

MYASTHENIE

AMER EL KHEDOUD W., FERRAT F., ABADA-BENDIB M.

Service de Neurologie, EHS Ben Aknoun Alger.

RESUME :

La myasthénie ou « *Myasthenia Gravis* » (MG) 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. La myasthénie affecte surtout les femmes jeunes, de moins de 40 ans. Dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont purement oculaires avec ptosis et diplopie, mais après un an d'évolution, d'autres territoires sont affectés, la myasthénie est alors généralisée. La confirmation diagnostique s'appuie sur les éléments suivants, l'effet favorable des traitements anticholinestérasiques, l'examen électroneuromyographique révélant l'anomalie de la transmission neuromusculaire, la recherche dans le sang d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (anti-RACH) et s'ils sont négatifs celle des anti-MusK, et enfin le scanner thoracique ou l'IRM de la loge thymique à la recherche d'un thymome. Le traitement de la MG est symptomatique (anticholinestérasiques) et immunorégulateur.

Mots clés : *Fatigabilité, Anticorps antirécepteurs d'acétylcholine, Electroneuromyographie, Anticholinestérasiques, Immunothérapie.*

ABSTRACT : MYASTHENIA GRAVIS.

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease due to specific autoantibodies that cause dysfunction of neuromuscular transmission resulting in excessive fatigability of striated muscles during the effort. Myasthenia gravis affects young females under 40 years. In nearly half the cases, the first symptoms are purely ocular with ptosis and diplopia, but after a year of evolution other areas are affected. Confirmation of diagnosis includes : a favorable effect of anticholinesterasic drugs ; electroneuromyography wich revealed the abnormality of neuromuscular transmission ; concentrations of serum autoantibodies (acetylcholine receptor antibodies (anti-AChR) and in case of lack, research of anti-MuSK antibodies ; and last, CT scan or MRI looking for thymoma. MG treatment is symptomatic (anticholinestherasic) and immunomodulatory.

Key words : *Fatigue, Acetylcholine receptors antibodies, Electroneuromyography, Anticholinestherasic drugs, Immunotherapy.*

INTRODUCTION

La myasthénie ou *Myasthenia gravis* (MG) est une maladie auto-immune caractérisée par un bloc de la jonction neuromusculaire, due à des autoanticorps dirigés contre les récepteurs à l'acétylcholine (RACH), traduite par une fatigabilité excessive de la musculature striée, améliorée par le repos ou sous l'effet des drogues anticholinestérasiques. L'évolution est capricieuse, entrecoupée de poussées pouvant menacer le pronostic vital par atteinte des muscles respiratoires. Les traitements actuels de cette maladie visent à améliorer d'une part la transmission neuromusculaire et d'autre part diminuer la production ou la présence des anticorps anti-RACH.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence de la myasthénie se situe entre 43 et 64 par million d'habitants. Son incidence varie entre 2 et 5 par année et par million d'habitants [1]. Elle atteint surtout des adultes. Elle est plus fréquente chez la femme que chez l'homme, dans une proportion de 3 pour 2 surtout entre 20 et 30 ans [2], alors qu'au-dessus de 60 ans les cas masculins sont les plus fréquents. La plupart des cas sont sporadiques. Les formes de l'enfant sont plus rares 10 à 15 % des cas sauf en Asie où cette fréquence peut atteindre 50 %, souvent purement oculaire [3].

ETIOPATHOGÉNIE

La compréhension des bases anatomiques et le fonctionnement normal de la jonction neuromusculaire permettent de mieux comprendre l'étiopathogénie de la myasthénie auto-immune

1. Transmission neuromusculaire normale :

Rappel physiologique

La jonction neuromusculaire squelettique est considérée comme un modèle de synapses à transmission chimique et d'organisation relativement simple impliquant de nombreux acteurs moléculaires.

1.1. La terminaison nerveuse ou compartiment présynaptique

La synthèse du neurotransmetteur, l'acétylcholine (ACh), se fait dans la terminaison nerveuse à partir d'acétyl-CoA et de choline grâce à la choline acétyl transférase. Elle est ensuite stockée dans des vésicules synaptiques (figure 1).

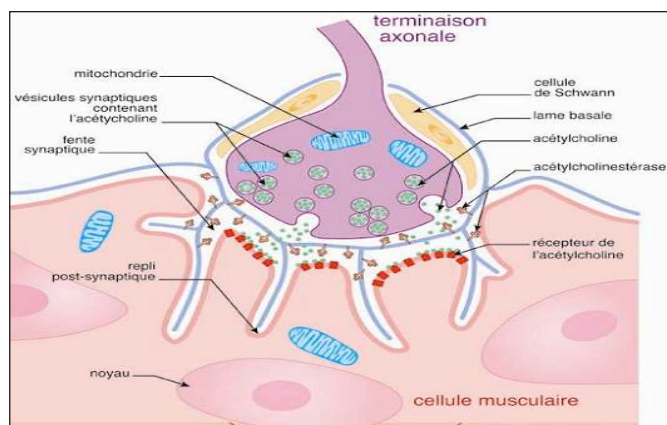


Figure 1. Représentation schématique de la jonction neuromusculaire [43].

