

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Myasthénie autoimmune

Texte du PNDS

Centre de références de pathologie neuromusculaire Paris Est

Juillet 2015

Sommaire

Synthèse à destination des médecins traitants	4
1 Objectif	9
2 Méthode	9
3 Description de la myasthénie	10
3.1 Définition et Epidémiologie	10
3.2 Classification MGFA	11
3.3 Physiopathologie	11
4 Bilan initial	13
4.1 Objectifs.....	13
4.2 Professionnels impliqués.....	14
4.3 Diagnostic de la myasthénie	14
4.4 Diagnostic de sévérité	16
4.5 Diagnostic différentiel	17
4.6 Rechercher une affection associée à la myasthénie.....	22
4.7 Formes particulières de myasthénie	25
5 Prise en charge thérapeutique	30
5.1 Objectifs.....	30
5.2 Professionnels impliqués.....	30
5.3 Education du patient, de sa famille et du Médecin Généraliste	31
5.4 Paramètres de suivi.....	32
5.5 Les traitements disponibles et leur utilisation.....	33
5.6 Mise en route pratique du traitement :.....	38
Annexe 1. Liste des participants	46
Annexe 2. Affections associées à la myasthénie	48
Annexe 3. Contre-indications médicamenteuses	49
Annexe 4. MGFA sévérité de la myasthénie	51
Annexe 5. MGFA statut post interventionnel	53
Annexe 6. Score de Garches	54

Annexe 7. Score d'activité quotidienne (sur les 8 derniers jours)..	55
Annexe 8.....	57
Annexe 9 Stratégie thérapeutique	58
Annexe 10 Effets indésirables des immunosuppresseurs.....	60
Annexe 11. Informations utiles	65
Références bibliographiques	66

Synthèse à destination des médecins traitants

La myasthénie ou « Myasthenia Gravis » est une maladie autoimmune due à des autoanticorps spécifiques qui induisent un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire se traduisant par une fatigabilité excessive de la musculature striée à l'effort. Elle concerne plusieurs milliers de patient en France (prévalence estimée dans la littérature de 50 à 200 par million). Si elle débute à tout âge, de 6 mois à plus de 80 ans, la myasthénie affecte dans 60% des cas surtout des adultes jeunes, de moins de 40 ans, en majorité des femmes. Dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont purement oculaires avec ptosis et diplopie, mais après un an d'évolution chez 80 à 90 % des patients, d'autres territoires sont affectés, muscles pharyngo-laryngés et/ou muscles des membres et/ou muscles respiratoires : la myasthénie est alors généralisée.

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 :

Diplopie disparaissant en vision monoculaire, ptosis, voix nasonnée, trouble de déglutition, troubles de mastication, chute de la nuque, faiblesse/fatigue des membres, isolés ou associés, sans aucun trouble sensitif.

- Une chronologie évocatrice :

Installation rapide, fluctuations d'un moment à l'autre, évolution par poussées, variabilité du déficit musculaire à court terme, d'un jour à l'autre, voire d'un moment à l'autre dans la même journée, avec souvent des symptômes plus marqués le soir et à plus long terme, en fonction des poussées.

- L'aggravation à l'effort, au moment des règles et lors des poussées.

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.

La confirmation diagnostique s'appuie sur les éléments suivants :

- L'effet favorable des anticholinestérasiques, qui en empêchant la dégradation de l'ACh, corrigent transitoirement les signes déficitaires (ptosis, dysphonie, faiblesse des membres). Leur administration par voie parentérale (chez l'adulte, une ampoule de 500 mg de néostigmine sous cutanée ou intramusculaire permet d'obtenir une réponse rapide (voir infra, p...). Le traitement d'épreuve par anticholinestérasiques oraux est tout à fait légitime mais il nécessitera 2 à 4 semaines pour être informatif.
- L'examen électrophysiologique révélant l'anomalie de la transmission neuromusculaire (voir infra p 11).
- La recherche dans le sang d'anticorps anti-récepteurs d'acétylcholine (anti-RACH) et si négatifs anti-MuSK (muscle specific kinase), de préférence en milieu hospitalier, car non remboursables en prescription de ville.
- Le scanner thoracique ou l'IRM explore la loge thymique à la recherche d'un thymome, bénin ou malin, présent dans environ 20% des cas de myasthénie.

La négativité de ce bilan ne rejette pas le diagnostic : il faut revoir le patient si les symptômes persistent, s'aggravent, ou si apparaît un nouveau symptôme, répéter le dosage d'anticorps, quelques mois après le 1er dosage, car il est possible qu'ils se positivent secondairement. 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.

Ultérieurement une affection autoimmune associée doit être systématiquement recherchée : dysthyroïdies (Basedow, thyroïdite) affectant 5 à 10% des patients (T4, TSH, anticorps antithyroïdiens), lupus, polyarthrite rhumatoïde, Biermer et d'autres affections plus rares (voir annexe 1).

L'évolution est capricieuse, se caractérisant habituellement par la survenue de poussées faisant parfois suite à des rémissions, et par une tendance à l'aggravation dans les premières années : 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. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients). Le rôle du médecin généraliste est capital pour dépister les symptômes inquiétants : encombrement, essoufflement au moindre effort et orthopnée, toux non efficace, fausses routes) et/ou une faiblesse musculaire devenant très marquée. L'aggravation rapide sur quelques jours voire quelques heures des symptômes fait craindre une crise myasthénique (voir infra) et impose au praticien la décision d'une hospitalisation d'urgence, éventuellement en service de réanimation. Si les symptômes sont rapides et sévère, l'appel du SAMU est indiqué.

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, d'une voix nasonnée, d'une diplopie ou d'un ptosis gênants.

La grossesse est une situation à risque : aggravation possible de la maladie chez la mère, survenue dans 10 à 20% d'une myasthénie transitoire de l'enfant à la naissance, due à un transfert transplacentaire passif des anticorps.

Il n'y a pas de corrélation entre la survenue d'une myasthénie néonatale et la sévérité de la myasthénie maternelle.

Le traitement de la myasthénie vise 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. La stratégie thérapeutique est bien codifiée. Elle est présentée dans le tableau (annexe 8). Le recours aux anticholinestérasiques et le respect des contre-indications médicamenteuses (annexe 2) sont toujours de mise. Parmi les antibiotiques, la telithromycine (Ketek®) est particulièrement dangereuse, pouvant induire une décompensation sévère brutale. En cas de lésion thymique au scanner une exploration et une exérèse chirurgicale s'imposent. En cas de thymome, l'exérèse chirurgicale sera complétée par une radiothérapie si l'étude anatomopathologique révèle un caractère

invasif. Une chimiothérapie est plus rarement indiquée. S'il existe des manifestations cliniques respiratoires et bulbaires, d'aggravation rapide, annonciatrices de la crise myasthénique (voir supra) une prise en charge en réanimation s'impose car le pronostic vital est en jeu. Lorsque la myasthénie reste invalidante en dépit des anticholinestérasiques, il faut envisager 1) le traitement à court terme d'une poussée sévère : plasmaphèreses ou immunoglobulines intraveineuses ; 2) un traitement de fond (thymectomie, qui s'adresse aux patients de moins de 45 ans, corticothérapie, azathioprine (Imurel®) ou mycophénolate mofetyl (cellcept®) qui sont les 2 immunosuppresseurs, utilisés de 1ère intention. Les paramètres pris en compte pour la stratégie sont présentés (annexes). Il faut souligner la grande utilité du recours à un score fonctionnel simple, reproductible, répété lors de chaque consultation, tel que celui développé par l'équipe de Garches qui prend en compte l'ensemble des symptômes. Le retentissement socioprofessionnel et scolaire chez l'enfant est un paramètre important à prendre en considération. Les formes rebelles au traitement posent un problème difficile nécessitant une démarche adaptée menée par une équipe experte (annexes). Lorsque le caractère résistant de la myasthénie au traitement conventionnel est établi et que la myasthénie est sévère, la stratégie thérapeutique sera revue et fera appel à un immunosuppresseur de seconde intention rituximab - Mabthera® , ciclosporine -Neoral®, tacrolimus-Prograf®). Ce choix thérapeutique complexe doit être fait dans le cadre d'un centre de référence de pathologie neuromusculaire. L'information et l'éducation thérapeutique du patient sont primordiales. 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.

Suivi

Le suivi de cette affection, dont l'évolution est capricieuse avec à tout moment 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 fera la demande ALD. Il 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 élaborée par le Ministère de la Santé 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.

Texte du PNDS

1 Objectif

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliquer aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de myasthénie autoimmune. Ce patient est admis en ALD au titre de l'ALD n°9 (forme grave des affections neurologiques et musculaires). Le PNDS est un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins, conjointement avec le médecin conseil et le patient. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de myasthénie autoimmune.

2 Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins par le centre de référence d'une maladie rare » publiée par la HAS (mars 2006). Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire (Annexes). Ce PNDS a pris en compte les recommandations nationales et internationales pour la prise en charge de la myasthénie. Quand cela été possible, la force de chacune des recommandations a été indiquée (Annexes). Une liste des actes et prescriptions a été définie à partir du PNDS et en utilisant les formats des formulaires de prise en charge à 100 % des soins proposés par les différents organismes d'assurance maladie.

3 Description de la myasthénie

3.1 Définition et Epidémiologie

La myasthénie ou « Myasthenia Gravis » est une maladie auto-immune due à des autoanticorps spécifiques qui induisent un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire dont la conséquence est une fatigabilité excessive de la musculature striée à l'effort.

Au sein des syndromes myasthéniques, la myasthénie auto-immune est de loin le plus fréquent (Figure 1). La prévalence de l'affection, inconnue en France, est estimée dans la littérature de 50 à 200 par million d'habitants et semble croître dans les dernières décades, en particulier dans les formes tardives et ce pour des raisons encore inconnues (prolongation de la vie, meilleur diagnostic, facteurs environnementaux ?). Si 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). Il existe une prépondérance féminine (environ 2/3 des cas pour l'ensemble des patients), mais c'est avant l'âge de 40 ans qu'elle est présente et massive (F/H =3), alors qu'entre 40 et 50 ans, la répartition entre les sexes s'équilibre. A partir de la 6ème décade, les hommes deviennent majoritaires. La myasthénie est rare chez l'enfant dans la population caucasienne (10 à 15% des cas) mais beaucoup plus fréquente en Asie (50 % des cas avant 15 ans, souvent purement oculaire). Dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont purement oculaires avec ptosis et diplopie mais, après un an d'évolution chez 80 à 90 % des patients, d'autres territoires sont affectés, muscles pharyngo-laryngés et/ou muscles des membres et/ou muscles respiratoires : la myasthénie est alors généralisée. Chez 10 à 15 % des patients, l'atteinte reste localisée aux muscles oculaires après 2 ans et l'on est alors en droit de parler de myasthénie oculaire (même si dans de rares cas la généralisation peut survenir plus tardivement). Cette forme affecte plus volontiers l'homme après 40 ans. L'évolution de la myasthénie est capricieuse, se caractérisant habituellement par la survenue de poussées faisant parfois suite à des rémissions et une tendance à l'aggravation dans les premières années : 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 est très variable d'un patient à l'autre et, chez un même patient, d'un moment à l'autre. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de

déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients) dont la prise en charge en réanimation a permis de réduire considérablement la mortalité. 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). 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) mais, s'il n'est pas retiré, il devient invasif. Chez 50% des patients de moins de 45 ans, en majorité de sexe féminin 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 intrathymique. Au-delà de 40 ans, le thymus est involutif chez la plupart des patients. D'autres maladies autoimmunes peuvent s'associer à la myasthénie. Si les dysthyroïdies sont les plus représentées, de nombreuses autres pathologies ont été rapportées : elles seront présentées plus loin (Annexe1).

3.2 Classification MGFA

La classification internationale de l'American Foundation for Myathenia gravis est unanimement retenue pour classer la gravité. (Annexe 3).

3.3 Physiopathologie

La physiopathologie de la myasthénie est en partie éclaircie et s'articule autour de deux acteurs essentiels : des anticorps pathogènes et le thymus. Trois quarts des patients présentant une forme généralisée de toute gravité et de tout âge et la moitié de ceux avec une forme oculaire ont des anticorps anti-RACH, dosés par une technique d'immunoprécipitation. Ces 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 et 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. Un résumé des données concernant les anticorps est présenté dans la figure 2.

La myasthénie néonatale (MNN), syndrome myasthénique transitoire affectant 15% des nouveaux-nés de mère myasthénique à la naissance, est due à un transfert passif des anticorps maternels anti-RACH, beaucoup plus rarement anti-MuSK. Elle sera présentée plus loin (page 18).

