oculaires, une absence d'anticorps spécifiques est observée (myasthénie séronégative) [20].

### **III.6.9 Myasthénie trompeuse**

La présentation de la myasthénie peut s'écarter de la forme classique. Dans 20 % des cas, l'atteinte oculomotrice est absente, seuls les membres sont affectés. Le déficit peut chez certains patients n'affecter que les muscles distaux. L'amyotrophie est habituellement absente. Dans les formes liées aux anticorps anti- MuSK, elle est fréquente et concerne la langue, les masséters.

Par ailleurs, une amyotrophie au niveau des membres, proximale ou distale, associée à un déficit important, est rapportée dans des cas de myasthénie évoluant sur de nombreuses années ; des anticorps anti-RACH peuvent être présents. La biopsie musculaire dans le territoire atrophié révèle une dénervation. Le déficit des muscles atrophiés ne répond pas au traitement de la myasthénie et il est irréversible.

Chez certains patients, bien améliorés par le traitement, il persiste une atteinte respiratoire fixée. Une ventilation intermittente est nécessaire. Une proportion significative de patients myasthéniques présente des troubles sphinctériens, surtout incontinence urinaire, souvent négligés par le praticien qui ne les recherche pas. Une exploration urodynamique est souhaitable dans les cas sévères [20].

## **IV. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Ces syndromes se traduisent par des symptômes similaires à ceux de la myasthénie auto-immune, mais Ils sont beaucoup plus rares.

### **IV.1 syndrome de Lambert-Eaton (SMEL)**

Syndrome myasthénique (ou myasthéniforme) causé par la présence d'anticorps anti-canaux calcique pré-synaptique voltage-dépendants ; ces anticorps empêchent la libération de l'acétylcholine à la terminaison synaptique. il s'agit d'un blocage pré-synaptique.

Ce syndrome peut être :

- Paranéoplasique dans 75% des cas (rechercher en priorité un cancer pulmonaire anaplasique à petites cellules). Le plus souvent, le SMEL précède la découverte du cancer. En faveur de l'origine paranéoplasique, seront retenus le terrain (homme de plus de 40 ans, fumeur), l'association à d'autres manifestations paranéoplasiques (syndrome cérébelleux, neuropathie surtout si douloureuse et/ou ataxiante), la présence d'anticorps anti-SOX.

L'absence d'anticorps anti-canaux calciques est en faveur d'une forme non paranéoplasique [20].

- associé à une maladie auto-immune (lupus, dysthyroïdie, anémie de Biermer, Gougerot-Sjogren) dans 10% des cas. une association aux haplotypes HLA B8 et DR3 a été rapportée [57].
- Idiopathique dans 10% des cas.

---

Le symptôme le plus fréquent est une fatigabilité (déficit proximal) des membres inférieurs avec des signes oculobulbaires discrets se limitant souvent à un léger ptosis, mais le déficit moteur s'améliore lors d'un effort répété, par recrutement de canaux calciques- à la différence de la myasthénie où le déficit moteur s'aggrave à l'effort [20].

#### **IV.2 syndromes myasthéniques médicamenteux ou toxiques (syndromes myasthéniques iatrogènes)**

Le syndrome myasthénique est secondaire à l'usage de substances susceptibles d'entraîner un bloc neuromusculaire voir les médicaments à risque (voir annexe 03). L'amélioration rapide à l'arrêt du traitement est en faveur de l'implication du traitement.

Certains toxiques, comme le manganèse, des venins de serpents (cobras, serpents de mer et de mambas) qui comportent des neurotoxines peuvent interférer avec le fonctionnement de la jonction neuromusculaire et provoque les syndromes myasthéniformes aigus et graves (blocage des récepteurs à l'acétylcholine). Le diagnostic porté par l'anamnèse est souvent aisé [20].

- **Les intoxications aux organophosphorées:** Les composés organophosphorés sont largement utilisés comme Insecticides et comme «agents nerveux» dans la guerre chimique. Exposition à Ces composés conduits à une inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase. Plusieurs syndromes associés à l'empoisonnement aux organophosphorées Décrite en fonction du moment de l'apparition des symptômes, y compris Une crise cholinergique, un syndrome intermédiaire et un syndrome organophosphoré Neuropathie retardée (OPIDN). Composés organophosphorés Ont été initialement signalés comme inhibant l'AChE par Gross et al. Dans les années 1930 [93]. Des études ultérieures utilisant le diisopropylflourophosphate dans le sérum de cheval Par Janz et al. Ont démontré que ces molécules ont miné la phosphorylation irréversible D'un résidu sérine au niveau du groupe hydroxyle dans le site actif d'Acétylcholinestérase conduisant à une inhibition irréversible de l'AChE [94]. Bien que le mécanisme n'ait pas été entièrement élucidé, cette réaction Conduit à l'accumulation prolongée d'ACh excédentaire au NMJ et est Estimé être la cause de l'échec de la transmission neuromusculaire.

#### **IV.3 Myasthénie congénitale**

Il est essentiel de distinguer ces syndromes de la myasthénie auto-immune car la thymectomie, les immunosuppresseurs, les échanges plasmatiques, les IgG IV ne sont évidemment pas indiqués dans ces cas. Il s'agit d'un groupe hétérogène d'affections génétiques dans lesquelles le syndrome myasthénique, parfois très sévère dès la naissance, peut aussi apparaître plus tardivement, voir chez l'adulte. De très nombreuses mutations peuvent être en cause :

- les mutations du gène de la choline acétyltransférase (ChAt) assurant la synthèse de l'acétylcholine sont responsable d'un bloc pré synaptique ;

- 
- les mutations du gène de l'acétylcholine transférase (AChE) sont responsables d'un bloc synaptique ;
  - les mutations des gènes codant les sous-unités du récepteur de l'acétylcholine (RACH) causent des blocs post synaptiques par 2 mécanismes :
    - anomalies cinétiques du RACH qui peuvent être responsable d'un syndrome du canal lent (allongement de la durée d'ouverture),
    - diminution du nombre des récepteurs de l'acétylcholine ;

Les anticholinestérasiques améliorent ces divers syndromes, à l'exception du déficit en acétylcholinestérase et du syndrome du canal lent qu'ils peuvent aggraver [4].

Les tableaux sont variables et surviennent le plus souvent dans l'enfance, voire en période néonatale, décrits dans le paragraphe sur la myasthénie infantile.

Le diagnostic est évoqué à la clinique et à l'EMG et généralement confirmé à l'étude génétique ciblée, qui se fait avec l'accord du patient ou de ses ayants droit [20].

#### **IV.4 Botulisme**

Le botulisme est une cause rare mais grave de syndrome myasthénique pré-synaptique [20]. C'est une maladie infectieuse liée à l'action de la toxine de clostridium botulinum, qui se contracte lors de l'ingestion de conserves artisanales avariées. La bactérie produit une toxine inhibant les canaux calciques voltage-dépendants, entraînant une diminution de la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique.

le diagnostic sera évoqué sur les éléments suivants : la survenue des symptômes 12 à 24 h après l'ingestion du conserve avariée, mais également après injection d'héroïne ; surviennent des troubles digestifs (nausées, vomissements), sécheresse buccale [20], puis diplopie et mydriase, paralysie de carrefour (trouble de la phonation et déglutition) et, ensuite, un déficit moteur descendant, progressivement généralisé, associé à rétention d'urines, constipation, hyposécrétion lacrymale et salivaire.

On retrouve à l'examen aussi un ptosis souvent bilatéral, des troubles moteurs diffus d'intensités variables selon la dose de toxines ingérées. Les atteintes respiratoires et des muscles de la déglutition conditionnent le pronostic. Le diagnostic est confirmé par l'identification de la toxine botulique dans le sang et/ou l'aliment. Un EMG identifierait des blocs pré-synaptiques avec potentiation lors des stimulations répétées. Il y'a d'autres syndromes qu'on peut les évoquer (voir annexe 04)

### **V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

#### **V.1 Principe**

Chaque cas de myasthénie auto-immune est différent et va donc requérir une prise en charge individualisée, variable selon la présentation clinique du patient, le retentissement de la maladie sur sa vie quotidienne, le sous-type de myasthénie (âge d'apparition, type d'anticorps, présence ou non d'un thymome), les comorbidités, les capacités d'observance du patient, *etc* [47]

---

## **V.2 Objectifs**

Le traitement a plusieurs objectifs : réduire au maximum les symptômes et leur impact sur la vie personnelle et professionnelle, prendre en charge les complications graves menaçant les fonctions vitales, limiter l'évolutivité de la maladie. Il doit prendre en compte, outre la sévérité du déficit moteur, la tolérance des traitements, les risques thérapeutiques (en minimisant les effets indésirables médicamenteux), l'impact social et professionnel de la maladie et les attentes du patient [20]. C'est une maladie chronique, pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement curatif : les traitements vont permettre de stabiliser la myasthénie, voire dans quelques cas, permettre des rémissions [52].

Même si les traitements actuellement disponibles ont permis de diminuer la mortalité liée à cette pathologie de façon spectaculaire, la myasthénie auto-immune reste une maladie rare, et peu d'études cliniques à grande échelle, avec contrôle placebo et sur une échelle de temps suffisamment longue sont disponibles [6]. Les recommandations actuelles sont essentiellement basées sur l'expérience et sur des consensus cliniques [68].

### **Attention**

- Ne jamais prescrire un médicament sans vérifier l'absence de contre-indications [66].
- connaissance des signes de surdosage en anti cholinergiques [65] : il est important d'avertir le malade des risques de surdosage en anticholinestérasiques. il doit être instruit du fait qu'il vaut mieux rester au-dessous des doses maximales qui exposent à des crises cholinergiques.
- la myasthénie aiguë généralisée est une urgence médicale car même lorsque le malade semble avoir une fonction respiratoire normale, une décompensation peut survenir rapidement. C'est pourquoi les malades atteints de myasthénie généralisée doivent être gardés en hospitalisation dans une unité spécialisée jusqu'à ce que le traitement ait fait la preuve de son efficacité.
- des anomalies thyroïdiennes s'associent souvent à la myasthénie. Au cours des thyrotoxicoses, les déficits moteurs sont beaucoup plus souvent liés à une myopathie thyrotoxique qu'à une myasthénie. En cas d'association des deux affections, le traitement préalable de la thyrotoxicose doit être entrepris [5].
- remise d'une liste de médicaments contre-indiqués
- repos, arrêt de travail selon les cas [65].

## **V.3 Traitements disponibles et leurs utilisations**

On retrouve essentiellement deux types de traitements, pouvant être associés : le traitement symptomatique qui va permettre, assez rapidement, d'amoindrir les symptômes et le traitement immunosuppresseur qui va permettre de limiter la production des auto-anticorps à l'origine de la pathologie et utilisé dans un but curatif. Cependant, aucun traitement n'est spécifique de la myasthénie et la plupart des traitements que nous allons voir ici ont été, initialement, prescrits dans d'autres pathologies, essentiellement auto-immunes [47].

### **V.3.1 Traitement symptomatique (les anticholinestérasiques)**

Il repose sur les anticholinestérasiques qui s'opposent à la dégradation de l'acétylcholine dans la fente synaptique (prolongent l'action de l'acétylcholine au

---

niveau de la membrane post synaptique par blocage réversible de l'acétylcholine estérase) [65], ce qui compense l'effet des auto-anticorps anti-RACH. Il s'agit de la base de la prise en charge thérapeutique de la myasthénie auto-immune, du traitement de première ligne [51].

Dans les formes peu graves de la myasthénie, ce traitement est souvent suffisant [65]. Ce traitement est peu efficace chez les personnes atteintes d'une myasthénie auto-immune avec anti-MuSK [53].

Le bromure de pyridostigmine (Mestinon®), le chlorure d'ambéonium (Mytelase®) et la néostigmine (Prostigmine°) sont les seuls médicaments à disposer de l'AMM dans la myasthénie. Ils constituent le traitement symptomatique de base de la myasthénie et sont le premier traitement qui doit être initié en cas de suspicion de myasthénie ou de myasthénie avérée [20]. Ils se distinguent entre eux par leur délai et leur durée d'action, et par leurs effets muscariniques plus marqués pour la Prostigmine et la Mytelase que pour le Mestinon ; la Mytelase a l'effet le plus long. Le Mestinon et Mytelase présentent un profil pharmacocinétique quasi similaire avec un délai d'action d'environ 30 minutes après ingestion et une durée d'action d'environ 4 heures [95]. Ils vont donc permettre une amélioration uniquement temporaire de la force musculaire [6].

Aussi disponible sous forme à libération prolongée de pyridostigmine Mestinon® LP ou Mestinon retard® (180 mg) requiert une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) en pharmacie hospitalière [96]. Sa durée d'action est de 6 à 8 heures. Cette présentation est intéressante pour maintenir un taux efficace d'anticholinestérasiques pendant la nuit, et éviter ainsi chez certains malades les troubles de la déglutition au réveil (dysphagie matinale) avec prise du médicament au coucher [20].

Comme tous les composés d'ammoniums quaternaires, ces médicaments sont faiblement résorbés au niveau de l'intestin, en partie par la formation de complexes non résorbables avec la mucine et les sels biliaries. La prise associée d'aliments diminue significativement leur absorption [66]. et aussi ne passent donc pas la Barrière Hémato-Encéphalique [97].

Le traitement est adapté par ajustement successifs en partant souvent d'une dose moyenne de 60 mg de pyridostigmine (mestinon°) toute les 4h ou d'un traitement équivalent.

Les traitements parentéraux seront utilisés en cas de crise aigue, après une chirurgie, ou si la dysphagie est préoccupante. La dose parentérale est le trentième de la dose orale pour la néostigmine ou la pyridostigmine.

Les effets secondaires sont diminués si les médicaments sont pris au cours des repas et par doses fractionnées. L'atropine peut éventuellement être associée en début de traitement ginatropine° (0.4 à 0.8 mg per os).

Tableau I : les médicaments anticholinestérasiques [5, 65, 98] :

| Dénomination  | Posologie et durée d'action  |
|---|--|
| La néostigmine (prostigmine°)   | Cp sécables à 15 mg : 5 à 20 cp/j en 4 à 6 prises.<br>Durée d'action 2 h.    |
| La pyridostigmine (mestinon°)<br>Délai d'action= 30min<br>Durée d'action= 3 à 4h      | Cp à 60 mg : 4 à 8 cp/j en 3 à 4 prises.<br>Durée d'action 4 h.              |
| L'ambenomium (mytelase°)<br>Délai d'action= 30 min<br>Durée d'action= 4 à 6 h         | Cp sécables à 10 mg : 3 à 10cp/j en 3 à 4 prises.<br>Durée d'action 5 à 6 h. |
| La néostigmine (prostigmine°)<br>Délai d'action=10 à 15 min<br>Durée d'action= 1 à 2h | Ampoule à 0.5 mg : 2 à 5 amp/jr en 4 à 6 injections par voie SC ou IM        |
| L'edrophonium (tensilon°)   | Ampoule à 10mg<br>IV strict  |

### **V.3.1.1 Les règles d'utilisation**

Un certain nombre de règles doit être respecté pour leur prescription :

-Prise à jeun 30 min à 1h avant les repas [65], Leur action débute, en moyenne, 30 mn après l'ingestion et dure environ 4h. Un intervalle de 4h doit être de préférence respecté entre deux prises [20]. (Le maximum de concentration plasmatique du Mestinon se situe autour de 90 minutes) [66], Les prises doivent être réparties dans la journée en fonction de l'évolution des symptômes du patient au cours d'une même journée, et selon les activités pratiquées, son mode de vie. Par exemple, un patient présentant des troubles de la déglutition aura intérêt à prendre l'anticholinestérasique 30 minutes avant chaque repas, afin de limiter les fausses routes. L'éducation thérapeutique est importante ici, le patient doit savoir réguler ses prises sans toutefois dépasser le seuil de tolérance, qui pourrait alors accentuer les troubles musculaires [52]. Pour cela, il faut bien expliquer au patient le mode d'action du traitement ainsi que ses caractéristiques pharmacocinétiques.

- en cas de dysphagie prononcée, il est prudent, pour éviter une fausse-route, d'administrer l'anticholinestérasiques par voie parentérale ou par sonde gastrique [66].

- la posologie quotidienne de l'anticholinestérasiques choisi doit être recherchée par tâtonnements en commençant par des doses filées réparties entre le réveil et le coucher ;

- Début à faible dose, et augmentation progressive en répartissant sur le nycthémère en 3 à 6 prises, en fonction de l'efficacité, de la tolérance et de la durée d'action [65] (en recherchant la dose minimale efficace).

---

- Il n'y a pas d'avantages d'associer deux inhibiteurs de la cholinestérase simultanément [20], la prise orale simultanée de Mestinon et de Prostigmine limite l'absorption de cette dernière [66].

Les effets indésirables nicotiniques et muscariniques devant être connus par le patient, ces effets s'avèrent en général moindres si la prise se fait au cours d'un repas. Ils sont aussi dose-dépendants, réversibles à l'arrêt du médicament ou en cas de baisse de posologie, ou par injection d'atropine [51].

#### **V.3.1.2 La crise cholinergique**

Les anticholinestérasiques peuvent occuper les mêmes récepteurs que l'acétylcholine et leur excès peut déprimer la transmission neuromusculaire.

L'effet curarisant des anticholinestérasiques leur donne une courbe d'action en forme de cloche et constitue un risque thérapeutique sérieux. L'administration au long cours d'anticholinestérasiques peut léser les synapses et rendre le malade insensible à ce traitement. Habituellement, après un arrêt transitoire du traitement (souvent à l'aide d'une assistance respiratoire), le malade répondra de nouveau au traitement anticholinergique [5].

**La crise cholinergique simule une crise myasthénique.**

#### **V.3.2 Immunothérapie au long cours**

Les immunosuppresseurs vont s'attaquer à la cause de la pathologie en limitant l'hyperréactivité du système immunitaire [52,53, 68]. À prendre au long cours et pouvant engendrer des effets indésirables potentiellement importants, ces médicaments ne sont proposés qu'en deuxième ligne dès que les symptômes ne sont pas suffisamment ou durablement améliorés par les anticholinestérasiques 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.

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 [51].

Du fait de leur effet de réduction des défenses immunitaires, il faut éliminer, avant leur mise en route, un problème infectieux préexistant (viral ou bactérien), avec une vigilance particulière pour la tuberculose [20].

#### **Effets indésirables communs à la majorité des immunosuppresseurs**

- Risque infectieux accru
- Risque accru de tumeurs malignes.

#### **À retenir pour le patient**

- Guetter toute fièvre ou signe infectieux et consulter

---

-Vaccins vivants déconseillés voire contre-indiqués car risque de maladie vaccinale généralisée

-Suivi régulier de marqueurs tumoraux, suivi radiologique, *etc.*

-Il s'agit du traitement de fond donc en cas d'aggravation aiguë de la pathologie, pas d'intérêt à augmenter les doses.

-Délai d'action plus ou moins long (plusieurs semaines à plusieurs mois) : ne pas arrêter si absence d'amélioration rapide [99].

### **V.3.2.1 Le Traitement de première ligne**

Il repose soit sur les corticoïdes, soit sur l'Azathioprine (Imurel®), soit sur l'association des deux. Le Mycophenolate mofetyl (Cellcept®) constitue une alternative à l'Azathioprine. Le choix du traitement repose sur le délai d'action, les contre-indications et parfois le souhait des patients [20].

#### **+ 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 [51,95], utilisés comme immunothérapie initiale [6], celui pour lequel il y a le plus de recul et donc le plus répandu [51,95] bien qu'il n'existe à ce jour que très peu d'études contrôlées dans cette indication.

#### **➤ indication**

Indiquée dans les myasthénies généralisées réagissant mal au traitement symptomatique [6,65], et en l'absence de contre-indications [65]. Pour améliorer la force musculaire ou en préparation à la thymectomie [5]. Elle est surtout utilisée dans les premiers mois, dans l'attente de l'efficacité de la thymectomie [65] (L'absence d'amélioration après thymectomie). Rarement dans la myasthénie oculaire pure quand la diplopie est gênante [5]. Elle apporte un bénéfice dans 75% des cas. L'amélioration survient 2 à 4 semaines après le début du traitement [20,65].

Certaines preuves semblent suggérer que cette classe thérapeutique pourrait aussi retarder ou limiter l'évolution d'une myasthénie oculaire pure vers une myasthénie généralisée [51].

#### **➤ Administration**

La prédnisone (cortancyl<sup>o</sup>) et la prédnisolone (solupred<sup>o</sup>) sont les corticoïdes les plus couramment utilisés. Les modalités du traitement sont assez variables suivant les auteurs. L'absorption orale de prédnisone est rapide. Le pic de concentration plasmatique est atteint par voie orale en 1 à 2h (4h-5h pour prédnisolone). La demi-vie plasmatique est de 205 min (3.4 à 3.8 h) (2.5-3.5h pour prédnisolone) [98].

En cas de myasthénie généralisée, le traitement initial habituel est de 1 mg/kg/jour de prédnisone ou prédnisolone [20] (60-100mg par jour).cette dose peut entraîner une accentuation de la faiblesse musculaire [5], et donc La survenue d'une aggravation transitoire des symptômes [20] (dans 50% des cas [65]) pendant les 15 premiers jours sous corticoïdes est fréquente et préoccupante surtout lorsque la myasthénie est déjà sévère (risque de crise myasthénique) [20], obligeant parfois recourir à la ventilation mécanique [66] Ceci justifie une hospitalisation initiale pour la mise en route du traitement [20,65], au mieux à proximité d'un service de réanimation. Il été proposé pour éviter cette aggravation initiale d'instaurer le traitement avec des doses plus

---

faibles [20,100], de l'ordre de 15 à 25 mg et d'augmenter la dose par palier. Cette augmentation progressive a l'inconvénient de retarder l'effet du traitement [100] (une faible dose n'entraîne une amélioration qu'après 2 mois [5]). Pour éviter cette aggravation tout en maintenant un délai d'action bref, on peut, chez les patients présentant des troubles de la déglutition ou des troubles respiratoires, associer des EP ou des IG IV pendant la première semaine de la corticothérapie. La posologie de 1 mg/kg/j est poursuivie habituellement pendant 1 mois ou jusqu'à obtention d'une amélioration. Ensuite, la posologie est diminuée de 10 mg/mois pour atteindre 0,5 mg/kg/j puis de 5 mg/mois pour aboutir à un plateau situé autour de 10 mg/j [107].le traitement aux doses d'entretien est alors poursuivi [5]. En principe, la corticothérapie ne doit être diminuée qu'après l'obtention d'une amélioration significative (manifestations minimale de type MGFA classe II).la diminution posologique doit toujours être progressive et un arrêt complet ne doit jamais se faire avant un an de traitement. Au moindre signe de récurrence, la diminution posologique doit être interrompue et si nécessaire, la posologie doit être réaugmentée [20]. Chez certains malades, on peut interrompre le traitement d'entretien sans que les symptômes cliniques réapparaissent [5]. Dans le but de diminuer les effets secondaires de la corticothérapie, des nombreux auteurs, en particulier aux États-Unis, prescrivent des doses plus importantes mais alternées un jour sur deux [5,100].

D'après la majorité des auteurs, les résultats de la corticothérapie sont bons ou très bons. Le pourcentage de rémission et d'amélioration importante dans quatre séries, portant chacune sur plus de 60 malades, est de 72 à 92 % [101,102,103,104]. L'amélioration est rapide, apparaissant entre 1 et 21 jours pour plus de 85 % des patients [102,103]. Le maximum du résultat est atteint dans les 6 [101,102,103] ou 12 premiers mois [104]. Dans la plupart des cas, le traitement doit être poursuivi avec une posologie réduite mais variable pendant plusieurs années pour maintenir l'amélioration ; 5 à 14% des malades seulement, dans les quatre séries, ont pu être sevrés totalement de corticoïdes.

Les corticostéroïdes à très hautes doses ont été proposés par Arsura [105] pour le traitement des crises myasthéniques.

Les effets secondaires de cette corticothérapie au long cours sont importants dans toutes les séries, intéressant 38 à 67 % des malades [66].

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 [6,51]. 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'être associés pour réduire au maximum la dose de prednisone/prednisolone [106].

#### **Immunosuppresseurs cytotoxiques**

Le traitement par les immunosuppresseurs cytotoxiques (IS) a été proposé dès 1967 [107]. Le produit le plus utilisé est l'azathioprine  
Ils sont indiqués lorsque la maladie résiste aux corticoïdes seuls ou en cas de contre-indication à ceux-ci.

---

## ❖ Azathioprine (Imurel®)

### ➤ Indication

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 [108].

### ➤ Administration

La dose initiale est de 2 à 3 mg/kg/jour. Le délai d'action est de 3 à 6 mois en moyenne [51,65, 95]. 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 [51,95]. 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.

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 [95].

L'Imurel® est 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 [6].

Il permet de diminuer de manière significative la dose de corticoïdes et est donc utilisé souvent en association avec les corticoïdes. Mertens [109] rapporte les résultats obtenus chez 78 patients traités par l'azathioprine seule ou associée à la prédnisone pendant plus de 1 an : 50 % des patients sont très améliorés, 40 % en rémission complète. L'amélioration survient après plusieurs semaines de traitement (rarement avant le troisième mois) et devient maximale le plus souvent avant 1 an de traitement. Toujours dans cette série, aucune rechute ne survient chez les malades traités avec 150 mg d'azathioprine, mais les rechutes apparaissent lorsque les doses sont réduites ou l'azathioprine arrêtée [110]. Les effets secondaires s'observent chez un tiers des malades et cèdent habituellement quand l'azathioprine est arrêtée ou sa posologie diminuée [66]: La survenue dans les premiers jours d'un syndrome fébrile avec asthénie, troubles digestifs, éruption cutanée indique une réaction allergique qui impose un arrêt définitif du traitement. Plus fréquemment et de manière chronique surviennent des cas de leucopénie, de thrombocytémie ou d'altération des fonctions hépatiques ; l'azathioprine doit être diminuée ou parfois arrêtée, puis une réintroduction progressive peut être proposée si les paramètres biologiques sont revenus à la normale. Des cas exceptionnels de pancréatite ont également été décrits. Il est recommandé de n'arrêter le traitement par Azathioprine qu'après plusieurs années de contrôles satisfaisants pour limiter les risques de rechute [20].

En cas de résistance à l'Imurel® seul ou aux corticoïdes seuls, leur association est souvent efficace [65].

---

La prise de l'Imurel® s'effectue en 1 à 3 prises au cours de la journée, au moment des repas [99].

❖ **Mycophenolate mofétil (Cellcept®)**

Autre agent cytotoxique anti-métabolite, 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 [6,51].

Après administration orale, le mycophénolate mofétil est rapidement et en grande partie absorbé, puis transformé en MPA, son métabolite actif. L'activité immunosuppressive de Cellcept est liée à la concentration en MPA.

Du fait du cycle entérohépatique, on observe, en général 6 à 12h après administration, des augmentations secondaires de la concentration plasmatique du MPA. [98]

➤ **Indication**

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 [6].

Cependant, un essai multicentrique randomisé et contrôlé a comparé l'effet de faibles doses de prédnisone 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 prédnisone. La dose de prédnisone 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 [6,111].

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 [112].

➤ **Administration**

La posologie recommandée est de 2 g/jour en deux prises. En général, la tolérance est bonne (moins d'effets secondaires que l'azathioprine), mais le gain d'efficacité par rapport à l'azathioprine est souvent décevant. Comme pour l'azathioprine, le traitement ne doit être arrêté qu'après plusieurs années de stabilisation [47].

**V.3.2.2 Les Traitements de seconde ligne**

Ce sont à utiliser lorsque les traitements précédents n'ont pas permis de contrôler la myasthénie ou ont été mal tolérés. Le choix dépend de la gravité du tableau clinique, du terrain, des délais d'action des différents traitements et de leurs effets secondaires qui tous doivent être pris en considération. L'avis d'un centre de référence est nécessaire. Aucun des traitements de seconde ligne n'a démontré sa supériorité et dans tous les cas, leur efficacité doit être évaluée sur 9 à 12 mois [20].

---

### **✚ Le Rituximab (Mabthéra ®)**

Il s'agit d'un anticorps monoclonal souris / humain chimérique génétiquement modifié représentant une immunoglobuline glycosylée avec des régions constantes d'IgG1 humaines et des séquences de régions variables de chaînes légères et lourdes murines. L'anticorps est produit par une culture en suspension de cellules de mammifères (hamster de hamster chinois). Il est approuvé pour le traitement de certains types de lymphomes et de la polyarthrite rhumatoïde sévère active chez les adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou intolérance

À d'autres médicaments anti-rhumatisants modifiant la maladie. Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire, le CD20, une phosphoprotéine non glycosylée, localisée sur les lymphocytes B pré-B et matures. Le CD20 se retrouve sur les cellules B normales et malignes, mais pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes normaux ou d'autres tissus normaux. Les études de toxicité n'ont montré aucun autre effet que l'épuisement pharmacologique attendu des cellules B dans le sang périphérique et dans le tissu lymphoïde.

Le nombre de lymphocytes B périphériques est inférieur à la normale après l'administration de la première dose de rituximab. La réapparition des lymphocytes B commence dans les 6 mois suivant le retour du traitement à des niveaux normaux entre 9 et 12 mois après la fin du traitement.

Le rituximab fournit des attentes prometteuses pour le traitement de la MG, bien qu'aucun essai randomisé et contrôlé n'ait été mené à ce jour. Des études de cas, des séries rétrospectives de petites séries et des études non contrôlées décrivent un bénéfice clinique prolongé et prononcé dû au rituximab, même chez les patients sévèrement atteints de MG. De manière plus intéressante, ceci pourrait donner un meilleur bénéfice clinique et durer plus longtemps chez patients anti-MuSK qu'en anti-AChR MG. Diaz-Manera et al ont traité six anti-MuSK et 11 anti-AChR-positifs MG patients avec rituximab. Tous les patients inclus dans cette étude étaient résistants aux Thérapies et étaient classes III à V dans la classification de Myasthenia Gravis Foundation Amérique.

Les anticorps MuSK ont diminué de façon spectaculaire pendant le suivi après un seul cycle de rituximab. Cependant, les anticorps RACH sont restés aux mêmes titres pendant la même période de temps.

Après une période moyenne de post-traitement de 31 mois, 10 des patients anti-AChR amélioré, mais six d'entre eux ont besoin de reinfusions. En revanche, tous les patients anti-MuSK ont obtenu une rémission ou un état de manifestations minimales et aucune réinfusion n'a été nécessaire. Par conséquent, dans le groupe anti-MuSK, les doses de prédnisone ont été réduites de manière significative et des immunosuppresseurs concomitants peuvent être retirés [113].