L'arrivée du potentiel d'action à la terminaison nerveuse entraîne l'ouverture des canaux calciques voltage dépendant et exocytose rapide de l'ACh dans la fente synaptique [4].

1.2. La fente synaptique

Elle sépare les membranes de la terminaison axonale et de la cellule musculaire. Elle contient l'acétylcholinestérase (AChE), enzyme qui permet l'hydrolyse de l'ACh en choline et en acétate dans la fente synaptique [5]. La choline libérée sera réabsorbée par la terminaison nerveuse.

1.3. La membrane post-synaptique de la fibre musculaire

Elle est enfoncée dans des gouttières peu profondes, sous la terminaison nerveuse. Les récepteurs nicotiniques d'ACh (RACH) sont fortement concentrés au niveau des crêtes des plis sous-neuraux (figure 1).

L'interaction entre un quanta d'ACh et les RACH provoque une dépolarisation transitoire nommée potentiel de plaque motrice miniature (MEPP). La stimulation nerveuse présynaptique génère un potentiel de plaque motrice qui lorsqu'il franchit le seuil d'excitabilité électrique de la membrane musculaire, va générer la propagation d'un potentiel d'action le long de la fibre musculaire et déclencher une contraction de la fibre musculaire [6].

2. Pathogénie de la myasthénie auto-immune

La physiopathologie de la myasthénie est en partie éclaircie et s'articule autour de deux acteurs essentiels : des anticorps pathogènes et le thymus. La myasthénie est la conséquence d'un bloc neuromusculaire post-synaptique dont la cible est le RACH. C'est une maladie auto-immune provoquée par des anticorps anti-RACH responsables d'une perte en RACH par trois mécanismes : blocage du site de fixation de l'acétylcholine, dégradation accélérée du RACH membranaire, destruction par le complément de la membrane post-synaptique [7, 8]. Il existe des remaniements structurels de la fente synaptique qui est élargie et simplifiée, ce qui expose davantage les molécules d'ACh à l'action de l'AChE avant qu'elles n'atteignent les RACH [7]. Les anticorps anti-RACH jouent un rôle central dans la myasthénie auto-immune puisqu'ils sont directement responsables de la maladie dans trois quarts des formes généralisées.

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 : Les anticorps anti-RACH à faible affinité et les anticorps anti LRP4. LRP4 est le récepteur de l'agrine, qui active MuSK (figure 2).

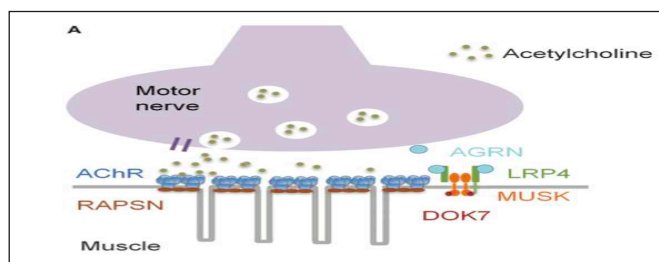


Figure 2. Rôle de la protéine anti MuSK [44].

Les anticorps anti-muscles striés sont connus bien avant les anticorps anti-RACH, 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). 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'immuno-compétence des lymphocytes. Par la suite, le thymus s'involue. Le rôle du thymus dans la myasthénie est suggéré par le bénéfice de la thymectomie et la fréquence des anomalies histologiques [9]. Chez 60 % des patients de moins de 45 ans, le thymus est le siège d'une hyperplasie. C'est dans les cas de myasthénie du sujet jeune avec hyperplasie que les taux d'anticorps anti-RACH sont les plus élevés. 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.

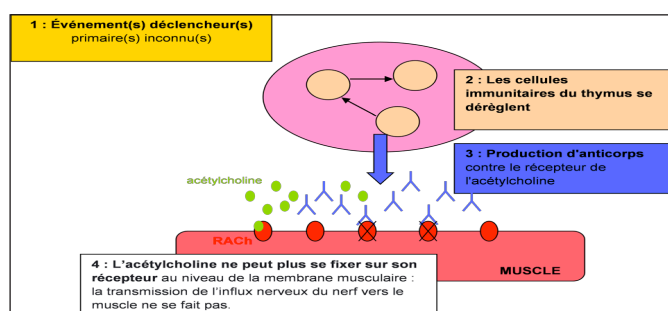


Figure 3. Mécanismes auto-immuns conduisant à la myasthénie [43].

Au-delà de 40 ans, le thymus est involutif chez la plupart des patients. 15 à 20 % des patients présentent un thymome, survenant habituellement après 40 ans.

CLINIQUE

Le diagnostic quelquefois évident, est souvent difficile, restant longtemps méconnu.

1. Phénomène myasthénique

Le phénomène myasthénique est un déficit de la force musculaire dont le caractère essentiel est de s'accroître à l'occasion d'un effort (fatigabilité musculaire). La faiblesse musculaire peut se manifester dans les muscles directement mis en action au cours de l'effort ou à distance d'eux. La fatigabilité s'accroît au cours de la journée, se corrige au repos.

