



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



Université Claude Bernard  Lyon 1

INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LA READAPTATION

Directeur Docteur Xavier PERROT

ETUDE ET COMPARAISON DES MANIFESTATIONS OCULAIRES DANS 2 TYPES DE
MYASTHENIES :
MYASTHENIE A ANTICORPS ANTI-RACH ET MYASTHENIE A ANTICORPS ANTI-MUSK

MEMOIRE présenté pour l'obtention du

CERTIFICAT DE CAPACITE D'ORTHOPTISTE

par

BOHEME Juliette & KERVELLA Maëlle

Sous la direction du Professeur FROMENT Caroline

LYON, le 15 juin 2021

N° 202107

Autorisation de reproduction

Mme C. CHAMBARD
Directrice des Etudes

Pr Philippe DENIS
Responsable de
l'Enseignement



Président
Pr Frédéric FLEURY

Vice-président CFVU
M. CHEVALIER Philippe

Vice-président CA
M. REVEL Didier

Vice-président CS
M. VALLEE Fabrice

Directeur Général des Services
M. Pierre ROLLAND

Secteur Santé

U.F.R. de Médecine Lyon Est
Directeur
Pr. RODE Gilles

U.F.R d'Odontologie
Directeur
Pr. SEUX Dominique

U.F.R de Médecine Lyon-Sud
Charles Mérieux
Directrice
Pr BURILLON Carole

Institut des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques
Directrice
Pr VINCIGUERRA Christine

Département de Formation et
Centre de Recherche en Biologie
Humaine
Directeur
Pr SCHOTT Anne-Marie

Institut des Sciences et Techniques de
Réadaptation
Directeur
Dr Xavier PERROT

Comité de Coordination des
Etudes Médicales (CEM)
Pr COCHAT Pierre



Secteur Sciences et Technologies

U.F.R. Des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (S.T.A.P.S.)
Directeur

M. VANPOULLE Yannick

Institut des Sciences Financières et d'Assurance (I.S.F.A.)
Directeur

M. LEBOISNE Nicolas

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education
Directeur

M. CHAREYRON Pierre

UFR de Sciences et Technologies
Directeur

M. DE MARCHI Fabien

POLYTECH LYON
Directeur

Pr PERRIN Emmanuel

IUT LYON 1
Directeur

M. VITON Christophe

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique de Lyon (ESCPE)
Directeur

M. PIGNAULT Gérard

Observatoire astronomique de Lyon
Directeur

Mme DANIEL Isabelle

Remerciements

Nous exprimons nos sincères remerciements à notre Maître de mémoire, Professeur Caroline FROMENT, pour ses conseils et son aide à la recherche de patients.

Nous remercions également le Docteur Françoise BOUHOIR pour son aide à la recherche de patients afin de rédiger la partie pratique de ce mémoire.

Nous remercions l'ensemble de l'équipe enseignante de l'école d'orthoptie de Lyon : Professeur Denis, Mme Chambard, Mme Lagedamont et Mr Goutagny ainsi que les différents intervenants rencontrés.

Nous tenons à remercier Mme Karen PONTON, pour son accueil à l'Hôpital Edouard Herriot, ses conseils et sa bienveillance durant ces trois années d'études.

Enfin, nous remercions chaleureusement nos familles et amis pour leur soutien tout au long de ces études.