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. 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'involve. Le rôle du thymus dans la myasthénie est suggéré par le bénéfice de la thymectomie et la fréquence des anomalies histologiques. De plus, après greffe de fragments de thymus de patients myasthéniques, la souris immunodéficiente SCID développe des signes myasthéniques et produit des anticorps anti-RACH

humain. Chez 60% des patients qui appartiennent en grande majorité à la population féminine de moins de 45 ans, 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. C'est dans les cas de myasthénie du sujet jeune avec hyperplasie que les taux d'anticorps anti-RACH sont les plus élevés et qu'une association avec l'haplotype HLAB8 DR3 est trouvée. Le thymus est le siège d'une hyperactivation vis-à-vis du RACH qui est exprimé au niveau des cellules épithéliales. Plusieurs cytokines et chemokines sont hyper-exprimées, participant à l'hyperactivation thymique. De plus, la fonction des lymphocytes thymiques « régulateurs » contrôlant l'activité des lymphocytes effecteurs est déficiente. Enfin, certains travaux suggèrent qu'une infection virale, et particulièrement l'EBV (Epstein Barr virus), pourrait être l'évènement déclenchant de l'emballement thymique. Ces résultats sont résumés dans la figure 3. 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. Le thymome se caractérise par : 1) son caractère extensif au-delà de la capsule, définissant le thymome malin (voir supra) ; 2) une profonde désorganisation architecturale; 3) une expression anormale par les cellules épithéliales néoplasiques d'antigènes du muscle strié (ex titine) et d'épitopes du RACH ; 4) une réduction du nombre de cellules T régulatrices thymiques ; 5) un déficit de la molécule AIRE exprimée par les cellules épithéliales et assurant la présentation aux thymocytes d'autoantigènes, dont le RACH avec pour conséquence un défaut de sélection de ces thymocytes favorisant la libération en périphérie de clones sensibilisés au RACH, qui vont précipiter la myasthénie.

4 Bilan initial

4.1 Objectifs

Confirmer le diagnostic, informer et éduquer le patient, déclarer en ALD, apprécier la sévérité, rechercher une affection associée (thymome, maladie auto-immune), poser les indications

thérapeutiques, se rapprocher si possible d'une consultation spécialisée.

4.2 Professionnels impliqués.

- Médecin généraliste
- Neurologue
- Pédiatre
- Neuropédiatre
- Ophtalmologiste /neuro-ophtalmologiste
- Réanimateur
- Urgentiste
- Gériatre
- Chirurgien thoracique
- Interniste
- Pneumologue
- ORL
- Endocrinologue
- Centre de référence et de compétence dans les cas difficiles tant pour le diagnostic que pour le traitement.

4.3 Diagnostic de la myasthénie

Le diagnostic de myasthénie repose sur une série d'arguments cliniques recueillis à l'interrogatoire et à l'examen clinique et sur des examens paracliniques

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

- 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, la réalisation d'un test au glaçon (cube de glace appliqué sur l'orbite du côté du ptosis pendant 1mn) corrige la chute de paupière pendant quelques secondes (figure 4).
- L'effet favorable des anticholinestérasiques sur des signes déficitaires clairs (ptosis, voix nasonnée, faiblesse des membres) : injection d'une ampoule de 0.5 mg de néostigmine (prostigmine®) par voie sous cutanée ou intra-musculaire ou en IV lente, effet appréciable à partir d'un quart d'heure, persistant pendant 2 h ; injection d'hydrophonium ou edrophonium par voie intraveineuse lente, 2 puis 10 mg avec une réponse brève entre 3 et 5 mn (**figure 4**). L'injection d'anticholinestérasique est effectuée en milieu hospitalier et associée éventuellement à une injection de 0,25 mg de sulfate d'atropine en cas d'effets cholinergiques gênants. Le traitement d'épreuve par anticholinestérasiques oraux sur quelques semaines est tout à fait légitime, 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

- La présence d'un décrétement $\geq 10\%$, au minimum sur 2 couples nerf-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, si possible après arrêt des anticholinestérasiques la veille de l'examen. L'étude en fibre unique révélant un allongement du jitter (intervalle de temps entre les potentiels de deux fibres musculaires de la même unité motrice) est plus sensible, de 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.

- La recherche d'anticorps anti-RACH et, si négatifs, anti-MuSK,
- Le scanner thoracique sans injection qui explore la loge thymique à la recherche d'un thymome, bénin ou malin. 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.
- La négativité de ce bilan ne rejette pas le diagnostic. Il est alors impératif de revoir le patient dès qu'apparaît un symptôme, 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.

4.4 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). Il n'est pas toujours simple de distinguer une crise myasthénique d'une crise cholinergique secondaire à un surdosage d'anticholinestérasiques.

La crise cholinergique partage avec la crise myasthénique la détérioration motrice et respiratoire rapide. Elle se singularise par les signes de surdosage cholinergique : fasciculations abondantes, signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), hypersalivation, hypersécrétion bronchique, sudation, larmolement, pâleur, myosis, bradycardie. Elle est beaucoup plus rare que la crise myasthénique mais les deux complications peuvent s'intriquer. En pratique, chez un

patient dont les symptômes sont inquiétants (encombrement, toux faible), le passage en réanimation s'impose, permettant si nécessaire l'arrêt des anticholinestérasiques.

Il faut distinguer la crise myasthénique d'une panne motrice. Si dans les deux situations survient une aggravation rapide des symptômes myasthéniques (faiblesse, symptômes oculobulbaires), la panne motrice s'individualise par les caractères suivants : brièveté, résolution après quelques minutes à quelques heures, lien chronologique clair avec la prise de l'anticholinestérasique, caractère répétitif et stéréotypé. Lorsqu'elle survient « dans un ciel serein », chez un patient dont les signes myasthéniques se sont beaucoup améliorés, et s'accompagne de signes de surdosage cholinergique (raideur, crampes, fasciculations), la réduction des doses permet généralement de faire disparaître durablement les accès. Si à l'opposé, les pannes motrices surviennent en période de poussée, chez un patient non ou insuffisamment traité par les anticholinestérasiques et en l'absence de signes de surdosage cholinergique, une augmentation des doses pourra corriger la panne, mais si celle se renouvelle sur une courte période, il faudra alors craindre une vraie crise myasthénique.

4.5 Diagnostic différentiel

Deux cadres sont à envisager : les affections mimant la myasthénie autoimmune et les autres syndromes myasthéniques.

4.5.1 Affections non myasthéniques

L'atteinte des muscles oculaires, souvent inaugurale ou prédominante dans la myasthénie conduit à discuter plusieurs diagnostics différentiels. Devant une chute de paupière, il faudra éliminer un blépharospasme qui se manifeste par une contracture habituellement symétrique des orbiculaire des deux paupières, un hémispasme facial, soit primitif soit séquellaire d'une paralysie faciale périphérique, avec une contracture palpébrale unilatérale, affectant souvent les territoires faciaux supérieur et inférieur, s'associant à des syncinésies. Le syndrome de Claude Bernard Horner, dû à une atteinte du nerf sympathique, se caractérise par l'association ptosis, myosis particulier par l'ascension de la paupière inférieure, à l'origine de l'enophtalmie. Le ptosis sénile est une chute de la paupière supérieure liée à l'âge, due à l'involution des tissus orbitaires et

palpébraux. Il est habituellement bilatéral et modéré. Une atteinte du III^{ème} nerf crânien doit être particulièrement suspectée quand le ptosis est associé à une atteinte homolatérale du droit supérieur, droit interne, petit oblique. Si l'installation est soudaine et qu'une mydriase est présente, la première piste sera l'anévrysme de la terminaison carotidienne ou de ses branches. Un méningiome du sinus caverneux est envisagé en cas de ptosis, d'aggravation progressive, associé à une atteinte homolatérale de l'ensemble des nerfs oculomoteurs et du V. Dans tous ces cas, l'IRM cérébrale, avec temps vasculaire, est impérative, d'autant plus urgente que le ptosis est récent. Devant une diplopie inaugurale chez un jeune adulte, une sclérose en plaques (SEP) est fréquemment évoquée. La notion de baisse d'acuité visuelle conduisant à rechercher une névrite optique, la présence de signes sensitifs, d'un syndrome vestibulaire, cérébelleux, pyramidal, la mise en évidence d'hypersignaux à l'IRM cérébrale sont des arguments forts en faveur de la SEP.

L'ophtalmopathie Basedowienne partage avec la myasthénie la présence d'une atteinte des muscles oculomoteurs mais elle s'en différencie par la présence d'un œil rouge, inflammatoire et d'une exophtalmie qui imposera une étude IRM de l'orbite révélant un gonflement inflammatoire des muscles oculomoteurs. Elle peut être associée à une myasthénie (voir page 17). Une ophtalmoplégie douloureuse peut également révéler une myosite orbitaire, une tumeur intraorbitaire.

En cas de déficit sur quelques jours des membres, de la face, éventuellement associé à des troubles de déglutition, voire des muscles oculaires, le diagnostic de polyradiculonévrite aiguë de Guillain Barré peut se discuter. Le diagnostic sera redressé sur les éléments suivants : présence de troubles sensitifs, aréflexie, ralentissement des vitesses de conduction motrices ou bloc de conduction à l'ENMG associé à des signes neurogènes, dissociation albumino-cytologique à la ponction lombaire (parfois absente initialement). Lorsque l'ophtalmoplégie est au premier plan, on discutera le syndrome de Miller Fisher, variante du syndrome de Guillain-Barré, qui comporte en outre une ataxie ; la détection d'anticorps anti-gangliosides (surtout anti-GQ1b) viendra confirmer le diagnostic.

Si les troubles bulbaires sont au premier plan, deux diagnostics sont souvent évoqués d'emblée : un accident vasculaire cérébral si le début est brutal et une sclérose latérale amyotrophique (SLA) si l'installation est progressive. En faveur de ce dernier diagnostic, on retiendra une atrophie musculaire, des fasciculations, une atteinte

pyramidale, une dysarthrie monocorde, une hyper-émotivité (ces deux symptômes traduisant toutes deux un syndrome pseudobulbaire), une dénervation à l'ENMG au niveau des membres et du plancher buccal. Un décrétement lors des stimulations répétitives à 3 Hz est possible dans la SLA. En cas de doute, le suivi clinique et électroneuromyographique permettra de conclure.

Si le contexte oriente vers une origine méningée (céphalées, atteinte multiple des nerfs crâniens, hypersignal méningé à l'imagerie cérébrale), une ponction lombaire sera effectuée à la recherche d'une méningoradiculite, voire d'une infiltration néoplasique.

Si les troubles objectifs sont discrets et/ou intermittents, le risque est de méconnaître le diagnostic, de conclure hâtivement à une pathologie fonctionnelle. A l'inverse chez des patients anxieux, suggestibles, aux plaintes multiples (fatigue extrême, essoufflement), le diagnostic de myasthénie est porté par excès. Une grande faiblesse au testing contrastant avec de bonnes capacités fonctionnelles, le lâchage brusque des membres lors du Barré, une hypophonie sans nasonnement, un essoufflement au repos disparaissant à l'effort, l'absence de signes indiscutables tels qu'un ptosis, une paralysie oculomotrice ou un nasonnement lors de consultations répétées, la négativité des examens complémentaires sont autant d'éléments qui doivent conduire à remettre en cause le diagnostic. Un test placebo (injection de sérum physiologique) est utile lorsqu'il corrige les troubles, mais son interprétation n'est pas toujours simple du fait de la variabilité des symptômes chez des patients authentiquement myasthéniques, en particulier lorsqu'ils sont anxieux. Lorsque l'atteinte des membres est au premier plan, isolée ou associée à des troubles de déglutition, deux affections neuromusculaires seront discutées : une myopathie inflammatoire (myosite) et un syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton (SMLE, voir infra). La normalité du taux de CPK, la présence d'un ptosis (jamais présent dans une myosite) orientent vers une myasthénie et c'est la recherche de décrétement à l'ENMG, à demander systématiquement, qui va permettre de redresser le diagnostic de myasthénie, confirmé par une positivité du dosage d'anticorps spécifiques. Myopathie inflammatoire et myasthénie peuvent être associées (voir infra).