2. Atteinte de la musculature oculopalpébrale

L'atteinte de la musculature oculopalpébrale est la plus fréquente et la plus évocatrice. Le ptosis est unilatéral au début et peut se bilatéraliser par la suite, restant habituellement asymétrique. Il s'accompagne ou non d'une diplopie, le plus souvent intermittente. Ptosis et diplopie sont augmentés par la fatigue, la lumière, la fixation d'un objet. La musculature pupillaire est indemne.

3. Atteinte des muscles d'innervation bulbaire

L'atteinte des muscles d'innervation bulbaire retentit sur la phonation, la mastication et la déglutition. La voix s'éteint progressivement, devient nasonnée puis inintelligible. Les troubles de la mastication apparaissent au cours des repas, le sujet se trou-

vant parfois dans l'obligation de soutenir sa mâchoire inférieure avec sa main. Les troubles de la déglutition donnent parfois lieu au rejet des liquides par le nez et peuvent entraver l'alimentation. La dysphagie, à l'image du phénomène myasthénique, est améliorée par le froid et aggravée par la chaleur. Une parésie faciale donnant un faciès atone est souvent associée aux troubles bulbaires. La fatigabilité des muscles cervicaux est à l'origine d'une chute de la tête en avant.

4. Atteinte des muscles des membres

L'atteinte des muscles des membres prédomine sur les muscles proximaux, plutôt de la ceinture scapulaire. On a décrit des formes limitées aux membres, dites pseudo-myopathiques. Les muscles extenseurs du tronc sont parfois concernés, de même que, moins souvent, les muscles abdominaux.

5. Atteinte des muscles respiratoires

L'atteinte des muscles respiratoires peut conduire à une décompensation ventilatoire rapide, quelquefois inaugurale, qui fait toute la gravité de la maladie.

6. Examen clinique

Il fait apparaître le phénomène myasthénique en utilisant des tests de répétition des mouvements comme celui de l'abduction répétée des bras, de l'accroupissement, de l'occlusion des paupières ou de la fixation latérale prolongée du regard. L'examen peut être normal si les symptômes sont intermittents et s'il est réalisé en période intercritique. Ceci contribue à la difficulté du diagnostic de cette maladie.

ÉVOLUTION

Chronique et capricieuse, faite le plus souvent d'une succession irrégulière de poussées et de rémissions, difficile à schématiser et à prévoir. Les signes initiaux sont dans 40 % oculaires ; la maladie se généralise dans 75 % des cas au cours de la 1^{re} année. Lorsque la myasthénie reste localisée aux muscles oculaires pendant 2 ans ; elle ne se généralise pas dans la majorité des cas. On parle de myasthénie oculaire pure [10].

L'effet de la grossesse est variable, avec un risque d'exacerbation dans 30 à 40 % des cas au cours de la grossesse et un risque d'aggravation de 30 % en post-partum.

L'évolution de la maladie se fait par poussées qui sont favorisées par la fièvre, les infections, le stress, les dysthyroïdies et certains médicaments.

Les risques vitaux sont possibles, du fait des crises myasthéniques se manifestant par des troubles respiratoires, avec dyspnée et encombrement. L'évolution fatale se produit dans plus de deux tiers des cas malgré la réanimation. Ces crises myasthéniques ne doivent pas être confondues avec les rares crises cholinergiques secondaires à un excès de drogues anticholinestérasiques nécessitant un sevrage. Ces dernières sont souvent précédées de signes de surdosage : fasciculations abondantes, déficit musculaire accru, nausées, vomissements, diarrhée, coliques, hypersalivation, sudation, larmolement, pâleur, myosis, bradycardie.

La classification internationale de l'American Foundation for Myathenia gravis MGFA est unanimement retenue pour classer la gravité de la myasthénie (Tableau I).

FORMES CLINIQUES

1. La myasthénie néonatale

Elle est due au passage transplacentaire des anticorps ma-

Tableau I. Classification clinique de la Myasthénia Gravis Foundation of America (MGFA) (AFM-Téléthon Sept 2013).

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.

ternels. Transitoire, elle représente 1 % des myasthénies et survient chez 10 à 25 % des enfants de mère myasthénique. Aucune corrélation n'existe avec la gravité de la myasthénie chez la mère. Les symptômes se manifestent très précocement, durant les 24 premières heures de la vie et se prolongent 2 à 3 semaines, rarement jusqu'à 15 semaines, puis régressent spontanément [11]. Il s'agit essentiellement d'une hypotonie associée à des troubles de la succion, de la déglutition et de la respiration, réagissant bien aux anticholinestérasi-

2. Myasthénie juvénile

Début dans l'enfance parfois dès la 1^{ère} année, il existe une prépondérance féminine. Les formes oculaires sont plus fréquentes avant la puberté alors que les formes généralisées prédominent après. Elle est fréquente dans la population asiatique, et est souvent associée à une hyperplasie thymique. Le traitement est identique à celui des adultes, on préconise d'éviter les corticoïdes [12].

3. Myasthénie du sujet âgé

Elle est plus fréquente chez l'homme avec un sexe ratio homme/femme de 1/3. La présence d'un thymome est plus fréquente que chez le sujet jeune [13].