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 [96].

Il est actuellement proposé dans les formes résistantes aux corticoïdes et à l'azathioprine. Son coût est élevé, mais les résultats sont bons chez certains patients tant dans les formes séropositives classiques, que dans les formes avec anticorps

---

antiMuSK. La posologie proposée est de 375 mg/m<sup>2</sup> par semaine en perfusion intraveineuse, quatre semaines de suite ou 1 g, deux fois (à 15 jours d'intervalle). A ce jour, la supériorité de l'un ou l'autre de ces schémas n'a pas été démontrée. La prévention d'une réaction allergique grave impose avant l'injection de Rituximab un protocole préventif par solumedrol et antihistaminique. La répétition des cures de Rituximab est à discuter en fonction de l'évolution. Les complications sont rares, mais les traitements immunosuppresseurs concomitants ou antérieurs augmentent le risque d'infection opportuniste (et notamment d'infection par virus JC). Bien que pour l'instant aucun cas de LEMP n'ait été rapporté chez des patients myasthéniques traités par Rituximab, ce risque doit être exposé aux patients avant la mise en route du traitement [20].

#### **✚ L'Etanercept (Enbrel®)**

FC récepteur soluble recombinant du TNF-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 [112]. Chez les animaux, il supprime MG expérimental en cours. Cette observation a abouti à un petit essai prospectif sur l'effet de la MG dépendante des corticostéroïdes. Onze patients ont été inscrits, dont huit ont terminé cet essai de 6 mois. Deux patients ont été retirés en raison de l'aggravation de la maladie, et un patient a été retiré à cause d'une éruption cutanée érythémateuse. Six des huit patients qui ont terminé l'essai, se sont améliorés, selon les mesures quantitatives de la force musculaire et l'abaissement des corticostéroïdes.

En plus de ces résultats d'étude décevants, il ya des rapports de cas épars sur les patients qui ont développé MG tout en prenant l'etanercept et avaient la résolution des symptômes après l'arrêt [113].

#### **✚ Ciclosporine (Neoral ®), et Tacrolimus (Prograf®, Advagraf LP®)**

Ces molécules ont permis d'améliorer des myasthénies réfractaires aux autres traitements mais elles nécessitent une surveillance étroite et une adaptation des posologies du fait de leurs effets secondaires sérieux [20].

##### **➤ Ciclosporine**

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 [6,51].

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 [6,51, 97].

La ciclosporine a également été proposée. Une étude randomisée contre placebo [114] incluant 20 patients montre que la ciclosporine entraîne une amélioration significative de la force musculaire. L'amélioration est notée dès la troisième semaine de traitement, et atteint son maximum après un temps moyen de 3,6 mois. Une étude randomisée en double aveugle, comparant l'azathioprine à la dose de 2,5 mg/kg/j versus ciclosporine à la dose initiale de 5 mg/kg/j, ajustée ensuite en fonction des

---

effets secondaires [115], montre qu'à 1 an, 12/18 patients sont améliorés dans le groupe azathioprine et 14/18 dans le groupe ciclosporine. Les effets secondaires de la ciclosporine rendent son maniement difficile. Dans ces conditions, l'utilisation de la ciclosporine ne doit être conseillée qu'à des doses de 2,5 à 3,5 mg/kg/j pour éviter les effets secondaires [66].

➤ **Tacrolimus**

Autre molécule disponible dans l'arsenal thérapeutique, 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 [51].

Après administration orale de gélules de prograf, les concentrations sanguines maximales de tacrolimus sont atteintes en 1 à 3 heures environ.

La vitesse et le taux d'absorption du tacrolimus sont augmentés à jeun. ils sont diminués en présence d'aliments, l'effet étant plus prononcé après un repas riche en graisse et moindre après un repas riche en hydrate de carbone.

La demi-vie du tacrolimus est longue et variable. Chez des sujets sains, la demi-vie moyenne dans le sang total est d'environ 43h. [98]

✚ **Le Cyclophosphamide (Endoxan®)**

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 [96]. Ce médicament est administré en intraveineuse, sous forme de doses pulsées [51].

La molécule initiale est une pro-drogue inactive. Elle est hydroxylée dans le foie par les microsomes hépatiques donnant la moutarde phosphoramidate (métabolite actif) et autre métabolites.

Le temps moyen de demi-vie plasmatique du cyclophosphamide varie de 4 à 7h : il est plus court chez l'enfant (4h) que chez l'adulte (7h en moyenne). [98]

Des résultats aussi brillants sont publiés par Perez et al [62] à propos d'une série de 42 malades traités par le cyclophosphamide seul ou associé aux corticostéroïdes : 74 % des malades sont améliorés après 1 mois de traitement. Cette amélioration est reliée à la dose cumulative de cyclophosphamide, 90 % des malades étant améliorés après avoir reçu 10 g de cyclophosphamide et 100 % après 30 g. Le taux de rémission est important : 58 % à 1 an, 86 % à 2 ans, 100 % à 33 mois.

En bolus mensuels est réservé pour des indications particulières (échec des autres thérapeutiques, association à un lupus grave).

Après avoir fait le point, on remarque que toutes ces molécules récentes manquent, non seulement de preuves quant à leur efficacité dans la myasthénie, mais aussi et surtout de spécificité. En aucun cas on ne dispose actuellement d'un immunosuppresseur spécifique de la myasthénie [66].

**V.3.2.3 Corticoïdes et immunosuppresseurs**

Une étude randomisée comparant les effets à long terme de la prédnisone et de l'azathioprine [116], montre que plus de la moitié des patients non améliorés par la prédnisone ou l'azathioprine le sont par l'association des deux traitements. Ce bon résultat de l'association corticostéroïde plus immunosuppresseurs dans les formes

---

résistantes à l'une ou à l'autre thérapeutique a également été signalé par Cornelio [117]. Une étude randomisée en double aveugle comparant corticostéroïdes versus corticostéroïdes + ciclosporine chez des myasthéniques avec des symptômes importants malgré une corticothérapie supérieure à 30 mg un jour sur deux [118] montre qu'après 6 mois de traitement, l'augmentation de la force musculaire était plus importante dans le groupe ciclosporine ( $p = 0,004$ ) ; en revanche, la réduction de la corticothérapie n'était pas significativement différente entre les deux groupes. Une autre étude randomisée en double aveugle, comparant l'association prédnisone + azathioprine versus prédnisone [119], montre qu'il y a plus d'échec de traitement dans le groupe prédnisone que dans le groupe prédnisone + azathioprine, et que la dose de prédnisone devient significativement plus basse dans le groupe prédnisone + azathioprine après 2 ans de traitement.

Au total, ces résultats sont en faveur de l'utilisation combinée d'emblée des corticostéroïdes et de l'azathioprine, pour les MG généralisées avec des symptômes importants ne permettant pas une activité normale malgré un traitement anticholinestérasiques optimal.

### **V.3.3 Immunothérapie à court terme : prise en charge des crises myasthéniques**

Elle repose sur deux stratégies thérapeutiques différentes : la plasmaphérèse (ou échanges plasmatiques) et les immunoglobulines humaines par voie intraveineuse (Tégélines®). Elles partagent cependant les mêmes indications, à savoir essentiellement la prise en charge en aigu des phases d'exacerbation ou de crise myasthénique. Ces deux techniques peuvent aussi être envisagées pour préparer le patient atteint de myasthénie à une thymectomie ou à tout autre acte chirurgical, et ce quand l'état préopératoire du patient n'est pas stable, pour réduire la morbidité péri-opératoire [20,65, 95]. De même, leur utilisation en début de traitement par corticoïdes pour prévenir ou limiter les exacerbations cortico-induites [6,65, 120] mais aussi leur prescription en tant que monothérapie pour les rares patients réfractaires à toutes les autres formes de traitements, font partie des indications possibles de ces traitements immunosuppresseurs à court terme, indications supportées par un consensus officiel du NIH (National Institute of Health) datant de 1986 [6,120]. Comme énoncé ci-dessus, il s'agit de traitements immunosuppresseurs à court terme et d'action passive, permettant d'améliorer la force musculaire, mais uniquement de façon temporaire, sur quelques semaines : ils vont donc nécessiter la coadministration d'agents immunomodulateurs de longue durée d'action afin de prendre en charge le phénomène pathologique sous jacent [65,68].

Ces traitements étant prescrits et utilisés de façon quasi exclusive en milieu hospitalier, nous ne les développerons pas par la suite [66].

Il existe une efficacité similaire des EP et des IgIV, mais certains patients répondent préférentiellement à l'une ou l'autre de ces thérapies.

Le choix entre les IgIV et les EP dépend de leurs contre-indications respectives et de l'offre de l'hôpital, notamment pour les EP. La survenue de céphalées sous IgIV n'est pas exceptionnelle, de quelques heures à quelques jours, améliorées par les antalgiques et le repos. De rares observations de méningite aseptique ont été rapportées.

---

L'utilisation à long terme de ces traitements est limitée à certains patients réfractaires à tout autre traitement [20].

### **V.3.3.1 Échanges plasmatiques (EP)**

Les échanges plasmatiques vont permettre une élimination des anticorps circulants, dont les anti-RACH, de façon transitoire [95]. L'amélioration survient en quelques jours chez la plupart des patients, en général après la deuxième ou troisième séance d'échange [6,51]. 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 [97].le nombre et le délai entre les échanges dépendra de la sévérité et de la réponse : de 2 à 4, en moyenne sur une à 3 semaines [20]. Le bénéfice clinique ne dure jamais plus de 4 à 10 semaines [106].

Les EP ont été proposés pour le traitement de la MG dès 1976 [121]. L'amélioration par les EP est toutefois également obtenue dans les formes séronégatives [62].

De nombreuses études ouvertes ont montré l'efficacité à court terme des EP au cours des poussées de MG, généralement manifeste dès le premier ou le deuxième échange. Cette amélioration est estimée à 73 % des cas dans une revue de la littérature colligeant trois séries [122]. Dans les années 1980, il y a eu un consensus dans la littérature pour utiliser les EP dans les crises myasthéniques [123, 124].

L'efficacité des EP, dans les formes chroniques, n'a jamais été démontrée [125, 126]. Les EP n'améliorent pas, à long terme, le pronostic de la MG [127].

Au cours des poussées aiguës de MG, lorsqu'il existe des troubles de la déglutition, un déficit des muscles respiratoires ou un déficit majeur des muscles squelettiques, les EP permettent de passer un « cap critique » avant que les traitements immunosuppresseurs aient pu agir. Ils sont également intéressants lorsque survient une aggravation provoquée par le début d'une corticothérapie. Compte tenu du mode d'action purement passif des EP ne leur conférant qu'un effet transitoire, il est nécessaire de leur associer un traitement à visée immunosuppressive pour maintenir à moyen et à long terme les résultats des EP. Cette immunosuppression paraît d'autant plus impérative que des phénomènes de rebond du taux des anticorps anti-RACH après EP ont été signalés [66]. Les EP sont contre-indiqués en cas d'infection [20].

### **V.3.3.2 Immunoglobulines intraveineuses**

Initialement utilisées dans de nombreuses pathologies auto-immunes, les immunoglobulines IV ont un mécanisme beaucoup plus complexe [51].

Leur efficacité dans l'amélioration des symptômes de la myasthénie a été prouvée par une étude avec contrôle placebo [128]. Le délai pour observer une amélioration clinique est assez variable (une à deux semaines) et peut prendre jusqu'à 19 jours [6]. De la même façon que la plasmaphérèse, l'effet ne dure que quelques semaines.

L'utilisation des IgIV a été proposée dès 1984 [129]. Depuis, plusieurs études ouvertes ont rapporté des résultats favorables en utilisant des perfusions de 0,4 g/kg/j d'IgG pendant 5 jours [130] (2g/Kg), mais le nombre de perfusion peut être réduit à 2(1g/Kg par perfusion). Selon une étude, il semble que l'effet thérapeutique d'une perfusion d'1g/Kg soit identique à la dose de 2g/Kg [20]. L'amélioration est maximale entre le 15e et le 25e jour après le début du traitement.

---

Dans une revue de la littérature colligeant sept séries [130], le taux de succès est de 76 %. Dans la majorité de ces études, les IgIV étaient utilisées pour le traitement de myasthéniques en poussée. Une étude randomisée comparant l'effet des IgIV à la dose de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours et celui de trois EP [131] n'a pas montré de différence significative. Les complications sont significativement plus importantes dans le groupe traité par EP. Les IgIV, malgré leur coût élevé, sont donc bien une alternative aux EP dans le traitement des poussées de MG. Cette thérapeutique a l'avantage de pouvoir être utilisée dans les cas où les EP sont contre-indiqués, et de ne pas nécessiter l'association à un traitement immunosuppresseur ou corticostéroïde. La dose minimale efficace des IgIV reste à déterminer, de même que leur place dans le traitement à long terme de la MG. Les effets secondaires des IgIV, de l'ordre de 5 %, sont généralement mineurs mais il a été rapporté des chocs anaphylactiques, des méningites aseptiques, des insuffisances rénales aiguës, et il faut garder à l'esprit le risque de transmission d'agents infectieux. Les IGIV sont contre indiquées en cas d'atteinte rénale sévère, de risque thromboembolique élevé et non contrôlé, de déficit en IgA. Les IgIV polyvalentes ont des effets immunomodulateurs qui relèvent de plusieurs mécanismes d'action qui diffèrent selon la pathologie auto-immune en cause. La neutralisation d'auto anticorps pathogènes circulants par interaction auto-anticorps-anticorps anti-idiotypes est responsable d'une diminution rapide du titre des auto-anticorps. Les IgIV contiennent également des spécificités anticorps dirigées contre de nombreuses molécules de surface des lymphocytes impliqués dans la régulation des réponses immunitaires qui rendent compte des effets à long terme de l'administration des IgIV [66].

#### **V.3.4 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 [6, 54, 65].

Dans 15% des cas, la myasthénie est associée à une tumeur du thymus ; c'est l'indication formelle de thymectomie ; il s'agit en général d'une myasthénie sévère, d'apparition tardive, sans prédominance de sexe. L'ablation pourra d'ailleurs être complétée par une radiothérapie voire une chimiothérapie selon les résultats histologiques [95].

Il serait d'autant meilleure que thymectomie est effectué dans l'évolution de la maladie c'est à dire lorsque la myasthénie évolue depuis peu de temps [4], il est généralement admis que cette intervention améliore l'histoire naturelle de la myasthénie en termes de rémissions complètes et d'amélioration cliniques parce que le but principal de l'intervention est l'ablation de la tumeur avant qu'elle n'essaime aux organes voisins. La thymectomie doit être pratiquée quelle que soit la sévérité de la MG, sauf contre-indications liées à la dissémination de la tumeur, aux tares associées ou à l'âge ; des résultats favorables ont été notés chez des patients âgés [132].

Si elle est possible, l'exérèse doit être complète, la voie d'abord élective étant la sternotomie ; dans tous les cas, la totalité du thymus est enlevée. L'exérèse n'est

---

habituellement pas indiquée dans les formes métastasées ; seule une biopsie est alors pratiquée. Parmi les complications liées à l'étendue du geste chirurgical, il convient de citer le risque d'insuffisance respiratoire restrictive secondaire à une lésion phrénique. La radiothérapie n'est pas recommandée dans les tumeurs de stade I. Elle est indiquée dans le traitement postopératoire des tumeurs invasives, et peut être proposée dans certains cas (tumeur inopérable), soit de façon exclusive, soit associée à la chimiothérapie. Les doses habituelles sont de 50-60 Gy, étalées sur plusieurs semaines. Elle expose à la survenue d'une fibrose pulmonaire.

Les indications de la chimiothérapie ne sont actuellement pas codifiées, tant en ce qui concerne sa place dans la prise en charge thérapeutique qu'en ce qui concerne le type des protocoles utilisés. L'évolution de la MG est moins favorable chez les malades thymectomisés que chez ceux thymectomisés pour hyperplasie ou reliquats thymiques [11]. Notre expérience personnelle portant sur 47 cas de thymome concorde avec les données de la littérature : 49 % de rémission ou d'amélioration et 30 % de décès dans le groupe de malades avec thymome, contre 59,5 % et 6,5 % respectivement chez les myasthéniques opérés pour hyperplasie ou reliquats thymiques.

Actuellement, le bénéfice de la thymectomie n'a pas été démontré chez les patients ne présentant pas de thymome. Elle est d'une toute autre difficulté, car les opinions sur ses effets sont loin d'être concordantes, étant donné la diversité des populations de myasthéniques opérés [133]. Beaucoup d'études de la littérature rapportent des résultats favorables de la thymectomie, souvent après plusieurs années. Pour d'autres, le bénéfice n'est pas flagrant. L'analyse de cette littérature a amené beaucoup d'auteurs à conseiller la thymectomie dans la MG à début précoce avant 40 ans et dans les 3 ans suivant le début de la MG.

Il existe cependant des arguments pour penser qu'elle est utile chez les patients âgés de moins de 45 ans, présentant une myasthénie généralisée de découverte récente et des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine [20], donc. Les résultats seraient plus favorables lorsque l'exérèse du tissu thymique est plus complète, lorsqu'il s'agit des sujets jeunes [4]. Il s'agirait donc de la seule indication de cette chirurgie dans la myasthénie sans thymome [51,95]. La thymectomie n'est pas indiquée s'il existe des anticorps anti- MuSK.

Dans tous les cas, la thymectomie n'est jamais urgente. Elle doit être réalisée chez un patient stabilisé sur le plan neurologique [20].

Cependant, les résultats obtenus avec les traitements médicaux actuels ont diminué les indications de la thymectomie. Lorsqu'il existe un thymome, l'indication opératoire est formelle pour des raisons carcinologiques, mais les résultats sur la myasthénie sont aléatoires [4] parce que l'amélioration des symptômes n'est pas toujours immédiate [5] et elle est aussi inconstante après l'intervention, et il arrive même qu'une myasthénie apparaisse au décours d'une thymectomie [4].

La thymectomie doit être pratiquée obligatoirement s'il existe un gros thymus (thymome), l'examen anatomopathologique faisant la part entre les tumeurs (rares) et les hyperplasies. Il est souhaitable que cette chirurgie soit faite en centre très spécialisé où se trouve en particulier une équipe de réanimation habituée aux

---

problèmes de la myasthénie [5] pour éviter la morbidité péri-opératoire [65]. Une radiothérapie complémentaire est indiquée en cas de thymome macro invasif. Une chimiothérapie est réservée à des indications ciblées, en particulier pour des thymomes très extensifs et en cas de métastases [20].

La thymectomie se fait à distance des poussées pour diminuer le risque opératoire. En pratique :

- âge inférieure à 40 ans + myasthénie généralisée : thymectomie même si thymus involue. pour certains les indications sont plus larges,
- sujet âgé (supérieur à 60 ans) : pas de thymectomie sauf si tumeur,
- en cas de thymome, un traitement complémentaire par radiothérapie et parfois chimiothérapie est proposé [65].

### **Évaluer l'efficacité de la thymectomie**

Des résultats préliminaires concernant un essai randomisé pour évaluer l'efficacité de la thymectomie mettent en évidence que celle-ci entraîne des effets cliniques favorables et permet une prise de dose plus faible de corticoïdes [53].

### **V.3.5 Autres traitements**

-L'intérêt d'une prise en charge psychologique doit être évalué en fonction des patients et au cours de l'évolution.

-Les antalgiques de première ligne (paracétamol) et les massages sont utiles en cas de douleurs secondaires à la faiblesse des muscles rachidiens, en particulier cervicalgies induites par la faiblesse des extenseurs de nuque.

- La kinésithérapie comportant des exercices de réentraînement et de musculation est contre-indiquée chez les patients myasthéniques.

- Par contre la reprise progressive d'une activité physique (marche, vélo) est souhaitable pour lutter contre l'effet de désentraînement dû à la maladie [20].

## **V.4 Les essais cliniques**

Les essais cliniques consistent à tester un traitement potentiel (un candidat-médicament, un dispositif médical...) dans le but de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans la maladie [53].

### **V.4.1 Études immunologiques**

Des études actuelles menées par le groupe *Euromyasthenia* recherchent des molécules ou cellules impliquées dans le développement de centres germinatifs au niveau thymique, afin d'en prévenir la formation. Ces centres germinatifs incluent en effet les lymphocytes B producteurs des auto-anticorps et les LyT (lymphocytes T) auto-réactifs. Leurs travaux récents ont aussi permis de mettre en évidence de nouveaux composants associés à la pathologie thymique comme la présence de signes d'inflammation, une surexpression de certaines chimiokines (CXCL13, CCL21), des défauts dans la fonction des LyT régulateurs (dont le rôle est de down-réguler la réponse immune), une augmentation de l'expression des récepteurs aux œstrogènes sur les thymocytes et enfin une up-régulation de l'auto-antigène RACH des cellules myoïdes et épithéliales thymiques par des cytokines pro-inflammatoires [134].

### **V.4.2 Monarsen®**

---

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 bicentrique 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 [135].

Il s'agit d'un traitement purement symptomatique, qui sera donc quasiment toujours associé à un traitement de fond immunosuppresseur, sauf dans les cas de myasthénie purement oculaire ou de myasthénie généralisée légère où ils peuvent suffire. Ces médicaments sont rarement utilisés dans le cas des myasthénies avec présence d'anti-MUSK (Muscle-Specific Kinase) car, dans ces cas-là, ils provoquent plutôt une dégradation de l'état clinique [51]. Leur intérêt dans la crise myasthénique est assez limité à cause d'une absorption digestive moindre dans ces situations, exposant alors à un sous dosage et donc une aggravation [68].

#### **V.4.3 Essai MYACOR**

Le traitement à long terme d'une myasthénie généralisée comporte généralement de la prédnisone et de l'azathioprine, en complément d'une thymectomie. Toutefois, le protocole standard de la corticothérapie avec diminution progressive de doses entraîne des doses cumulées importantes de prédnisone. Compte tenu des effets secondaires d'une corticothérapie prolongée, une diminution progressive précoce - ou éventuellement un arrêt - de la prédnisone est un objectif thérapeutique pertinent.

Une étude faite en France dans la période juin 2009-juillet 2016 sur 118 patients (de 18 à 80 ans), afin de comparer au protocole de traitement standard un protocole permettant une diminution plus rapide de corticoïdes [53].

#### **V.4.4 Le méthotrèxate**

Le méthotrèxate est un anti-métabolite utilisé dans le traitement de certains cancers [53,113]. À faible dose, le méthotrèxate est Généralement hors danger et bien toléré dans le traitement de Certaines maladies auto-immunes. , il y'a des Preuves limités pour son efficacité dans MG.une étude en simple aveugle en provenance d'Afrique du Sud, Le méthotrèxate est un agent efficace d'épargnant des stéroïdes 10 Mois après l'initiation du traitement dans la MG généralisée. Cette étude suggère que le méthotrèxate a une efficacité Et tolérance similaires à l'azathioprine, et donc une alternative de ce dernier [113].

Autre étude faite en canada et Etats-Unis dans la période de avril 2009-janvier 2014 sur 50 patients (plus de 18 ans) a permet d'évaluer l'efficacité de méthotrèxate sur les signes cliniques de la myasthénie afin de réduire les doses de prédnisone [53].

#### **V.4.5 Le bélimumab**

Le bélimumab est un anticorps monoclonal qui peut neutraliser un facteur stimulant les cellules B (facteur d'activation des cellules B (BAFF)). Cet immunomodulateur est déjà utilisé dans le traitement du lupus [53,113]. Il joue un rôle essentiel dans l'homéostasie des cellules B et la fonction des cellules B dans la périphérie. Puisque le BAFF est un facteur crucial et puissant pour la survie et la

---

croissance des cellules B, les cellules B normales et autoréactives Concurrencer le BAFF disponible. Les taux de BAFF semblent réguler le seuil de survie des cellules B. Les cellules B autoréactives sont peu compétitives pour la survie et elles semblent être plus dépendantes de la BAFF pour leur survie. Les taux de BAFF sont augmentés dans la circulation des patients MG [113]. Des essais cliniques faites en Allemagne, Canada, États-Unis, Italie dans la période avril 2014-octobre 2015 sur 40 patients (plus de 18 ans) a permis d'évaluer la tolérance et l'efficacité du bélimumb.

#### **V.4.6 Essai Myastérix**

Un candidat-vaccin thérapeutique, CV-MG01, est à l'étude dans un essai de phase Ib en Belgique. Le CV-MG01 est un vaccin composé de peptides qui vont mimer le récepteur de l'acétylcholine. Il a montré son efficacité dans un modèle de chien spontanément atteint de myasthénie. Le CV-MG01 a reçu le statut de médicament orphelin aux États-Unis et en Europe.

Des essais cliniques faites en Belgique dans la période novembre 2015- septembre 2016 sur 32 patients (de 18 à 64 ans) a permis d'évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et l'immunogénicité du CV-MG01.

#### **V.4.7 L'exercice**

La fatigue généralisée dans la myasthénie entraîne un mode de vie sédentaire et un important déconditionnement physique, qui lui-même peut conduire à une forme physique diminuée (fatigue, risque accru d'obésité, d'hypertension, de diabète de type 2 et de dyslipidémie du fait de la sédentarité).

Des essais de l'entraînement physique faites en États-Unis dans la période janvier 2010-décembre 2020 sur 30 patients (de 18 à 70 ans) a permis d'évaluer les effets d'un entraînement physique pendant 3 mois sur l'activité physique, la force, la remise en forme, la fonction pulmonaire [53].

#### **V.4.8 L'éphédrine**

Les observations cliniques suggèrent que l'éphédrine peut Diminuer, retarder ou même empêcher la nécessité de Thérapie immunosuppressive lorsqu'elle est associée aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou la faible dose de prednisone. Essais comparatifs randomisés comparant Les grands groupes sont difficiles à conduire. On vise donc Pour rassembler les données d'une petite série de n-of-1 (Également connus sous le nom d'essais sur un seul patient) pour évaluer l'Effet de l'éphédrine comme add-on de traitement pour la MG.

**Essai** : un seul centre, contrôlé par placebo, En double aveugle, randomisé, multiple Études de n-de-1 croisées dans 4 patients adultes Généralisées qui montrent une amélioration inadéquate Pyridostigmine et / ou immunosuppresseurs Chaque N-of-1 essai a 3 cycles de deux interventions de 5 jours Périodes. Traitement: 25 mg d'éphédrine ou de placebo, deux fois Tous les jours. Principaux critères de mesure: myasthénie quantitative Gravis (QMG) [136].

#### **V.4.9 Développer des traitements dans les myasthénies réfractaires**

##### **V.4.9.1 L'eculizumab**

L'eculizumab est un anticorps qui bloque l'activation du complément [53]. L'activation du complément à la jonction neuromusculaire peut être la cause principale de la perte du récepteur d'acétylcholine et de l'échec de la transmission

---

neuromusculaire observée dans la MG. Eculizumab, un anticorps monoclonal humanisé, bloque la formation d'un complexe de complément terminal en empêchant sélectivement le clivage enzymatique de C5. Il s'agit de la première thérapie approuvée pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Les résultats d'une étude pilote de phase II sur l'utilisation de l'eculizumab dans la MG généralisée grave et réfractaire sont publiés sous forme abstraite. Le but de cette étude était de déterminer si eculizumab est sécurisé et efficace, malgré le traitement avec différents immunosuppresseurs Qui sont actuellement disponibles. L'étude a montré un avantage clinique significatif de l'eculizumab dans l'amélioration de la MG par rapport au placebo. Eculizumab était sécurisé et bien toléré chez tous les patients traités [113].

Des essais cliniques faites en international (dont la France) dans la période de décembre 2013-février 2016 sur 92 patients (plus de 18 ans) a permet d'évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'eculizumab dans le traitement de myasthénie généralisée réfractaires aux autres traitements habituels [53].

#### **V.4.9.2 Le bortezomib**

Le bortezomib est un inhibiteur du protéasome déjà utilisé dans le traitement de myélomes multiples [53,113]. Des études précliniques récentes sur des cultures cellulaires et des modèles animaux, ainsi que des études cliniques sur la transplantation d'organes Ont démontré que le bortezomib peut tuer Plasmocytes non plastiques en quelques heures. Cela suggère que les inhibiteurs de protéasome pourraient également être utilisés pour réduire rapidement Production d'auto-anticorps chez MG [113].

Des essais cliniques faites en Allemagne dans la période octobre 2014-décembre 2016 sur 18 patients (de 18 ans à 75 ans) a permet d'évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité du bortezomib dans le traitement de myasthénie généralisée réfractaires aux traitements habituels [53].

#### **V.4.9.3 Facteur stimulant les colonies de granulocytes-macrophages**

Facteur stimulant les colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF). La protéine 3 de la boîte de Forkhead (FoxP3) est un facteur de transcription nécessaire à la fonction des lymphocytes T régulateurs (Tregs). Les Tregs maintiennent l'homéostasie immunitaire et l'auto-tolérance et jouent un rôle important dans la prévention des maladies auto-immunes. L'administration in vitro de GM-CSF améliore la fonction suppressive des Treg et augmente l'expression de FoxP3 régulée dans Tregs. Il y a un seul cas rapporté sur un patient présentant une crise myasthénique prolongée réfractaire aux traitements immunomodulateurs conventionnels traités par GM-CSF. Cet homme de 77 ans a reçu 750 µg de GM-CSF par jour pendant 3 jours, suivi de 250 µg / jour pendant 3 jours. Après la cinquième dose de GM-CSF, il avait amélioré la force généralisée et a finalement été sevré du ventilateur [113].

#### **V.4.9.4 La vitamine D**

La vitamine D s'est révélée être liée à des maladies auto-immunes, comme la sclérose en plaques et le psoriasis. Des corrélations ont été rapportées entre les niveaux de vitamine D et la prévalence et la sévérité d'autres maladies auto immunes Et aussi entre la thérapie par la vitamine D et l'amélioration et la rémission de la

---

maladie. Il s'agit d'un cas d'un patient atteint de myasthénie grave (MG) sévère et réfractaire qui a suivi une "dose élevée de la vitamine D " (80 000 à 120 000 UI / jour) promu par un centre médical Au Brésil (mais pas encore prouvée), et elle a eu sa première rémission complète après ce type de traitement avec une augmentation De sérum de vitamine D (400 à 700 ng / mL). Ce rapport peut renforcer la corrélation entre le niveau de vitamine D et la gravité de la maladie et introduit Une nouvelle utilisation possible de la vitamine D comme cible potentielle pour le traitement des maladies auto-immunes [137].