Les Myopathies oculaires sont le principal diagnostic différentiel d'une myasthénie séronégative chronique. Devant une atteinte progressive sur des années, non fluctuante, touchant les muscles oculaires ou oculobulbaires, \pm es membres, une myopathie oculaire sera envisagée d'autant qu'existera un contraste entre l'importance de

l'ophtalmoplégie et la discrétion voire l'absence de diplopie. En cas de ptosis bilatéral symétrique débutant après 50 ans, associé à des troubles de déglutition, de transmission autosomique dominante, il faut envisager tout d'abord une myopathie oculopharyngée, qui sera confirmée par la biologie moléculaire. La présence d'une atteinte plurisystémique (surdité, rétinite pigmentaire, trouble de conduction et/ou du rythme cardiaque et/ou de la fonction myocardique, neuropathie, ataxie cérébelleuse) est évocatrice d'une pathologie mitochondriale. Débutant de l'enfance à un âge avancé, les cytopathies mitochondriales ont un mode de transmission variable : maternel, autosomique récessif ou dominant, sporadique. Le diagnostic repose sur la biopsie musculaire qui révèle une surcharge mitochondriale, des fibres d ficiennes en COX (cytochrome oxydase) et la mise en évidence sur le muscle de délétions uniques ou multiples de l'ADN mitochondrial.

4.5.2 Autres syndromes myasthéniques

Le syndrome myasth niforme de Lambert-Eaton (SMLE) est présynaptique, autoimmun, d  à des anticorps anti-canaux calciques (figure 1). Il se manifeste par un déficit proximal des membres inférieurs au premier plan avec des signes oculobulbaires discrets se limitant souvent à un léger ptosis. Les arguments en faveur du diagnostic sont la présence d'une dysautonomie (sécheresse buccale, impuissance), l'abolition des réflexes qui peuvent réapparaître juste après un effort bref. Les données  lectroneuromyographiques sont très évocatrices et associent une réduction des amplitudes motrices, un décrément à la stimulation répétitive à 3Hz, un incrément significatif > 100% post effort (figure 5). La recherche d'anticorps anti-canaux calciques compl tera le bilan mais elle peut être négative. Dans plus de 50% des cas, le SMLE est paranéoplasique, associé à un cancer bronchique anaplasique à petites cellules. Le plus souvent, le SMLE 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-SOX1. L'absence d'anticorps anti-canaux calciques est en faveur d'une forme non paranéoplasique. Le scanner thoracique doit être répété tous les six mois les trois ou quatre premières années s'il est initialement négatif, d'autant que le terrain est suspect. La tomographie par émission de positons (TEP) est également utile dans ces cas.

En dehors du SMLE, il existe d'autres syndromes myasthéniques, classés selon leur physiopathologie, génétiques, toxiques et iatrogènes.

Si le syndrome myasthénique survient chez l'enfant, il faut rechercher un syndrome myasthénique congénital (SMC), décrit dans le paragraphe sur la myasthénie infantile (page 21).

Le botulisme est une cause rare mais grave de syndrome myasthénique présynaptique dû au clostridium botulinum. Le diagnostic sera évoqué sur les éléments suivants : survenue des symptômes 12 à 24 heures après ingestion de conserve avariée, mais également après injection d'héroïne, présence dans un contexte de troubles digestifs, d'une mydriase aréactive associée à une sécheresse de bouche. Le diagnostic sera confirmé par la détection de toxine dans le sang. Comme autres étiologies toxiques, on citera les organophosphorés ingérés dans un contexte de tentative suicidaire, bloquant l'acétylcholinestérase, les venins de serpents (cobras, mambas, serpents de mer) qui comportent des neurotoxines responsables de syndromes myasthéniformes aigus et graves.

Syndromes myasthéniques iatrogènes

La D-penicillamine, la chloroquine et l'hydroxychloroquine, les interférons α et β et les anti-TNF α sont des molécules à risque. Chez un patient traité par la D-penicillamine pour un rhumatisme inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, sclérodermie) ou une maladie de Wilson, une myasthénie induite par la pénicillamine (MIP) peut survenir de six mois jusqu'à plusieurs années après le début du traitement, exceptionnellement quelques jours après. La présence d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine est habituelle, attestant d'un mécanisme autoimmun. En définitive, dans plus de 70 % des cas l'évolution se fait vers la régression après l'arrêt de la D-penicillamine, soit spontanément, soit sous couvert d'un traitement temporaire par anticholinestésiques. Dans les autres cas, la myasthénie autoimmune évolue pour son propre compte malgré l'arrêt de la D-penicillamine. D'autres maladies autoimmunes peuvent être induites par la D-penicillamine : polymyosite, pemphigus, syndrome de Goodpasture. Plusieurs observations de syndrome myasthénique induit par la chloroquine ont été rapportées après un traitement débuté dans un délai allant d'une semaine à dix ans. Une rétinopathie est associée dans la moitié des cas. La rémission survient en quelques jours à quelques semaines, mais une récurrence est possible en cas de reprise du traitement. Des anticorps anti-RACh sont inconstamment présents et disparaissent après arrêt du traitement par chloroquine. Les interférons utilisés pour

le traitement de l'hépatite C et de la SEP ont été impliqués dans le développement d'une myasthénie autoimmune, l'interféron α semble plus impliqué que le β . Les symptômes myasthéniques surviennent dès la première semaine jusqu'à un an. L'arrêt de l'interféron, combiné au traitement de la myasthénie, améliore le tableau mais les signes de myasthénie persistent après l'arrêt du traitement, ce qui impose une poursuite du traitement. Les taux d'anticorps anti-RACH sont souvent élevés et ne se négativent pas après interruption des injections d'interféron. L'inhibiteur du tumor necrosis factor (TNF) alpha, Etanercept, a été essayé avec un bénéfice relatif sur une petite série de patients myasthéniques, en ouvert. Par la suite, deux cas de myasthénie autoimmune survenant sept mois et six ans après la mise en route d'un traitement par Etanercept ont été publiés. L'amélioration rapide à l'arrêt du traitement est en faveur de l'implication du traitement. Les autres médicaments susceptibles d'aggraver la myasthénie voire d'induire un syndrome myasthénique sont présentés dans les Annexes. Le diagnostic différentiel des formes pédiatriques de myasthénie sera discuté page 20.

4.6 Rechercher une affection associée à la myasthénie.

4.6.1 Thymome et myasthénie

Quinze à trente pour cent des patients, selon les séries, présentent un thymome et environ 30% des patients porteurs de thymome développent une myasthénie, parfois à distance de l'exérèse. Les patients myasthéniques présentant un thymome ont habituellement plus de 40 ans (âge moyen de découverte autour de 50 ans), mais des cas plus précoces, voire juvéniles ont été rapportés. Au-delà de 70 ans, le thymome est rare. Les deux sexes sont affectés de manière égale et il n'y a pas d'association à un haplotype HLA préférentiel. Sur le plan anatomopathologique, l'architecture du thymus est bouleversée avec une médullaire absente ou très réduite. Deux paramètres sont considérés : 1) le type histologique (5 catégories) qui dépend de la morphologie des cellules épithéliales et du pourcentage des lymphocytes et 2) le caractère invasif. 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 ; l'élévation des anticorps anti-muscle strié et anti-titine est en faveur d'un thymome, mais elle se voit également chez le sujet âgé sans thymome. Leur dosage peut être utile chez un sujet jeune 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. 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.

L'association myasthénie-autre maladie autoimmune n'est pas exceptionnelle. Les affections sont variées (Annexe 1). Chez un même patient, plusieurs affections autoimmunes peuvent s'associer à la myasthénie, chacune évoluant indépendamment.

Par ailleurs, une affection autoimmune est souvent retrouvée dans la famille proche.

Les dysthyroïdies (Basedow, thyroïdite) sont les affections plus fréquemment associées (5 à 10% des patients). 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. Différentes pathologies inflammatoires autoimmunes peuvent accompagner la myasthénie : polyarthrite rhumatoïde, Gougerot-Sjogren, Lupus. 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. D'autres affections neuromusculaires associées à une myasthénie ont été décrites : syndrome de Lambert-Eaton, déjà décrit, le syndrome d'hyperexcitabilité neuromusculaire (neuromyotonie) dû à des anticorps dirigés contre les canaux potassiques de la terminaison nerveuse motrice ; on le soupçonnera sur la présence de myokimies, à distinguer de simples fasciculations dues aux anticholinestérasiques. 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. 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. Une mastite autoimmune est une pathologie rare, favorisée par la grossesse, dont l'association avec une myasthénie est particulièrement élevée.

Le bilan biologique dédié à la recherche d'autres affections autoimmunes associées comporte les éléments suivants : T4, TSH, anticorps antithyroïdiens, dosage de vitamine B12, facteurs rhumatoïdes, FAN, anticorps anti-DNA, anti-ENA. 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.

4.7 Formes particulières de myasthénie

4.7.1 Myasthénie oculaire.

Dans le cadre de la myasthénie pédiatrique, la forme oculaire pure est plus fréquente que la forme généralisée si le début est prépubertaire (voir infra). 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.

4.7.2 Myasthénies associées à des anticorps anti-MuSK, anti-RACH à faible affinité et anti-LRP4.

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. 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.

4.7.3 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'HLA B7. 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.

4.7.4 Myasthénie et grossesse, myasthénie néonatale, myasthénie fœtale.

La fertilité n'est pas affectée par la maladie, c'est pourquoi la grossesse n'est pas exceptionnelle dans la myasthénie. Au cours de la grossesse, il y a un risque sérieux d'exacerbation des symptômes myasthéniques dans 30 à 40% des cas, surtout dans les trois premiers mois et encore plus dans les jours et premières semaines qui suivent l'accouchement. Entre 10 et 20% des nouveaux nés de mère myasthénique présentent une myasthénie néonatale (MNN) qui est un syndrome myasthénique transitoire dû à un transfert transplacentaire passif des anticorps maternels anti-RACH, beaucoup plus rarement anti-MuSK. Les symptômes se manifestent chez le nouveau-né précocement, durant les 24 premières heures, parfois un peu plus tardivement (jusqu'au 3^{ème} jour) et persistent en général 2 à

3 semaines, au maximum 3 mois, puis régressent spontanément sans séquelles. La MNN se manifeste habituellement par une hypotonie, des troubles de succion et de déglutition, une faiblesse du cri, tous symptômes améliorés par les anticholinestérasiques. 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. 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 est élevé, mais pour d'autres, il n'y aurait pas de corrélation. Il est donc conseillé d'accoucher dans une structure permettant la prise en charge de la mère et de l'enfant en réanimation (maternité de niveau 3).

Une forme foetale de myasthénie transmise, beaucoup plus rare, se caractérise par un début anténatal avec hydramnios, arthrogrypose témoignant de l'immobilité foetale (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 foetale est due à des anticorps dirigés contre la forme foetale 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 foetaux, 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 foetales 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 foetal passé inaperçu. Le risque de récurrence de la myasthénie transmise est important, en particulier dans les formes foetales.

Il a été démontré que la réduction du taux des anticorps maternels anti-RACH foetaux, 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.

4.7.5 Myasthénie infantile/ juvénile

La myasthénie est rare chez l'enfant caucasien (incidence de 1 à 5 par millions d'enfants), plus fréquente en Asie. Les cas prépubertaires sont le plus souvent oculaires, les formes post-pubertaires, généralisées, sont les plus fréquentes chez l'enfant et ne

différent 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 (page 11). 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). La recherche de pathologie autoimmune s'impose. La réalisation d'un bilan thyroïdien doit être systématique et montre, dans 30% des formes généralisées anti-RACH positive, une dysthyroïdie associée (notamment une thyroïdite d'Hashimoto). D'autres auto-anticorps sont également souvent retrouvés sans symptômes cliniques spécifiques : anti-thyroperoxydase, anti-nucléaires. L'IRM thymique peut révéler rarement un thymome (<3% des cas).

L'évolution est plus sévère au cours des formes généralisées en particulier celles associées aux anti-MuSK. L'existence de décompensations est réelle, avec parfois risque d'une atteinte respiratoire aiguë sévère caractérisant la crise myasthénique. Il existe des rémissions possibles permettant l'arrêt du traitement parfois durant plusieurs années.

Devant un tableau d'installation chronique, progressive, où il est souvent difficile de savoir depuis quand les troubles ont débuté, quatre principaux diagnostics doivent être évoqués chez l'enfant. Les syndromes myasthéniques congénitaux constituent le principal problème avec une forme séronégative de myasthénie infantile lorsqu'ils débutent après la période néonatale. Une installation la plus souvent progressive, insidieuse (mais certaines formes peuvent être brutales), une histoire familiale, l'existence d'une consanguinité, la présence d'une note myopathique (atrophie musculaire, déficit permanent, scoliose) et de difficultés d'alimentation et de croissance dans les premières années de vie sont en faveur du caractère congénital. La mise en évidence lors de l'exploration électroneuromyographique d'un dédoublement du potentiel moteur après stimulation unique est en faveur de deux catégories de SMC: le déficit en acétylcholinestérase et le syndrome du canal lent (figure 6). Une myopathie congénitale peut également être évoquée avec un mode de présentation similaire mais avec en principe une fluctuation de la symptomatologie absente ou beaucoup moins importante. La maladie de Steinert, dans sa forme infantile ou juvénile, partage également des symptômes de la myasthénie (ptosis, fatigabilité). En général l'hypomimie est plus prononcée et il n'y a pas ou peu de

fluctuation de la symptomatologie. Une atteinte cognitive est quasi constante et souvent au premier plan. Il s'agit dans tous les cas d'une maladie héréditaire avec un des parents touché par la maladie mais qui peut être asymptomatique ou méconnaître son affection. Une myotonie est rarement présente avant l'adolescence et doit être recherchée avant tout chez les parents. Une maladie mitochondriale dans une forme myopathique ou oculaire (ophtalmoparésie) pure est rare chez l'enfant. D'autres symptômes neuro-moteurs sont souvent associés (syndrome cérébelleux, syndrome pyramidal, myoclonies,...).