4. Myasthénie et pathologie thymique

Le thymus est un organe clé pour la formation et l'élimination des lymphocytes T autoréactifs impliqués dans la production des autoanticorps. 90 % des patients ont des anomalies thymiques : hyperplasie thymique dans 70 à 80 % et un thymome dans 10-20 % des cas [14]. L'hyperplasie thymique est retrouvée dans pratiquement 100 % des formes précoces associées aux anticorps anti-RACH [14] et dans la majorité des formes

« double séronégatives » (sans anticorps anti-RACH ni anti-MuSK), et n'est jamais mise en évidence dans les myasthénies associées aux anti-MuSK. Dans les myasthénies de début tardif du sujet âgé, on parle classiquement d'involution thymique.

5. Myasthénie et anticorps anti-MuSK

Les myasthénies auto-immunes associées aux anticorps anti-MuSK ont été individualisées en 2001 [15]. Prépondérance féminine, elle est de 70 % à 100 % [16]. L'âge de début moyen est plus précoce (27 ans) que pour les myasthénies associées aux anti-RACH (51 ans) ou les myasthénies séronégatives (53 ans). Les anticorps anti-MuSK sont retrouvés dans 30 % à 50 % des formes sans anti-RACH. Cliniquement, le déficit est volontiers plus sévère que pour les autres formes de myasthénies auto-immunes. Trois profils cliniques différents ont été décrits associés aux anti-MuSK :

- La forme avec atteinte oculobulbaire sévère et atrophie linguale. Cette forme est la plus typique et la plus fréquente deux tiers à trois quarts des séries [16] ;
- La forme avec atteinte cervicocapulaire et respiratoire, sans atteinte oculobulbaire, ni des membres ;
- La forme ne présentant pas de différence avec les myasthénies associées aux anti-RACH.

Les crises myasthéniques semblent plus fréquentes que dans les myasthénies associées aux anti-RACH. Les stimulations répétitives sont plus souvent normales que dans les myasthénies à anti-RACH, sauf si ces stimulations sont réalisées sur les muscles faciaux et les muscles des racines. Enfin, elles diffèrent aussi par une moins bonne réponse aux anticholinestérasi-

6. Les myasthénies associées aux anticorps anti-RACH à faible affinité et anti-LRP4

Le tableau clinique est proche de la myasthénie classique à anticorps anti-RACH. Il existe une prédominance féminine, le tableau clinique est celui d'une myasthénie généralisée mais de sévérité moindre où bien d'une myasthénie oculaire. Le timus peut être involutif ou hyperplasique [11, 17].

7. Myasthénie séronégative

Historiquement, le terme « myasthénie séronégative » fait référence aux myasthénies non associées aux anticorps anti-RACH. Depuis la mise en évidence des anticorps anti-MuSK, ce groupe des myasthénies séronégatives a été divisé en deux sous-groupes, celui associé aux anti-MuSK et un groupe dit « double séronégatif » sans anti-RACH et sans anti-MuSK. Ces derniers sont très proches en distribution, évolution et réponse au traitement des formes associées aux anticorps anti-RACH. Le thymus y est le plus souvent hyperplasique [18]. En fait, des anticorps anti-RACH dits de faible affinité sont retrouvés dans 66 % de ces formes dites séronégatives. Ces anticorps indétectables par les techniques usuelles d'immunoprécipitation ont été mis en évidence sur des préparations cellulaires exprimant le RACH clustérisé [17].

8. Les formes oculaires de myasthénie

Elles représentent 15 à 20 % des cas [19]. L'atteinte reste limitée aux muscles oculomoteurs tout au long de l'évolution. Il faut les distinguer d'une forme oculaire au début qui se généralise ensuite. Ces formes posent essentiellement un problème fonctionnel. Les tests électrophysiologiques sont moins sensibles pour le diagnostic et elles sont séronégatives dans 50 % des cas.

9. Myasthénies et maladies auto-immunes

Des associations sont fréquentes dans environ 4 % des cas avec une polyarthrite rhumatoïde, une anémie de Biermer, un lupus érythémateux disséminé, une sarcoïdose, un syndrome de Gougerot-Sjögren, une polymyosite, une rectocolite hémorragique, un pemphigus, une maladie de Kaposi, un purpura thrombopénique, une anémie hémolytique auto-immune. Par ailleurs une affection thyroïdienne se retrouve dans 13 % des cas, aussi souvent hyperthyroïdie (qui aggrave en général la myasthénie) qu'hypothyroïdie.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

1- Test au glaçon

Le test au glaçon est réalisé avec un cube de glace appliqué sur l'orbite du côté du ptosis pendant 1 min, corrige la chute de paupière pendant quelques secondes [20].

2. Tests pharmacologiques

Ce sont essentiellement les tests à l'édrophonium (Reversol®) et à la néostigmine (Prostigmine®). Seules doivent être prises en compte les améliorations franches d'un signe objectif (ptosis par exemple), à comparer à une injection placebo. Le test est à réaliser en milieu hospitalier (risque de crise cholinergique) [21].

L'injection d'une ampoule de 0.5 mg de néostigmine par voie sous cutanée ou intra-musculaire ou en IV lente, effet appréciable à partir d'un quart d'heure, persistant pendant 2 h.