#### **V.4.10 La thérapie cellulaire dans la myasthénie généralisée**

La thérapie cellulaire consiste à remplacer des cellules déficientes ou anormales par des cellules souches. Cette technique consiste à, dans un premier temps, prélever des cellules soit chez le patient à traiter (autogreffe), soit chez un donneur (allogreffe). Ces cellules sont ensuite purifiées, modifiées le cas échéant, puis multipliées en laboratoire. Elles sont alors injectées à la personne malade par voie sanguine ou dans l'organe à traiter. Les cellules souches hématopoïétiques sont des cellules à l'origine des différentes cellules du sang.

##### **V.4.10.1 Efficacité d'une thérapie cellulaire par greffe de cellules souches hématopoïétique**

Les résultats d'une étude canadienne ayant concerné 7 personnes atteintes d'une forme sévère de myasthénie traitées par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ont été publiés en avril 2016. Ils montrent que cette stratégie s'est révélée efficace à long terme et a permis la rémission stable et complète de la myasthénie. A noter qu'un patient a développé une seconde maladie auto-immune après le traitement [53].

#### **V.5 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:

-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 [47].

## V.6 Mise en route pratique du traitement

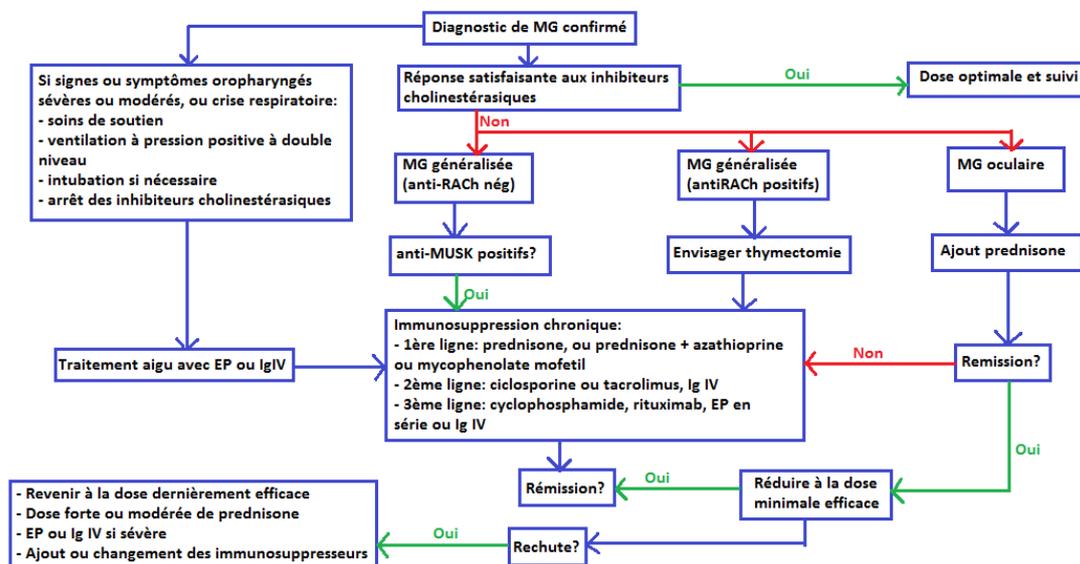


Figure 1: Organigramme du traitement [51]

Bien qu'une individualisation des traitements soit nécessaire, nous retrouvons dans ce schéma l'approche globale, pouvant convenir à la majorité des patients, d'après la dernière publication dans le *Lancet*.

Légende : MG : myasthénie ; Ig : immunoglobulines ; EP : échanges plasmatiques

### V.6.1 Ajustement des traitements à l'évolution de la maladie

La nécessité d'un traitement anticholinestérasiques peut varier d'une période à l'autre. La posologie peut être diminuée spontanément ou après mise en route d'un traitement immunomodulateurs ou au contraire, augmentée en cas de poussée de myasthénie. Les posologies doivent être adaptées pour prévenir les sous et les surdosages, parfois facteurs de pannes motrices.

En principe, la corticothérapie ne doit être diminuée qu'après obtention d'une amélioration significative (manifestations minimales de type MGFA classe II).

De la même façon, il est recommandé de n'arrêter le traitement par azathioprine ou mycophénolate mofetyl qu'après plusieurs années de contrôle satisfaisant pour limiter les risques de rechute.

En fait, de nombreux patients nécessitent un traitement prolongé par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs (pendant 5 à 10 ans et chez certains de manière permanente).

Les myasthénies réfractaires aux traitements immunomodulateurs de première ligne doivent être adressées à un Centre de Référence. Il faudra vérifier qu'il s'agit bien d'une myasthénie, que la gravité est avérée, que les modalités de prise du traitement

---

antérieur étaient correctes tant pour les molécules utilisées que pour la durée d'administration, les horaires de prise et la discipline / compliance du patient par rapport au suivi du traitement. Un facteur aggravant doit être recherché : prise de médicament contre-indiqué, maladie auto-immune associée. Une immunothérapie de seconde ligne sera discutée.

Chez certains patients, des EP ou des IgIV régulières (mensuelles) peuvent être nécessaires en traitement de fond (en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements) [20].

### **V.6.2 Poussée aigüe de myasthénie**

C'est une urgence à traiter en réanimation. La fonction respiratoire du malade doit être préservée. La prise en charge de poussée se déroule comme suivant :

-arrêt de tout apport alimentaire, même liquidien par la bouche en raison du danger de fausse-route.

-pose d'une perfusion intraveineuse.

-injection intramusculaire ou intraveineuse de 1 mg de néostigmine, à répéter au besoin quelques minutes plus tard.

-injection intramusculaire de 0.25 mg d'atropine pour limiter l'hypersécrétion salivaire et bronchique favorisée par la prostigmine.

-oxygénothérapie par sonde nasale, masque, ou respirateur manuel.

-aspiration des sécrétions nasopharyngées.

-transport médicalisé du malade, dans les plus brefs délais, vers un service de réanimation.

-poursuite du traitement anticholinestérasiques en comprimés écrasés à administrer à la sonde gastrique, en prises fractionnées et avec une posologie modérée. Quand un doute persiste sur la nature de la crise myasthénique ou cholinergique, il vaut mieux supprimer les anticholinestérasiques, le malade étant à l'abri à partir du moment où il est intubé et ventilé.

En cas de persistance de la crise myasthénique, on peut avoir recours :

-soit à la perfusion IV de gammaglobulines à la dose de 0.4 g/Kg/24h pendant 5 jours : cette thérapeutique a pour elle sa simplicité, et constitue une alternative intéressante aux échanges plasmatiques. Des résultats favorables s'observent dans environ 50% des cas.

-soit aux échanges plasmatiques (plasmaphérèse) : qui font baisser le taux d'anticorps anti récepteurs d'acétylcholine, sans corrélation formelle avec la clinique. Elles sont utilisées essentiellement dans les formes graves, en préopératoire, avant la thymectomie [5] ; chaque série comporte de 3 à 5 séances. En raison de l'action temporaire des échanges plasmatiques, il est nécessaire de leur associer un traitement immunosuppresseur : prédnisone (1 mg/Kg/24h) seule ou associée à l'azathioprine (2mg/Kg/24h).

### **V.6.3 Cas spécifiques**

#### **V.6.3.1 Myasthénie pédiatrique**

Du fait de la moindre fréquence de la myasthénie chez l'enfant, des protocoles thérapeutiques précis ne sont pas encore bien définis dans cette population. Les

---

traitements font appel aux mêmes principes que pour les formes de l'adulte : utilisation en première intention des anticholinestérasiques (pyridostigmine débuté à une dose de 1 à 2 mg/kg et par prise en 4 fois/j). Le recours à des traitements immunomodulateurs si les troubles sont sévères et/ou invalidants (les corticoïdes en premier) puis avec une décroissance progressive en fonction des résultats et de la tolérance. Du fait d'effets secondaires particulièrement gênants chez l'enfant (obésité, retard de croissance, ostéoporose), la durée du traitement doit être plus courte que chez l'adulte.

Le recours aux immunosuppresseurs est plus limité que chez l'adulte.

L'azathioprine reste l'immunosuppresseur utilisé le plus souvent en deuxième ligne permettant souvent une diminution des doses de corticoïdes. Les autres molécules seront discutées au cas par cas. Plus récemment, l'apport du rituximab, (4 perfusions hebdomadaires de 375 mg/m<sup>2</sup> par cure) a montré de bons résultats notamment dans les formes avec anticorps anti-MuSK. La thymectomie a toute sa place dans les formes pédiatriques généralisées avec anticorps anti-RACH, invalidantes en dépit d'un traitement médical bien conduit ou lorsque ce traitement est mal toléré.

La myasthénie doit être contrôlée au mieux avant l'intervention, au besoin par des IgIV ou des échanges plasmatiques, ou d'Immunoabsorption. L'âge minimal pour la thymectomie est discuté du fait d'un risque potentiel d'immunosuppression. Dans la plupart des cas, elle est pratiquée au de là de 9/10 ans, même si quelques enfants ont été thymectomisés entre 2 et 3 ans, sans problèmes particuliers. Les résultats en sont variables. La thymectomie peut être discutée dans des formes oculaires récidivantes. Dans les formes sévères et rebelles aux traitements précédents, on a proposé l'utilisation du rituximab avec parfois de très bons résultats, surtout dans les formes avec anticorps anti-MuSK [20].

#### **V.6.3.2 Myasthénie oculaire**

Un traitement par corticoïdes à dose modérée +/- azathioprine peut être prescrit si les symptômes oculaires restent invalidants pour la vie quotidienne compromettant la conduite automobile, la lecture, le travail sur ordinateur), en dépit du traitement anticholinestérasiques.

Un traitement orthoptique, par prisme ou releveur de la paupière peut être utile mais la variabilité est un obstacle. Cette approche parfois impossible au départ peut devenir opérante après le traitement médical, ce qui justifie une collaboration régulière, au long cours, entre l'ophtalmologiste et le neurologue/neuropédiatre. C'est dans le même esprit collaboratif qu'un traitement chirurgical, qui n'est pas recommandé habituellement du fait de la variabilité des troubles oculomoteurs, peut être envisagé en cas d'atteinte fixée depuis longtemps.

Dans des formes invalidantes, ne répondant pas à la stratégie thérapeutique classique, d'autres pistes comme la thymectomie, le recours à une immunothérapie à court ou long terme seront discutés au cas par cas dans un centre de référence [20].

---

### **V.6.3.3 Myasthénie avec atteinte chronique des muscles respiratoire et/ou syndrome d'apnées du sommeil, non corrigés par le traitement**

Après exploration complète de la fonction respiratoire, comportant une étude de la ventilation nocturne, une ventilation intermittente sera si nécessaire, instituée.

### **V.6.3.4 Anesthésie générale**

En cas de traitement chirurgical programmé, il est préférable d'attendre que l'état clinique du patient soit stabilisé. Les curares non dépolarisants (Atracurium, Vecuronium) peuvent être utilisés si nécessaires. Le Fluothane augmente le bloc neuromusculaire. Dans tous les cas, il est préférable de surveiller les patients myasthéniques, qui ont eu un traitement chirurgical, en Unité de Soins Intensifs.

### **V.6.3.5 Anesthésie locale**

L'anesthésie locale, notamment pour une intervention dentaire, n'est pas contre-indiquée. Une majoration transitoire de la faiblesse des muscles situés au voisinage du site d'injection est possible, ce qui conduit dans la mesure du possible à éviter le geste lors d'une poussée sévère.

### **6.3.6 Grossesse**

Une surveillance en milieu obstétrical spécialisé, maternité de classe 3, et dans un centre de référence de pathologie neuromusculaire est recommandé. Une décompensation de la myasthénie peut survenir pendant la grossesse, l'accouchement ou le post-partum. Le risque est augmenté si la maladie est de début récent ou mal contrôlée.

Pour ce qui concerne les complications obstétricales, les données de la littérature sont contradictoires mais les publications récentes n'indiquent pas de risque particulier. Les traitements anticholinestérasiques, les corticoïdes, les échanges plasmatiques et les immunoglobulines intraveineuses ne sont pas contre-indiqués pendant la grossesse. Le traitement par azathioprine avec contrôle de l'activité Thio-purine methyltransferase ou la ciclosporine peut être poursuivi s'il est nécessaire, par contre le mycophenolate mofetyl, le cyclophosphamide, le methotrexate sont contre-indiqués pendant la grossesse.

L'accouchement par voie basse doit être proposé en 1<sup>ère</sup> intention. L'anesthésie péridurale est parfaitement applicable. Si une anesthésie générale est nécessaire, voir le paragraphe précédent. Une myasthénie néonatale transitoire peut survenir même si la myasthénie est légère ou stabilisée chez la mère. Le risque est imprévisible.

Une surveillance échographique spécialisée est nécessaire pour détecter une réduction de mobilité fœtale, une arthrogrypose, un hydramnios, tous signes inquiétants, évoquant une forme fœtale de myasthénie.

Le traitement des nouveaux nés se discutera de façon conjointe par les équipes de néonatalogie et les neuropédiatres référents. En cas de suspicion de forme fœtale ou dans le cadre de la prévention d'une récurrence de forme fœtale (dont la probabilité est grande), la décision et les modalités d'un éventuel traitement de la mère, visant à réduire chez elle la quantité d'anticorps dirigés contre le RACH fœtal, doivent être confiées à une équipe référente, très experte dans le domaine [20].

### **V.6.3.7 Menstruations**

---

L'utilisation de traitements anovulatoires est indiquée en cas d'aggravation des symptômes myasthéniques lors des périodes menstruelles.

#### **V.6.3.8 Vaccination**

Des vaccins vivants atténués (polio, rubéole, fièvre jaune) sont strictement contre indiqués chez les patients qui sont traités par corticoïdes ou agents immunosuppresseurs ou chez les patients ayant des antécédents de thymome.

Les vaccins inactivés (grippe, pneumocoque, polio injectable, tétanos, hépatite B etc...) sont autorisés en cas de myasthénie bien contrôlée [20].

#### **V.6.3.9 Voyages**

La prophylaxie antipaludéenne (Chloroquine, Mefloquine et Quinine) est contre-indiquée. La Malarone et la Vibramycine peuvent être utilisées. La contre-indication de la vaccination contre la fièvre jaune doit être respectée.

#### **V.6.3.10 Autres mesures**

L'activité physique, luttant contre le désentraînement et les effets d'une corticothérapie au long cours, est très souhaitable, d'autant que la myasthénie est stabilisée.

Les séances de kinésithérapie et de physiothérapie (massages, relaxation, exercices doux, piscine) sont souvent bénéfiques en cas de douleurs rachidiennes favorisées par la faiblesse axiale et pour amorcer le réentraînement progressif à l'effort.

En cas de difficultés respiratoires, des séances de kinésithérapie respiratoire, peuvent également être mises en place.

Lorsque les muscles de la déglutition et de la phonation sont atteints, des séances d'orthophonie peuvent aider les malades à maintenir au mieux ces fonctions et à gérer l'angoisse liée aux difficultés pour s'alimenter ou s'exprimer. Si l'alimentation est problématique, des aliments mixés et des liquides épaissis (eau avec gélatine) peuvent éviter les fausses-routes. Quant à la vision double, elle persiste souvent malgré le traitement. Des lunettes avec un verre opacifié ou un prisme permettent parfois de rendre la vision plus confortable. La myasthénie est donc à l'origine d'anxiété et de difficultés psychiques et relationnelles, et il peut être important, pour y faire face, de faire appel au soutien d'un psychologue. Cette aide est d'autant plus nécessaire que le stress risque d'accentuer considérablement les symptômes [20].

---

## **VI. ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

La prise en charge thérapeutique au niveau de l'officine doit être sous la responsabilité d'un pharmacien, ce dernier doit contribuer à l'éducation et la sensibilisation du patient et de son entourage (voir annexe 06 dépliant) car c'est un moment important et permet d'anticiper un certain nombre de complications [20].

Le patient va devenir un acteur principal parmi les acteurs de santé parce qu'il a le droit de participer aux décisions thérapeutiques le concernant (surtout en cas de risque de l'iatrogénèse), et une fois la confirmation est obtenue, un troisième acteur de santé entre en jeu : le pharmacien, qui va devoir contrôler la prescription, la valider en discutant avec le patient pour détecter d'éventuelles contre-indications physiopathologiques ou encore des interactions médicamenteuses, en ayant recours notamment au dossier pharmaceutique (qu'il faudra proposer si le patient ne l'a pas encore créé).

Pour optimiser la stratégie thérapeutique, le pharmacien aura aussi pour rôle de compléter ou délivrer des informations, principalement sur les différents traitements, tout cela en intégrant le « bon usage du médicament » [47].

Des informations seront données aussi sur les caractéristiques de la maladie : explication de la maladie et ses risques [20,65] (son mécanisme, son caractère fluctuant, le risque de poussée et les médicaments contre-indiqués), ses conséquences socioprofessionnelles et psychologiques [20] : prise en charge sécurité sociale à 100% [65], le traitement ( la posologie, les horaires de prise, le mode d'administration, mécanisme d'action, les interactions médicamenteuses, la mise en garde et précautions d'emploi, le risque de surdosage, suivi et effets secondaires éventuels) [20], connaissance des facteurs de décompensation [65] qui peuvent provoquer des poussées de la maladie : non-respect des médicaments contre indiqués, infections (les informations seront données au patient concernant le risque augmenté d'infections en cas d'immunothérapie), intervention chirurgicale (y compris dentaire), grossesse, décroissance trop rapide des doses de traitement, mise en route d'une corticothérapie, facteurs environnementaux ( température...), psychologique (stress, choc...) ou simplement physique (activité trop intense).

Pour chaque nouveau médicament, il faudra prendre en compte les risques liés à leur prescription et les risques liés à l'abstention thérapeutique. En cas de doute, un appel au Centre de Référence Neuromusculaire est conseillé. Le patient et son médecin généraliste doivent connaître les signes d'alerte faisant suspecter une nouvelle poussée [20].

Une carte d'information et de suivi (carte Myasthénie) sera donnée au patient avec instruction de l'avoir en permanence sur lui [20, 65], mentionnant la maladie et le traitement.

Le pharmacien pourra aussi participer au soutien psychologique, en proposant au patient quelque conseils qui peuvent l'aider dans sa vie (ex : éviter la fatigue) pour ne pas avoir des états d'aggravation.

---

Le patient devra être capable de détecter les signes d'aggravation, pouvant alors s'auto-prendre en charge en augmentant la posologie du traitement (après avoir la posologie maximal par le médecin) [47].

Une gérance bien précise du traitement doit être évoquée surtout un traitement immunosuppresseur en précisant le délai d'action afin de ne pas arrêter précocement le traitement.

Parmi les traitements les plus fréquemment prescrits actuellement dans la myasthénie, plusieurs points devront être abordés avec le patient, tout au long de son évolution dans le parcours de soins :

- Modalités d'arrêt des traitements de fond, notamment pour les corticoïdes (schéma de décroissance progressive si traitement de plus de 10 jours car risque d'insuffisance surrénalienne)

- Modalités de prise des médicaments, tout les intégrant au mieux au rythme de vie habituel du patient, mais avec des contraintes pour certains médicaments, notamment pour limiter les effets indésirables :

- Corticoïdes : prise le matin, pendant le repas

- Azathioprine : prise au cours du repas pour limiter les troubles gastro-intestinaux

- Avertir le patient d'une aggravation possible de la pathologie en début de corticothérapie et du délai requis pour observer une efficacité avec les autres immunosuppresseurs (motiver le patient à continuer même s'il ne voit aucune amélioration)

- Pour les patients sous cytotoxique (et leur partenaire), une contraception efficace doit être envisagée (notamment sous azathioprine)

- Nécessité d'un suivi et corrections si besoin

- Suivi de la kaliémie : Corticoïdes hypokaliémiantes, ciclosporine hyperkaliémiante, dyskaliémie sous MMF.

- Contrôles réguliers des fonctions rénale et hépatique sous ciclosporine, azathioprine et MMF.

- Suivi de l'uricémie pour la ciclosporine et le MMF (hyperuricémiants)

- Contrôles glycémiques en cas de corticothérapie et de traitement par MMF.

- Dosages pharmacologiques : ciclosporinémie, suivi accru en cas de début de traitement ou de modification de ce traitement ou d'autres traitements associés, en cas de diarrhée (taux sanguin non mesurable pour le MMF *per os*)

- Suivi de la tension artérielle pour la ciclosporine et le MMF.

- Suivi hématologique notamment pour azathioprine et ciclosporine (toxicité hématologique importante).

- Surveillance neurologique pour la ciclosporine et le MMF.

- Supplémentation systématique en calcium + vitamine D en cas de corticothérapie au long cours (prévention ostéoporose) : à envisager avec le médecin si cela n'a pas été réalisé.

- Adapter la prise en charge des pathologies associées (telles que l'ulcère gastroduodéal sous corticoïdes, une hypertension sous ciclosporine ou corticoïdes, ...).

---

-Existence de nombreuses interactions médicamenteuses et nombreux médicaments contre-indiqués dans la myasthénie donc il faut sensibiliser le patient, parce que ces médicaments peuvent aggraver voir même déclencher cette pathologie. Cela peut être sous l'influence des mécanismes divers, métaboliques, immunologiques ou encore pharmacologiques (action sur la plaque motrice). Ce dernier mécanisme est bien sur le plus important et de nombreuses molécules peuvent avoir un effet prés ou post-synaptique sur la JNM. L'information du patient sur le risque lié à ces médicaments est essentielle et il incombe en grande partie au pharmacien de s'informer et de vérifier les interactions [47].

Le rôle du pharmacien est primordial avec le développement du phénomène de l'automédication qui peut entraîner différents types de risques : risque par mésusage (non respect des contre-indications par exemple, posologie excessive, ect) ou par interactions médicamenteuses

**Conseils à délivrer au patient au moment de la délivrance initiale et des renouvellements :**

En cas de corticothérapie, on pourra rappeler au patient des règles hygiéno-diététiques simples afin de limiter les troubles hydroélectrolytiques : limiter les apports en sel et en sucres (surtout rapides) et favoriser un bon apport protéique et calcique [47].

Concernant les autres traitements immunosuppresseurs, il faudra simplement les alerter sur le fait de ne pas boire de jus de pamplemousse (inhibiteur métabolique puissant pouvant accroître les effets indésirables des autres médicaments) et de ne pas avoir d'apport potassique trop important (sel Bouillet®, apports alimentaires importants, ...) car certains traitements sont eux-mêmes hyperkaliémiants (ciclosporine).

Le pharmacien aura aussi pour rôle d'orienter rapidement le patient vers un médecin en cas de signes d'infection (fièvre, douleur d'origine indéterminée, présence d'une plaie infectée, ...), d'hématome ou de saignement inexplicé (trouble hématologique lié au traitement, infection opportuniste...). Tout désir de grossesse (ou déclaration de grossesse) devra être discuté avec le médecin pour définir la marche à suivre (modifications ou arrêts de traitement, retardement de la grossesse, ...)

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.

Enfin, il est indispensable de sensibiliser le patient à l'automédication, qui peut non seulement interagir avec le traitement de la myasthénie mais aussi aggraver les symptômes myasthéniques [47].

---

## **I. PRESENTATION DE L'ETUDE**

Ce chapitre comprend :

- Les données épidémiologiques en abordant les caractéristiques générales de la population.
- La description clinique en mentionnant les différentes formes et types de la myasthénie.
- Le schéma thérapeutique en estimant la fréquence de l'utilisation des différents traitements.
- Le cout approximatif du traitement global en cas de poussée et en dehors de la poussée.

## **II. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

### **II.1 OBJECTIF PRINCIPAL**

Déterminer la prévalence de la myasthénie auto immune au service de neurologie du CHU TLEMEN.

### **II.2 OBJECTIFS SECONDAIRES**

- Déterminer les différentes stratégies thérapeutiques et leurs indications selon les formes cliniques et les stades de la myasthénie auto-immune.
- Le rôle de l'officine dans la prise en charge thérapeutique de la myasthénie auto-immune.
- Déterminer la prise en charge d'une crise myasthénique.
- Décrire les différentes formes cliniques de la myasthénie et le traitement prescrit.
- Rechercher les maladies associées.
- Evaluer la prise en charge thérapeutique.

---

### **III. MATRIELS ET METHODES**

#### **III.1 Cadre de l'étude**

##### **➤ Type de l'étude**

C'est une étude descriptive rétro prospective.

##### **➤ Lieu de l'étude**

L'étude a mené à la polyclinique Boudghene (annexée au CHU Tlemcen), ainsi que le service de neurologie au CHU Tlemcen.

##### **➤ La population de l'étude**

La population recrutée est représentée par des patients ayant consulté en neurologie au niveau de la polyclinique de Boudghene ou bien au niveau du CHU Tlemcen, ainsi que sur des dossiers de patients colligés dans les mêmes endroits dans la période 01/01/2011-31/03/2017.

Les patients demeurent dans la wilaya de Tlemcen et les régions limitrophes

##### **✓ Les critères d'inclusion**

- patients à tout âge.
- les 2 sexes.
- les différents types et formes cliniques de la myasthénie auto-immune.
- patients en état de crise.

##### **✓ Les critères d'exclusion**

- Syndromes myasthéniques

#### **III.2 Le recueil des données**

Le recueil des données s'est fait de manière passive après étude des dossiers des patients hospitalisés au service de neurologie du CHU Tlemcen ou par assistance des enquêteurs aux consultations au niveau de la polyclinique Boudghene pour recruter les malades myasthéniques. en utilisant un questionnaire (annexe06) d'informations destinés aux patients afin d'évaluer la maladie et le traitement pris en cours.

Le questionnaire comporte différentes variables :

- Nom et prénom
- Age
- Sexe
- Adresse
- Profession
- ATCD médico-chirurgicaux
- facteurs de risques et pathologies associés.

- 
- La forme et le stade de myasthénie
  - Le traitement prescrit
  - Evolution de la maladie.

### **III.3 Exploration des données**

La gestion des données est totalement informatisée.

Le logiciel IBM SPSS 21.0 (statistical package for the social sciences) a été utilisé pour la saisie et l'analyse de données collectées par le biais du questionnaire de manière régulière en respectant l'ordre chronologique de recrutement des données.

La prévalence cumulative est définie par le nombre total de cas des myasthéniques constatés pendant la période de Janvier 2011-Mars 2017, rapporté au nombre d'habitants à Tlemcen.

La répartition des myasthéniques selon les différents caractères sociaux, démographiques, cliniques et para cliniques a été déterminée par le logiciel ci-avant. Le profil épidémiologique des myasthéniques est exprimé sous forme des graphes comportant les différentes variables de l'étude.

On a utilisé le test du KHI-carré de PEARSON pour rechercher une relation significative définie par un degré de signification p inférieur à 0.05.

Les graphes sont tracés par le logiciel MICROSOFT OFFICE EXCEL 2007.

### **III.4 Ethique**

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

---

## **IV. RESULTATS**

### **IV.1 Données épidémiologiques**

#### **IV.1.1 Caractéristiques générales de la population d'étude**

- Durant la période d'étude, une enquête a été menée auprès de 6690 consultations au niveau de l'unité de neurologie de la polyclinique de Boudghene pendant la période d'étude.

-7323 hospitalisations au niveau du service de neurologie au CHU Tlemcen dans la période de 01/01/2011-31/03/2017.

- 14 patients présentant une myasthénie ont été recrutés de manière prospective du 18 /09/2016 au 31/03/17.

-24 patients sont recrutés après l'étude des dossiers des patients hospitalisés dans la période de 01/01/2011-17/09/2016.

-Le nombre total des patients recrutés sont 38 patients.

-La prévalence calculée, en prenant en considération la population de Tlemcen, est de **3.45/100 000 habitants**.

- Le sex ratio est de 0.41 reflétant une prédominance féminine.

- L'âge moyen est de 50.61 année plus ou moins 19.88.

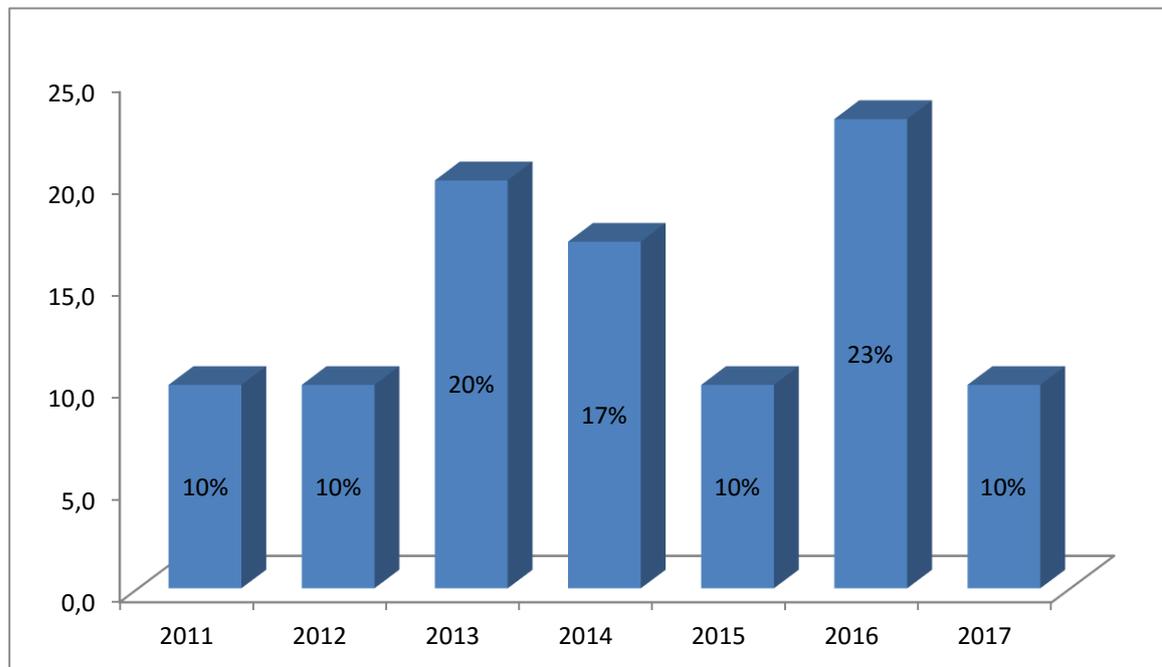
- Les extrêmes d'âge varient de 19 à 84 ans.