Si l'installation des symptômes est rapide, voire brutale, il faudra évoquer, comme chez l'adulte, la possibilité d'un botulisme (y compris chez le jeune nourrisson par consommation notamment de miel contaminé, importance de la mydriase), d'une polyradiculonévrite ou d'un syndrome de Miller-Fisher. Un syndrome de Lambert-Eaton, bien qu'exceptionnel, est également possible chez l'enfant et le nourrisson. Ce diagnostic doit être évoqué devant un syndrome myasthénique séronégatif, même s'il est purement oculaire, d'autant plus s'il existe une fatigue importante et une altération de l'état général. Les caractéristiques cliniques « classiques » de l'adulte et les données électromyographiques spécifiques (voir supra) sont inconstantes et difficiles à retrouver chez le jeune enfant. Le plus souvent la tumeur responsable est un neuroblastome (en particulier chez le jeune enfant) ou un autre syndrome lympho-prolifératif. La réalisation d'une imagerie cervico-thoraco-abdominale (Echo, TDM et/ou IRM) doit être systématique devant un syndrome myasthénique séronégatif de l'enfant comprenant également une scintigraphie au MIBG et le dosage des catécholamines urinaires. L'existence d'un syndrome de Claude-Bernard-Horner doit conduire à la recherche d'une compression tumorale cervico médiastinale, à la recherche en particulier d'un neuroblastome.

4.7.6 Myasthénies trompeuses

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.

5 Prise en charge thérapeutique

5.1 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, l'impact social et professionnel de la maladie et les attentes du patient.

L'objectif thérapeutique est d'obtenir une rémission complète ou au moins un « état de manifestations minimales » dans la classification MGFA (Annexe 3). En pratique cependant, quelles que soient les mesures thérapeutiques, un nombre non négligeable de patients reste aux stades II voire III MGFA.

5.2 Professionnels impliqués.

Les acteurs de la prise en charge des patients atteints de myasthénie varient en fonction de l'âge et de l'état clinique du patient. Le médecin généraliste, le pédiatre, le neurologue, le neuropédiatre, l'urgentiste, le réanimateur (en cas de crise myasthénique), le chirurgien

thoracique (en cas de thymectomie), un interniste ou d'autres spécialistes (en cas d'affections associées) peuvent être impliqués. Il est recommandé de prendre l'avis des centres de référence ou de compétence neuromusculaire pour les patients difficiles tant pour le diagnostic que pour la prise en charge.

5.3 Education du patient, de sa famille et du Médecin Généraliste

L'éducation du patient et de son entourage est un moment important de la prise en charge thérapeutique, et permet d'anticiper un certain nombre de complications.

Des informations seront données sur les caractéristiques de la maladie (son mécanisme, son caractère fluctuant, le risque de poussée et les médicaments contre-indiqués), ses conséquences socio-professionnelles et psychologiques, le traitement (mécanisme d'action, suivi et effets secondaires éventuels), les facteurs qui peuvent provoquer des poussées de la maladie : non-respect des médicaments contre-indiqués (voir Annexe 2), infections (les informations seront données au patient concernant le risque augmenté d'infections en cas d'immunothérapie), intervention chirurgicale, grossesse, décroissance trop rapide des doses de traitement, mise en route d'une corticothérapie, facteurs environnementaux comme le stress ou le surmenage. 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 sévère nécessitant une consultation en urgence : accentuation de la fatigabilité lors de faibles efforts, modification de la voix ou difficultés d'élocution, troubles de déglutition; 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 annonciateurs de la crise myasthénique. Une carte d'information et de suivi (carte Myasthénie, éditée par le ministère de la santé) sera donnée au patient avec instruction de l'avoir en permanence sur lui). Par délégation du Ministère de la Santé, l'AFM-

Telethon est chargée de la distribution de ces cartes auprès des médecins. Contact : actionsmedicales@afm-telethon.fr.

5.4 Paramètres de suivi

- Chaque patient myasthénique doit être suivi par un spécialiste sauf s'il est en rémission complète sans traitement.
- Un patient dont les symptômes ne sont pas stabilisés ou pas contrôlés avec le traitement doit être suivi au moins deux fois/an. Un patient asymptomatique ou avec des symptômes faibles, s'il est stabilisé sous traitement, doit être suivi de manière annuelle.
- Il est essentiel d'évaluer avec précision, à chaque visite ou hospitalisation, l'étendue du déficit moteur et son retentissement fonctionnel afin d'adapter au mieux le traitement. Cependant, le caractère fluctuant du déficit et de sa sévérité rend cette évaluation difficile, les paramètres qui sont les plus adaptés sont : le score de Garches (score moteur basé sur la force et la fatigabilité dans les muscles les plus pertinents), un score d'activités quotidiennes qui permet d'apprécier les symptômes myasthéniques sur les huit derniers jours, le score MGFA (et le MGFA post intervention status) (**Annexe 3 et 4**)
- En addition à ces scores, une mesure de la capacité vitale doit être réalisée en cas de troubles respiratoires ou de myasthénie généralisée sévère. Si les résultats sont ambigus et/ou qu'il existe un retentissement sur le saturométrie nocturne voire polysomnographie.
- Il est important de refaire un scanner thoracique aux patients séro-positifs pour les anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine qui n'ont pas eu de thymectomie et dont l'état n'est pas stabilisé car un thymome peut se développer secondairement.
- Des antécédents de thymome nécessitent une surveillance régulière du scanner thoracique à la recherche d'une éventuelle récurrence. En cas de thymome macro-invasif, l'imagerie doit être répétée tous les six mois pendant deux ans, puis tous les ans
- La possibilité d'une autre maladie auto-immune associée doit être prise en considération.
- La répétition du dosage des anticorps et des examens électrophysiologiques n'est pas indiquée lorsque le diagnostic a été établi avec certitude. Un contrôle du taux d'anticorps est légitime dans deux cas : 1) dans une forme initialement séronégative ; 2) en cas de doute sur une aggravation.

5.5 Les traitements disponibles et leur utilisation

5.5.1 Inhibiteurs de la cholinestérase (forme orale)

- Pyridostigmine bromide (Mestinon®) ou Ambenonium chloride (Mytelase®) 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
- 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.
- A chaque consultation, il convient d'en évaluer l'efficacité et la tolérance, très variables d'un patient à l'autre et pour un même patient, d'un moment à l'autre, selon l'évolution de la myasthénie. On recherche de signes secondaires muscariniques (douleurs abdominales, diarrhées, sialorrhée, hypersudation, hypersécrétion bronchique, sueurs, bradycardie ou nicotoniques (crampes, contractures, fasciculations, déficit moteur) afin d'en ajuster la posologie. Un surdosage peut apparaître à des doses supérieures à 480 mg/jour (8 cp) de Pyridostigmine ou supérieures à 60 mg/jour d'Ambenonium. Pour certains patients, le seuil est plus bas. Les effets secondaires muscariniques peuvent être diminués par l'administration concomitante d'agents atropiniques.
- Le Mestinon® LP (180 mg) requiert une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation). Sa durée d'action est de 6 à 8 heures. Son indication élective concerne les patients qui présentent une dysphagie matinale, avec prise du médicament au coucher.

Il n'y a pas d'avantages à prescrire les deux inhibiteurs de la cholinestérase simultanément

5.5.2 Immunothérapie au long cours

L'immunothérapie doit être envisagée dès que les symptômes ne sont pas suffisamment ou durablement améliorés par les anticholinestérasiques. 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. Tous ont des effets secondaires

sérieux, résumés dans le tableau. Enfin, comme cela est souligné dans une revue Cochrane, on ne dispose pas d'essais thérapeutiques de méthodologie incontestable pour la plupart des molécules utilisées.

Le Traitement de première ligne 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.

- corticothérapie

en cas de myasthénie généralisée, le traitement initial habituel est de 1 mg/kg/jour de prednisonne ou prednisolone. La survenue d'une aggravation des symptômes pendant les 15 premiers jours sous corticoïdes est fréquente et préoccupante surtout lorsque la myasthénie est déjà sévère (risque de crise myasthénique). C'est pourquoi, il est recommandé de débiter le traitement sous contrôle clinique strict, préférentiellement en milieu hospitalier. En l'absence de signes inquiétants (bulbaires et/ou respiratoires), lorsque le patient est réticent pour l'hospitalisation, on propose une introduction à dose progressive sur 2 à 4 semaines pour minimiser les risques d'aggravation. Cependant, des doses plus faibles peuvent être données si des effets secondaires sont redoutés (en cas d'obésité ou de diabète). Le délai d'action est de 2 à 4 semaines en moyenne. L'utilisation prolongée, parfois à fortes doses (dépendance aux corticoïdes non exceptionnelle), expose le patient à des risques importants d'effets secondaires qui doivent être pris en compte et anticipés par une prévention : prise de poids, hypertension, diabète, ostéoporose, glaucome, cataracte, insomnie, troubles de l'humeur, myopathie cortisonique, infections. Une surveillance régulière de la glycémie et de la kaliémie doit être proposée, un traitement préventif de l'ostéoporose proposé. Dès que le patient s'améliore, l'exercice physique (au minimum marche à pied) est recommandé pour réduire les effets négatifs de la cortisone sur le muscle. En principe, la corticothérapie ne doit être diminuée qu'après obtention d'une amélioration significative (manifestations minimales de type MGFA classe II). Néanmoins, il peut être nécessaire d'en diminuer la posologie malgré une efficacité insuffisante si des effets secondaires apparaissent. 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.

- **Azathioprine**

La dose initiale est de 2 à 3 mg/kg/jour. Le délai d'action est de 3 à 6 mois en moyenne. Il permet de diminuer de manière significative la dose de corticoïdes et est donc utilisé souvent en association avec les corticoïdes. 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. L'allopurinol potentialise la toxicité de l'azathioprine, en inhibant son élimination. Un contrôle de l'activité Thymidine phosphorylase lymphocytaire (TPPM) permettant de détecter les sujets « métaboliseurs » lents, est utile chez des patients à risque. La surveillance biologique (NFS, bilan hépatique et pancréatique) est indispensable, hebdomadaire le 1er mois puis mensuelle les 6 mois suivants. Au long cours, des problèmes de peau sont fréquemment constatés, l'exposition au soleil est à éviter et des bilans réguliers chez un dermatologue (risque de cancer de la peau) et un gynécologue (risque de cancer du col de l'utérus) sont recommandés. Il est recommandé de n'arrêter le traitement par Azathioprine qu'après plusieurs années de contrôles satisfaisants pour limiter les risques de rechute.

- **Mycophenolate mofetyl**

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. Contrairement à l'azathioprine, le mycophenolate est contre-indiqué pendant la grossesse.

Les Traitements de seconde ligne 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 (voir l'annexe 9). 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.

- Le Rituximab (Mabthera®)
un anticorps monoclonal antiCD20, est actuellement proposée 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/m² 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.
- Ciclosporine (Neoral®), et Tacrolimus (Prograf®)
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 (tableau Annexe).
- Le Cyclophosphamide (Endoxan®)
en bolus mensuels est réservé pour des indications particulières (échec des autres thérapeutiques, association à un lupus grave).

5.5.3 Immunothérapie à court terme

Échanges plasmatiques (EP) et immunoglobulines intra-veineuses (IgIV).

Le schéma classique pour les IgIV est une cure de 2g/kg, de 0.4g/kg sur 5 jours, 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. Les IgIV sont contre-indiquées en cas d'atteinte rénale sévère, de risque thromboembolique élevé et non contrôlé, de déficit en IgA. Pour les échanges plasmatiques, 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). Les EP sont contre-indiqués en cas d'infection. Il existe une efficacité similaire des EP et des IgIV, mais certains patients répondent préférentiellement à l'une ou l'autre de ces thérapies.