L'injection d'edrophonium par voie intraveineuse lente, 2 puis 10 mg avec une réponse brève entre 3 et 5 mn. Le traitement d'épreuve par anticholinestérasiques oraux sur quelques semaines est légitime, permettant d'apprécier le bénéfice fonctionnel dans la vie quotidienne et sur la durée.

3. Explorations électrophysiologiques

3.1. Stimulodétection répétitive

La réponse musculaire évoquée par une stimulation supra-maximale unique du nerf est normale, la survenue d'un décrétement (diminution de l'amplitude des potentiels évoqués musculaires > 10 %) apparaît pour des fréquences basses de stimulation, le plus souvent à 3 c/sec (figure 4).

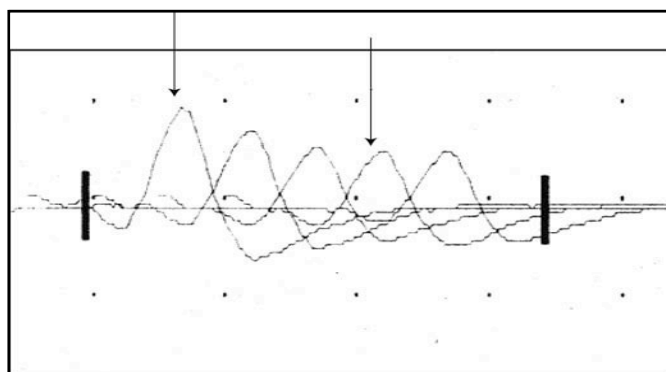


Figure 4. Electroneuromyographie [45].
Diminution de l'amplitude du potentiel évoqué musculaire lors des stimulations répétées du nerf à basse fréquence.

Dans les formes limitées aux muscles oculopalpébraux et/ou aux muscles d'innervation bulbaire, il peut être intéressant de stimuler le nerf facial. L'augmentation de la température musculaire s'accompagne d'un accroissement du phénomène décrémental.

3.2. L'électromyographie de fibre unique

C'est une technique très sensible de détection d'une transmission neuromusculaire défectueuse (anormale dans 90 % des cas) mais dont la réalisation est réservée à des centres très spécialisés [21].

4. Recherche des anticorps antirécepteurs d'acétylcholine

Ils sont présents chez 85 à 90 % des malades avec myasthénie généralisée et chez 50 % de ceux avec myasthénie oculaire [22]. Les taux sont variables et il n'existe pas de corrélation avec la gravité de la maladie d'un patient à l'autre. Cependant, chez un même sujet, le taux peut fluctuer en fonction de l'évolutivité de la maladie. Dans les thymomes, en particulier malins, le taux est très élevé. Les formes sans anticorps détectés (dites « séronégatives ») pourraient être liées à d'autres types d'anticorps (anti-MusK, protéine tyrosine kinase du récepteur) [23].

5. Scanner thoracique

Il explore la loge thymique à la recherche d'un thymome, bénin ou malin, ou d'un thymus hyperplasique résiduel.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

L'objectif thérapeutique est d'obtenir une rémission complète ou au moins un « état de manifestations minimales » dans la classification MGFA (tableau II).

Tableau II. Score moteur myasthénique (AFM-Téléthon Sept 2013).

* Maintien des membres supérieurs horizontalement	
Pendant 10 s	1
Pendant 150 s	15
* Membres inférieurs cuisse à 90°, jambes à 90° (en position couchée)	
Pendant 5 s	1
Pendant 75 s	15
* Flexion de la tête (en position couchée)	
Contre résistance	10
Sans résistance	5
Impossible	0
* Passage de la position couchée à la position assise	
Possible sans l'aide des mains	10
Impossible sans l'aide des mains	0
* Oculomotricité extrinsèque	
Normale	10
Ptosis isolé	5
Diplopie	0
* Occlusion palpébrale	
Complète	10
Incomplète	5
Nulle	0
* Mastication	
Normale	10
Diminuée	5
Nulle	0
* Déglutition	
Normale	10
Dysphagie sans fausse route	5
Dysphagie avec fausse route	0
* Phonation	
Voix normale	10
Voix nasonnée	5
Aphonie	0

1. Traitements symptomatiques

1.1. Inhibiteurs de la cholinestérase (forme orale)

Ils sont représentés par les substances anticholinestérasiques (prolongent l'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane post-synaptique par blocage réversible de l'acétylcholinestérase). Ils sont prescrits en première intention. Plusieurs molécules sont disponibles :

- La pyridostigmine ou Mestinon® est efficace en 30 minutes et sa durée d'action est de 4 heures ; il est prescrit à la posologie initiale de 2 à 3 comprimés par jour, posologie qui sera augmentée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à 8 à 9 comprimés par jour, en prises fractionnées.
- La pyridostigmine retard ou Mestinon retard® dosé à 180 mg, disponible sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU), a une durée d'action est de 6 à 8 heures. Son indication électorale concerne les patients qui présentent une dysphagie matinale, avec prise du médicament au coucher.
- Le chlorure d'ambénonium ou Mytelase® agit en 30 minutes et son action se prolonge 4 à 6 heures ; il est proposé en cas d'inefficacité ou d'intolérance au Mestinon®.
- La néostigmine ou Prostigmine® est administrée soit per os, soit par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. La forme parentérale agit en 15 minutes et son action dure 2 heures ; elle est réservée au traitement de la crise myasthénique en milieu de réanimation ou comme test diagnostique.
- Le risque d'une crise cholinergique doit faire surveiller le surdosage : effets muscariniques (hypersécrétion bronchique, intestinale, salivaire et sudorale) et nicotiniques (fasciculations, crampes musculaires). Il n'y a pas d'avantages à prescrire les deux inhibiteurs de la cholinestérase simultanément.