---

## IV.2 Description clinique

### IV.2.1 Données globales

#### IV.2.1.1 Evolution du nombre de cas de myasthénie au service de neurologie (C.H.U. Tlemcen)



**Figure 01** : La fréquence de nouveaux myasthéniques chaque année.

- La figure N°01 indique la fréquence des nouveaux cas par an.
- **Le nombre de cas de la myasthénie 01/01/2011-16/04/2017 est de 38 cas.**
- La moyenne est de 4 nouveaux cas/an ; avec 1 pic de fréquence (23%) en 2016 avec 7 patients.

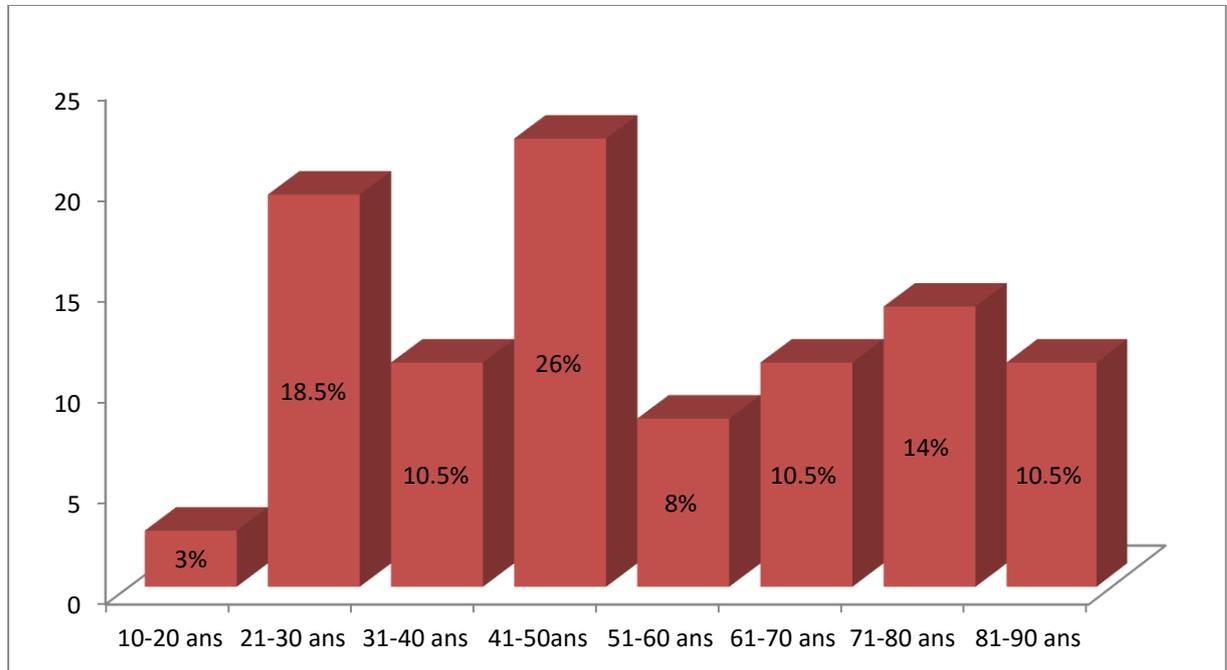
#### **Note :**

Le nombre des patients utilisé dans ce graphe est 30 patients.

Les 8 patients restants sont des patients dont la myasthénie est apparue avant le 2011 mais qui reviennent au service en cas de poussées ou bien pour un suivi (consultation).

---

#### IV.2.1.2 Répartition de la maladie (myasthénie) selon l'âge

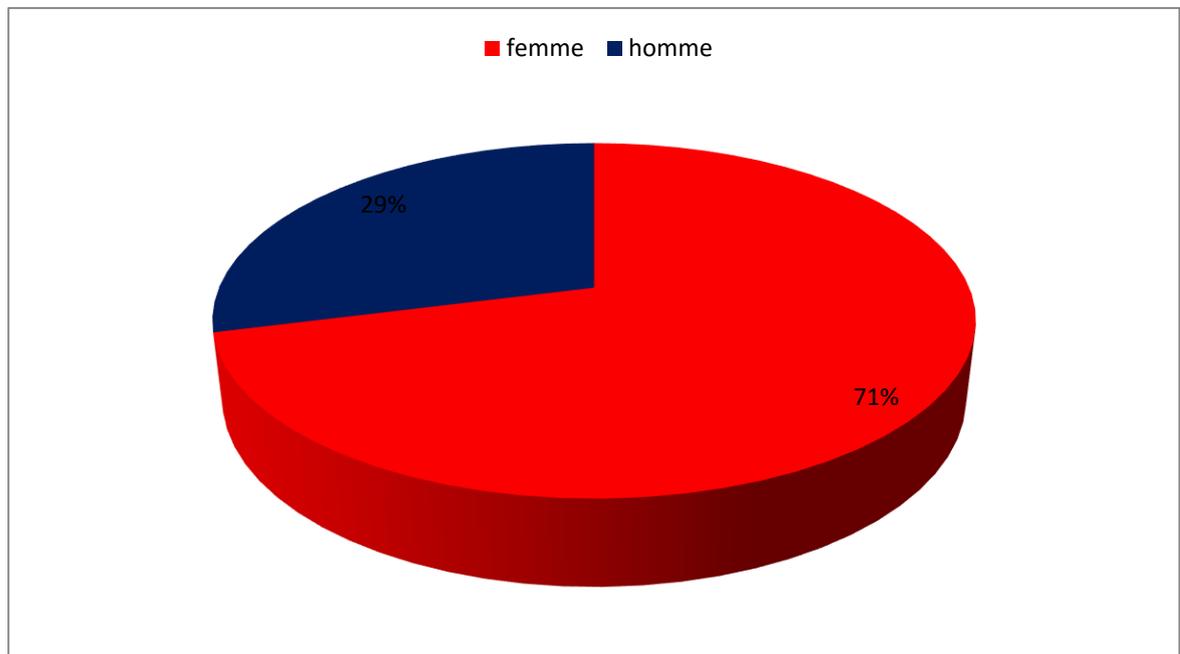


**Figure 02** : La fréquence des myasthéniques par tranches d'âge.

- les âges extrêmes sont 19 ans et 84 ans d'où une étendue de 65 ans et une moyenne de  $50.61 \pm 19.88$ .
- on note un pic entre 41-50 ans de 10 patients (26%). d'autre pic de 7 patients entre 21-30 ans (18.5%).
- Dans ce graphe, on a pris en considération l'âge de début la myasthénie.

---

### IV.2.1.3 Répartition de la myasthénie selon le sexe du malade

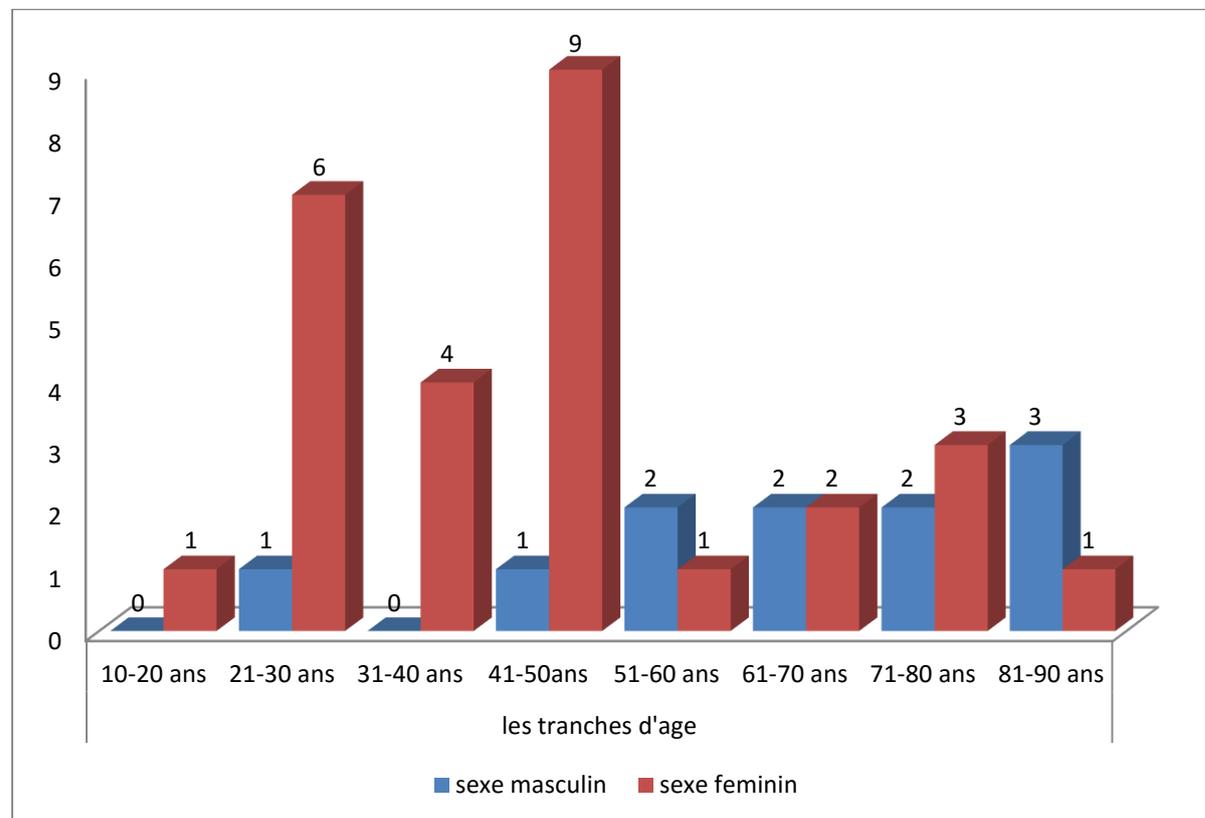


**Figure 03** : Répartition des myasthéniques selon le sexe.

- la répartition selon le sexe révèle une prédominance féminine soit 27 femmes avec fréquence de 71%
- le sexe ratio est de 0.41.

#### IV.2.1.4 Répartition des myasthéniques par sexe et tranche d'âge

La figure N°04 représente la répartition des myasthéniques selon le sexe et tranches d'âges.

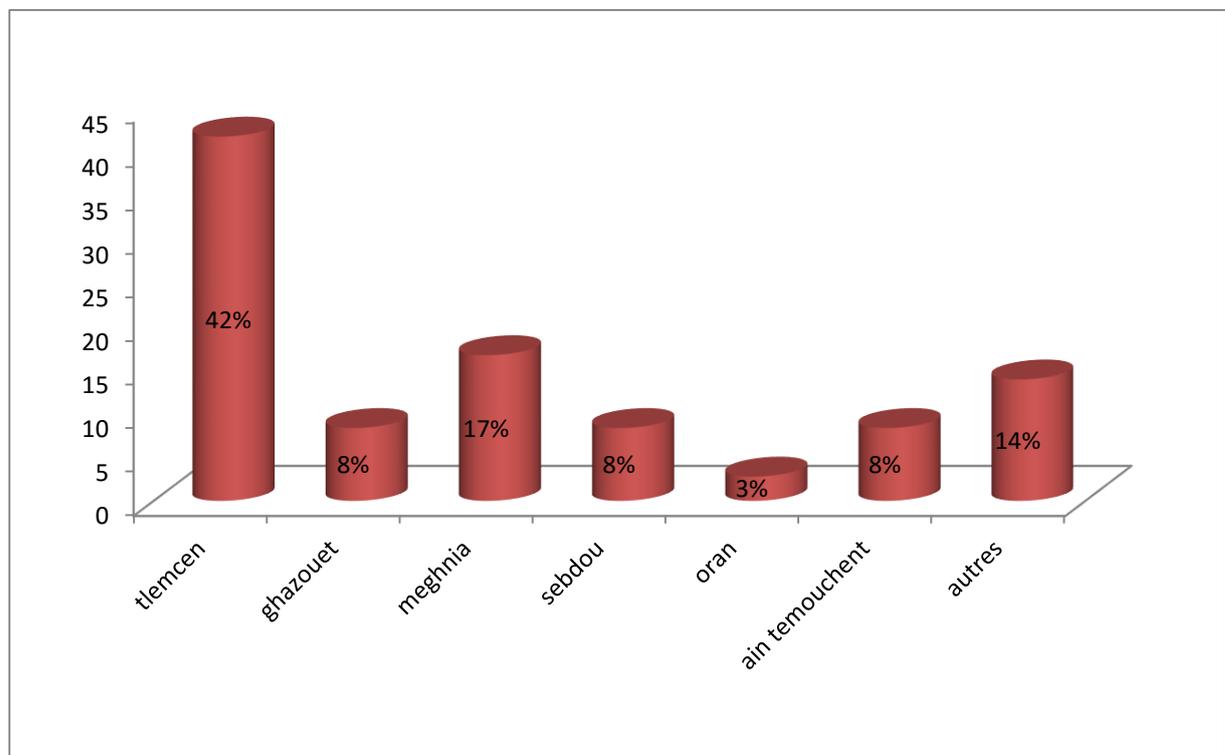


**Figure 04** : Répartition des myasthéniques par sexe et tranches d'âge.

- Une nette prédominance féminine a été enregistrée entre 10-50 ans (surtout entre 40-50 ans).
- Le nombre des hommes augmente entre 50-90 ans avec une prédominance entre 50-60 ans et surtout entre 80-90 ans qui est remarquable.

---

#### IV.2.1.5 Répartition de la myasthénie selon l'origine géographique

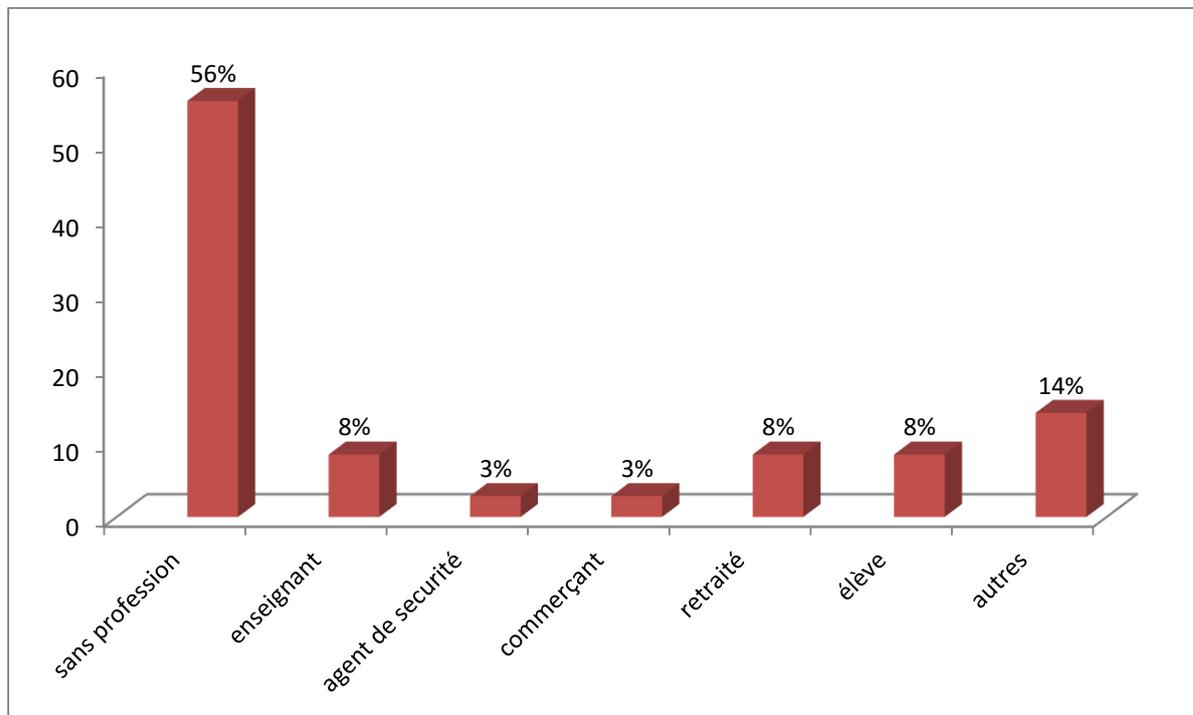


**Figure 05** : Répartition géographique de la myasthénie.

- les malades venant de Tlemcen représentent environ 75% sachant que 42% présente Tlemcen ville et les environ plus proches tels qu'Ain fezza, Remchi.
- 25% représentent des malades venants des autres régions (ex : Ain temouchent, Saida, Bechar, Bayad).

---

#### **IV.2.1.6 Répartition des myasthéniques selon le niveau socio-économique**



**Figure 06** : Répartition des myasthéniques selon la profession

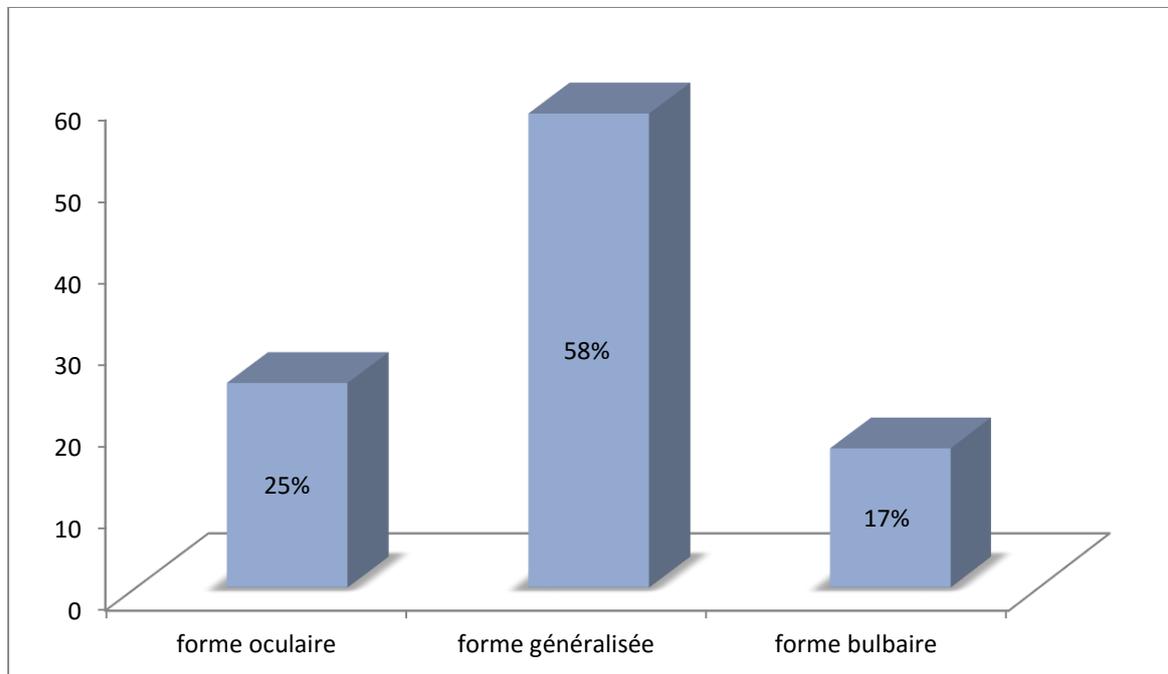
- Les malades sans profession représentent environ 56% qui sont en général des femmes au foyer.
- Les retraités, les enseignants, les élèves : chaque catégorie entre eux présente 8%.
- Alors que les 20% restants se répartissent sur autres professions (commerçant, secrétaire, agent de sécurité...).

---

## IV.2.2 Données cliniques

### IV.2.2.1 Répartition de la myasthénie selon la forme clinique

La figure N°07 représente la répartition des myasthéniques par forme clinique.

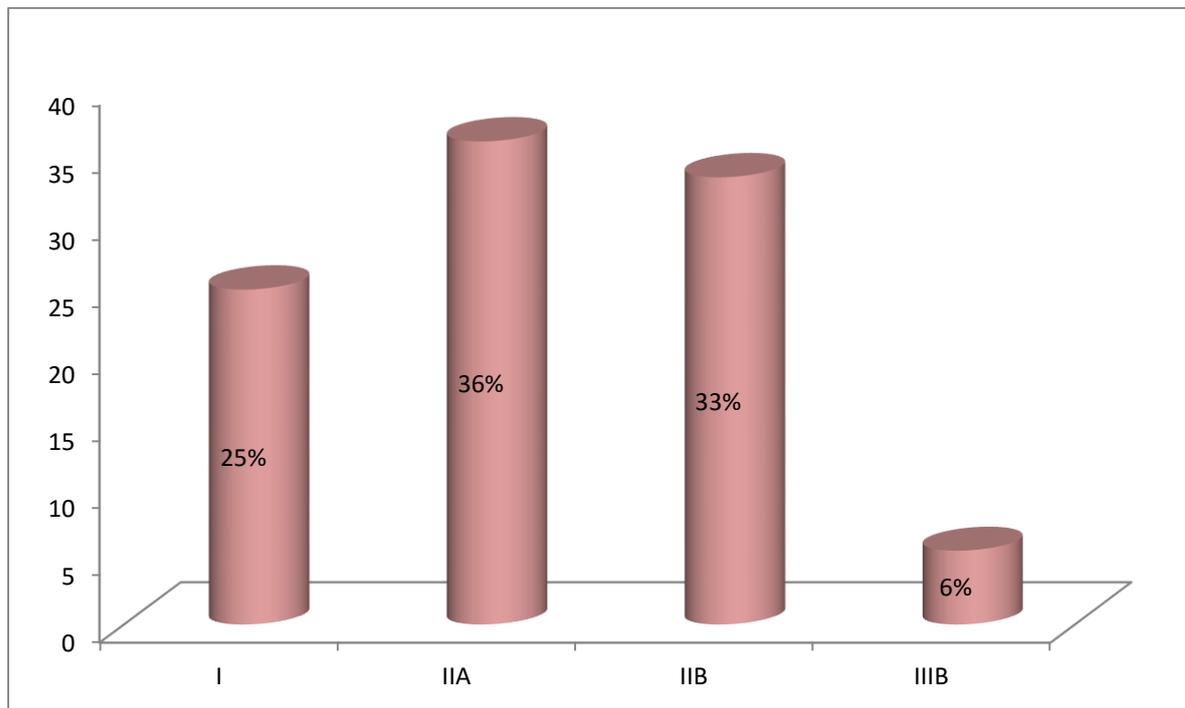


**Figure 07** : Répartition des myasthéniques selon la forme clinique.

- la forme généralisée est la forme dominante avec un pourcentage de 58% (22 malades). cette forme résulte soit de l'évolution de la maladie ou bien apparait comme signe de début.
- La forme oculaire est la forme principale de début de la maladie mais seulement 25% des patients restent dans cette forme sans évolution de la maladie.

---

#### IV.2.2.2 Répartition des patients selon la classification MGFA

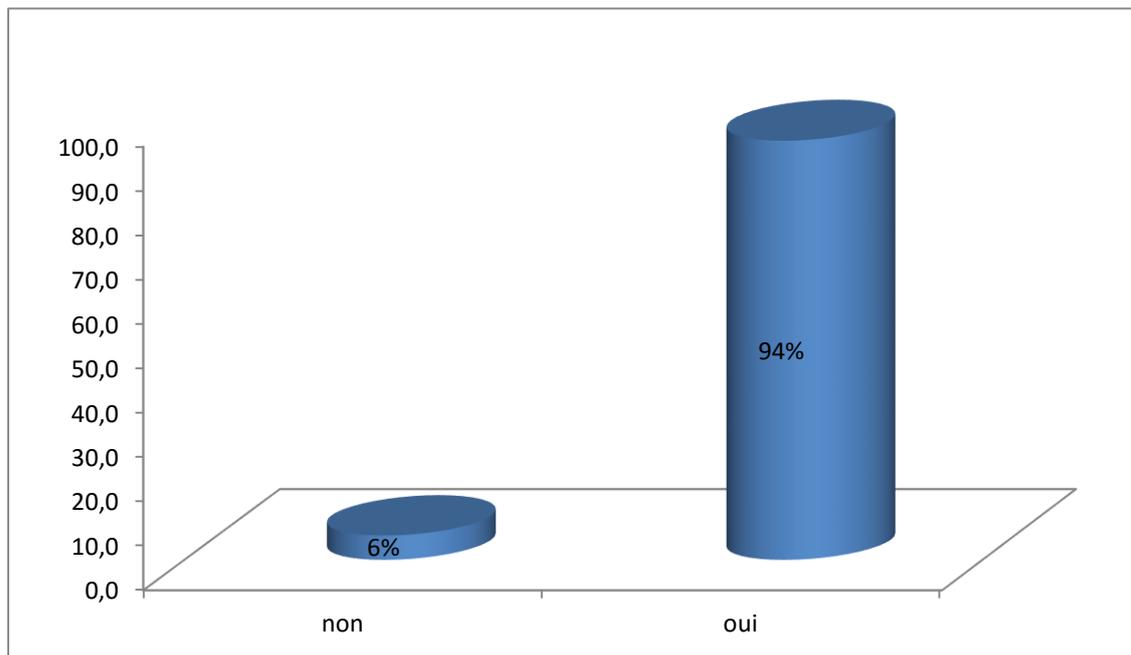


**Figure 08** : Répartition des myasthéniques selon le stade de la myasthénie.

- les patient se repartissent en différents stades dont 36% de type IIA, 33% de type IIB, 25% de type I et 6% de type III.

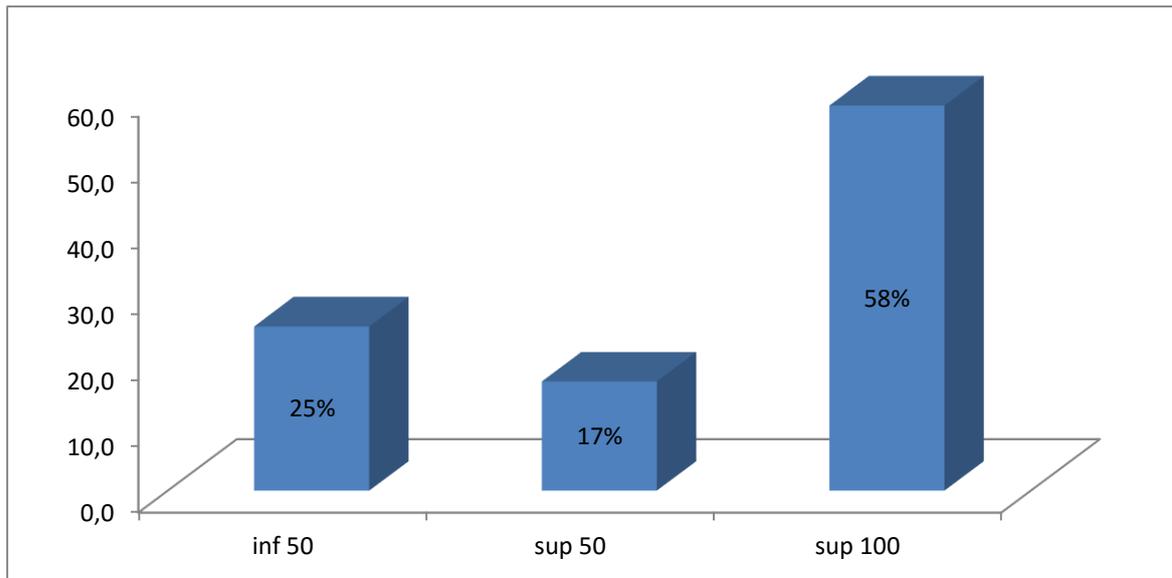
---

### IV.2.2.3 Répartition des patients selon la présence et le dosage des Anti-RACH



**Figure 09** : Répartition des myasthéniques selon la présence ou l'absence des anticorps anti-RACH.

- D'après les résultats obtenus, la myasthénie due à la présence d'anticorps anti-RACH représentent 94%, alors que 6% sont séronégatifs



**Figure 10** : Répartition des myasthéniques selon le dosage des anticorps anti-RACH.

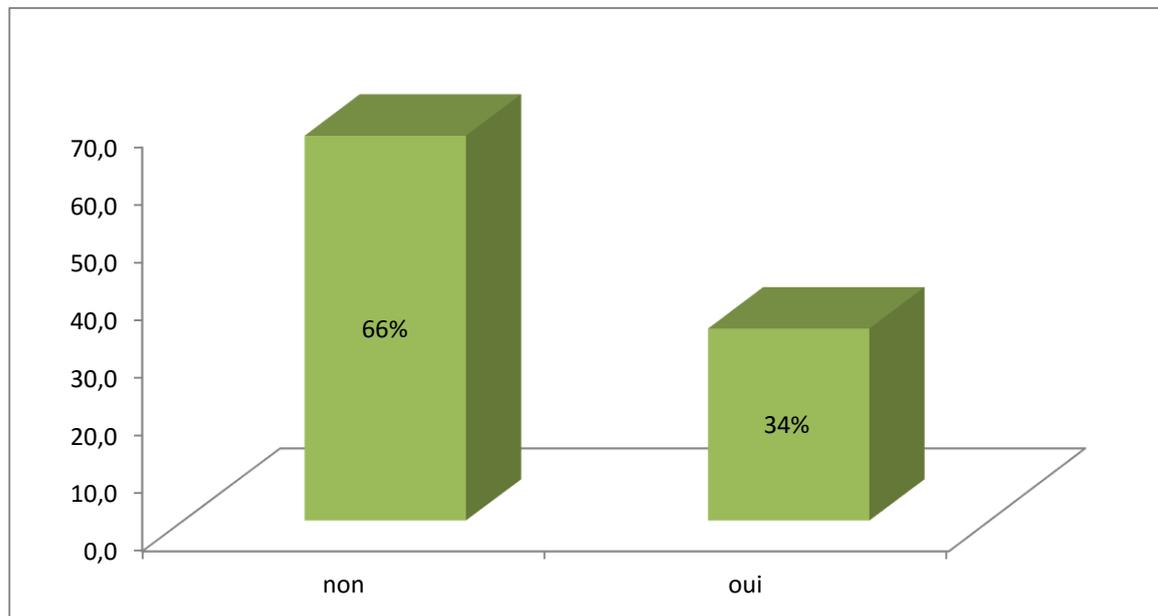
- Les différents groupes de patients se répartissent en 58% présentant des anti-RACH supérieur à 100 nmol/L.
- Alors que 25% présentent des anti-RACH inférieur 50 nmol/L ; puis 17% des patients présentant un dosage entre 50 et 100 nmol/L

**B.N :**

- La valeur normale des anti-RACH est inférieure ou égale à 0,2 nmol/L.
- Aucun cas d'AC anti Musk n'a été retrouvé.