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

ACh : Acétylcholine

AO : Angle objectif

AS : Angle subjectif

CRN : Correspondance rétinienne normale

CV : Champ visuel

EMG : Electromyogramme

ESE : Examen sous écran

LRP4 : Lipoprotein-Related Protein 4

MuSK : Muscle Specific Kinase = Récepteur Tyrosine Kinase Spécifique du Muscle

OIN : Ophtalmoplégie internucléaire

OD : Œil droit

OG : Œil gauche

POM : Paralysie oculomotrice

PPC : Punctum proximum de convergence

PS : Perception simultanée

RACH : Récepteur à l'acétylcholine

VB : Vision binoculaire

VR : Verre rouge

VS : Vision stéréoscopique

Table des matières

INTRODUCTION.....	8
PARTIE THEORIQUE.....	10
I. La myasthénie.....	10
A. Généralités.....	10
1. Epidémiologie.....	10
2. Définition.....	11
3. Facteurs de prédisposition.....	11
4. Classification.....	11
a) Classification selon le stade de gravité.....	12
b) Classification selon la topographie de l'atteinte.....	13
c) Classification selon le statut immunitaire.....	14
B. Physiopathologie.....	14
1. La transmission neuromusculaire.....	14
a) La synapse neuromusculaire.....	14
b) Le neurotransmetteur.....	15
c) Les récepteurs.....	16
2. La myasthénie, une maladie auto-immune.....	17
a) Notions d'immunologie.....	17
b) Les auto-anticorps.....	17
C. Etude clinique de la myasthénie.....	22
1. Signes cliniques.....	22
2. Examens cliniques et diagnostic.....	23
3. Evolution de la maladie.....	26
4. Pathologies associées.....	26
D. Diagnostics différentiels.....	27
1. Syndromes myasthéniformes.....	28
a) Le syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton.....	28
b) Le syndrome myasthénique congénital.....	28
c) Le botulisme.....	29
2. Affections non myasthéniques.....	29
a) Myopathies.....	29
b) Le syndrome de Guillain-Barré.....	30
c) La sclérose en plaques.....	30
d) L'hyperthyroïdie de Basedow.....	31

E.	Traitements et prise en charge	31
1.	Traitements médicamenteux	32
2.	Traitement chirurgical.....	33
3.	Autres traitements.....	33
4.	Surveillance clinique.....	34
II.	Myasthénie et ophtalmologie	35
A.	Le système oculomoteur.....	35
1.	Rappels anatomiques.....	35
a)	Muscles oculomoteurs	35
b)	Le muscle releveur de la paupière supérieure.....	38
c)	Nerfs oculomoteurs.....	38
2.	Oculomotricité	39
3.	Muscles oculomoteurs et jonction neuromusculaire.....	40
B.	Manifestations oculaires de la myasthénie	40
1.	Diplopie.....	40
2.	Ptosis	41
3.	Autres manifestations.....	41
C.	Examen ophtalmologique et orthoptique du patient myasthénique.....	42
1.	Interrogatoire.....	42
2.	Examen ophtalmologique	43
3.	Examen orthoptique	44
D.	Traitements ophtalmologiques et orthoptiques.....	52
	PARTIE PRATIQUE.....	54
I.	Etude des manifestations oculaires chez les patients myasthéniques.....	55
A.	Présentation de l'étude.....	55
B.	Etude des manifestations oculaires dans chaque groupe	56
C.	Mise en relation avec la littérature.....	64
II.	Comparaison des manifestations oculaires dans 2 types de myasthénie : la myasthénie à anticorps anti-RACH et la myasthénie à anticorps anti-MuSK	66
III.	Discussion.....	67
	CONCLUSION.....	69
	Table des illustrations.....	70
	Bibliographie – Sitographie.....	71

INTRODUCTION

La myasthénie est une maladie auto-immune dans laquelle un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire provoque une fatigabilité musculaire générale ou plus rarement limitée au niveau oculaire. En effet, pour environ 15% des patients l'atteinte reste limitée aux muscles oculaires.

La myasthénie touche essentiellement les muscles striés, c'est-à-dire les muscles volontaires, et est caractérisée par sa variabilité : la faiblesse musculaire fluctue dans la journée ou d'un jour à l'autre. La myasthénie se traduit par la présence d'auto-anticorps dirigés contre certaines substances indispensables au bon fonctionnement de la synapse neuromusculaire : soit contre l'acétylcholine, principal neurotransmetteur de la jonction neuromusculaire, dans la grande majorité des cas, soit, plus rarement contre la molécule MuSK ou d'autres composants.

En général, les premières manifestations de cette maladie sont oculaires avec un ptosis et/ou une diplopie, ainsi l'ophtalmologiste et l'orthoptiste occupent une place majeure dans les examens, la prise en charge et le suivi des patients myasthéniques.