2. Traitements de fond

Un traitement immunosuppresseur est institué dès que les symptômes ne sont pas suffisamment ou durablement améliorés par les anticholinestérasiques : corticothérapie et/ou immunosuppresseurs cytolytiques (azathioprine surtout, chlorambucil ou cyclophosphamide parfois). La ciclosporine a été efficace dans des cas résistants aux autres traitements mais sa toxicité en limite l'emploi.

2.1. 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 et les contre-indications.

- Corticothérapie

En cas de myasthénie généralisée, le traitement initial habituel est de 1mg/kg/jour de prednisone ou prednisolone. La survenue d'une aggravation des symptômes pendant les 15 premiers jours sous corticoïdes est fréquente surtout (risque de crise myasthénique). Il est recommandé de débiter le traitement sous contrôle clinique strict, en milieu hospitalier [24]. En l'absence de signes bulbaires et/ou respiratoires, on propose une introduction à dose progressive sur 2 à 4 semaines pour minimiser les risques d'aggravation. 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 [25]. Une surveillance régulière de la glycémie et de la kaliémie doit être proposée, ainsi qu'un traitement préventif de l'ostéoporose. 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). 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 [26, 27]. Il permet de diminuer de manière significative la dose de corticoïdes et est donc utilisé souvent en association avec les corticoïdes [28, 29]. Plus fréquemment et de manière chronique surviennent des cas de leucopénie, de thrombocythémie 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. La surveillance biologique (NFS, bilan hépatique et pancréatique) est indispensable, hebdomadaire le 1^{er} mois puis mensuelle les 6 mois suivants. 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 [30, 31]. 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.

2.2. Les traitements de seconde ligne

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. 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 proposé dans les formes résistantes aux corticoïdes et à l'azathioprine. Son coût est élevé, mais les résultats sont bons chez certains patients tant dans les formes séropositives classiques, que dans les formes avec anticorps antiMuSK [32, 33]. La posologie proposée est de 375 mg/m² par semaine en perfusion intraveineuse, quatre semaines de suite ou 1g, deux fois (à 15 jours d'intervalle). 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 (John Cunningham)). Bien que pour l'instant aucun cas de LEMP (Leuco Encéphalopathie Multifocale Progressive) 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 du fait de leurs effets secondaires sérieux.

- Le Cyclophosphamide (Endoxan®)

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

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, sur 5 jours. 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 [34], 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 [35].

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. Elle serait 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 [36, 37, 38]. La thymectomie n'est pas indiquée s'il existe des anticorps anti-MuSK.

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. La kinésithérapie comportant des exercices de réentraînement et de musculation est contre-indiquée chez les patients myasthéniques. Par contre la reprise progressive d'une activité physique (marche, vélo) est souhaitable pour lutter contre l'effet de désentraînement dû à la maladie.

Précautions : On doit rappeler que tous les médicaments susceptibles d'altérer la transmission neuromusculaire sont contre-indiqués au cours de la myasthénie. Tout patient doit porter sur lui une carte de myasthénie et la liste des principaux médicaments interdits (tableau III).

6. Mise en route pratique du traitement

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 Ig-IV) 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 persistent malgré le traitement anticholinestérasique, une immunothérapie de première ligne doit être discutée [24, 26, 27].

Tableau III. Contre-indications médicamenteuses.

Contre-indications absolues :

- Antibiotiques : Aminosides parentéraux, Colimycine, Polymyxine, Telithromycine, Cyclines injectables, Macrolides, Fluoroquinolones
- Médicaments cardiovasculaires : Quinines, Quinidine, Procainamide, Béta-bloquants (même en collyre)
- Anesthésiques : Curarisants
- Médicaments du système nerveux central : Diphenyl-hydantoïne, Triméthadione, Dantrolène
- Divers : D-penicillamine, Magnésium IV, Quinidine, Hydroxychloroquine, Méfloquine, Halofantrine.

Contre-indications relatives :

- Antibiotiques : Aminosines et Polymyxines en application locale, Lincomycine, Clindamycine, Fluoroquinolones.
- Médicaments cardiovasculaires : Lidocaïne IV.
- Anesthésiques : Anesthésiques volatils, Barbituriques IM ou IV, Kétamine.
- Médicaments du système nerveux central : Carbamazépine, Chlorpromazine, Lithium.
- Divers : Statines, Benzodiazépines, Phénothiazine, Quinquina, patch de nicotine, injection d'iode pour examen radiologique, interféron alpha et bêta.