---

#### IV.2.2.4 La répartition des patients selon la présence du thymome



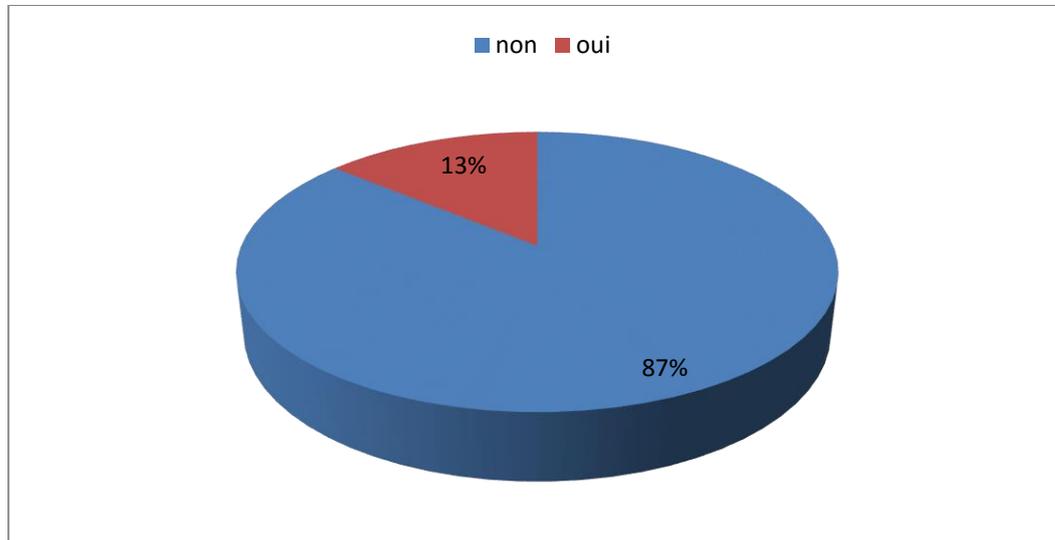
**Figure 11** : Répartition des myasthéniques selon la présence du thymome.

- on note la présence d'un thymome chez 13 patients (34%), alors que 25 patients (66%) ne présentent aucune pathologie thymique.

---

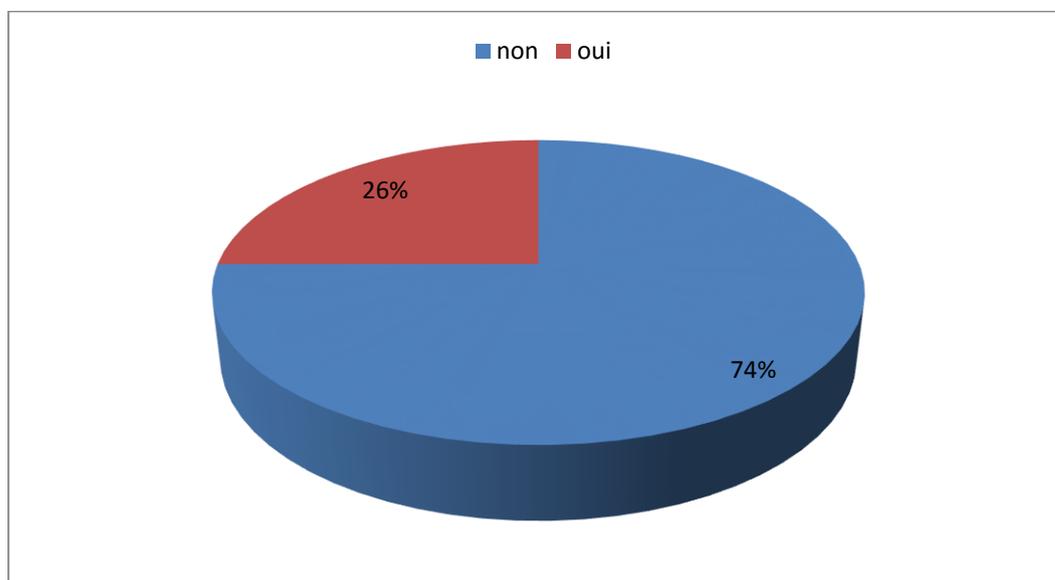
#### IV.2.2.5 Répartition de la myasthénie selon les antécédents du malade

##### Diabète



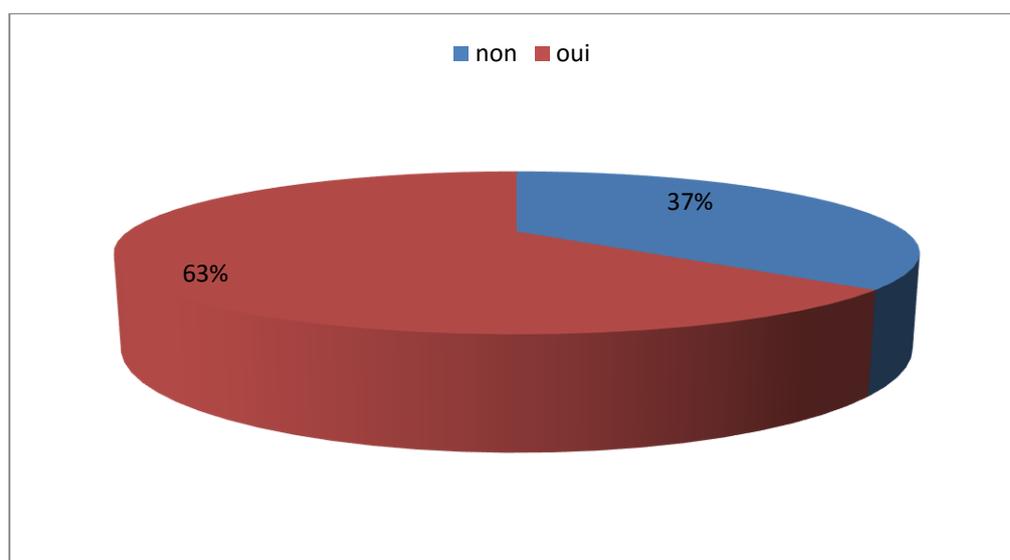
**Figure12** : Répartition des myasthénique selon la présence d'un diabète.

##### Hypertension artérielle



**Figure 13** : Répartition des myasthéniques selon la présence de l'hypertension artérielle.

## Pathologie thyroïdienne



**Figure 14** : Répartition des myasthéniques selon la présence de pathologies thyroïdiennes.

- En prenant en considération qu'un patient peut avoir plusieurs ATCD à la fois.

A partir des Figures 12, 13, 14, on constate :

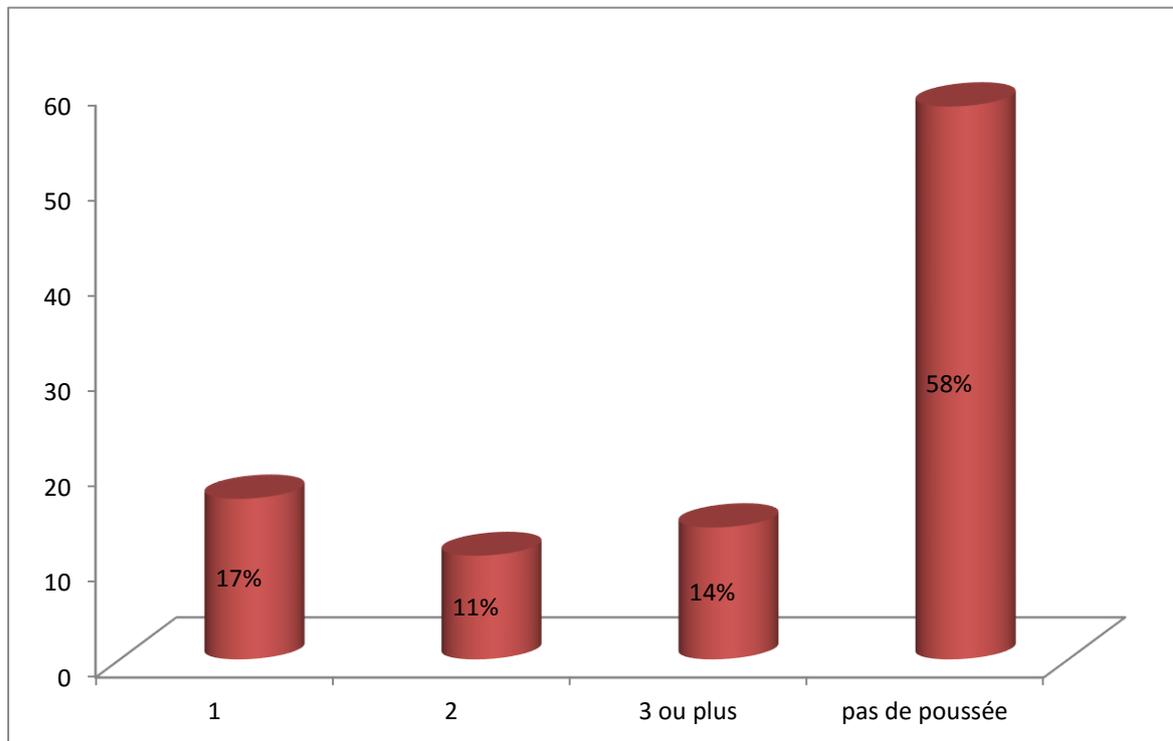
- parmi les 38 malades qui ont un dossier médical au sein du service de neurologie médicale, 5 malades (13%) ont un diabète, 10 (26%) ont une HTA et 24 autres (63%) présentent une pathologie thyroïdienne.
- 10 patients ne présentent aucune pathologie avec une fréquence de 26%.
- autres : épilepsie, dyslipidémie...

**Tableau II** : la répartition des myasthéniques selon les pathologies associées :

| Pathologies associées                       | Nombres des patients | Fréquence (%) |
|---|----------------------|---------------|
| HTA+ diabète                                | 1                    | 3%            |
| HTA+ pathologie thyroïdienne                | 3                    | 8%            |
| Diabète+pathologie thyroïdienne             | 1                    | 3%            |
| Pathologie thyroïdienne+ autres             | 4                    | 10%           |
| Diabète+HTA+ autres                         | 1                    | 3%            |
| HTA+pathologie thyroïdienne+autres          | 1                    | 3%            |
| Diabète+HTA+pathologie thyroïdienne+ autres | 2                    | 5%            |
| Pathologie thyroïdienne                     | 13                   | 34%           |
| Aucune pathologie                           | 10                   | 26%           |
| Autres                                      | 2                    | 5%            |

---

#### IV.2.2.6 Répartition de la myasthénie selon l'évolution vers la crise (ou poussée) myasthénique

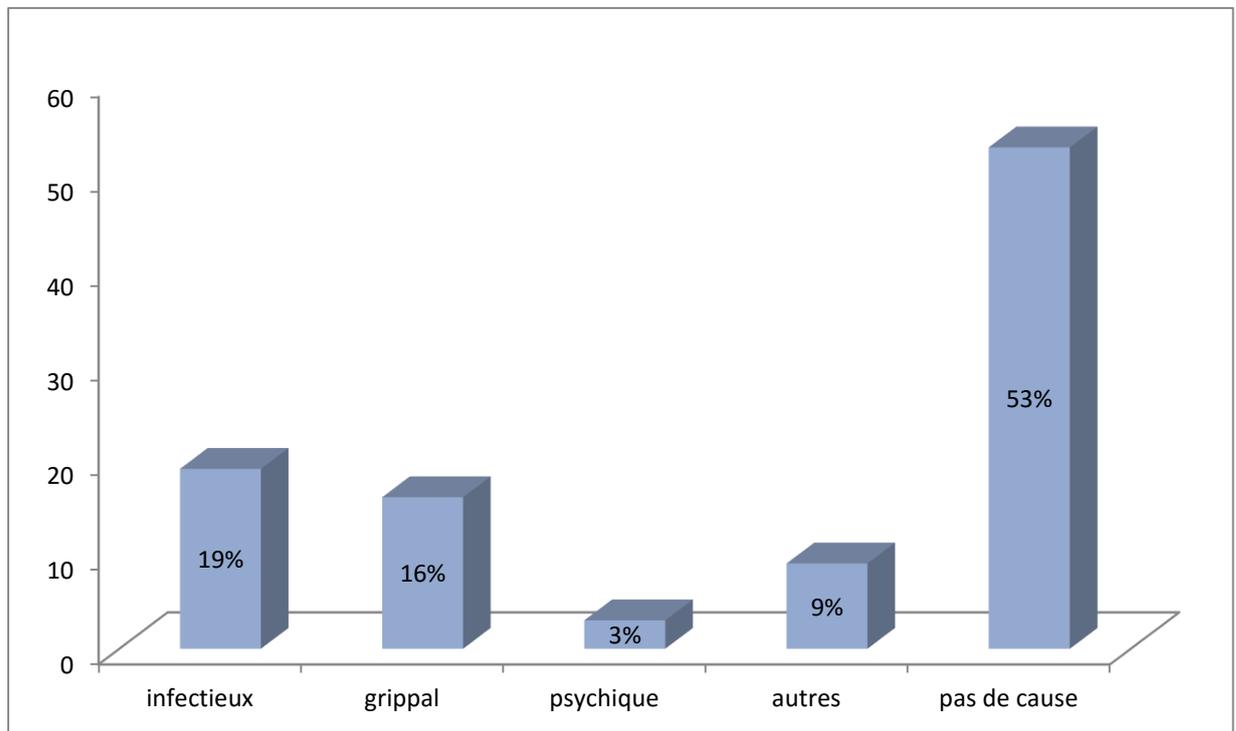


**Figure 15** : Répartition des myasthéniques selon le nombre des poussées survenues.

- On remarque que 58% des myasthéniques ne représentent aucune crise ou poussée.
- alors que 42% évoluent défavorablement vers une crise myasthénique

---

#### IV.2.2.7 Répartition selon la cause des poussées



**Figure 16** : Répartition des myasthéniques selon la cause des poussées.

Chez les 16 patients qui ont vécu des poussées

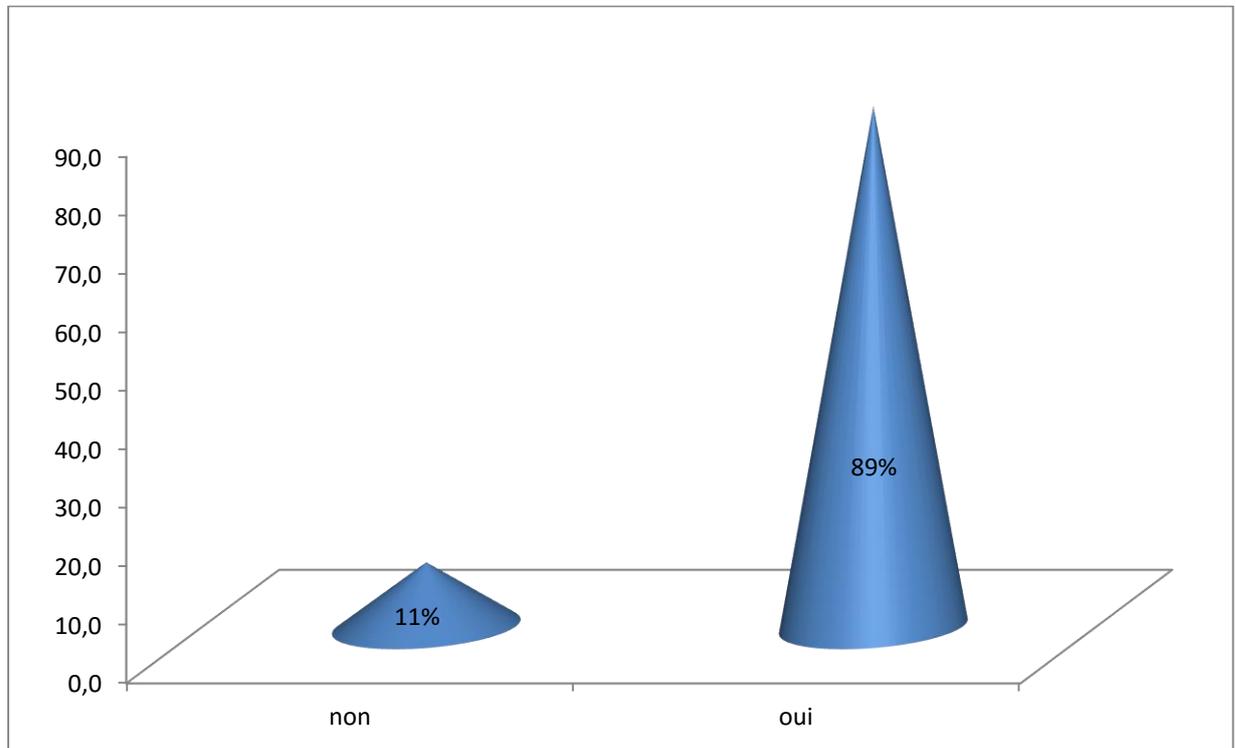
- 53% des sujets ont des crises myasthéniques sans cause.
- 35% des poussées sont causées par des infections dont 16% revient au syndrome grippal qui est l'infection la plus répondue.
- le 9% représente différentes causes tel que une chirurgie, une grossesse, adénome de prostate, Ménopause, ...

---

### IV.2.3 Schéma thérapeutique

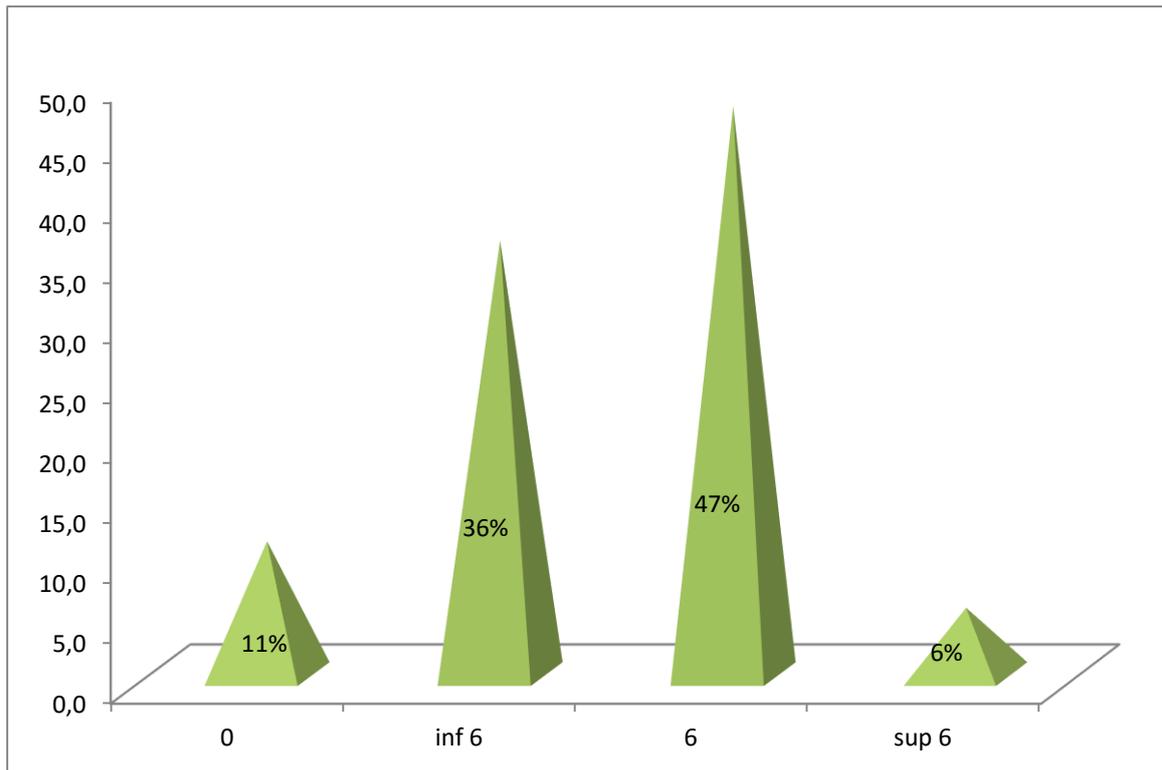
#### IV.2.3.1 Répartition des patients selon la prise des anticholinestérasiques (traitement symptomatique)

##### Bromure de pyridostigmine (Mestinon<sup>o</sup>)



**Figure 17** : Répartition des myasthéniques selon la prise de Mestinon.

- Bromure de pyridostigmine (Mestinon<sup>o</sup>) est le traitement le plus prescrit en cas de myasthénie avec une fréquence de 89%.

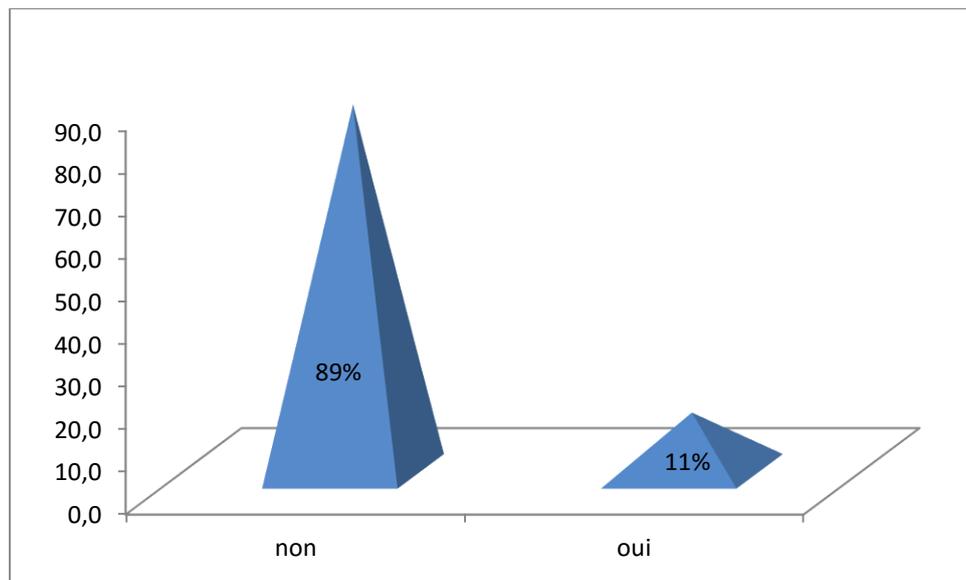


**Figure 18:** Répartition des myasthéniques selon le nombre les comprimés de Mestinon pris par jour.

- la posologie habituelle du Mestinon est de 6 comprimés par jour dont 47% c'est le cas de nos patients.

---

## Chlorure d'ambéonium (Mytelase<sup>o</sup>)



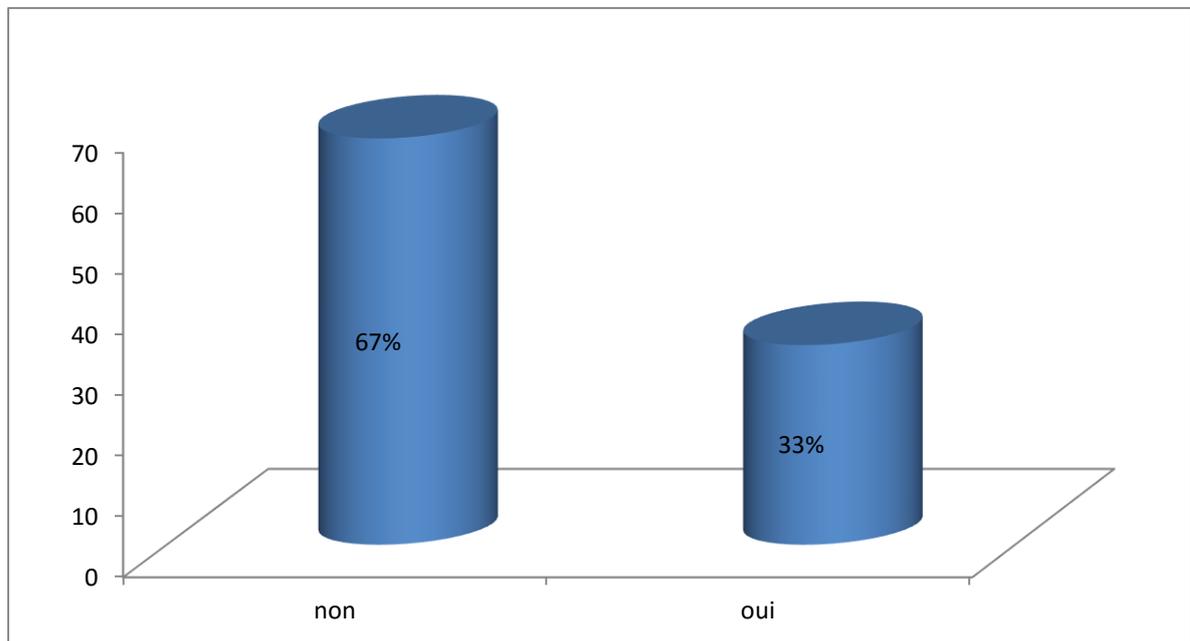
**Figure 19** : Répartition des patients selon la prise de Mytelase.

- Mytelase<sup>o</sup> est surtout prescrit pour les myasthéniques qui ne répondent pas au Mestinon<sup>o</sup>.
- Mytelase est un autre anticholinestérasique qui est prescrit moins que Mestinon par un pourcentage de 11% parce qu'il n'existe pas en Algérie.

---

### IV.2.3.2 Immunothérapie au long cours (traitement de fond)

#### Corticothérapie

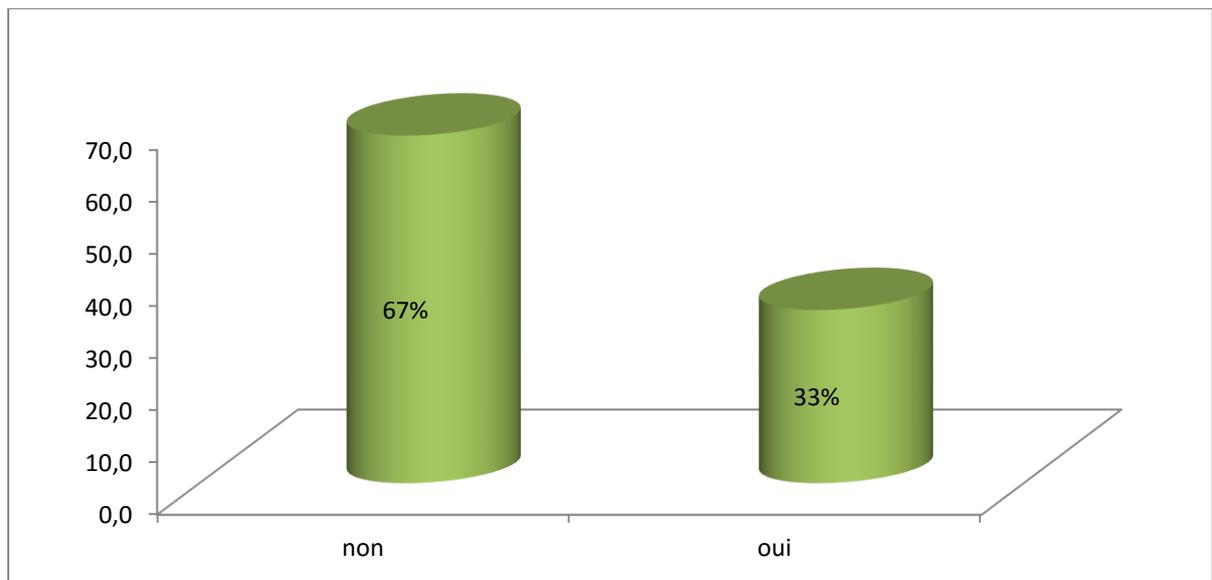


**Figure 20** : Répartition des myasthéniques selon la prise des corticoïdes (prédnisone).

- La corticothérapie est prescrite pour 33% des patients.

---

### Azathioprine (Imurel®)



**Figure 21** : Répartition des myasthéniques selon la prise d'azathioprine.

- L'azathioprine est prescrit pour 33% des patients.

---

### **IV.2.3.3 Traitement de la crise myasthénique**

#### **Prostigmine injectable**

La prostigmine injectable est utilisée pour tous les patients que ce soit lors de la suspicion d'une myasthénie comme test de diagnostique ou lors de la survenue d'une crise myasthénique.

L'utilisation de prostigmine se fait au niveau hospitalier seulement.

#### **Immunoglobulines**

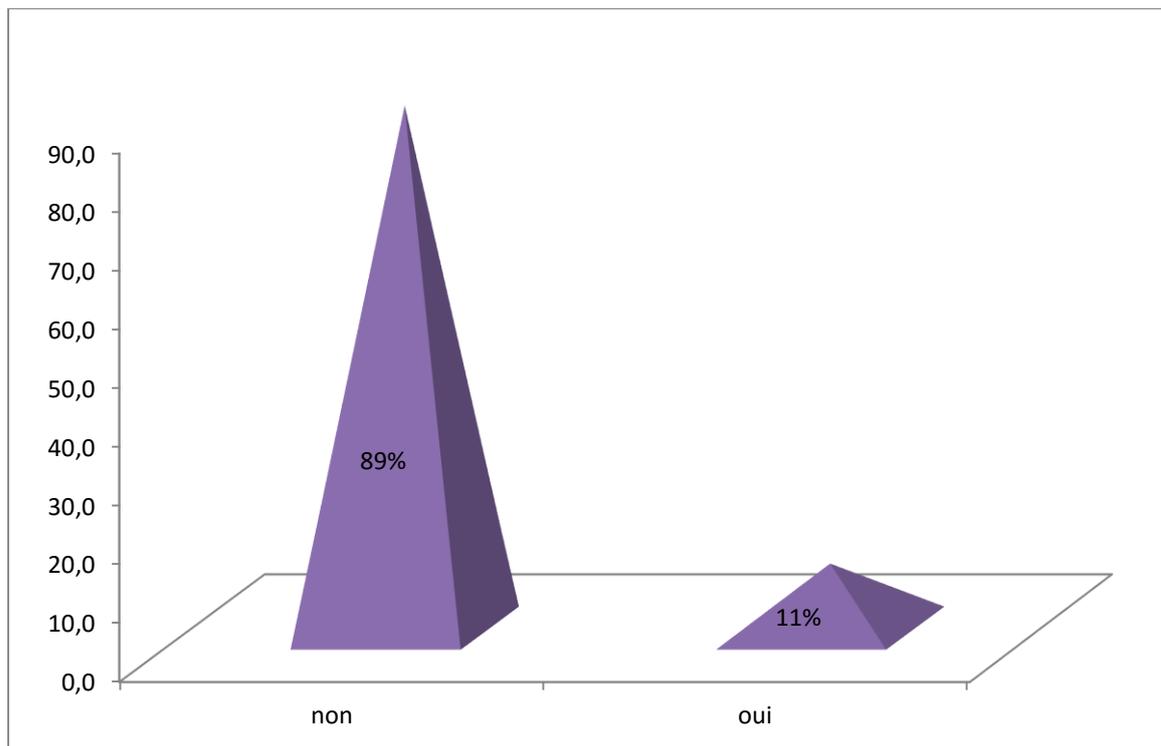
- Les immunoglobulines sont prises par Les 16 malades myasthéniques qui ont subi des poussées au niveau hospitalier.
- Le traitement par les immunoglobulines dure en générale 05 jours pour une dose de 20 g/ jour environ par IV.