Les indications sont des poussées sévères et aiguës incluant les crises myasthéniques. Ces traitements peuvent également être proposés en préparation d'un traitement chirurgical, si la myasthénie reste franchement symptomatique et/ou mal équilibré. 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.

5.5.4 Thymectomie

En cas de thymome, un traitement chirurgical est impératif quelle que soit la sévérité de la myasthénie sauf chez les patients très âgés. 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. .

Actuellement, le bénéfice de la thymectomie n'a pas été démontré chez les patients ne présentant pas de thymome. 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. 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.

5.5.5 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 ré-entraînement 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.

5.6 Mise en route pratique du traitement :

5.6.1 Traitement initial

- Le traitement symptomatique (inhibiteur de la cholinestérase) est le premier traitement qui doit être initié en cas de suspicion de myasthénie ou de myasthénie avérée.
- Quand la myasthénie est sévère, une hospitalisation est nécessaire, parfois en unité de soins intensifs.
- Un traitement immunomodulateur d'action rapide (EP ou IgGIV) doit souvent être proposé en cas de gêne fonctionnelle persistante ou de mise en jeu rapide du pronostic vital.
- Quand les signes de la myasthénie ne sont pas alarmants mais persistent malgré le traitement anticholinestérasique, une immunothérapie de première ligne doit être discutée. Il faut néanmoins bien en mesurer les risques et les bénéfices et les expliquer au patient. Il est préférable de ne débiter ce traitement qu'après quelques semaines d'observation.

5.6.2 Ajustement des traitements à l'évolution de la maladie :

la nécessité d'un traitement anticholinestérasique peut varier d'une période à l'autre. La posologie peut être diminuée spontanément ou après mise en route d'un traitement immunomodulateur 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 (voir supra).

- En principe, la corticothérapie ne doit être diminuée qu'après obtention d'une amélioration significative (manifestations minimales de type MGFA classe II) (voir supra)
- De la même façon, il est recommandé de n'arrêter le traitement par azathioprine ou mycophenolate 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 immuno-suppresseurs (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 autoimmune associée. Une immunothérapie de seconde ligne sera discutée (voir supra).
- 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).

5.6.3 Poussée aigüe de myasthénie

tout signe de sévérité nécessite une consultation médicale urgente et une hospitalisation. Le SAMU doit être appelé en cas de tout signe médical urgent (notamment dyspnée ou troubles de la déglutition d'installation aigüe). Dans certains cas, le traitement se limitera à celui des facteurs déclenchants (une infection) mais le plus souvent, un traitement de la myasthénie est également nécessaire : EP et IgIV et souvent initiation ou modification du traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs, prise en charge respiratoire et alimentaire si troubles de la déglutition. Une fiche urgence Samu est consultable sur internet : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Emergency.php?lng=FR.

5.6.4 Cas spécifiques

► 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. Dans ce cas les corticoïdes sont généralement utilisés en premier (dose initiale de 1mg/kg/jour 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, ostéoprose), la durée du traitement doit être plus courte que chez l'adulte. En cas de réponse insuffisante et/ou de corticodépendance on aura recours en première intention à l'azathioprine ou le mycophenolate mofetyl Le recours aux immunosuppresseurs est plus limité que chez l'adulte du fait des effets secondaires.

En cas de non efficacité, ou lors des épisodes de décompensations les immunoglobulines intraveineuses à 1g/kg/j seront prescrites sur 48 heures, elles pourront être poursuivies de façon séquentielle (1 cure par mois) sur quelques mois pour obtenir une stabilité de la maladie. En cas d'efficacité insuffisante, il peut y avoir nécessité de recourir à des séances de plasmaphérèse ou plus récemment des techniques d'Immunoabsorption nécessitant la mise en place d'un cathéter central, et qui semblent avoir de bons résultats dans les formes sévères de l'enfant.

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 telles que : mycophenolate mofetil (cyclosporine, tacrolimus, cyclophosphamide, seront discutées au cas par cas. Plus récemment, l'apport du rituximab, (4 perfusions hebdomadaires de 375 mg/m² 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. En effet, dans plus de 80% des cas, il existe une hyperplasie thymique et plusieurs études rétrospectives s'inscrivent en faveur d'une réponse positive, y compris dans des formes sévères, d'autant meilleure que la thymectomie est précoce. La myasthénie doit être contrôlée au mieux avant l'intervention, au besoin par des IVIg 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-delà 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. Les enfants peuvent bénéficier d'une scolarisation normale, aménagée grâce à un projet d'accueil individualisé (PAI) ou à un projet personnel de scolarisation (PPS). Si une période d'hospitalisation s'avère nécessaire, il est possible d'organiser un suivi scolaire à domicile (service assistance pédagogique à domicile ou SAPAD) ou à l'hôpital.

► **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 anticholinestérasique.
- L'intérêt des corticoïdes ou des immuno-suppresseurs doit être également discuté dans les formes oculaires récentes (avant que l'on ait le recul permettant de parler de myasthénie oculaire vraie) surtout si invalidantes, avec pour objectif de prévenir la généralisation.
- 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.

► **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.

► **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.

► **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.

► **Grossesse**

Une surveillance en milieu obstétrical spécialisé, maternité de classe 3, et dans un centre de référence de pathologie neuromusculaire est recommandée. 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 méthyltransferase ou la ciclosporine peut être poursuivi s'il est nécessaire, par contre le mycophénolate mofetyl, le cyclophosphamide, le methotrexate sont contre-indiqués pendant la grossesse (voir Annexes°). En cas d'interrogation concernant la

compatibilité d'un traitement pris pour la myasthénie et de la grossesse ou de l'allaitement, joindre le CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes) [CRAT.www.lecrat.org](http://www.lecrat.org). L'accouchement par voie basse doit être proposé en 1ère 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.

► **Menstruations**

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

► **Vaccination**

Des vaccins vivants atténués (polio, rubéole, fièvre jaune) sont strictement contre-indiqués chez les patients qui sont traités par corticoïdes ou agents immuno suppresseurs 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

► **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.

► **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.

5.6.5 Prestations sociales

Chez l'adulte, la myasthénie rentre dans le cadre des affections de longue durée, permettant une prise en charge à 100% pour affection de longue durée. C'est le médecin traitant qui remplit et signe le formulaire de demande. Un volet est adressé au médecin conseil de l'Assurance Maladie qui donne son accord pour la prise en charge à 100% d'une partie ou de la totalité des soins. Le médecin remet ensuite (lors d'une consultation ultérieure), le volet du protocole de soin, en apportant toutes les informations utiles. Le protocole de soins est établi pour une durée déterminée fixée par le médecin conseil de l'Assurance Maladie. Les personnes en situation de handicap dans leur vie quotidienne peuvent s'informer sur leurs droits et les prestations existantes auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) de leur département. Celle-ci centralise toutes les démarches liées au handicap (demande de prestations - aide humaine, aide technique, aménagement du

logement et du véhicule, ... - demande relative au travail, à l'emploi et à la formation professionnelle, aides financières, ...). Elle instruit les dossiers de demande d'aide, les transmet à la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) et assure le suivi de la mise en œuvre des décisions prises. Suivant leur état de santé, une Allocation adulte handicapé (AAH) et une Prestation de compensation du handicap (PCH) peuvent être allouées aux personnes atteintes. Une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées dont le taux d'incapacité dépasse 80%, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible » et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenus en fonction de l'état de santé de la personne.)

Chez l'enfant comme chez l'adulte, en cas de myasthénie invalidante une prise en charge à 100% pour affection de longue durée est demandée à la caisse d'assurance maladie. Par ailleurs il est parfois difficile de faire admettre au milieu scolaire la fatigabilité fluctuante de ces enfants. Des adaptations sont souvent nécessaires allant d'un PAI (projet d'accueil personnalisé) permettant la prise des anticholinestérasiques pendant les heures de classe, le protocole à respecter en cas d'urgence (troubles de déglutition), le tiers temps supplémentaire pour les examens, l'adaptation des cours d'EPS à une Allocation enfant handicapé (AEH) obtenu auprès de la MDPH et permettant de mettre en place un transport domicile établissement scolaire, ou la possibilité de cours à domicile en cas de poussées prolongées. L'activité sportive n'est pas contre indiquée mais doit être adaptée à l'état de fatigue

5.6.6 Entrer en relation avec les associations de patients.

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie, les patients pourront obtenir une information, entrer en contact avec d'autres patients. Leurs coordonnées sont disponibles en appelant Maladies Rares Info Services au 01 56 53 81 36 (Appel non surtaxé) ou sur le site Orphanet (www.orphanet.fr).

Annexe 1. Liste des participants

Coordonnateur(s) rédacteurs du PNDS :

- Pr Bruno Eymard, neurologue, Promoteur (Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris) ,
- Pr Christine Tranchant neurologue,(Hospices civils, Strasbourg),
- Dr Christoph Vial , neurologue, neurophysiologiste, (Hôpital cardiologique, Lyon),
- Dr Bernard Clair, réanimateur, (Hôpital Raymond Poincaré Garches),
- Dr Isabelle Penisson , neurologue, (Hôpital Larrey, Angers),
- Pr Brigitte Chabrol, neuropédiatre, (Hôpital de la Timone, Marseille), Pr Brigitte Estournet, neuropédiatre, (Hôpital Raymond Poincaré, Garches),

Groupe de lecture

- Dr Xavier Ferrer, neurologue, (Hôpital Pellegrin, Bordeaux),
- Dr Philippe Petiot, neurologue (Hôpital de la Croix Rousse à Lyon,
- Dr Emmanuelle Salort Campana, neurologue (Hôpital La Timone, Marseille,
- Dr Arnaud Lacour, neurologue, (Hôpital Roger Salengro, Lille),
- Pr Claude Desnuelle, neurologue, (Hôpital de l'Archet, Nice),
- Pr François Rivier, neuropédiatre (Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier),
- Pr Yann Péréon, neurologue, neurophysiologiste, (Hôpital de l'Hôtel Dieu, Nantes),
- Dr Jean-Marie Cuisset, neuropédiatre (Hôpital Roger Salengro, Lille),
- Pr Jean Christophe Antoine, neurologue (hôpital nord, Saint Etienne),
- Dr Rémi Bellance, neurologue (Consultation de Pathologie Hôpital Pierre Zobda Quitman, Fort de France, Martinique),
- Dr Claude Mignard, neurologue, (Hôpital de Saint Pierre, La Réunion),
- Dr Michèle Mayer, neuropédiatre (Hôpital Trousseau, Paris),
- Pr Susana Quijano-Roy, neuropédiatrie, (Hôpital Raymond Poincaré, Garches),
- Dr Jean-claude Grange, Médecin généraliste (Mantes, Yvelines),
- Mme Marguerite Friconneau,
- Mme Annie Archer,

- Mr Jean Villette (groupe myasthénie AFM-Téléthon, Evry)

Déclarations d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt n'est à signaler.

Les modalités de concertation du groupe multidisciplinaire d'élaboration sont les suivantes. Une première réunion a eu lieu en octobre 2014, à l'hôpital de la Salpêtrière, organisée par le Pr Eymard, promoteur du projet. Tous les participants étaient présents. Une seconde réunion téléphonique a eu lieu. A la suite de nombreux échanges par téléphone et mail entre le coordinateur les rédacteurs et les membres du comité de lecture, deux autres réunions téléphoniques, regroupant l'ensemble des contributeurs, le 18 mai et le 1er Juin ont permis la finalisation du PNDS.

En ce qui concerne la bibliographie, les principales références bibliographiques ont été sélectionnées à partir de l'ensemble des publications recueilli avec l'aide du service documentaire de l'AFM. Le choix des publications retenues a dépendu de la pertinence des données et de la notoriété des équipes à l'origine de la publication. Nous avons eu également le souci de l'exhaustivité, pour que l'ensemble de la thématique soit balayé. Pour plus de clarté et faciliter la lecture du PNDS, les références bibliographiques ont été classées par thèmes (généralités, thérapeutique, physiopathologie...).

Annexe 2. Affections associées à la myasthénie

Thymome : 10 à 15 %, surtout après 40 ans (<3% chez l'enfant)

Affections autoimmunes

Endocrinopathies

dysthyroïdie (5 à 10 %) : Basedow, Hashimoto

- insuffisance surrénalienne

Polyarthrite, maladies systémiques inflammatoires

- polyarthrite rhumatoïde
- lupus, sclérodermie, Gougerot-Sjögren
- sarcoïdose....

Affections hématologiques

Biermer, anémie hémolytique, cytopénie

Affections neuromusculaires

- myopathies inflammatoires +/-
cardiomyopathie
- syndrome d'hyperactivité continue (Isaac)
- syndrome de Lambert Eaton

Affections dermatologiques

vitiligo

pemphigus

Autres

- cirrhose biliaire primitive
- mastite autoimmune.