6.2. Poussée aiguë de myasthénie

Tout signe de sévérité (dyspnée ou troubles de la déglutition d'installation aiguë) nécessite une consultation médicale urgente et une hospitalisation. 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.

6.3. 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 Fluotane 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.

6.4. Anesthésie locale

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

6.5. Grossesse

Une surveillance en milieu obstétrical spécialisé est recommandée. Une décompensation de la myasthénie peut survenir pendant la grossesse, l'accouchement ou le post-partum. 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 thiopurine méthyltransferase ou la ciclosporine peut être poursuivi s'il est nécessaire, par contre le mycophénolate mofétyl, le cyclophosphamide, le méthotrexate sont contre-indiqués pendant la grossesse [39]. 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.

6.6. 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

AUTRES SYNDROMES MYASTHÉNIQUES

1. Le syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton (SMLE)

Il est présynaptique, autoimmun, dû 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 électroneuromyographiques sont très évocatrices et associent une réduction des amplitudes motrices, un décrement à la stimulation répétitive à 3Hz, un incrément significatif > 100 % post effort. La recherche d'anticorps anti-canaux calciques complètera 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. 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.

2. Syndromes myasthéniques congénitaux

Ils ne sont pas d'ordre immunologique et ne comportent donc pas d'anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine. Ils constituent un groupe d'affections génétiques responsables d'un dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire. Leur individualisation date de 1977, avec la description du déficit en AChE. Ils sont rares, leur prévalence est estimée à 1/500 000 [39]. Des gènes responsables [40] ont progressivement été identifiés dans la moitié des cas, aboutissant à une classification en :

- Syndrome myasthénique présynaptique : Déficit en choline acetyltransférase (CHAT).
- Syndrome myasthénique synaptique : Mutation de la queue collagénique (ColQ) de l'AChE.
- Syndrome myasthénique post synaptique : Déficit ou modification des propriétés cinétiques du récepteur d'acétylcholine (RACH) :
- Mutation du gène de la rapsyne ;
- Mutation de la MuSK ;
- Mutation du canal sodium voltage-dépendant SCN4A ;
- Mutation DOK7 (downstream of tyrosine kinase).

Tous ces syndromes sont de transmission autosomiques récessive, à l'exception du syndrome du canal lent lié à des mutations des sous unités du RACH. L'histoire familiale manque souvent et les cas apparaissent comme sporadiques dans les petites fratries [41, 42].

CONCLUSION

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. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves dont la prise en charge en réanimation a permis de réduire considérablement la mortalité.

Les traitements actuels de la myasthénie (anti-cholinestérasiques, thymectomie, corticoïdes, immuno-modulateurs, immunoglobulines, plasmaphérèse...) permettent à la plupart des patients atteints de myasthénie de mener une vie quasi normale d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'un traitement adapté à chaque forme.

CONFLITS D'INTÉRÊTS :

Pas de conflits d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Phillips LH., The epidemiology of myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sc. 2003 ; 998 : 407-12.
2. Mantegazza R., Baggi F., Antozzi C., Confalonieri P., Morandi L., Bernasconi P. et al., Myasthenia gravis (MG) : epidemiological data and prognostic factors. Ann. N. Y. Acad ; Sci. 2003 ; 998 : 413-23.
3. Zhang X., Yang M., Xu J., Zhang M., Lang B., Wang W et al., Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2007 ; 78 : 386-90.
4. Sudhof TC. The synaptic vesicle cycle : a cascade of protein-protein interactions. Nature. 1999 ; 375, 645-653.
5. Feng G., Krejci E., Molg. J., Cunningham JM., Massouli. J., Sanes JR., Genetic analysis of collagen Q : roles in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase assembly and in synaptic structure and function. J. Cell. Biol. 1999 ; 144 : 1349-60.
6. Rigoard S., Wager M., Bufenoir K., Bauche S., Giot JP., Koenig J., Maixent JM., Rigoard P. Principaux mécanismes impliqués dans la transmission synaptique au sein de l'appareil neuromusculaire. Neurochirurgie. 55S (2009) S22-S33.
7. Masson C., Lecorre F., Boukriche Y., Le récepteur périphérique de l'acétylcholine : physiologie, physiopathologie appliquée aux maladies neuromusculaires et la curarisation. Réanimation. 2001 ; 10 : 360-7.
8. Eymard B., Anticorps dans la myasthénie. R. Neurol. 2009 ; 165 : 137- 143.
9. Yamamoto AM., Gajdos P., Eymard B., Tranchant C., Warter JM., Gomez L. et al., Anti-titin antibodies in myasthenia gravis : tight association with thymoma and heterogeneity of non thymoma patients. Arch. Neurol. 2001 ; 58 : 885-90.
10. Grob D., Arsura EL., Brunner NG., Namba T., The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. Ann. N. Y. Acad. Sci ; 1987 ; 505 : 472-99.
11. Belasco C., Carbillon L., Louaib D., Gaudelus J., Uzan M., Neonatal myasthenia gravis. Arch. Pediatr. 2000 ; 7 : 263-6.
12. Chiang LM., Darras BT., Kang PB., Juvenile myasthenia gravis. Muscle. Nerve. 2009 ; 39 : 423-31.