#### **Plasmaphérèse**

- La plasmaphérèse est indispensable en cas de poussées comme les immunoglobulines
- La séance de plasmaphérèse nécessite 40 g d'albumine pour 1 L de sang.
- Sachant que le corps humain contient 3 à 4 L de sang pour la femme et 4 à 6 L pour l'homme.
- on prend en moyenne 120 g d'albumine pour 3 L par session.
- Le traitement se déroule en 5 sessions dont le délai entre les sessions est de 1 à 3 semaines.

---

## Rituximab (Mabthéra ®)

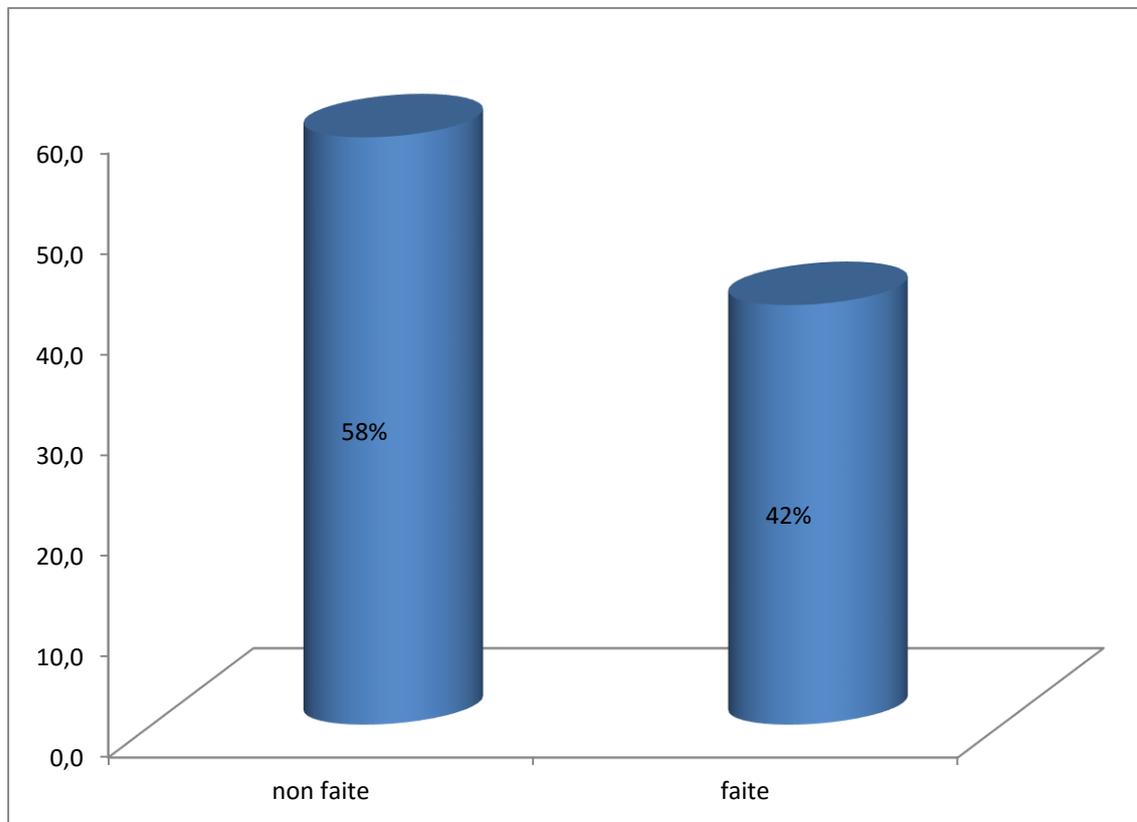


**Figure 22** : Répartition des myasthéniques selon la prise de rituximab.

- Le rituximab est prescrit au 11% des patients qui ont vécu une poussée sévère.

---

#### IV.2.3.4 Thymectomie

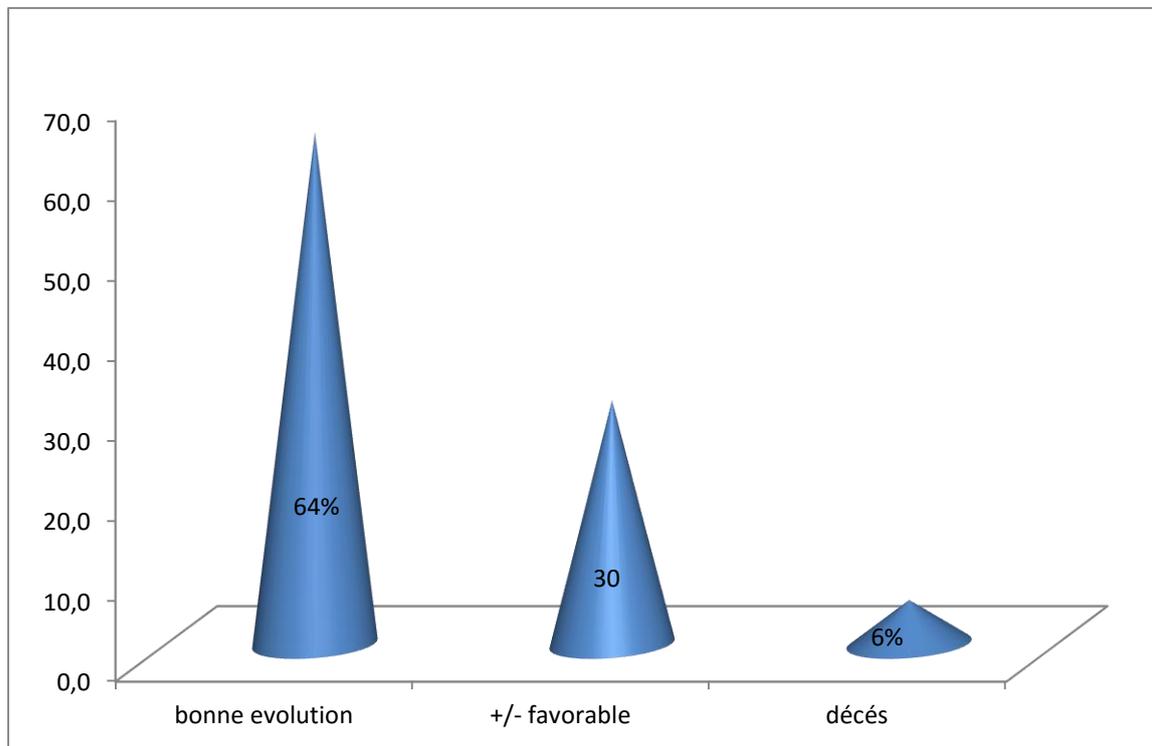


**Figure 23** : Répartition des myasthéniques thymectomisés.

- Parmi les 13 myasthéniques qui présentent un thymome, seulement 42% ont bénéficié d'une thymectomie.

---

#### **IV.2.4 L'évolution de la maladie chez les sujets traités (efficacité du traitement)**

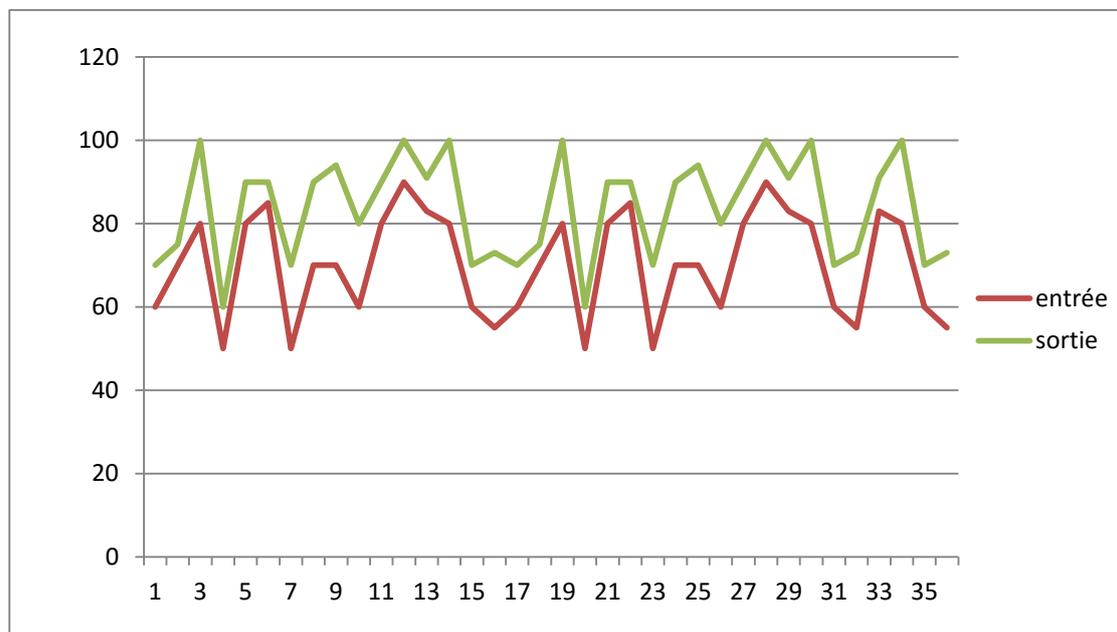


**Figure 24** : Répartition des myasthéniques selon l'évolution sous traitement.

- L'évolution sous traitement est en général bonne avec une fréquence de 64%.
- On a constaté que 6% des malades évoluent défavorablement vers le décès.

---

#### IV.2.5 Répartition des patients selon le score de la force musculaire



**Figure 25** : L'évolution des patients avant et après l'hospitalisation.

- Le score de la force musculaire se fait généralement pour les patients hospitalisés lors de l'entrée et lors de la sortie pour évaluer l'état du patient après le traitement (efficacité du traitement).
- On note une amélioration de score de la force musculaire chez tous les patients myasthéniques hospitalisés après le traitement.

---

## **IV.3 Le cout du traitement**

### **IV.3.1 Le test thérapeutique de la myasthénie**

Lors de la suspicion d'une myasthénie, la survenue d'une atteinte oculaire est la plus fréquente, le médecin traitant oriente le patient vers le service de neurologie, pour faire le test à la néostigmine (Prostigmine<sup>o</sup>) qui confirme le diagnostic en faisant transitoirement disparaître ou améliorer les signes cliniques en 15 minutes maximum.

### **IV.3.1 Le cout approximatif du traitement global pendant la poussée**

Le traitement commence toujours par :

- Néostigmine (Prostigmine<sup>o</sup>) ampoule de 0.5 mg chaque 8 heures pendant 5 jours.
  - le prix d'une ampoule de prostigmine de 0.5 mg est d'environ : 20 DA.
  - un patient hospitalisé reçoit par voie injectable en général la prostigmine toute les 06 à 8h c'est-à-dire 3 ampoules, mais peut aller jusqu'à 8 ampoules (chaque 3h) selon le cas.
  - **le cout approximatif du traitement de 6 ampoules par jour pendant 5 jours est d'environ : 600 DA.**

**PUIS :**

- Les immunoglobulines intraveineuses :
  - le prix d'une ampoule d'Ig de 5 g est d'environ : 34488 DA.
  - le prix d'une ampoule d'Ig de 10g est d'environ : 71533 DA.
  - **le cout du traitement de 20g/jr pendant 5 jours est d'environ : 715330 DA.**
- Plasmaphérèse :
  - Plasmaphérèse nécessite la présence d'albumine et d'un KIT de plasmaphérèse.
  - le prix d'un flacon d'albumine 20% (20g/100mL) est d'environ : 7020 DA.
  - le KIT coute environ : 3720 DA.
  - on prend en moyenne 120 g d'albumine pour 3 L par session.
  - **Le cout total de 5 sessions (albumine + KIT) est d'environ : 229200 DA.**

A partir de ces données on constate que **le cout approximatif du traitement global d'une poussée pour un patient pendant 5 jours d'hospitalisation est : 945130 DA.**

### **Si la poussée est très grave (sévère)**

Le patient reçoit aussi le rituximab (Mabthéra). Le rituximab est un traitement utilisé surtout dans le cas de la myasthénie réfractaire au traitement usuel.

- 
- le prix d'une boîte d'un flacon de rituximab de 500mg/50ml est d'environ : 133754 DA.
  - le prix d'une boîte de 2 flacons de rituximab de 100mg/50ml est d'environ : 53606 DA.
  - en général, on fait 2 séances par jour de perfusion d'un flacon de 500mg/50ml (1000mg/jr) : jour 01, jour 15 puis 6 mois après.
  - **le cout du traitement pour un patient est d'environ : 802524 DA (le cout de 3 séances).**

Après l'introduction du rituximab, **le cout approximatif du traitement global d'une poussée pour un patient pendant 5 jours d'hospitalisation est : 1747654 DA.**

**Note :**

Durant une poussée, le patient reçoit aussi :

- Bromure de pyridostigmine (Mestinon<sup>o</sup>) : 1 comprimé chaque 4 heures donc 6 comprimés par jour et peut aller jusqu'à la dose maximale de 8 comprimés.
- Méthyl prédnisolone injectable (Solumedrol<sup>o</sup> inj 40 mg) chaque 8 heures.
  - Le prix du méthyl prédnisolone injectable est d'environ : 170 DA.
  - le prix du traitement pendant 3 jours est d'environ : 1530 DA.
- après l'arrêt de l'injection, on commence Prédnisone (Precortyl<sup>o</sup>) en comprimé : 8 comprimés le matin et 6 comprimés le soir pendant 15 jours avec une dégression d'un comprimé par semaine pendant 03 mois de traitement.

**IV.3.2 Le cout approximatif du traitement global en dehors de la poussée**

**Si le patient est bien équilibré (surtout en stade I)**

L'ordonnance type sera :

- Mestinon 60mg avec une dose de 6 comprimés par jour avec un intervalle de 4 heures.
- Le prix d'une boîte de Mestinon<sup>o</sup> de 150 comprimés est d'environ : 3356 DA.
- **le cout du traitement calculé pour une quantité suffisante pendant 3 mois (4 boîtes) est d'environ : 13424 DA.**

Si le patient ne répond pas bien au Mestinon<sup>o</sup>, on lui prescrit Mytelase<sup>o</sup> :

- le prix d'une boîte de Mytelase de 50 comprimés est d'environ : 5.37 euro.
  - si le patient prend 6 comprimés par jour :
  - **le cout pour 03 mois (11 boîtes) est d'environ : 59.07 euro.**

---

### **Si le patient présente une forme généralisée avec une évolution +/- favorable**

Le patient passe par la trithérapie (Mestinon°, Imurel°, Precortyl°) :

- le cout d'une QSP 3mois de Mestinon° (4 boites) est d'environ : 13424 DA.
- le prédnisone 5 mg (Precortyl°) est le corticoïde le plus prescrit pour un patient myasthénique, donc le nombre des comprimés pris par jour est de 14 comprimés pour un patient qui pèse 70 Kg (1mg/Kg/jr) avec une dégression d'un comprimé par semaine après 15 jours, 1 mois ou bien 2 mois de traitement (selon la sévérité de la maladie).
- Le prix d'une boite de prédnisone 5mg (Precortyl°) de 30 comprimés est d'environ : 150 DA.
- le cout d'un traitement de 02 mois par prédnisone (28 boites) est d'environ : 4200 DA.
- l'azathioprine (Imurel°) est un immunosuppresseur prescrit chez 33% des patients avec une posologie de 2 à 3 mg/kg/jr (2 comprimés par jour). pendant 6 à 24 mois.
- le prix d'une boite de 100 comprimés d'Imurel° est d'environ : 2960 DA.
- le cout du traitement pour une QSP 3 mois (2 boites) est d'environ : 5920 DA.

**Le cout total approximatif pour un traitement global en dehors de la poussée pour une QSP de 3 mois est : 21444 DA.**

---

## **Limite de l'étude**

Cette étude a des forces et des limites, nos chiffres sont sous estimés vu que certains patients passent directement au service de réanimation en cas de complications, et d'autres sont suivis à titre externes, car les résultats réels peuvent être aussi élevées à ceux obtenus dans cette étude.

## **Discussion**

Dans cette étude, nous avons identifié les personnes atteintes de myasthénie auto-immune, en suivant leurs traitements et l'évolution de leur maladie en prenant en compte aussi leur profil épidémiologique.

Parmi 6690 consultations au niveau , de l'unité de neurologie de la polyclinique de Boudghene, durant la période d'étude, réalisée entre 18 septembre 2016 et 31 mars 2017 et 7323 hospitalisations au niveau du service de neurologie au CHU Tlemcen durant la période de 01 janvier 2011 et 31 mars 2017, 38 myasthéniques ont été identifiés .

Le recrutement des myasthéniques dans notre structure évolue ces dernières années avec une moyenne de 4 nouveau cas/an, en constatant un pic en l'an 2016 avec une fréquence de 23% (7 nouveaux cas).

Alors que la prévalence trouvée par rapport à la population de la Wilaya du Tlemcen est **3.45/100000**. Mondialement la prévalence varie de 1.5 à 17.9/100000 [19], en France elle varie de 4 à 7 /100000 [140], En Italie 8.29-12.96/100000 [141], en Egypte 9.57/100000 [142], en Estonie 9.9/100000 [45], en Corée 12.99/100000 [23], en Canada 32/100000 [44].

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%) [143], dans l'état de Céará au Brésil (69.7% femmes et 30.3% hommes) [43], en Tuzla Bosnie (F : 79%, H : 21%) [144], en Arabie saoudite (F : 61.54%, H : 38.46%) [145], en Oman le sex ratio H/F est 2 :3 [146], en Jordanie (F : 66.7%, H : 33.3%) [147].

Selon notre étude statistique, Les myasthéniques suivis sont âgés de 19 à 84 ans (l'âge aux premiers symptômes), dont l'âge moyen est 50.61 ans +/- 19.88 alors que l'étude réalisée au Céara Brésil a montré que l'âge aux premiers symptômes variait de 0 à 74 ans (31.8+/-14.4 ans)[43], en Tuzla l'âge moyen est de 45 ans +/- 14 ans [144], en Arabie Saoudite l'âge des patients compris entre 3 ans et 73 ans avec l'âge moyen est 22.5 ans pour les femme et 28.2 pour les homme [145] .

On note 1 pic entre 41-50 ans (26%). En 2eme position, on trouve les myasthéniques âgés entre 21-30 ans (18.5%). Donc on conclue que la majorité des patients sont dans un groupe mois de 50 ans.

---

La prédominance féminine est significative dont l'âge est inférieur à 50 ans ( $P=0.001$  ;  $RR=0.07$  ; IC à 95% 0.012-0.419) avec une fréquence de 55% (pour les hommes 5%). La prédominance masculine n'est pas remarquable qu'après l'âge de 50 ans avec une fréquence de 24% (pour les femmes : 16%).

La répartition géographique de la myasthénie montre que 75% des myasthéniques sont originaires de Tlemcen, alors que les 25% représentent des malades venant d'autres régions (ex : Ain Temouchent, Oran, Saida, Béchar...).

En étudiant leur profil socio-économique, 56% des myasthéniques n'occupent aucune profession, représentés généralement par des femmes au foyer, les enseignants 8%, les élèves ou étudiant 8% et retraités 8% ; alors que les 20% restants occupent d'autres professions.

Parmi les 38 patients recrutés, 58% des patients décrivent une forme généralisée qui soit a évolué avec le temps ou bien révélatrice de la maladie, 25% restent dans la forme oculaire dès le début de la maladie et 17% des patients présentent une atteinte bulbaire, En Libye la forme généralisée représente 95.5% et la forme oculaire 5.5% [143], à Oman 88% forme généralisée dont 50% présentent une participation bulbaire, et 6% présentent une forme oculaire [146].

Les patients se répartissent en différents groupes selon la classification MGFA avec une fréquence de 36% pour le stade IIA, 33% pour stade IIB, 25% pour stade I et 6% pour le stade IIIB alors qu'une étude faite au niveau d'Alger (CHU Mustapha Bacha/service de neurologie) par Dr M.Tazir et son équipe sur la myasthénie gravis au cours de la période 2008-2011 a constaté que la myasthénie type IIA est la plus fréquente dans cette étude (53%) [18]. Une autre étude en Tuzla montre que 52% des patients sont de type IIB, 38% type IIA et 10% type I [144].

Environ 26% des myasthéniques ne présentent aucune pathologie associées, 26% sont hypertendus, 13% diabétiques et 63% présentant une pathologie thyroïdienne. Alors en Tuzla 20% des patients présentent des pathologies auto-immunes, dont 66.7% ont une pathologie thyroïdienne [144], en Libye 11.1% des patients sont associés aux pathologies thyroïdiennes [143], en Arabie Saoudite 25% des patients présentent des pathologies auto-immune dont la majorité ont des pathologies thyroïdiennes [145], à Oman 8% présentent des pathologies thyroïdiennes [146].

Tout les patients ont fait un dosage des anticorps anti-RACH, les résultats obtenus décrivent que la majorité des patients présentent ce type d'anticorps avec une fréquence de 94% et 6% des patients sont séronégatifs, alors au Brésil les anti-RACH étaient présents dans 80% des échantillons testés [43], en Arabie Saoudite 73% [145], à Oman les anticorps anti-RACH sont détectés chez 80% dans la forme généralisée et 50% dans la forme oculaire [146].

Les myasthéniques avec anticorps anti-RACH se répartissent en 3 groupes : 58% présentent des anticorps anti-RACH supérieurs à 100 n mol/L, 25% présentent des

---

anticorps anti-RACH inférieur à 50 n mol/L alors que 17% présentent des anticorps anti-RACH supérieur à 50 n mol/L.

Un thymome trouvé chez 34% est confirmé par un scanner ou bien un IRM thoracique, Alors que 66% des myasthéniques ne présentent aucune pathologie thymique, valeur très loin de celle retrouvée dans une étude en Tuzla dont 15% seulement présentant un thymome [144].

Parmi les myasthéniques thymiques, seulement 42% ont bénéficié d'une thymectomie. Cette valeur est très proche à celle obtenue dans une étude réalisée en Brésil (42.6%) [43], en Tuzla (53.3%) [144], en Libye (44.44%) [143], en Arabie Saoudite (77.88%) [145], à Oman (58%).

Après le suivi du patient myasthénique et son traitement, on constate que le seuil thérapeutique se base surtout sur la prise des anticholinestérasiques (traitement symptomatique) et surtout Mestinon qui est pris par 89% des patients. Il y'a aussi les corticoïdes (ex : prédnisone) pris par 33% des myasthéniques et les immunosuppresseurs (ex : Imurel) pris par 33% des patients aussi. On constate la même stratégie thérapeutique en Libye dont tout les patients ont pris les anticholinestérasiques et 22.2% sont sous corticothérapie [143].

L'évolution de la symptomatologie sous traitement varie d'un patient à l'autre selon la gravité de la maladie. Dans notre étude, on remarque que 64% des myasthéniques évoluent favorablement, 30% ont une évolution +/- favorable ; mais 6% des patients sont décédés. L'étude en Libye montre que 62.5% des patients ont une bonne évolution, alors que 25% ont une évolution +/- favorable et 12.5% décrivent une rémission complète [143].une autre étude menée en Arabie Saoudite montre que 13.4% des patients décrivent une rémission, 51% une amélioration, 20.2% restent inchangés et 15.4% aggravation [145], en Jordanie 70% bonne évolution, 20% évolution +/- favorable et 10% aggravation [147].

Concernant l'évolution vers la crise myasthénique, 42% des malades ont eu cette complication dont 53% de ces crises sont survenues à cause de l'inefficacité du traitement, alors que 22% des crises sont survenue suite à un déclenchement d'une infection qui est la cause principale ; les 21% des crises sont suite à d'autres causes telle que : grossesse, choc, stress, syndrome grippal ...

Pour les sujets hospitalisés, on constate une nette amélioration clinique selon le score de la force musculaire chez tous les patients myasthéniques traités, en comparant le score de l'entrée et le score de la sortie.

---

## Conclusion

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, survenant à tout âge elle affecte surtout les adultes de moins de 40 ans avec une prédominance féminine.

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

Des réseaux européens sont consacrés à la recherche sur la myasthénie. le projet européen MYASTAID et le réseau EUROMYASTHENIA .Ces réseaux coordonnent aussi bien des recherches fondamentales que cliniques. Cette recherche porte principalement sur la compréhension des mécanismes immunitaires qui jouent un rôle dans l'apparition de la myasthénie et sur la mise au point de traitements plus efficaces.

De nouveaux médicaments ont vu le jour et sont encore en phase de test en Europe .Ils autoriseraient des prises plus espacés que les traitements anticholinestérasiques actuels.

D'autres traitements, visant à diminuer la production des auto- anticorps nocifs, sont à l'étude chez la souris.

Enfin la prise en charge de la myasthénie nécessite une relation de confiance et d'alliance entre le médecin, le patient et le pharmacien, afin de favoriser une bonne compliance thérapeutique.

---

## Bibliographie

1. **Evoli A**, Clinical aspects of neuromuscular transmission disorders, *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2006, 183, 8–11
2. **Meriggioli MN, Sanders DB**, Advances in the diagnosis of neuromuscular junction disorders, *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2005, 84, 627–638.
3. **Mekrani S, Brignol TN**, myasthénie auto-immune 10/ 2006. ISSN : 1769-1850.
4. **Cambier J, Masson M et al.** Abrèges neurologie 13eme édition, ISBN : 978-2-294-71451-1. 2012. 509-516.
5. **Ameri A, Timsit S**, Guide pratique neurologie clinique. ISSN : 1248-5470.1997.162-172.
6. **Juel VC, Massey JM**, Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis*, 2007 ; 2
7. **Phillips LH**. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol.* 2004; 24 (1):17-20.
8. Avancées dans la myasthénie auto-immune. *Savoir et comprendre. AFM.* 2010
9. Décision N° 1295/1999/CE du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 1999 portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique (1999-2003) (J.O. 22 juin 1999)
10. **Phillips LH**. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 998: 407-412.
11. **Oosterhuis.H**, Myasthenia gravis. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1984
12. **Mollaret P, Bastin R, Goulon M et al.** Le traitement par trachéotomie et respiration artificielle de l'insuffisance respiratoire aiguë. In : *Rapport au congrès français de médecine.* Paris : Masson, 1959.
13. **Simpson JA**, Myasthenia gravis as an autoimmune disease: clinical aspects. *Ann N Y Acad Sci* 1966 ; 135 : 506-516.
14. **Engel AG, Santa T**, Histometric analysis of the ultrastructure of the neuromuscular junction in myasthenia gravis and in the myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1971 ; 183 : 46-63.

- 
15. **Fambrough D, Drachman D, Satyamurti S**, Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased Ach-R. *Science* 1973 ; 182 : 293-295.
  16. **Albuquerque EX, Rash JE et al.** An electrophysiological and morphological study of the neuromuscular junction in patients with MG. *Exp Neurol* 1976 ; 51 : 536-563.
  17. **Lindstrom J**, An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 1977 ; 7 : 36-43.
  18. **Bensafi A, Bouzid FH, Charif N** encadrés par docteur **S Benabadj**i professeur en neurologie, thèse sur la myasthénie, service de neurologie CHU Tlemcen, Algerie (2015).
  19. **Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J**, A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 2010;10:46.
  20. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Myasthénie auto-immune, Centre de références de pathologie neuromusculaire Paris Est, Juillet 2015.
  21. **Meriggioli MN, Sanders DB**, Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009 ; 8 (5) : 475-490.
  22. **Juel VC, Massey JM**. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis*, 2007 ; 2.
  23. **Hyung SL, Hye SL et cal.** The Epidemiology of Myasthenia Gravis in Korea, Departments of Neurology and Biostatistics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, *Yonsei Med J* 2016 Mar;57(2):419-425.
  24. **Bateman KJ, Schinkel M et cal.** Incidence of seropositive myasthenia gravis in Cape Town and South Africa. October 2007, Vol. 97, No. 10 *SAMJ*, p 959.
  25. **Phillips LH**. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2003; 998: 407-412.
  26. **Somnier FE**, Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology* 2005; 65: 928-930.
  27. **Palace J, Vincent A, Beeson D**. Myasthenia gravis: diagnostic and management dilemmas. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 583-589.
  28. **Poulas K, Tsibri E, Kokla A, et al.** Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71: 352-356.

- 
29. **Aragones JM, Bolibar I, Bonfill X, et al.** Myasthenia gravis: A higher than expected incidence in the elderly. *Neurology* 2003; 60: 1024-1026.
30. **Vincent A, Clover L, Buckley C, et al.** Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1105-1108.
31. **Kalb B, Matell G, Pirskanen R, et al.** Epidemiology of myasthenia gravis: a population-based study in Stockholm, Sweden. *Neuroepidemiology* 2002;21:221–5.
32. **Phillips LH,** The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2003, 998: 407-412.
33. **Phillips LH 2nd, Torner JC:** Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. *Neurology* 1996, 47:1233-1238.
34. **Aragones JM, Bolibar I, Bonfill X, Mummany A et al:** Myasthenia gravis. A higher than expected incidence in the elderly. *Neurology* 2003, 60:1024-1026.
35. **Grob D,** Course and management of myasthenia gravis. *JAMA* 1953, 153:529-532.
36. **Grob D, Brunner NG, Namba T,** The natural course of myasthenia gravis and effects of therapeutic measures. *Ann NY Acad Sci* 1981, 377:652-669.
37. **Opiik M, Puksa L, Lüüs SM, Kaasik AE, Jakobsen J:** Clinical and laboratory-reconfirmed myasthenia gravis: a population-based study. *Eur J Neurol* 2008; 15: 246–252.
38. **Montomoli C, Citterio A, Piccolo G et al,** Epidemiology and geographical variation of myasthenia gravis in the province of Pavia, Italy. *Neuroepidemiology* 2012; 38: 100–105.
39. **Lavrnjic D, Basta I et al.** Epidemiological study of adult-onset myasthenia gravis in the area of Belgrade (Serbia) in the period 1979– 2008. *Neuroepidemiology* 2013; 40: 190–194.
40. **Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, Romi F.** Seropositive myasthenia gravis: a nation wide epidemiologic study. *Neurology* 2009; 73: 150– 151.
41. **Wirtz PW, Nijhuis MG, Sotodeh M et al.** The epidemiology of myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their associated tumours in the northern part of the province of South Holland. *J Neurol* 2003; 250: 698–701.