Annexe 3. Contre-indications médicamenteuses

Contre-indications absolues :

- Aminosides, colimycine, polymyxine, telithromycine, cyclines injectables, macrolides, fluoroquinolones
- Quinines, quinidine, hydroxychloroquine, procaïnamide
- Béta-bloquants (même en collyre)
- Diphenyl-hydantoïne, triméthadione
- Dantrolène
- D-penicillamine
- Magnésium

Contre-indications relatives :

- Curarisants: l'usage de molécules non dépolarisantes de dégradation rapide, comme l'atracurium, est possible, nécessité d'un monitoring précis
- Benzodiazépines
- Neuroleptiques (phénothiazine)
- Carbamazépine
- Lithium

Cas particuliers :

- L'allopurinol potentialise l'effet de l'azathioprine : il faut réduire la dose des 2/3 et surveiller étroitement la NFS.

- L'injection d'iode pour examen radiologique de contraste peut induire une décompensation

aigüe. Elle est déconseillée en cas de poussée.

- Vaccinations : le retentissement sur la myasthénie est mal documenté. La vaccination contre la poliomyélite, le tétanos et la grippe n'entraîne pas d'aggravation lorsque la myasthénie est bien contrôlée. Les vaccins vivants (par exemple polio buccal) sont formellement contre-indiqués chez les patients sous corticoïdes ou immunosuppresseurs.

- L'interféron alpha et bêta peuvent aggraver voire induire une myasthénie.

- L'utilisation de patch de nicotine pour le sevrage de l'intoxication tabagique peut aggraver la myasthénie.

- Toxine botulique à des fins esthétiques

-Statines, effet négatif dans la myasthénie rapporté mais discuté.

Annexe 4. MGFA sévérité de la myasthénie

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.

Le score analytique quantitatif permet de mesurer le déficit moteur à un moment donné.

Annexe 5. MGFA statut post interventionnel

- 1 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
- 2 Rémission pharmacologique :** idem 1 sauf poursuite de traitement
- 3 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
- 4 Amélioré :** Une diminution substantielle des manifestations notées avant traitement, ou une réduction substantielle et durable dans les traitements de la myasthénie
- 5 Inchangé :** Pas de changement substantiel dans les manifestations cliniques présentes avant le traitement ou de réduction dans les traitements de la myasthénie
- 6 Aggravation :** Augmentation substantielle des manifestations cliniques notées avant traitement ou augmentation des traitements de la myasthénie.
- 7 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

Annexe 6. Score de Garches

Barré :

max 2.30 : 15

Mingazzini :

max 75 s : 15

flexion de la tête :

sans appui 5 / contre appui 10

relever de la position couchée

sans appui : 10 / avec aide 5 / impossible 0

Oculomotricité

normale 10 / ptosis isolé / diplopie : 0

occlusion palpébrale :

complète : 10 / incomplète : 5 / nulle : 0

mastication :

normale 10 / faible :5 / nulle : 0

Déglutition :

normale 10 / dysphagie 5/ fausses routes 0

Phonation :

voix normale 10 / voix nasonnée 5 /

Aphonie 0

Max 100

Annexe 7. Score d'activité quotidienne (sur les 8 derniers jours)

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 8

MGQOL-15-F

Pour chacun des items suivants, cochez la case décrivant le mieux votre situation (au cours des dernières semaines)	pas du tout	un peu	moyennement	beaucoup	énormément
	0	1	2	3	4
1. Ma myasthénie est un poids pour moi					
2. J'ai des difficultés à voir à cause de ma myasthénie					
3. J'ai des difficultés à manger à cause de ma myasthénie					
4. J'ai limité ma vie sociale à cause de ma myasthénie					
5. Ma myasthénie m'empêche de profiter pleinement de mes loisirs					
6. J'ai des difficultés à remplir mes obligations familiales à cause de ma myasthénie					
7. Ma myasthénie m'oblige à planifier mes activités					
8. Ma myasthénie a affecté ma situation et mes aptitudes professionnelles					
9. J'ai des difficultés à parler à cause de ma myasthénie					
10. J'ai des difficultés à conduire à cause de ma myasthénie					
11. Je suis déprimé(e) à cause de ma myasthénie					
12. J'ai des difficultés à marcher à cause de ma myasthénie					
13. J'ai des difficultés à me déplacer dans les lieux publics à cause de ma myasthénie					
14. Je me sens dépassé(e) par ma myasthénie					
15. J'ai des difficultés à effectuer certaines activités quotidiennes (me laver, m'habiller, me coiffer...etc)					

Nom : _____

Date : _____

Score total : /60

Annexe 9 Stratégie thérapeutique

Les paramètres : thymome, sévérité, âge

Toujours : anticholinestérasiques, respect des contre-indications médicamenteuses (**Annexe 2**), éducation thérapeutique

Si thymome : thymectomie + si caractère invasif : radiothérapie, éventuellement chimiothérapie.

En l'absence de thymome :

-Forme généralisée du sujet jeune (jusqu'à 40 - 45 ans), même si légère : thymectomie à discuter sauf si anticorps anti-MuSK (la thymectomie ne semble pas efficace dans ces formes anti MuSK).

-Forme invalidante (faiblesse et /ou troubles bulbaires non corrigés par les anticholinestérasiques, retentissement important sur la qualité de vie) :

- thymectomie à programmer si sujet jeune (éventuellement préparée par des IgGIV ou des EP)
- corticoïdes (plutôt sujet jeune) 1mg/kg/j, 4 à 6 semaines, à atteindre progressivement sur 2 à 4 semaines, car risque d'aggravation; réduction progressive ou immunosuppresseurs de 1ere ligne (azathioprine ou mycophenolate mofétyl (plutôt sujet âgé), réduction progressive.
- association corticoïdes + azathioprine ou mycophenolate mofetyl: si inefficacité d'un seul médicament. Mycophenolate mofetyl contre-indiqué si grossesse.
- association d'emblée corticoïdes - immunosuppresseurs recommandée par les auteurs anglo-saxons pour assurer une épargne de corticoïdes et réduire la corticodépendance.
- Surveillance des effets secondaires des corticoïdes et immunosuppresseurs (**Annexe 9**)

En cas de poussée sévère (fausses routes, troubles respiratoires) :

- mesures de réanimation : sonde gastrique, ventilation, plasmaphérèses (contre-indiquées si infection) ou immunoglobulines intraveineuses.
- Relais systématique par corticothérapie et /ou immunosuppresseurs

Forme oculaire pure :

- anticholinestérasique souvent décevants
- prismes, si diplopie, souvent non adaptés du fait de la variabilité ; intérêt d'un suivi avec ophtalmologiste.
- si invalidante (conduite automobile, travail sur ordinateur), corticothérapie à dose modérée 1^{er} mois, avec réduction progressive.
- Pas d'indication habituelle chez l'adulte de la thymectomie

Si résistance à un traitement bien conduit :

- Avis d'un centre de référence
- vérifier qu'il ne s'agit pas d'une erreur diagnostique (par exemple, myopathie mitochondriale : biopsie musculaire), que la prise de traitement est correcte, addition d'un facteur psychologique ?
- rechercher une affection associée à la myasthénie, l'aggravant : dysthyroïdie, lupus, anémie de Biermer
- essayer un autre immunosuppresseur de seconde ligne : choisi en fonction du terrain et de la gravité du tableau Rituximab, ciclosporine, tacrolimus.
- tant que l'équilibre n'est pas atteint et si les troubles sont sévères : plasmaphérèses ou immunoglobulines IV répétées.

Annexe 10 Effets indésirables des immunosuppresseurs.

Nom	Effets indésirables graves	Contre indications absolues	Grossesse	Allaitement
Azathioprine	Troubles gastrointestinaux, leucopenie (>10%), infections, allergie, anemie, thrombocytopénie et pancytopenie (de 1 à 10%). Pancreatite (0.1%-1%). Risque rare de tumeurs solides, leucémies myéloïdes aiguës et myélodysplasies (fréquence non déterminée) 1 cas de LEMP ¹	Hypersensibilité connue, Administration conjointe à l'allopurinol ou vaccin fièvre jaune	Pas de risque malformatif, Risque de petit poids de naissance et de prématurité Peut être poursuivi pendant la grossesse si nécessaire	envisageable. Cependant, il faudra garder en mémoire le profil de cette molécule lors du suivi de l'enfant (immunosuppression)
Mycophenolate	Nausées,	Hypersensibilité	contre-indiquée :	contre-indiqué : de faibles quantités

Pnds - Myasthénie autoimmune

mofétil	vomissements, risque plus élevé d'infections, rares cas de LEMP chez des patients prenant plusieurs immunosuppresseurs ³ (fréquence non estimée)	connue	risque d'avortement spontané ou de malformations chez l'enfant à naître (affectant le développement des oreilles par exemple).	peuvent passer dans le lait maternel
Rituximab	Choc anaphylactique, infections opportunistes graves, risque de LEMP ³ (aucun cas rapporté en association avec la myasthénie)	insuffisance cardiaque sévère ou de maladie cardio-vasculaire sévère non contrôlée, antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales), Antécédent de cancer solide	Contre indiqué sauf dans les cas où le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel. Déplétion transitoire en lymphocytes B et lymphocytopénie rapportées chez des enfants nés de mères ayant reçu du rituximab durant leur grossesse	Pas d'allaitement pendant le traitement et pendant 12 mois suivant son arrêt du fait du passage des IgG dans le lait maternel.

Ciclosporine	Néphrotoxicité, HTA, risque de tumeur solide, tremblement, hirsutisme, hypertension artérielle, diarrhée, anorexie.	Hypersensibilité connue, administration conjointe à d'autres médicaments tels que Bosentan, Dabigatran, Etxilate et Aliskiren	utilisation possible si nécessaire à l'équilibre maternel. Risque accru d'infection maternelle (en particulier CMV).	non contre-indiqué, passage très faible.
Tacrolimus	tremblements, anomalies de la fonction rénale, hyperglycémie, diabète, hyperkaliémie, infections, hypertension, risque de tumeurs solides	Hypersensibilité connue, allergie à d'autres macrolides	Possible si pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus	contre indiqué

très rares cas de LEMP chez des patients prenant plusieurs immunosuppresseurs (fréquence non estimée)³

Cyclophosphamide	neutropénie, rarement thrombopénie, leucopénies sévères, décompensation cardiaque, rares cas de pneumopathies interstitielles, voire de fibroses pulmonaires, aménorrhée, azoospermie Risque de cancers de la vessie, autres tumeurs solides, leucémie	vaccin contre la fièvre jaune, insuffisance médullaire sévère; infection urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante; allergie connue	contre-indiqué	contre-indiqué
-------------------------	---	---	----------------	----------------

1 : Gedizlioglu M, Coban P, Ce P, et al. An unusual complication of immunosuppression in myasthenia gravis: progressive multifocal leukoencephalopathy. Neuromuscul Disord 2009;19:155e7.

2. Zaheer F, Berger JR. Treatment-related progressive multifocal leukoencephalopathy: current understanding and future steps. *Ther Adv Drug Saf.* 2012 Oct;3(5):227-39.
3. Schmedt N, Andersohn F, Garbe E. Signals of progressive multifocal leukoencephalopathy for immunosuppressants: a disproportionality analysis of spontaneous reports within the US Adverse Event Reporting System (AERS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012 Nov;21(11):1216-20

Annexe 11. Informations utiles

PNDS disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé,
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Emergency.php?Lng=FR.
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=589
<https://www.orpha.net/data/.../MyasthenieAcquise-FRfrPub667v01.pdf>
<http://www.has-sante.fr>, rubrique ALD
Associations de patients : AFM AFMTELETHON
<http://www.afm-telethon.fr/myasthenie-auto-immune-1171>

Obtention de la carte « myasthénie » : l'AFM-Telethon est chargée de la distribution de ces cartes auprès des médecins. Contact : actionsmedicales@afm-telethon.fr.

Références bibliographiques

Ordre de présentation : Affections associées, Agé (myasthénie du sujet), Anesthésie, Anticorps et myasthénie, Crise myasthénique, Diagnostic positif et différentiel, Douleurs, Electromyographie, Epidémiologie, Fatigue, Formes pédiatriques et néonatales, Généralités, Grossesse, Historique, Myasthénie oculaire, Physiopathologie, qualité de vie, Thérapeutiques, Thymome

Affections associées

Goulon M, Gajdos P, Estournet B et al. Myasthénie et maladies associées. *Ann Med Interne* 1980; 131 : 9-16.