13. Aarli JA., Myasthenia gravis in the elderly : Is it different ? Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008 ; 1132 : 238-43.
14. Ströbel P., Chuang W-Y., Marx A., Thymoma-Associated paraneoplastic Myasthenia Gravis. In : Kaminski HJ, editor. Myasthenia gravis and related disorders. New York : Humana Press. 2009 : 105-15.
15. Hoch W., McConville J., Helms S., Newsom-Davis J., Melms A., Vincent A., Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat. Med. 2001 ; 7 : 365-8.
16. Wolfe GL., Oh SJ., Clinical phenotype of muscle-specific tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008 ; 1132 : 71-5.
17. PNDS. Myasthénie autoimmune. Centre de références de pathologie neuromusculaires. Paris Est/Juillet 2015.
18. Vincent A., Leite MI., Farrugia ME., Jacob S., Viegas S., Shiraishi H., et al., Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008 ; 1132 : 84-92.
19. Daroff RB., Benatar M., Ocular myasthenia. In : Kaminski HJ, editor. Myasthenia gravis and related disorders. New York : Humana. Press. 2009 : 95-103.
20. Golnik KC., Pena R., Lee AG., Eggenberger ER., An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. Ophthalmology. 1999 ; 106 : 1282-6.
21. Benatar M., A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. Neuromuscul. Disord. 2006 ; 16 : 459-67.
22. Vincent A., Newsom-Davis J., Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis : results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1985 ; 48 : 1246-52.
23. Chan KH., Lachance DH., Harper CM., Lennon VA., Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. Muscle. Nerve. 2007 ; 36 : 651-8.
24. Gold R., Schneider-Gold C., Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. Neurotherapeutics. 2008 ; 5 : 535-41.
25. Juel VC., Massey JM., Myasthenia gravis. Orphanet. J. Rare. Dis. 2007 ; 2 : 44.
26. Kuks JB, Djojoatmodjo S, Oosterhuis HJ. Azathioprine in myasthenia gravis : observations in 41 patients and a review of literature. Neuromuscul. Disord. 1991 ; 1 : 423-31.
27. Witte AS., Cornblath DR., Parry GJ, Lisak RP., Schatz NJ., Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. Ann. Neurol. 1984 ; 15 : 602-5.
28. 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.
29. Palace J., Newsom-Davis J., Lecky B., A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. Neurology. 1998 ; 50 : 1778-83.
30. Meriggioli MN., Rowin J., Richman JG., Leurgans S., Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis : a double-blind, placebo-controlled pilot study. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003 ; 998 : 494-9.
31. Sanders DB., Hart IK., Mantegazza R., Shukla SS., Siddiqi ZA., De Baets MH., et al., An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. Neurology. 2008 ; 71 : 400-6.
32. Stieglbauer K., Topakian R., Schaffer V., Aichner FT., Rituximab for myasthenia gravis : three case reports and review of the literature. J. Neurol. Sci. 2009 ; 280 : 120-2.
33. Lebrun C., Bourg V., Tieulie N., Thomas P. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. Eur. J. Neurol. 2009 ; 16 : 246-50.
34. Ronager J., Ravnborg M., Hermansen L., Vorstrup S., Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. Artif. Organs. 2001 ; 25 : 967-73.
35. Gajdos P., Chevret S., Toyka K., Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst. Rev. 2008 ; 1 : CD002277.
36. 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.
37. Bachmann K., Burkhardt D., Schreiter I., Kaifi J., Schurr P., Busch C., et al., Thymectomy is more effective than conservative treatment for myasthenia gravis regarding outcome and clinical improvement. Surgery. 2009 ; 145 : 392-8.
38. Monden Y., Nakahara K., Kagotani K., Fujii Y., Nanjo S., Ma-saoka A., et al., Effects of preoperative duration of symptoms on patients with myasthenia gravis. Ann. Thorac. Surg. 1984 ; 38 : 287-91.
39. Ferrero S., Pretta S., Nicoletti A., Petrera P., Ragni N., Myasthenia gravis : management issues during pregnancy. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2005 ; 121 : 129-38.
40. Andreux F., Hantai D., Eymard B. Congenital myasthenic syndromes : phenotypic expression and pathophysiological characterisation. Rev. Neurol. 2004 ; 160 : 163-76.
41. Engel AG., Ohno K., Sine SM., Congenital myasthenic syndromes : progress over the past decade. Muscle. Nerve. 2003 ; 27 : 4-25.
42. Hantai D., Nicole S., Eymard B., Congenital myasthenic syndromes : an update. Curr. Opin. Neurol. 2013 ; 26 : 561-568.
43. AFMTéléthon/Juin 2016. Avancées dans la myasthénie auto-immune.
44. Koneczny I., Cossins J., Vincent A., The role of muscle specific tyrosin kinase MuSK and mystery MuSK myasthenia gravis. J Anat. 2014 jan ; 224, 1 : 29-35.
45. CEN. Collège des Enseignants en Neurologie - <http://www.cen-neurologie.asso.fr>.