- 
42. **Pallaver F, Riviera AP, Piffer S, Ricciardi R.** Change in myasthenia gravis epidemiology in Trento, Italy, after twenty years. *Neuroepidemiology* 2011;36:282–287.
43. **Aline AX, André FC, et al.** Myasthenia gravis in Ceará, Brazil Clinical and epidemiological aspects. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(6):843-848.
44. Myasthenia gravis : Epidemiology. Last updated dec 02,2016. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/238/basics/epidemiology.html>
45. **Oopik M, Kaasik A-E, Jakobsen J.** A population based study on myasthenia gravis in Estonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1638-1643.
46. **NP Robertson, J Deans, DAS Compston J.** Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:492–496.
47. **Aurelie C.** Evaluation des besoins des patients atteints de myasthénie, particulièrement du point de vue du pharmacien. Sciences pharmaceutiques. 2013. <dumas-00840104>. <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00840104>
48. **Masson C, Lecorre F, Boukriche Y.** Le récepteur périphérique de l'acétylcholine : physiologie, physiopathologie appliquée aux maladies neuromusculaires et à la curarisation. *Réanimation*. 2001 ; 10 (4) : 360-367.
49. **JF Camps, D Eugène et al.** Neurosciences : tout le cours en fiches, 2013, EAN 978-2-10-058504-5, 88-109.
50. **Lammens S, Hounfodji P, Krejci E, Plaud B.** Physiologie de la plaque motrice. Dans : Elsevier Editions. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007.325-340.
51. **Meriglioli MN, Sanders DB.** Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009 ; 8 (5) : 475-490.
52. **Mekrani S, Brignol TN.** Myasthénie auto-immune, Savoir et comprendre. AFM. 2006.
53. Avancées dans la myasthénie auto-immune juin 2016, rédaction : myoinfo département d'information sur les maladies neuromusculaires de l'AFM-Téléthon, Evry.
54. **Herson S, Tranchant C.** La myasthénie acquise. Encyclopédie Orphanet Grand

---

Public. 2009. [www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MyasthenieAcquise-FRfrPub667v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MyasthenieAcquise-FRfrPub667v01.pdf) consulté en ligne le 14/06/2012.

55. **Goldenberg WD, Shah AK.** Myasthenia Gravis. Medscape reference. <http://emedicine.medscape.com/article/1171206-overview#showall> consulté dernièrement le 10/03/2013.

56. **Oosterhuis H.J.G.H,** Myasthenia gravis, Groningen neurological press 1997, p252.

57. **H Déchy, B Wechsler, P Hausfater et al,** Atteintes neurologiques au cours des maladies systémiques 72-77.

58. **Chaup Lannaz G, Vial C,** Electrodiagnostic des maladies de la jonction neuromusculaire, rev.Neural, 2000, 156 :76-81.

59. **Morel E, Raimond F, Goulon-Goëau C, Berrih S et al.** Le dosage des anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine dans la myasthénie. Presse Méd 1982 ; 11 : 1849-1854.

60. **Berrih-Aknin S, Morel E, Raimond F et al.** The role of the thymus in myasthenia gravis. Immunohistological and immunological studies in 115 cases. Ann N Y Acad Sci 1987 ; 505 : 50-70.

61. **Goulon-Goëau C.** Contribution personnelle au dosage des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine dans la myasthénie et étude de leur corrélation avec l'évolution clinique. [thèse], Paris, 1982.

62. **Soliven BC, Lange DJ, Penn AS, Younger D, Jaretzki A 3rd, Lovelace RE et al.** Seronegative myasthenia gravis. Neurology 1988 ; 38 : 514-517.

63. **Vincent A, Newsom-Davis J.** Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985 ; 48 : 1246-1252.

64. **Drachman DB.** Myasthenia gravis. NEngl JMed 1994;330: 1797-1810.

65. **David C, Paul M, François des gands champs,** guide de 1ers ordonnances, décembre 2010, 356-360.

66. **Goulon-Goeau C et Gajdos P.** Myasthénie et syndromes myasthéniques. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-172-B-10, 2002, 14 p.

- 
67. **Gold R, Hohlfeld R, Toyka KV.** Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2008; 1 (2): 36-51.
68. **Jani-Acsadi A, Lisak RP.** Myasthenic crisis: Guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci.* 2007; 261 (1-2): 127-133.
69. **Chaudhuri A, Behan PO.** Myasthenic crisis. *Q J Med.* 2009; 102:97-107.
70. **Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE.** Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol* 2000 ; 247 : 369-375.
71. **Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B, Tranchant C, Warter JM, Gomez L et al.** Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight associations with thymoma and heterogeneity of non thymoma patients. *Arch Neurol* 2000 ; 58 : 885-890.
72. **Goulon M, Gajdos P, Goulon-Goëau C.** La myasthénie, modèle de maladie par auto-anticorps. *Ann Méd Interne* 1987 ; 138 : 441-461.
73. **Newsom-Davis J, Beeson D,** Myasthenia gravis and myasthenic syndrome : autoimmune and genetic disorders. In : G. Karpati, D. Hilton-Jones, RC. Griggs, disorders of voluntary muscles, Cambridge, Cambridge university press, 2001 : 600-677.
74. **Grab D,** Natural history of myasthenia gravis. In : AG. Engel, myasthenia gravis and myasthenic disorders. Oxford, Oxford university press, 1999, 131-145.
75. **Vaiopoulos G, Sfikakis PP, Kapsimali V et Al,** The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis. *post grad med J,* 1994, 70 : 741-745.
76. **Seely E, Drachman D, Smith BR, Antin JH, Ginsburg D, Rappaport JM.** Post bone marrow transplantation myasthenia gravis. [abstract]. *Blood* 1984 ; 64 (suppl) : 221.
77. **Goulon M, Gajdos P, Estournet B, Andre C, Tulliez M.** Myasthénie et maladies associées. *Ann Méd Interne* 1980 ; 131 : 9-16.
78. **Bever CT, Aquino A, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP.** Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 1983 ; 14 : 516-519.
79. **Mosman S, Vincent A, Newsom-Davis J.** Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody : a distinct disease entity. *Lancet* 1986 ; 1 : 116-119.
80. **Willcox N, Schluep M, Ritter MA, Newsom-Davis J.** The thymus in seronegative myasthenia gravis patients. *J Neurol* 1991 ; 238 : 256-261.
-

- 
81. **SD Weatherbee, KV Anderson, LA Niswander**, LDL-receptor-related protein 4 is crucial for formation of the neuromuscular junction, *Development* 133 (2006) 4993–5000.
82. **N Kim, AL Stiegler, TO Cameron, PT Hallock, AM Gomez et al.** Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK, *Cell* 135 (2008) 334–342.
83. **B Zhang, S Luo, Q Wang, et al**, LRP4 serves as a coreceptor of agrin, *Neuron* 60 (2008) 285–297.
84. **O Higuchi, J Hamuro, M Motomura, Y Yamanashi**, Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis, *Ann. Neurol.* 69 (2011) 418–422.
85. **A Pevzner, B Schoser, K Peters, NC Cosma et al**, Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis, *J. Neurol.* 259 (2012) 427–435.
86. **Morel E, Eymard B, Vernet Der Garabedian B et al.** Neonatal myasthenia gravis: a new clinical and immunologic appraisal on 30 cases. *Neurology* 1988 ; 38 : 138-142.
87. **Namba T, Brown SB, Grob D.** Neonatal myasthenia gravis. *Pediatrics* 1970 ; 45 : 488-504.
88. **Keeseey J, Lindstrom J, Cokel YH, Hermann C.** Antiacetylcholine receptor antibody in neonatal myasthenia. *N Engl J Med* 1977 ; 296 : 55-56.
89. **Tranchant C, Ehret C, Labouret P, Gasser B, Warter JM.** Arthrogrypose et myasthénie maternelle. Risque de récurrence. *Rev Neurol* 1991 ; 147 : 62-64.
90. **Roach ES, Buono G, McLean WT, Grey-Weaver R.** Early onset myasthenia gravis. *J Pediatr* 1986 ; 108 : 193-197.
91. **Furman WL, Buckley PJ, Green AA, Stokes DC, Chien LT.** Thymoma and myasthenia gravis in 4 year-old child. *Cancer* 1985 ; 56 : 2703-2706.
92. **Descamps H, Bataille J, Estournet B, Barois A.** La myasthénie de l'enfant : évolution à long terme. *Ann Méd Interne* 1987 ; 138 : 615-619.
93. **P Jayawardane, N Senanayake, A Dawson**, Electrophysiological correlates of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning, *Clin. Toxicol.* 47 (2009) 193–205.

- 
94. **HS Jansz, D Brons, MG Warringa**, Chemical nature of the DFP-binding site of pseudocholinesterase, *Biochim. Biophys. Acta* 34 (1959) 573–575.
95. **Pénission-Besnier I**. Traitement de la myasthénie auto-immune. *Revue neurologique*. 2010 ; 166 : 400-405.
96. **Dorosz P**. Guide pratique des médicaments Dorosz 2010. 29<sup>e</sup> éd : Maloine ; 2009.
97. **Gilchrist JM**. Myasthenia gravis. Medical update for psychiatrists. 1998; 3 (4):113-118
98. Le dictionnaire Vidal. 2011. ISBN : 978-2-85091-189-9.
99. ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. <http://agenceprd.anism.sante.fr/php/ecodex/index.php> , dernière consultation en décembre 2012.
100. **Warmolts JR, Engel WK**. Benefits from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1972 ; 286 : 17-20.
101. **Johns TR**. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987 ; 505 : 568-583.
102. **Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR**. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984 ; 15 : 291-298.
103. **Sanders DS, Howard JJ, Johns TR, Campa JF**. High dose daily prednisone in the treatment of myasthenia gravis. In : *Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis*. Boston : Houghton, Mifflin Publishers, 1979 : 289-306.
104. **Sghirlanzoni A, Peluchetti D, Mantegazza R, Fiacchino F, Cornelio F**. Myasthenia gravis: prolonged treatment with steroids. *Neurology* 1984 ; 34 : 170-174.
105. **Arsura E, Brunner NG, Namba T, Grob D**. High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1985 ; 42 : 1149-1153.
106. **Turner C**. A Review of myasthenia gravis: Pathogenesis, clinical features and treatment. *Current anaesthesia and critical care*. 2007; 18 (1):15-23.
107. **Delwaide PJ, Salmon J, van Cauwenberger H**. Premiers essais de traitement de la myasthénie par azathioprine. *Acta Neurol Belg* 1967 ; 67 : 701-712.
108. Interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. *La Revue Prescrire*. 2011 ; 31 (338) Suppl.

- 
109. **Mertens HG, Hertel G, Reuther P, Ricker K.** Effect of immunosuppressive drugs azathioprine. *Ann N Y Acad Sci* 1981 ; 377 : 691-698.
110. **Hohfeld R, Toyka K, Besinger UA, Gerhold B, Heininger K.** Myasthenia gravis: reactivation of clinical disease and autoimmunefactors after discontinuation of longterm azathioprine. *Ann Neurol* 1985 ; 17 : 238-242.
111. The Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008; 71:394-399.
112. **Garcia-Carrasco M, Escarcega RO et al.** Therapeutic options in autoimmune myasthenia gravis. *Autoimmun Rev*. 2007; 6:373-378.
113. **JP Sieb, HELIOS HS,** Myasthenia gravis: an update for the clinician, 2013 *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology*, 175: 408–418.
114. **Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, et al.** Preliminary results of a double-blind randomized placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 719-724.
115. **Schalke BC, Kappos L, Rohrbach E, Melms A, Dommasch D, Mertens HG.** Immunosuppressive treatment of myasthenia gravis results of a double-blind trial-cyclosporin A versus azathioprine. *Jikeika Med J* 1990 ; 37 : 165-169.
116. **Gajdos P, Elkharrat D, Cheuret S, Chastang C.** A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis: results of the second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 ; 56 : 1157-1163.
117. **Cornelio FP, Eluchetti D, et al.** The course of myasthenia gravis in patients treated with corticosteroids, azathioprine and plasmapheresis. *Ann N Y Acad Sci* 1987 ; 505 : 517-525.
118. **Tindall RS, Philips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K.** A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993 ; 681 : 539-551.
119. **Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B, et al.** A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998 ; 50 : 1778-1783.
120. **Le Panse R, Cizeron-Clairac G et al.** Regulatory and pathogenic mechanisms in human autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1132: 135-142.

- 
121. **Argov Z, McKee D, Agus S, Brawer S, Shlomowitz N, Ben Yoseph O et al.** Treatment of human myasthenia gravis with oral antisense suppression of acetylcholinesterase. *Neurology*. 2007; 69 (7) : 699-700.
122. **Vrinten C, Lipka AF, van Zwet EW, et al.** Ephedrine as add-on therapy for patients with myasthenia gravis: protocol for a series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ Open* 2015;5:e007863. doi:10.1136/bmjopen-2015-007863.
123. **Flávio Adsuara Cadegiani,** Remission of Severe Myasthenia Gravis After Massive-Dose Vitamin D Treatment, , Endocrinology Unit, Corpometria, Brasilia, DF, Brazil, ISSN 1941-5923 *Am J Case Rep*, 2016; 17: 51-54 DOI: 10.12659/AJCR.894849.
124. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. NIH Consensus Statement 1986 Jun 2-4; 6 (4):1-7.
125. **Pinching AJ, Peters DK, Newsom-Davis J.** Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. *Lancet* 1976 ; 2 : 1372-1376.
126. **Seybold ME.** Plasmapheresis in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987 ; 505 : 584 587.
127. **Bergamini L, Cocito D, Durelli L, Quatrocollo G.** Opinions about plasma exchange and associated treatments in the therapy of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1983 ; 6 : 457-458.
128. NIH Consensus Conference. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *JAMA* 1986 ; 256 : 1333-1337.
129. **Goulon M, Gadjos PH, Estournet B.** Traitement de la myasthénie par échanges plasmatiques et immunosuppresseurs. In : *Hémoperfusion. Échanges plasmatiques en réanimation*. Paris : Expansion Scientifique Française, 1981 : 325-338.
130. **Olarte MR, Schoenfeldt RS, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP.** Effects of plasmapheresis in myasthenia gravis 1978- 1980. *Ann N Y Acad Sci* 1981 ; 377 : 725-728.
131. **Gajdos P, Simon N, de Rohan-Chabot P, Raphael JC, Goulon M.** Effets à long terme des échanges plasmatiques au cours de la myasthénie : résultats d'une étude randomisée. *Presse Méd* 1983 ; 12 : 939-942.
132. **Zinman L, Ng E, Brill V.** IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2007; 68: 837-841.
-

- 
133. **Gajdos P, Outin H, Elkharrat D, Brunel D, de Rohan-Chabot P, Raphael JC et al.** High-dose intravenous gamma-globulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984 ; 1 : 406-407.
134. **Van der Meche FG, van Dorn PA.** The current place of high dose immunoglobulins in the treatment of neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 1997 ; 20 : 136-147.
135. **Gajdos P, Chastang C, Clair B, Tranchant C, Bolgert F, Eymard B et al.** First interim analysis of a randomised clinical trial comparing plasma exchange and intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. [abstract]. *Neuromusc Disord* 1994 ; 4 : 551.
136. **Olanow C, Wechsler A, Sirotkin-Roses M, Stajich J, Roses AD.** Thymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987 ; 505 : 593-606.
137. **Rowland LP.** Controversies about the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980 ; 43 : 644-659.
138. **Thomas CE, Mayer SA, Guncor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I et al.** Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997 ; 48 : 1253-1260.
139. **Vital D, Duran C,** Guide pratique des médicaments. maloine. 2014. édition 33.
140. La myasthénie acquise Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares Info Services 01 56 53 81 36 [www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MyasthenieAcquise-FRfrPub667v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MyasthenieAcquise-FRfrPub667v01.pdf) | Septembre 2009.
141. **Pallaver F, Riviera AP et al.** Change in myasthenia gravis epidemiology in Trento, Italy, after 20 years. *Neuroepidemiology*. 2011;36(4):282-7. doi: 10.1159/000328863. Epub 2011 Jul 12.
142. **EL Tallawy HN, Khedr EM et al.** Epidemiological study of muscular disorders in Assiut, Egypt, *Neuroepidemiology* 2005 ;25 :205 :211.
143. **el-Zunni S, Prakash PS, Saitti M, Busnaina IA,** Myasthenia gravis (MG): a preliminary report. 1996 Mar;42(3):77-80.
144. **Osman S.** Myasthénia gravis : Some clinical data of 75 myasthenia gravis patients ; Departement on neurology, University clinical center Tuzlaa, Medical faculty university of Tuzla, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina.

---

145. **AL-Moallem MA. ALKALI NH. HAKAMI MA. ZAIDAN RM.** Myasthenia gravis : presentation and outcome in 104 patients managed in a single institution. Ann Saudi Med.2008 ; 28(5) : 341-5.

146. **Jacob PC. Tharakan JT. Chand PR. et al.** Clinical profile of myasthenia gravis in the sultanate on Oman. Saudi Med J. 2003 ; 24(7) : 774-5.

147. **Al-Yamani MA. Fraiwan N. Njada AH.** Thymectomy for myasthenia gravis. Qatar Med J. 1998 ; 7(2) : 23-5.

---

## ANNEXES

### Annexe 01 : Evaluation clinique

#### 1) Le score moteur (le score de Garches) maximum 100 points [5]

-membres supérieurs étendus à l'horizontale en antéposition :

|                      |            |
|----------------------|------------|
| Pendant 150 secondes | 15 points. |
| Pendant 100 secondes | 10 points. |
| Pendant 50 secondes  | 5 points.  |

-membres inférieurs : malade en décubitus dorsal, cuisses fléchies à 90° sur le bassin, jambes à 90° sur les cuisses :

|                     |            |
|---------------------|------------|
| Pendant 75 secondes | 15 points. |
| Pendant 50 secondes | 10 points. |
| Pendant 25 secondes | 5 points.  |

-flexion de la tête, le malade en décubitus dorsal :

|                   |            |
|-------------------|------------|
| Contre résistance | 10 points. |
| Sans résistance   | 5 points.  |
| Impossible        | 0 points.  |

-passage de la position couchée à la position assise :

|                       |            |
|-----------------------|------------|
| Sans l'aide des mains | 10 points. |
| Avec l'aide des mains | 5 points.  |
| Impossible            | 0 point.   |

-oculomotricité extrinsèque :

|              |            |
|--------------|------------|
| Normal       | 10 points. |
| Ptosis isolé | 5 points.  |
| Diplopie     | 0 point.   |

-occlusion palpébrale :

|            |            |
|------------|------------|
| Complète   | 10 points. |
| Incomplète | 5 points.  |
| Nulle      | 0 point.   |

-mastication :

|          |            |
|----------|------------|
| Normale  | 10 points. |
| Diminuée | 5 points.  |
| Nulle    | 0 point.   |

-déglutition :

|          |            |
|----------|------------|
| Normale  | 10 points. |
| Diminuée | 5 points.  |
| Nulle    | 0 point.   |

-phonation :

|               |            |
|---------------|------------|
| Voix normale  | 10 points. |
| Voix nasonnée | 5 points.  |
| Aphonie       | 0 point.   |

---

## **2) Score d'activité quotidienne (sur les 8 derniers jours)[20]**

Un questionnaire sur les activités de vie quotidienne, comprenant huit items, facile et rapide, a été récemment validé :

**Elocution** : normale 0 / nasonnée intermittente 1 / permanente 2/dysarthrie majeure empêchant d'être compris 3

**Mastication** : normale 0 / fatigue avec aliments solides 1/ fatigue avec aliments semi-liquides 2 / sonde nasogastrique 3

**Déglutition** : normale 0 / troubles épisodiques 1 / troubles fréquents imposant de changer de régime 2 / sonde nasogastrique 3

**Respiration** : normale 0 / dyspnée d'effort 1/ dyspnée de repos 2/ventilation 3

**Difficultés à se brosser les dents ou à se peigner** : aucune 0 / effort mais sans requérir de repos 1 / repos nécessaire 2 / ne peut accomplir aucun de ces gestes 3

**Difficultés à se lever d'une chaise** : aucune 0 / nécessite parfois l'aide des bras 1 / nécessite toujours l'aide des bras 2 / nécessite assistance 3

**Diplopie** : aucune 0 / épisodique mais pas quotidienne 1 / épisodique mais quotidienne 2 / permanent 3

**Ptosis** : aucun 0 / épisodique mais pas quotidienne 1 / épisodique mais quotidienne 2 / permanent 3

**Max 24**

---

## **Annexe 02 : Classification de la sévérité de la myasthénie**

### **A-classification de MGFA [20, 66]**

La classification clinique de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) est destinée à identifier des sous groupes de MG avec des signes cliniques ou de gravité différents :

- classe I : déficit des muscles oculaires. Peut avoir une faiblesse de l'occlusion des yeux. La force de tous les autres muscles est normale ;
- classe II : déficit discret des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité :
  - IIa : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux ;
  - IIb : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires ;
- classe III : déficit modéré des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité :
  - IIIa : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux ;
  - IIIb : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires ;
- classe IV : déficit sévère des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité :
  - IVa : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux ;
  - IVb : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires ;
- classe V : nécessité d'une intubation. La nécessité d'une sonde gastrique seule place le malade en classe IV.

### **B- MGFA statut post interventionnel [20]**

- **Rémission complète stable** : pas de signes ou de symptômes de myasthénie depuis au moins un an, aucun traitement.

Examen : aucune faiblesse, faiblesse isolée paupières acceptée

-**Rémission pharmacologique** : idem 1 sauf poursuite de traitement

- **Manifestation minimale** : Le patient n'a pas de symptôme d'une limitation fonctionnelle due à la myasthénie, mais il a quelques faiblesses à l'examen de quelques muscles

- **Amélioré** : Une diminution substantielle des manifestations notées avant traitement, ou une réduction substantielle et durable dans les traitements de la myasthénie

- **Inchangé** : Pas de changement substantiel dans les manifestations cliniques présentes avant le traitement ou de réduction dans les traitements de la myasthénie

- **Aggravation** : Augmentation substantielle des manifestations cliniques notées avant traitement ou augmentation des traitements de la myasthénie.

- **Poussée** : Le patient a rempli les critères pour une rémission complète stable, une rémission pharmacologique ou des manifestations minimales, mais il développe secondairement des signes cliniques plus importants que ceux permis par ces critères.

---

## **A- la classification d'Osserman [5, 57]**

Cette classification modifiée par Genkins est actuellement abandonnée, en raison de son imprécision [68]. On distingue quatre formes :

-groupe I : myasthénie oculaire isolée [56] (ptosis, diplopie).

-groupe II A : myasthénie généralisée peu intense (modérée) avec signes oculaires et extrémités, pas de signe bulbaire important

-groupe II B : myasthénie généralisée de gravité moyenne, avec atteinte modérée des muscles bulbaires et/ou atteinte oculomotrice, atteinte variable des muscles des membres, pas de crise.

-groupe III : myasthénie généralisée fulminante, aiguë, sévère, avec complication due à la gravité de l'atteinte des muscles bulbaires et respiratoires, nécessitant une trachéotomie.

-groupe IV : myasthénie généralisée grave, tardive avec signes bulbaires et crises, c'est souvent le terme évolutif dans les 2 ans, d'une myasthénie classée dans les autres groupes

## Annexe 03

**Tableau III :** médicaments à risque dans la myasthénie : [51, 97, 98, 99, 106, 138]

| A- Allergologie  |                 | Mécanisme envisagé et interactions médicamenteuses  |
|--|-----------------|---|
| Classe thérapeutique ou médicaments  |                 |   |
| <b>Dérivé de phénothiazine Anti-Histaminique H1 anticholinergique</b>  |                 | les molécules type phénothiazine initiales chlorpromazine et promazine peuvent avoir un effet sur la TNM et alors aggraver les symptômes. Les rapports sont rares pour les molécules plus récentes. à utiliser avec précaution.   |
| <b>Anti-Histaminique anticholinergique :</b><br>Isothipendyl.  | <b>H1</b><br>ex | Interaction mentionnée probablement liée à l'effet anti-cholinergique<br>Précaution avec toutes les molécules pouvant posséder une activité anticholinergique. ex bromphéniramine Dimégan® PO, cyproheptadine Périactine®, dexchlorphéniramine Polaramine® PO, hydroxyzine Atarax®). les antihistaminiques sont formellement contre indiqué en raison de leur effet sédatif   |
| <b>B- ANESTHESIE-REANIMATION :</b>   |                 |   |
| <b>Curarisants dépolarisants</b>   | <b>non</b>      | les curarisants non dépolarisants vont se fixer aux RACH, et ainsi empêcher la fixation du neurotransmetteur. Dans le cas de la myasthénie, le blocage neuromusculaire se fait très rapidement vu le nombre réduit de RACH. Autre mécanisme impliqué : les inhibiteurs cholinestérasiques vont ralentir leur métabolisme. Conséquence : sensibilité accrue à ces médicaments et aggravation de la dépression respiratoire postopératoire. CI absolue pour tous les curarisants sauf atracurium  |
| <b>Autres anesthésiques</b>  |                 | effets exagérés chez le sujet avec pathologie de la TNM .<br>Globalement, tous les anesthésiques peuvent avoir un effet exagéré dans la myasthénie et vont nécessiter l'emploi de doses moindres. Les anesthésiques inhalés sont bien sûr concernés. Quant aux anesthésiques locaux, ils ne provoquent à eux seuls pas de faiblesse significative mais peuvent potentialiser un bloc neuromusculaire induit (effet pré et post-synaptique) . Les agents dépolarisants devront être administrés à plus hautes doses chez le sujet myasthénique pour avoir l'effet attendu (par inhibition de l'hydrolyse par les cholinestérases), mais attention ici encore à la dépression postopératoire prolongée . Le risque est cependant moindre qu'avec les agents non dépolarisants.<br>PE avec anesthésiques volatils, barbituriques IV, kétamine, propanidide et lidocaine IV. CI absolue pour halothane et alfentanil. |
| <b>C- ANTALGIQUES – ANTISPASMODIQUES</b>   |                 |   |
| <b>Antalgiques morphiniques : ex fentanyl</b>  |                 | Risque de dépression respiratoire accrue (pas d'effet sur la TNM). Les inhibiteurs cholinestérasiques semblent potentialiser les dérivés de morphine. la précaution d'emploi semblerait donc s'étendre à l'ensemble de cette classe médicamenteuse (pas seulement le fentanyl).   |
| <b>Antispasmodique :</b><br>Mébévérine   |                 | CI absolue  |
| <b>D- CANCEROLOGIE – HEMATOLOGIE</b>   |                 |   |
| Des cas de myasthénie ont cependant été notifiés après traitement par fludarabine (Fludara®) et par interleukine 2 (Proleukin®). Des exacerbations de myasthénie ont, quant à elle, étaient retrouvées sous doxorubicine, étoposide et cisplatine. Le mécanisme n'est pas connu. |                 |   |

| E- CARDIOLOGIE :   |  |
|--|--|
| <b>Antiarythmiques classe I</b>  | La CI est formelle pour tous les dérivés de quinine, qui peuvent provoquer ou potentialiser un bloc neuromusculaire par un mécanisme pré (altération formation ou relargage de l'ACh par blocage des canaux sodiques voltage-dépendants) et post-synaptique (effet type curare-like à posologie élevée : potentialisation de la dépolarisation). Ils peuvent donc aggraver les symptômes myasthéniques voire dévoiler une myasthénie. Le disopyramide est aussi un bloqueur des canaux sodiques (présynaptique).<br>Disopyramide CI absolue. CI relative lidocaine, propafénone. CI absolue des alcaloïdes de quinquina dont hydroquinidine.   |
| <b>Béta-bloquants (antiarythmique classe II) :</b><br>Acébutolol, Aténolol, Bisoprolol   | CI formelle pour tous les béta-bloquants systémiques et collyres. Le béta-bloquant bloquerait la TNM par action pré et post-synaptique .<br>Des cas d'aggravation de faiblesse ont été rapportés, même sous collyre, mais rares. Rémission à l'arrêt   |
| Autre dérivé quinidinique anti-arythmique qui est contre-indiqué dans la myasthénie, il s'agit du procainamide qui peut aussi démasquer ou aggraver une myasthénie. Il faut savoir que les dérivés quinidiniques se retrouvent dans plusieurs médicaments mais aussi dans certains sodas à base de quinquina, qui pourraient alors exacerber les symptômes si consommés en grande quantité (rapports de cas) .<br>D'après certaines observations, les inhibiteurs calciques, et plus particulièrement le vérapamil, pourraient exacerber les symptômes myasthéniques voire engendrer une faiblesse de type myasthénique . Le mécasnime impliquerait la TNM avec un effet pré (baisse du relargage du neurotransmetteur) et post-synaptique (type curare-like). Résolution à l'arrêt. |  |
| F- ENDOCRINOLOGIE :  |  |
| <b>Corticoïdes systémiques :</b> :<br>Bétaméthasone, Budésonide, Dexaméthasone, Méthylprednisolone, Prednisolone, Prednisone   | PE en début de traitement. Mécanisme envisagé : Les corticoïdes peuvent aggraver ou dévoiler une myasthénie en début de traitement. Utilisés dans le traitement de la myasthénie, ils peuvent provoquer une aggravation initiale transitoire qui va se résoudre à la poursuite du traitement. Plusieurs hypothèses quant aux mécanismes d'après les résultats expérimentaux : baisse du relargage d'ACh, altération de la MEPP, altération du transport de la choline, hypoK intracellulaire, mécanisme immunitaire (accélération de la prolifération de lymphocytes sensibilisés par destruction des lymphocytes non réactifs).<br>Tous les corticoïdes systémiques ne font pas partie des listes officielles des médicaments à éviter dans la myasthénie. Pas d'explication trouvée. Dans tous les cas, précaution en début de traitement. |
| <b>Autres :</b> Tétracosactide, Fludrocortisone  | Dans la lignée des corticoïdes, l'hormone corticotrope ACTH (adeno-cortico-trophique hormone) peut accentuer une faiblesse myasthénique voire la dévoiler. Ainsi par extension, le tétracosactide possédant les propriétés stimulantes de l'ACTH, il y a un risque d'aggravation.<br>Pas de mécanisme décrit pour les deux molécules.<br>Les hormones thyroïdiennes, de même qu'une hypo ou une hyperthyroïdie, peuvent démasquer ou aggraver une myasthénie.<br>L'hormone hypophysaire ocytocine (Syntocinon®) a été associée à des cas de dépressions post-opératoires.  |
| G- GASTRO-ENTERO-HEPATOLOGIE :   |  |