Maggi L, Andretta F, Antozzi C et al. Thymoma-associated myasthenia gravis: Outcome, clinical and pathological correlations in 197 patients on a 20-year experience *Journal of Neuroimmunology* 2008. 201–202 : 237–244

Jallouli M, Saadoun D, Eymard B, Leroux G, Haroche J, Le Thi Huong D et al. The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis : a series of 17 cases, with a special focus on hydroxychloroquine use and a review of the literature. *J Neurol*. 2012; 25: 1290-1297.

Raschilas F, Mouthon L, André MH, Azorin J, Couvelard A, Guilevin L et al. Concomitant polymyositis and myasthenia gravis reveal malignant thymoma. A case report and review of the literature. *Ann Med Interne*, 1999;150:370-373.

Weiller PJ, Durand JM, Prince-Zucchelli MA, Cros D, Pouget J, Pelissier JF et al. L'association polymyosite, myasthénie.thymome. Un cas et revue de la littérature. *Ann Med Interne* 1984; 135 : 299-304.

Newsom-Davis J. Neuromyotonia. *Rev Neurol* 2004; 160 : S85-89.

Mao ZF, Yang LX, Mo XA, Qin C, Lai YR, He NY, Li T, Hackett ML. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review. *Int J Neurosci*. 2011; 121(3):121-9. doi: 10.3109/00207454.2010.539307. Epub 2010 Dec 13.

Zivković SA, Medsger TA Jr. Myasthenia gravis and scleroderma: two cases and a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(4):388-91.

Agé : myasthénie du sujet

Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y et al. Clinical and immunological differences between early and late-onset myasthenia gravis in Japan. *J Neuroimmunol* 2011; 230 : 148-152.

Anesthésie

Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. Acta Anaesthesiol Scand. 2012;56(1):17-22.

Kauling AL, de Almeida MC, Locks Gde F, Brunharo GM Myasthenia gravis: two case reports and review of the literature Rev Bras Anesthesiol. 2011;61(6):748-63. doi: 10.1016/S0034-7094(11)70084-8.

Dillon FX. Anesthesia issues in the perioperative management of myasthenia gravis. Semin Neurol. 2004 ;24(1):83-94

S. Lammens, B. Eymard, B. Plaud. Anesthésie et myasthénie EMC 36-657-C-10 2010.

Anticorps et myasthénie

Généralités

Eymard B. Anticorps dans la myasthénie. R Neurol 2009; 165: 137-143.

Vincent A, Leite MI, Farrugia ME et al. Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies. Ann N Acad Sci 2008; 1132 : 84-92.

Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? Expert Rev Clin Immunol. 2012; 8(5):427-38..

Gomez AM, Van Den Broeck J, Vrolix K, Janssen SP, Lemmens MA, Van Der Esch E et al.

Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis-pathogenesis at the neuromuscular junction. Autoimmunity. 2010; 43(5-6):353-70.

Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. Curr Opin Neurol. 2010;23(5):530-5.

Leite MI, Waters P, Vincent A. Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis. Autoimmunity. 2010; 43(5-6):371-9.

Anticorps anti-MuSK

Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nature Medicine, 2001; 7: 365-368.

Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative. Neurology 2009; 60: 1978-1980.

Evoli A, Tonali PA, Monaco M et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. Brain 2003; 10: 2304-2311.

McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies

in seronegative myasthenia gravis. Ann Neurol 2004; 55: 580-584.

Plomp JJ, Huijbers MG, van der Maarel SM, Verschuuren JJ. Pathogenic IgG4 subclass autoantibodies in MuSK myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 2012;1275:114-22.

Anticorps anti-LRP4

Pevzner A, Schoser B, Peters K; Cosma N, Karakatsani A, Schalke B et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and antiMuSK- antibody negative myasthenia gravis. J Neurol 2011;259 :427-3

Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. J Autoimm. 2014. 52: 139-145;

Anticorps anti-Titine et antimuscle strié

Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B et al. Anti-titin antibodies in myasthenia gravis. Tight association with thymoma and heterogeneity of non thymoma patients. Arch Neurol 2001; 58 : 885-890.

Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Titin and ryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:19-23.

Romi F, Skeie GO, Gilhus NE, Aarli JA. Striational antibodies in

myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance. Arch Neurol. 2005; 62(3):442-6.

Crise myasthénique

Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. QJM. 2009; 102(2):97-107.

Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. J Neurol Sci. 2007;261(1-2):127-33.

Hetherington KA, Losek JD . Myasthenia gravis: myasthenia vs. cholinergic crisis. Pediatr Emerg Care. 2005; 21(8):546-8; quiz 549-51.

Lacomis D. Myasthenic crisis. Neurocrit Care. 2005;3(3):189-94.

Fiche de régulation SAMU : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Emergency.php?lng=FR

Diagnostic positif et différentiel

Diagnostic positif.

Scherer K, Bedlack RS, Simel DL. Does this patient have myasthenia gravis? JAMA. 2005 20;293(15):1906-14.

Diagnostic différentiel

Engstrom JW. Myasthenia gravis: diagnostic mimics. Semin Neurol. 2004; 24(2):141-7.

Newsom-Davis J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Review. Rev Neurol 2004; 160: 177-180.

Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JBM et al. The Lambert-Eaton myasthenic Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, Fukuda T, Shiraishi H, Yoshimura T et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome : study of 110 Japanese patients. Neurology 2002; 59: 1773-1775;

Sabater L, Titulaer M, Saiz A, Verschuuren J, Güre AO, Graus F. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 2008; 18:9 24-928.

Engel AG. Current status of the congenital myasthenic syndromes. Neuromuscul Disord 2012; 22: 111-127.

Hantai D, Nicole S, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes : an update. Curr Opinion Neurol 2013; 26 : 561-568.

Eymard B, Stojkovic T, Sternberg D, Richard P, Nicole S, Fournier E et al. Syndromes myasthéniques congénitaux : difficultés diagnostiques, évolution et pronostic, thérapeutique. L'expérience du réseau national « Syndromes myasthéniques congénitaux ». R Neurol 2013; 169 : S45-S55.

Douleurs

Haroutiunian S, Lecht S, Zur AA, Hoffman A, Davidson E. The challenge of pain management in patients with myasthenia gravis. J

Pain Palliat Care Pharmacother. 2009;23(3):242-60

Electromyographie

Fournier E. Examen électromyographique. Sémiologie électrophysiologique des nerfs et des muscles. EM Inter /Lavoisier. 2008.

Vial C, Chauplannaz G.[Value of electroneuromyography in the diagnosis and follow-up of myasthenia gravis .Rev Neurol (Paris). 2009; 165(2):144-8.

Pitt M. Neurophysiological strategies for the diagnosis of disorders of the neuromuscular junction in children. Dev Med Child Neurol. 2008 ;50(5):328-33.

See comment in PubMed Commons belowTidswell T1, Pitt MC.A new analytical method to diagnose congenital myasthenia with stimulated single-fiber electromyography. Muscle Nerve. 2007; 35(1):107-10.

Epidémiologie

Grob D, Brunner NG, Namba T. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. Ann N Y Acad Sci 1981; 377 : 652-658.

Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y et al. Clinical and immunological differences between early and late-

onset myasthenia gravis in Japan. *J Neuroimmunol* 2011; 230 : 148-152.

Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010; 18: 10:46

McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):171-83

Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008; 37(2):141-149.

Fatigue

Cantor F. Central and peripheral fatigue: exemplified by multiple sclerosis and myasthenia gravis. *PM R*. 2010; 2(5):399-405.

Féasson L, Camdessanché JP, El Mandhi L, Calmels P, Millet GY. Fatigue and neuromuscular diseases. *Ann Readapt Med Phys*. 2006; 49(6):289-300, 375-84.

Formes néonatales et pédiatriques

Morel E, Eymard B, Vernet der Garabedian B, et al. Neonatal myasthenia gravis: a new clinical and immunological appraisal on 30 cases. *Neurology* 1988; 38 : 138-142.

Eymard B, Morel E, Dulac O, Moutard Codou ML, Harpey JP, Rondot P, et al. Myasthénie et grossesse : étude clinique et immunologique de 42 cas. *Rev Neurol (Paris)* 1989; 145:696–701.

Morel E, Eymard B, Vernet der Garabedian B, et al. Neonatal myasthenia gravis: a new clinical and immunological appraisal on 30 cases. *Neurology* 1988 ; 38: 138-142.

Vincent A, Newland C, Brueton L et al. Arthrogryposis multiplex congenita with maternal autoantibodies specific for a fetal antigen. *Lancet* 1995; 346: 24-25.

Jeannet PY, Marcoz JP , Kuntzer T, Roulet-Perez E Isolated facial and bulbar paresis: apersistent manifestation of neonatal myasthenia gravis . *Neurology* 2008; 70: 237-23

Della Marina A, Trippe H, Lutz S, Schara U. Juvenile myasthenia gravis: recommendations for diagnostic approaches and treatment. *Neuropediatrics*. 2014; 45: 75-83

Ionita CM, Acsadi. Management of juvenile myasthenia gravis. Acquired myasthenia gravis in childhood. *Pediatr Neurol*. 2013. ;48(2):95-104. *G Curr Opin Neurol*. 2010; 23(5):536-40.

Liang X, Lovell MA, Capocelli KE, Albano EA, Birch S, Keating AK, Graham DK.

Thymoma in children: report of 2 cases and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol.* 2010; 13(3):202-8.

Gadiant P, Bolton J, Puri V. Juvenile myasthenia gravis: three case reports and a literature review. *J Child Neurol.* 2009; 24(5):584-90.

Liew KM, Kang PB. Update on juvenile myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 2013; 6: 694-700.

Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2009 ;39(4):423-31.

Parr JR, Jayawant S. Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49(8):629-35.

Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM Jr, Taylor WF. Myasthenia gravis in children: long-term follow up. *Ann Neurol.* 1983;13(5):504-10.

Généralités

Grob D, Brunner NG, Namba T. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann N Y Acad Sci* 1981; 377: 652-658.

Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM et al. Myasthenia gravis : recommendations for clinical research standards *Neurology* 2000; 55 :16-23

Meriggioli M, Sanders D Autoimmune myasthenia gravis : emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurology* 2009; 8: 475-88.

Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis.. *J autoimmun* 2014; Aug;52C:90-100. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.011. Epub 2014 Jan 3.

Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y et al. Clinical and immunological differences between early and late-onset myasthenia gravis in Japan. *J Neuroimmunol* 2011; 230 : 148-152.

Silvestri NJ, Wolfe GI. Myasthenia gravis. *Semin Neurol.* 2012; 32(3):215-26.

La myasthenia acquise. <https://www.orpha.net/data/.../MyasthenieAcquise-FRfrPub667v01.pdf>

Grossesse

Eymard B, Morel E, Dulac O, Moutard Codou ML, Harpey JP, Rondot P, et al. Myasthénie et grossesse : étude clinique et immunologique de 42 cas. *Rev Neurol* 1989; 145 : 696–701.

Ramirez C, de Seze J, Delrieu O, Stojkovic T, Delalande S, Fourier F et al. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical course and management of delivery and the postpartum phase]. *Rev Neurol (Paris).* 2006; 162(3):330-338 ;

Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE . Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care.. Eur J Neurol. 2007; 14(1):38-43.

Wen JC, Liu TC, Chen YH, Chen SF, Lin HC, Tsai WC. et al. No increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with myasthenia gravis: a nationwide population-based study. Eur J Neurol. 2009 ;16(8):889-94.

Norwood F, Dhanjal M, Hill M, James N, Jungbluth H, Kyle P et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multispecialty working group. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 85(5):538-43.

Stafford IP, Dildy GA. Myasthenia gravis and pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2005;48(1):48-56.

Ciafaloni E, Massey JM. Myasthenia gravis and pregnancy. Neurol Clin. 2004 Nov; 22(4):771-82.

Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. Neurology. 1999; 52(3):447-52.

Historique

Hughes T. The early history of myasthenia gravis. Neuromuscul Disord. 2005; 12:878-86.

Myasthénie oculaire

Stojkovic T, Béhin A. Myasthénie oculaire : diagnostique et traitement. R Neurol 2010; 166: 987-997.

Benatar M, Kaminski H. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD005081. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 12:CD005081.

Vaphiades MS, Bhatti MT, Lesser RL. Ocular myasthenia gravis. Curr Opin Ophthalmol. 2012; 6:537-42.

Gilbert ME, De Sousa EA, Savino PJ. Ocular Myasthenia Gravis treatment: the case against prednisone therapy and thymectomy. Arch Neurol. 2007; 12 :1790-2

Benatar M, Kaminski HJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2007; 68(24):2144-9.

Kusner LL, Puwanant A, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnosis, treatment, and pathogenesis. Neurologist. 2006; 5: 31-9.

Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. Curr Opin Neurol. 2008; 21(1):8-15.

Physiopathologie

Schönbeck S, Padberg F, Hohfeld R, Wekerle H. Transplantation of thymic autoimmune microenvironment to severe combined immunodeficiency mice. A new model of myasthenia gravis. *J Clin Invest.* 1992; 90 : 245-250.

Cavalcante P, Serafini B, Rosicarelli B et al. Epstein-Barr Virus Persistence and Reactivation in Myasthenia Gravis Thymus. *Ann Neurol* 2010; 67: 726–738.

Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J autoimmun* 2014; 52: :90-100.

Marx A, Pfister F, Schalke B et al. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmunity Reviews* 2013; 12 : 875–884.

Le Panse R, Bismuth J, Cizeron-Cla : Thymic remodeling associated with hyperplasia in myasthenia gravis. *Autoimmunity.* 2010; 43(5-6):401-12.

Aricha R, Feferman T, Berrih-Aknin S, Fuchs S, Souroujon MC. Experimental myasthenia gravis in Aire-deficient mice: a link between Aire and regulatory T cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1275:107-13.

Kusner LL, Kaminski HJ. The role of complement in experimental

autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1274:127-32.

Thirupathi M, Rowin J, Li Jiang Q, Sheng JR, Prabhakar BS, Meriggioli MN. Functional defect in regulatory T cells in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1274:68-76.

Gradolatto A, Nazzari D, Foti M, Bismuth J, Truffault F, Le Panse R, Berrih-Aknin S. Defects of immunoregulatory mechanisms in myasthenia gravis: role of IL-17. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 ; :40-7.

Cavalcante P, Bernasconi P, Mantegazza R. Autoimmune mechanisms in myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol.* 2012; 5:621-29.

Marx A, Hohenberger P, Hoffmann H, Pfannschmidt J, Schnabel P, Hofmann HS et al. The autoimmune regulator AIRE in thymoma biology: autoimmunity and beyond. *J Thorac Oncol.* 2010; 5(10 Suppl 4):S266-72.

Qualité de vie, échelles.

Wolfe GI, Herbelin L Nations SP et al. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology.* 1999; 52:1487-9.

Muppidi S The myasthenia gravis--specific activities of daily living profile. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1274:114-9.

Burns TM, Graham CD, Rose MR, Simmons Z. Quality of life and

measures of quality of life in patients with neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. 2012;46(1):9-25.

Thérapeutiques

Revue générale

Tranchant C. Stratégie thérapeutique myasthénie. *Rev Neurol*. 2009;165: 149-54.

Penisson-Besnier I. Traitement de la myasthénie autoimmune. *Rev Neurol* 2010; 166 : 400-405.

Díaz-Manera J, Rojas García R, Illa I. Treatment strategies for myasthenia gravis: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13(13):1873-83.

Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. European Federation of Neurological Societies. *Eur J Neurol*. 2010; 7: 893-902

Benatar M, Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, Guptill JT, Baggi F et al. Task Force on MG Study Design of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Recommendations for myasthenia gravis clinical trial. *Muscle Nerve*. 2012; 45(6):909-17.

Hilton-Jones D. When the patient fails to respond to treatment: myasthenia gravis. *Pract Neurol*. 2007; 7(6):405-11

Biaggi F, Andreeta F, Maggi L, Confalonieri P, Morandi L, Salerno F et al. Complete stable remission and antibody specificity in myasthenia gravis. *Neurology* 2013; 80: 188-195.

Recommandations générales, classification

Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards *Neurology* 2000; 55 :16-23

Contre-indications médicamenteuses, myasthénie iatrogène

D'Anglegean J, Morel E, Feuillet-Fieux MN, Raimond F, Vernet-Der Garabedian, Jacob L et al. Myasthénie induite par la D-Penicillamine. Etude des corrélations immunocliniques dans 23 cas. *Presse Med* 1985; 14: 2236-2240.

Robberecht W, Bednarik J, Bourgeois P, Van Hees J, Carton H. Myasthenic syndrome caused by direct effect of chloroquine on neuromuscular junction. *Arch Neurol* 1989; 46: 464-468. *Clin Biol* 2007; 31: 1085-1087.

Blake G, Murphy S. Onset of myasthenia gravis in a patient with multiple sclerosis during interferon-1b treatment. *Neurology* 1997; 49: 1747-1748.

Reffet A, Oddes B, Terrier F, Chauveau E, Casassus-Buihle D, Fraudin A. Survenue d'une crise myasthénique au cours du traitement par interféron d'une hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 1085-1087.

Fee DB, Kasarskis EJ. Myasthenia gravis associated with Etanercept therapy. *Muscle Nerve* 2009; 39: 866-870.

F Jones SC, Sorbello A, Boucher RM. Fluoroquinolone-associated myasthenia gravis exacerbation: evaluation of postmarketing reports from the US FDA adverse event reporting system and a literature review. *Drug Saf.* 2011;34(10):839-47

Anticholinestériques

Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011. 16;(2):CD006986..

Maggi L, Mantegazza R. Treatment of myasthenia gravis: focus on pyridostigmine. *Clin Drug Investig.* 2011; 31(10):691-701.

Corticoïdes

Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984; 15: 291-98.

Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 50: 1778-83.

Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008 Jun;4(6):317-27.

Immunosuppresseurs

Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD005224.

Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity.* 2010; 43(5-6):428-35.

Azathioprine

Witte AS. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1984; 15: 602-05

Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 50: 1778-83

Ciclosporine

Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993; 681:539-551.

Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in

myasthenia gravis. *Neurology* 2000; 55: 448–450.

Mycophenolate mofetil

Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71:400–406.

Hehir MK, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve*. 2010; dans une série italienne récente de 192 patients 41: 593-8.

Cahoon WD Jr, Kockler DR. Mycophenolate mofetil treatment of myasthenia gravis. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(2):295-8.

Schneider-Gold C, Hartung HP, Gold R. Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological diseases. *Muscle Nerve*. 2006 ;34(3):284-91.

Rituximab

Benveniste O, Hilton-Jones D. The Role of Rituximab in the Treatment of Myasthenia Gravis. *European Neurological Review* 2010; 5 : 95–100

Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK

myasthenia. *Neurology*. 2012 ; 78 :189-193.

Collongues N, Casez O, Lacour A, Tranchant C, Vermersch P, de Seze J, Lebrun C. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study. *Muscle Nerve*. 2012; 5 :687-9

Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2014 Oct 12. [Epub ahead of print]

Tacrolimus

Ponseti JM, Gamez J, Lopez-Cano M, Vilalloga R, Armengol M. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132 : 254–263.

Complications dues au traitement immunosuppresseurs.

Gedizlioglu M, Coban P, Ce P, et al. An unusual complication of immunosuppression in myasthenia gravis: progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neuromuscul Disord* 2009;19:155e7.

Zaheer F, Berger JR. Treatment-related progressive multifocal leukoencephalopathy: current understanding and future steps. *Ther Adv Drug Saf*. 2012. (5):227-39.

Schmedt N, Andersohn F, Garbe E. Signals of progressive multifocal leukoencephalopathy for immunosuppressants: a disproportionality analysis of spontaneous reports within the US Adverse Event Reporting System (AERS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(11):1216-20.

Immunoglobulines intraveineuses

Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol.* 1997; 41: 789-96.

Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 ;12:CD002277

HAS AFSSAPS Avis « Immunoglobulines intraveineuse dans le traitement de la myasthénie (crises ou poussées sévères) » Avis HAS 17/03/2010

Traitement de la Myasthénie oculaire

Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71: 1335–1341.

Benatar M, Kaminski H. Medical and surgical treatment for ocular

myasthenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec ;12:CD005081.

Kerty E, Elsais A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol.* 2014; 21(5):687-93
Gilbert ME, De Sousa EA, Savino PJ. Ocular Myasthenia Gravis treatment: the case against prednisone therapy and thymectomy. *Arch Neurol.* 2007;64(12):1790-2.

Benatar M, Kaminski HJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2007; 68(24):2144-9

Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Curr Opin Neurol.* 2008; 21(1):8-15.

Thymectomie

Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 7–15.

Sonett JR, Jaretzki A 3rd. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: a critical analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1132:315-28

Tomulescu V, Popescu I. Unilateral extended thoracoscopic thymectomy for nontumoral myasthenia gravis--a new standard. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Summer; 24(2):115-22.

Nakamura H, Taniguchi Y, Fujioka S, Miwa K, Haruki T, Takagi et al.. First experience of robotic extended thymectomy in Japan for myasthenia gravis with thymoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 ;(3):183-7.

Renaud S, Santelmo N, Renaud M, Fleury MC, De Seze J, Tranchant C, Massard G. Robotic assisted thymectomy with Da Vinci II versus sternotomy in the surgical treatment of non-thymomatous myasthenia gravis: early results. *Rev Neurol (Paris).* 2013; 169(1):30-6.

Mineo TC, Pompeo E. Extended videothoracoscopic thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis. *Thorac Surg Clin.* 2010; 20(2):253-63.

Daniel VC, Wright CD. Extended transsternal thymectomy. Surgical approaches to the thymus in patients with myasthenia gravis. *Thorac Surg Clin.* 2010;20(2):245-52.

Limmer KK, Kernstine KH. Minimally invasive and robotic-assisted thymus resection. *Thorac Surg Clin.* 2011; 21(1):69-83,

Soins dentaires

Yarom N, Barnea E, Nissan J, Gorsky M. Dental management of patients with myasthenia gravis: a literature review *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005; 100(2):158-63.

Nouvelles thérapies

Tüzün E, Huda R, Christadoss. Complement and cytokine based therapeutic strategies in myasthenia gravis. *P. J Autoimmun.* 2011; 37(2):136-43.

Angelini C, Martignago S, Bisciglia M. New treatments for myasthenia: a focus on antisense oligonucleotides. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7:13-7

Gomez AM, Willcox N, Molenaar PC, Buurman W, Martinez-Martinez P, De Baets MH et al. Targeting plasma cells with proteasome inhibitors: possible roles in treating myasthenia gravis? *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1274:48-59.

Dalakas MC. Biologics and other novel approaches as new therapeutic options in myasthenia gravis: a view to the future. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1274:1-8.

Souroujon MC, Brenner T, Fuchs S. Development of novel therapies for MG: Studies in animal models. *Autoimmunity*. 2010; 43(5-6):446-60.

Lagoumintzis G, Zisimopoulou P, Kordas G, Lazaridis K, Poulas K, Tzartos SJ. Recent approaches to the development of antigen-specific immunotherapies for myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010; 43(5-6):436-45.

Daniel VC, Wright CD. Extended transsternal thymectomy. Surgical approaches to the thymus in patients with myasthenia gravis. *Thorac Surg Clin*. 2010;20(2):245-52.

Limmer KK, Kernstine KH. Minimally invasive and robotic-assisted thymus resection. *Thorac Surg Clin*. 2011; 21(1):69-8.

Entraînement

Lohi EL, Lindberg C, Andersen O. Physical training effects in myasthenia gravis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993; 74(11):1178-80.

Wong SH, Nitz JC, Williams K, Brauer SG. Effects of balance strategy training in myasthenia gravis: a case study series. *Muscle Nerve*. 2014;49(5):654-60.

Thymome

Weiller PJ, Durand JM, Prince-Zucchelli MA, Cros D, Pouget J, Pelissier JF et al. L'association

polymyosite, myasthénie.thymome. Un cas et revue de la littérature. *Ann Med Interne* 1984; 135: 299-304.

Zieliński M. Management of myasthenic patients with thymoma. *Thorac Surg Clin*. 201;21(1):47-57,

Mikhail M, Mekhail Y, Mekhail T. Thymic neoplasms: a clinical update. *Curr Oncol Rep*. 2012; 14(4):350-8.

Liang X, Lovell MA, Capocelli KE, Albano EA, Birch S, Keating AK, Graham DK.

Thymoma in children: report of 2 cases and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol*. 2010 ;13(3):202-8.

Hadoux J, Girard N, Besse B. Thymic epithelial neoplasms: updates on diagnosis, staging, biology and management in France. *Bull Cancer*. 2012; 11:1045-55.

Ströbel P, Hohenberger P, Marx A. Thymoma and thymic carcinoma: molecular pathology and targeted therapy. *J Thorac Oncol*. 2010 ;5(10 Suppl 4):S286-90.

Marx A, Willcox N, Leite MI, Chuang WY, Schalke B, Nix W, Ströbel P. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010; 43(5-6):413-27.

Thomas PA, Payan-Defais MJ. Epithelial tumours of the thymus. *Rev Pneumol Clin*. 2010; 66(1):41-51.