|   |   |
|---|---|
| <b>Dérivé de phénothiazine</b>  | PE pour les phénothiazines, notamment la chlorpromazine   |
| <b>Carbamates : Méprobamate</b>   | PE  |
| <b>H- GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE</b>   |   |
| <p>Les contraceptifs hormonaux (de même que le cycle menstruel et la grossesse) semblent avoir des effets variables selon les patientes : certaines sont améliorées, alors que d'autres voient leur état s'aggraver [51]. Cela laisse suggérer que les oestrogènes et/ou les progestatifs ont un effet sur la TNM ou sur le système immunitaire. Des cas isolés de myasthénie ont été rapportés sous implant de lévonorgestrel et de pilule contraceptive .</p> <p>Le dérivé de tétracycline (oxytétracycline) présent dans le Polygynax® pourrait être à l'origine d'aggravation des symptômes myasthéniques (se reporter à la partie J. Infectiologie).</p> |   |
| <b>I- HEMOSTASE-HEMATOPOIESE-HEMOGLOBINOPATHIES :</b>   |   |
| <b>Anti-agrégant plaquettaire :<br/>ex Dipyridamole</b>   | PE peut être liée à un effet indésirable rare de cette molécule : les myalgies  |
| <p>Le citrate, agent anti-coagulant utilisé notamment dans le cadre des circulations extra-corporelles, pourrait aggraver ou démasquer une myasthénie. Une myasthénie peut être induite par le desferrioxame (Desferal®) utilisé pour les hémochromatoses ou intoxications à l'aluminium. Enfin, l'aprotinine (Trasylol®) anti-fibrinolytique, pouvait potentialiser des dépressions post-opératoires</p>   |   |
| <b>J- INFECTIOLOGIE</b>   |   |
| <b>Aminosides systémiques :</b><br>Amikacine, Gentamicine,<br>Nétilmicine, Streptomycine,<br>Tobramycine  | CI formelle en voie injectable, PE en voie locale [145]. Mécanisme envisagé : Antibiotiques bien connus par leur capacité à altérer la TNM en provoquant un bloc neuromusculaire par des effets pré-synaptique (surtout par altération du relargage d'ACh) et/ou post-synaptique (blocage de la liaison ACh-RACH) selon la molécule en question. Ils peuvent aggraver voire démasquer une myasthénie, et renforcer une dépression post-opératoire. Observation : Selon d'autres publications, les aminosides, quelque soit leur voie d'administration, sont à utiliser avec précaution (y compris la voie locale, notamment la néomycine) |
| <b>Macrolides : Roxithromycine</b>  | L'érythromycine peut affecter la TNM au niveau pré-synaptique et accroître une faiblesse myasthénique. CI relative pour érythromycine et clarithromycine. Des cas d'exacerbations ont aussi été rapportés sous azithromycine et érythromycine [51] donc précaution avec l'ensemble de cette famille.  |
| <b>Kétolide : Télithromycine</b>  | Antibiotique dérivé de la famille des macrolides. Cette molécule a été impliquée dans des exacerbations mais a aussi été associé à des développements de myasthénie. CI formelle. Mécanisme envisagé : Probablement similaire aux macrolides  |
| <b>Polymyxines : Colistine</b>  | Baisse du relargage d'ACh +/- blocage des RACH (action pré et postsynaptique) Des rapports de faiblesse accrue ont été publiés (). La polymyxine B, présente dans de nombreux médicaments en voie locale (Antibiosynalar®, Atebemyxine®, Auricularum®, Cebemyxine®, Maxidrol®, Panotile®, Polydexa®, Polygynax®), est aussi repertoriée pour induire des aggravations de myasthénie. CI absolue pour polymyxine B   |
| <b>Fluoroquinolones systémiques :</b><br>Ciprofloxacine,<br>Enoxacine, Lévofloxacine  | ces molécules peuvent entraîner des défauts de la TNM mais le mécanisme est inconnu. Cela peut alors provoquer une exacerbation voire démasquer une myasthénie.<br>Voies locales non concernées <i>a priori</i> mais risque à ne pas négliger en  |

|  |   |
|--|---|
|  | cas de surdosage ! PE pour les fluoroquinolones   |
| <b>Tétracyclines injectables :</b><br>Doxycycline  | Effet bloquant neuromusculaire mais faible, pouvant déclencher une aggravation des symptômes à cause de présence de Mg dans le solvant. D'après un rapport, les tétracyclines n'ont pas été associées à une faiblesse ou à des anomalies <i>in vitro</i> , cependant, des analogues comme oxytétracycline (dans Sterdex®, Auricularum®) sont rapportés pour pouvoir exacerber la myasthénie. Certaines études ne montrent aucun effet délétère des tétracyclines.<br>Pas de rapports pour les autres voies ou autres molécules. CI formelle |
| Autres antibiotiques ayant été impliqués <i>in vitro</i> dans des anomalies de la TNM ou par des rapports de cas d'exacerbation :  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampicilline (Unacim® inj) : Cas d'exacerbations et anomalies à l'électromyogramme sur fibre unique. CI relative.</li> <li>• Lincosamides : lincomycine (Lincocine® Inj/PO) et clindamycine (Dalacine® PO/Inj) : Propriétés curarisantes au niveau de la jonction neuromusculaire, ils peuvent aggraver une dépression post-opératoire. Effets pré et postsynaptique (Baisse de fréquence des MEPP, baisse du relargage d'ACh, baisse de la sensibilité des RACH). son administration sera prudente.</li> <li>• Imipenem/cilastatine (Tienam® inj) : Risque d'aggravation des symptômes. CI absolue.</li> </ul>  |   |
| Autres agents anti-infectieux pouvant être incriminé :   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anatoxine tétanique : Peut aggraver la faiblesse myasthénique.</li> <li>• Interféron alpha (Introna®, Pegasys®, Roferon®, Viraferonpeg® inj) : Peut aggraver des symptômes myasthéniques par la génération d'autoanticorps de la même façon que la pénicillamine. CI absolue.</li> <li>• Chloroquine (anti-paludique) (Savarine®, Nivaquine®, Nopalu® PO) : La CI est formelle pour tous les dérivés de quinine, qui peuvent provoquer ou potentialiser un bloc neuromusculaire par un mécanisme pré (altération formation ou relargage de l'ACh par blocage des canaux sodiques voltagedépendants) et post-synaptique (effet type curare-like à posologie élevée : potentialisation de la dépolarisation). Ils peuvent donc aggraver les symptômes myasthéniques voire dévoiler une myasthénie. CI formelle pour Chloroquine, Halofantrine, Mefloquine (ces deux derniers ont une structure similaire à la quinine et des effets indésirables similaires)</li> <li>• Amantadine (Mantadix®) : Interaction expérimentale : baisse de sensibilité des récepteurs postsynaptiques.</li> <li>• Ritonavir (Kaletra®, Norvir®) : Associé à des symptômes type myasthéniques dans un seul rapport.</li> </ul> |   |
| <b>K- METABOLISME-DIABETE-NUTRITION</b>  |   |
| <p>Le magnésium est un cation intracellulaire. il diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire. Une magnésémie élevée va réduire voire annuler les réflexes d'étirement du muscle. Le magnésium bloque de façon compétitive l'entrée de calcium dans la terminaison pré-synaptique. Il peut aussi potentialiser un bloc neuromusculaire induit. Des cas d'aggravation de faiblesse myasthénique ont été observés sous magnésium parentéral, qui est contre-indiqué dans cette pathologie ; son usage <i>per os</i> a été rarement associé à des aggravations aux posologies habituelles mais la prudence est de mise. Le magnésium se retrouve dans beaucoup de compléments alimentaires, dans certains anti-acides, certains laxatifs, ... CI pour magnésium IV, PE pour magnésium <i>per os</i>.</p> <p>Le lactate de sodium IV pourrait aggraver les symptômes myasthéniques.</p> <p>Les statines hypocholestérolémiantes ont parfois été associées à des symptômes à type faiblesse myasthénique, même si la relation de cause à effet est délicate vu leur utilisation très répandue.</p>  |   |

| L- NEUROLOGIE :  |   |
|--|---|
| <b>Toxine botulinique</b>  | La toxine bloque la fusion des vésicules d'ACh au niveau présynaptique (en ciblant un enzyme impliqué dans l'exocytose) et donc son relargage. Cet effet est normalement local mais peut exercer des effets à distance et accentuer des défauts de TNM pré-existants tels que dans la myasthénie. CI absolue  |
| <b>Antispastiques :</b> Baclofène, Dantrolène, Piracétam   | effet myorelaxant direct sur la contraction musculaire pour le dantrolène. Non précisé pour les autres. CI absolue pour dantrolène et baclofène   |
| <b>Antiépileptiques :</b> Carbamazépine  | il semblerait induire des symptômes myasthéniques via une réponse immunitaire. PE.  |
| <p>De la même façon que la carbamazépine, la phénytoïne (aussi appelée diphénylhydantoïne) (Di-hydan® Dilantin® Prodilantin®) et la triméthadione semblent pouvoir aggraver voire déclencher une myasthénie, notamment via le développement d'autoanticorps dirigés contre le muscle squelettique, avec résolution à l'arrêt en général. Les effets pré et post-synaptiques de ces médicaments ont aussi été démontrés. CI absolue.</p> <p>Autre anti-épileptique, prescrit également dans le cadre des douleurs neurologiques, la gabapentine (Neurontin®) a été associée à des cas de myasthénie avec anticorps positifs, avec résolution à l'arrêt .</p> <p>Autre médicament pouvant induire une myasthénie séropositive (antiRACH +) de résolution spontanée à l'arrêt, il s'agit du riluzole (Rilutek®).</p> <p>Prescrits dans la maladie de Parkinson, l'amantadine (Mantadix®) et le trihexyphénydyl (Artane®) semblent pouvoir aggraver des symptômes myasthéniques (interaction avec les RACH pour l'amantadine, mécanisme non proposé pour l'Artane®).</p> |   |
| M- OPHTALMOLOGIE :   |   |
| <b>β-bloquants locaux</b>  | Les collyres comportant de la polymyxine B (Atébémixine® Cébémixine® Maxidrol®) et la polymyxine E (Bacicoline à la bacitracine®) peuvent aggraver les symptômes myasthéniques. (Se reporter à la partie J. Infectiologie. CI   |
| N- OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  |   |
| Les antibiotiques locaux oxytétracycline (Sterdex®, Auricularum®) et polymyxine B (AntibioSynalar® Auricularum® Panotile® Polydexa®) peuvent exacerber des myasthénies (se reporter à la partie J. Infectiologie).   |   |
| O- PNEUMOLOGIE :   |   |
| <b>Antitussifs dérivés de phénothiazine</b>  | <b>utiliser avec précaution.</b>  |
| P- PRODUITS DE DIAGNOSTIC  |   |
| <b>Produits de contraste iodés :</b> Gastrografine®, Iomeron®  | Plusieurs études ont montré un risque d'aggravation ou de déclenchement de myasthénie mais ce risque serait a priori très faible (2-3% des myasthénies exposées). La molécule complexerait le calcium et une hypocalcémie aigue limiterait alors le relargage d'ACh (bloc pré-synaptique). Pas de rapports sur l'iode <i>per os</i> (amiodarone, etc). Précaution d'emploi non mentionnée dans toutes les références officielles... PE pour l'injection d'iode (radiographies). |
| Q- PSYCHIATRIE :   |   |

|  |  |
|--|--|
| <b>BZD (Benzodiazépines) et apparentés :</b> Alprazolam, Bromazepam, Clobazam, Midazolam, Nitrazépam, Zolpidem, Zopiclone  | Propriétés myorelaxantes connues. PE pour toutes les BZD. CI absolue pour les BZD utilisées en anesthésiologie (flunitrazépam et midazolam).   |
| <b>Carbamates :</b> Méprobamate  | PE   |
| <b>Dérivés de phénothiazines :</b> Chlorpromazine, Lévomépromazine, Propériciazine...  | PE   |
| <p>Le lithium (Oligosol lithium®, Granions de lithium®, Téralithe®) est un oligoélément qui peut être impliqué dans une aggravation voire dans l'apparition de symptômes myasthéniques. Son accumulation au niveau pré-synaptique le ferait entrer en compétition avec le Ca<sup>2+</sup> et empêcherait alors le relargage d'ACh. Le lithium pourrait aussi accélérer la dégradation du neurotransmetteur. CI.</p> <p>Parmi les antidépresseurs, la famille des imipraminiques aurait des effets indésirables sur la TNM (effet expérimental) donc la prudence est de mise (Clomipramine Anafranil®, Imipramine Tofranil®, Amoxapine Défanyl®, Amitriptyline Elavil®, Laroxyl®, Maprotiline Ludiomil®, Dosulepine Prothiaden®, Doxepine Quitaxon®, Trimipramine Surmontil®).</p> <p>L'inhibiteur de recapture de la sérotonine Paroxétine (Deroxat®) et l'inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline Venlafaxine (Effexor®) peuvent aggraver une myasthénie selon un rapport.</p> |  |
| <b>R- RHUMATOLOGIE :</b>   |  |
| <b>Myorelaxants :</b> Tétrazépam, Méthocarbamol  | effet myorelaxant central sinon utilisation avec la plus extrême prudence. La prudence est bien sûr toujours de rigueur avec les myorelaxants dans les pathologies neuromusculaires. déconseillés  |
| <b>Dérivés de quinine (myorelaxant) :</b> VitC...  | CI   |
| <b>Dérivés de quinine (lupus, polyarthrite rhumatoïde) :</b> Chloroquine, Hydroxychloroquine   | CI absolue des dérivés de quinquina.   |
| <b>Antirhumatismal :</b> Pénicillamine   | Ce médicament est associé à de multiples complications auto-immunes, notamment développement d'auto-anticorps dirigés contre les RACH. De nombreux cas sont documentés, avec en général, rémission à l'arrêt du traitement (sauf en cas de myasthénie sous-jacente préalable). CI absolue des dérivés sulfhydrylés comme la D-pénicillamine.   |
| <b>S .UROLOGIE-NEPHROLOGIE :</b>   |  |
| <b>Antispasmodiques urinaires anticholinergiques :</b> Flavoxate, Oxybutinine, Solifénacine  | CI absolue pour oxybutinine. Mécanisme envisagé : Serait lié à leur effet anticholinergique. le flavoxate ne possède pas d'effet anticholinergique à dose thérapeutique, le trospium et le solifénacine sont des inhibiteurs compétitifs spécifiques des récepteurs muscariniques. Pas de précision sur l'effet anticholinergique spécifique ou non du toltérodine. L'oxybutinine est un anticholinergique non spécifique. |

---

T.AUTRES :

Les patchs nicotiques ont fait l'objet d'un rapport d'aggravation chez un sujet fumeur atteint de myasthénie. La présence constante d'un certain taux de nicotine dans le sang, contrairement aux variations au cours d'une journée des taux chez un fumeur, serait à l'origine de cette dégradation. PE

Concernant les désordres hydro-électrolytiques possibles, l'hypokaliémie peut être à l'origine de décompensations de la myasthénie. Elle entraînerait une excitabilité amoindrie des cellules musculaires. Cela expliquerait en partie la décompensation en début de traitement par corticoïdes (hypokaliémiants).

---

#### **Annexe 04**

**Tableau IV** : Diagnostic différentiel de la myasthénie [18]

| maladie   | Eléments différentiels   |
|---|--|
| Polymyosite, dermatomyosite                               | Douleurs, EMG, biopsie   |
| Myopathie mitochondriale                                  | Biopsie musculaire   |
| Myotonie (Becker)   | EMG, héritage autosomique-récessif                                   |
| Paralysie périodiques dyskaliémiques                      | Potassium sérique, familial, aucun symptôme oculaire ni oro-pharyngé |
| Maladies des motoneurones                                 | Electrophysiologie, fasciculations, augmentation des réflexes        |
| Symptômes oculaires dans le cadre d'un sclérose en plaque | Evolution, LCR, IRM, électrophysiologie                              |
| Névrite des nerfs cérébraux                               | LCR, troubles de la sensibilité, anomalies pupillaires               |
| Processus expansif intracrânien de la base du crane       | Symptômes déficitaires, imagerie                                     |
| Syndrome de Guillain-Barré                                | Symptômes sensitifs, EMG/NLG   |
| Ophtalmopathie endocrinienne                              | Diagnostic de la thyroïde  |
| Faiblesse non organique                                   | Anamnèse antérieure, évaluation psychiatrique                        |
| Syndrome de fatigue chronique                             | Diagnostic d'exclusion   |

## Annexe 05 : Dépliant (Myasthénie auto-immune)

### Qu'est-ce que la Myasthénie (Myasthenia) ?

La myasthénie est **une maladie de la jonction neuromusculaire** d'origine auto-immune, entraînant **une faiblesse et une fatigue intense**. Cette affection touche en grande majorité les adultes jeunes prédominant chez la femme.

### Quels sont les signes de la Myasthénie ?

En général la **fatigue musculaire** constitue le signe principal de la myasthénie ; la contraction musculaire est insuffisante lors des efforts. Cette fatigue est extrême Durant et en fin de journée et tend à diminuer d'intensité après un repos. La fatigue musculaire peut s'observer sur toutes les parties de corps.

Les muscles oculaires sont les plus souvent concernés.

- ⇒ Apparition de Chute de paupière (PTOSIS) ou vision double.
- Il existe d'autres signes :
- ⇒ Des **troubles de la mastication** et de la déglutition.
- ⇒ Une **modification de la mimique** et du visage.
- ⇒ Atteinte des muscles de la ceinture scapulaire.
- ⇒ Des troubles de la marche parfois (troubles de l'équilibre, marche instable).
- ⇒ les signes de la myasthénie peuvent s'aggraver lors de certaines situations comme le **stress émotionnel, les infections, les mala-**

### Comment évolue la Myasthénie ?

L'évolution de la maladie est généralement imprévisible.

Avec un traitement adapté (Anticholinestérasiques, plasmaphérèse, thymectomie, immunoglobuline...), une personne atteinte de la myasthénie peut avoir des périodes de rémission plus au moins longue, et les signes peuvent être bien contrôlés, la gravité de la myasthénie réside dans la survenue de **crises respiratoires**.

### Conseils Pratiques :

- ⇒ La myasthénie est une maladie chronique et imprévisible dans son évolution
- ⇒ Le mode et la qualité de vie peuvent changer, il est nécessaire que le patient puisse **s'adapter** aux périodes de rémission (activités modérés)
- ⇒ Le traitement et le suivi médical seuls peuvent améliorer la qualité de vie et ne doivent en aucun cas être négligés.
- ⇒ Pour mieux cerner la maladie, il est avant tout conseillé de **l'accepter** et de **s'adapter aux contraintes**, le fait d'en parler, et d'en discuter avec les parents, les amis, permet souvent de mieux supporter les conséquences de la myasthénie, à fin d'éviter également l'isolement le stress, et le repli sur soi.
- ⇒ **Prendre connaissance de la maladie**, des risques et des facteurs qui peuvent déclencher les poussées à fin d'avoir les meilleurs qualités de vie possibles.

- ⇒ Prendre connaissance des **soutiens sociaux et associations** qui peuvent également offrir leur aide ; accepter de se faire aider.
- ⇒ Reconnaître les signes de poussées et **se reposer** fréquemment après les efforts.
- ⇒ **Adapter les activités à son état** de santé et à la gravité de la myasthénie, en général, avec un traitement adéquat et un suivi médical correct, les patients myasthéniques ; n'abandonnent pas leurs travail. Cependant, il existe des cas ou des **aménagements** sont conseillés (post-aménagements).
- ⇒ Ne pas négliger les **contrôles médicaux**.
- ⇒ **Parler à son médecin en cas de désir de grossesse**, l'aggravation des signes de la myasthénie pendant et après la grossesse peut être contrôlés médicalement, il existe des médicaments adéquats et qui peuvent être utilisés chez la femme enceinte présentant une myasthénie.
- ⇒ Des dispositions particulières peuvent être envisagées lors de l'accouchement durant laquelle la mère pourrait avoir beaucoup plus d'aide (utilisation d'une anesthésie péridurale par exemple).
- ⇒ Demander l'avis de son médecin en cas de diminution de la force musculaire lors des menstruations, ces situations peuvent être corrigés .
- ⇒ Eviter l'excès pondéral et **maintenir un Poids santé** par une **alimentation équilibrée, des exercices physiques modérés** et une hygiène de vie correcte
- ⇒ Limitez la consommation d'alcool et évitez la **caféine** et le **TABAC**

**N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou pharmacien**

### Quels sont les médicaments contre indiqués chez les Myasthéniques ?

Plusieurs médicaments peuvent aggraver une myasthénie, Nous citons :

**Attention !!!** En cas de douleur ou fièvre, les opiacés sont généralement dangereux pour les personnes Myasthéniques.

- **Curarisants** : tout les curarisants sauf l'atracurium (TRACRIUM) si besoin
- **Benzodiazépines** utilisés en anesthésiologie : flunitrazépam
- **Bêta-Bloquants** : tout les Bêta-bloquants y compris les collyres.
- **Les antihistaminiques** : en raison de leur effet sédatif
- **Anesthésiques généraux** : Halothane - Alfentanil
- **Médicaments antispastiques** : Baclofène - Dantrolène
- **Les antibiotiques** susceptibles d'entraîner un **blocage neuromusculaires** :
  - ⇒ aminosides ou amino glycosides
  - ⇒ Polypeptide cycliques : colistine
  - ⇒ Tétracyclines injectables : (Mg<sup>2+</sup> dans le solvants)
  - ⇒ Télithromycine
  - ⇒ **Médicaments contenant des sels de magnésium** : MAGNÉ.B6 - MAG 2 - MEGAMAG - SPASMAG

- **Alcaloïdes de quinquina** : ayant des effets curarisants :
  - ⇒ quinine
  - ⇒ Hydro quinine
- **Médicament sulphydrylés** : D-pénicillamine - Tiopronine
- **Antispasmodiques intestinaux et urinaires** :
  - ⇒ Mébévérine
  - ⇒ Oxybutynine
  - ⇒ Totlérodine
  - ⇒ Trosipium
  - ⇒ Solifénacine
- **Toxine Botulique** :
  - ⇒ AZZALURE
  - ⇒ BOTOX -
  - ⇒ DYSPORT -
  - ⇒ NEUROBLOC
  - ⇒ VISTABEL
  - ⇒ XEOMIN
- **ANTIARYTHMIQUES**
  - ⇒ Disopyramide
- **Anxiolytiques** :
  - ⇒ Etifoxine
  - ⇒ Clinidium
  - ⇒ Chlordiazépoxyde

### Comment vivre avec la Myasthénie ?



**N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou pharmacien**

---

**Annexe 06 : La fiche d'enquête**

**La myasthénie auto-immune**

**Prise en charge thérapeutique et conseil à l'officine**

**Fiche n° :**

- nom :
- prénom : masculin   
Féminin
- âge :
- adresse :
  
- les antécédents personnels ou familiaux :
  
- facteurs de risques:
  - \*diabète type I.....
  - \*diabète type II.....
  - \*HTA.....
  - \*tabac.....
  - \*autres.....
  
- pathologies associées :
  - \*pathologie thyroïdienne.....
  - \*maladie auto-immune.....
  
- pathologie thymique..... 
  - \*thymectomie .....
- anticorps anti-récepteur d'acétylcholine.....
  
- anticorps anti MUSK.....
  
- stade de la myasthénie (MGFA) et forme clinique :
  
- score :

---

- **traitements disponibles :**

|   |                      |
|---|----------------------|
| *anticholinestérasiques :.....              | <input type="text"/> |
| Mestinon.....                               | <input type="text"/> |
| -nombre des comprimés par jour :            |                      |
| Mytelase.....                               | <input type="text"/> |
| -nombre des comprimés par jour :            |                      |
| Prostigmine.....                            | <input type="text"/> |
| *corticoïdes.....                           | <input type="text"/> |
| -nombre des comprimés par jour :            |                      |
| *immunothérapie :.....                      | <input type="text"/> |
| Azathioprine (imurel).....                  | <input type="text"/> |
| -nombre des comprimés par jours :           |                      |
| Rituximab (mobthéra).....                   | <input type="text"/> |
| Immunoglobulines.....                       | <input type="text"/> |
| Plasmaphérèse ou échanges plasmatiques..... | <input type="text"/> |
| *thymectomie :.....                         | <input type="text"/> |
| Rémission.....                              | <input type="text"/> |
| Inchangé.....                               | <input type="text"/> |
| Aggravation.....                            | <input type="text"/> |

-facteurs déclenchant les poussées :

-nombres des poussées :

**المقدمة:** الوهن العضلي الوبيل ذاتي المناعة هو مرض نادر ووراثي، والذي يعتبر أيضا كمرض مزمن في الوصل العصبي العضلي، يتميز بضعف العضلات عند بذل أي مجهود. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد مدى انتشار الوهن العضلي الوبيل ذاتي المناعة.

**المرضى والطرق:** هذه دراسة وصفية رجعية تضم سجلات المرضى في فترة يناير 2011- سبتمبر 2016. إضافة إلى المرضى في فترة الدراسة ما بين سبتمبر 2016 ومارس 2017 في مركز المشورة المتخصصة Boudghene المرفقة تلمسان ومستشفى الجامعة بمستشفى جامعة تلمسان قسم علم الأعصاب.

**النتائج:** من مجموعه 7323 حالات دخول المستشفى (يناير 2011-مارس 2017) في قسم علم الأعصاب و6690 حالة مراجعة (من 18 سبتمبر 2016 إلى 31 مارس 2017): تم تحديد 38 مريض بالوهن العضلي. ونسبة الانتشار هي 3.45 / 100000 مواطن. نسبة الجنس هي 0.41، مما يعني ان الاناث قبل 50 عاما هم الاكثر عرضة لهذا المرض ( $P = 0.001$ ). الشكل الأكثر أجااب هو شكل عام مع 58%. المرحلة الأكثر شيوعا هي IIA المرحلة (36%). وكشفت هذه الدراسة أن نظام العلاج صالحا وفعالا في 64% من المرضى، في حين أن 30% قد تواجه التعقيدات والتطورات.

**الخلاصة:** تبين هذه الدراسة الخصائص السريرية والوراثية من الوهن العضلي الوبيل. النتائج المتحصل عليها مماثلة للدراسات السابقة. وسيكون من المرغوب فيه إجراء دراسة متعددة المراكز. العلاج ملح في هذه الحالة لمنع فشل الجهاز التنفسي.

**كلمات البحث:** المناعة الذاتية، معمم، anticholinesterases، تلمسان

## Résumé

**Introduction :** La myasthénie auto-immune est une maladie rare et orpheline, considérée aussi comme maladie chronique touchant la jonction neuromusculaire, caractérisée surtout par une faiblesse musculaire survenant à l'effort. L'objectif de cette étude est de déterminer la prévalence de la myasthénie auto-immune.

**Patients et méthodes :** c'est une étude descriptive retro prospective comportant les dossiers de patients de période Janvier 2011- Septembre 2016. L'étude prospective réalisée entre septembre 2016 et mars 2017 au niveau du centre de consultation spécialisé Boudghene annexé au CHU Tlemcen ainsi le service de neurologie de CHU Tlemcen.

**Résultats :** Sur un total de 7323 hospitalisations (de janvier 2011 à mars 2017) au niveau du service de neurologie et 6690 consultation en neurologie (de 18 septembre 2016 à 31 mars 2017) : 38 patients ont été identifiés. La prévalence soit 3.45/100 000 habitants. Le sex ratio est de 0.41 qui signifie est prédominance féminine significative surtout avant 50 ans ( $P= 0.001$  ;  $RR= 0.07$  ;  $IC$  à 95% 0.012-0.419). La forme la plus répondeue c'est la forme généralisée avec 58% suivi de la forme oculaire de 25% et la forme bulbaire 17%. Le stade le plus fréquent est le stade IIA (36%). Cette étude à révélé que le schéma thérapeutique est valable et efficace pour 64% des patients, Alors que 30% peuvent avoir des complications et des évolutions.

**Conclusion :** 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. Le traitement reste urgent dans cette pathologie pour éviter une décompensation respiratoire.

**Mots clés :** auto-immune, généralisée, Anticholinestérasiques, Tlemcen.

## Abstract

**Introduction:** Myasthenia autoimmune is a rare and orphan disease, also considered as a chronic disease affecting the neuromuscular junction, characterized mainly by a muscular weakness arising from the effort. The objective of this study is to determine the prevalence of autoimmune myasthenia gravis.

**Patients and methods:** this is a prospective, retrospective descriptive study with patient records from January 2011 to September 2016. The prospective study carried out between September 2016 and March 2017 at the Boudghene specialist clinic annexed to the Tlemcen Neurology department of CHU Tlemcen.

**Results:** Out of a total of 7323 hospitalizations (January 2011 to March 2017) in the neurology department and 6690 neurology consultations (from 18 September 2016 to 31 March 2017): 38 patients were identified. The prevalence is 3.45 / 100,000 inhabitants. The sex ratio is 0.41 which means a significant female predominance especially before 50 years ( $P = 0.001$ ,  $RR = 0.07$ , 95%  $CI$  0.012-0.419). The most responded form is the generalized form with 58% followed by the ocular form of 25% and the bulbar form 17%. The most common stage is stage IIA (36%). This study revealed that the therapeutic regimen is valid and effective for 64% of patients, while 30% may have complications and evolutions.

**Conclusion:** This study presents the clinical and epidemiological characteristics of myasthenia gravis. The results are close to those of the literature. A multicenter study would be desirable. Treatment remains urgent in this pathology to avoid respiratory decompensation.

**Key words:** autoimmune, generalized, Anticholinesterasics, Tlemcen.