Du fait de la variabilité et de la singularité de cette pathologie, son diagnostic peut s'avérer difficile, il est donc important d'en connaître les symptômes et de ne pas la négliger dans le tableau clinique. La myasthénie est considérée comme une "grande simulatrice" puisqu'elle peut imiter tous les troubles de la motilité oculaire, compliquant considérablement son diagnostic.

Cette maladie auto-immune touche essentiellement les jeunes femmes de moins de 40 ans de tous les groupes ethniques. Il n'existe à l'heure actuelle aucun moyen de la prévenir ou de l'anticiper. Malgré le fait qu'elle puisse être mortelle dans de rares cas de crise myasthénique non traitée immédiatement, une vie normale est possible avec un traitement adapté.

La myasthénie est une pathologie que nous sommes amenées à rencontrer au cours de notre parcours d'orthoptiste. De par le caractère fluctuant des symptômes, le tableau clinique d'un patient myasthénique peut être déroutant. Nous nous sommes intéressées à cette pathologie dans le but de mieux la connaître et d'en comprendre les mécanismes.

Dans ce mémoire, nous souhaitons étudier les manifestations oculaires dans deux formes de myasthénie : la myasthénie à anticorps anti-RACH et la myasthénie à anticorps anti-MuSK, et comparer les résultats obtenus pour chacune de ces deux formes.

Afin de répondre au mieux à cette problématique, nous aborderons dans une première partie théorique une description de la myasthénie de manière exhaustive. Nous expliquerons également les dysfonctionnements du système immunitaire et de la transmission neuromusculaire à l'origine de cette maladie ainsi que son approche d'un point de vue clinique. Enfin, nous étudierons les manifestations oculaires retrouvées dans la myasthénie, les examens diagnostiques et les différents traitements.

Enfin, dans la partie pratique nous exposerons les résultats de notre étude, nous les mettrons en lien avec la littérature puis nous effectuerons la comparaison des manifestations oculaires entre les 2 types de patients myasthéniques.

PARTIE THEORIQUE

I. La myasthénie

A. Généralités

1. Epidémiologie

D'après une étude de l'HAS parue en 2015, la myasthénie est une pathologie qui concerne plusieurs milliers de personnes en France. La prévalence est estimée dans la littérature de 50 à 200 par million d'habitants, les chiffres ont tendance à augmenter ces dernières années, en particulier dans les formes tardives et ce pour des raisons encore inconnues bien que certaines pistes soient évoquées : allongement de l'espérance de vie, meilleur diagnostic, facteurs environnementaux. ^[1]

La prévalence de la myasthénie est de 1 à 4 pour 100 000 sujets. Elle peut débuter à tout âge, de 6 mois à plus de 80 ans, et affecte dans 60% des cas de jeunes adultes de moins de 40 ans. Si la myasthénie touche majoritairement des femmes (2/3 des myasthéniques) avant 40 ans, entre 40 et 50 la répartition entre les sexes s'équilibre et s'inverse après 60 ans avec une majorité d'hommes atteints.

La myasthénie est beaucoup moins fréquente chez les enfants d'origine caucasienne (10 à 15% des cas) que chez les enfants d'origine asiatique (50 % des cas avant 15 ans, souvent avec forme oculaire pure). ^[1]

2. Définition

La myasthénie ou « Myasthenia Gravis » est une maladie auto-immune secondaire à un blocage de la transmission postsynaptique par fixation sur les récepteurs d'acétylcholine (RACH) d'un anticorps anti-récepteur d'acétylcholine (anti-RACH). Ainsi, un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire inhibe l'effet excitateur de l'acétylcholine. Bien que plus rares, d'autres auto-anticorps existent et la physiopathologie diffère. Une fatigabilité et des paralysies sont les principaux signes cliniques de la myasthénie qui apparaissent ou s'accroissent à l'effort alors que lors d'une période de repos, ces signes s'atténuent. On parle alors d'un caractère fluctuant de la maladie. ^[1, 2]

3. Facteurs de prédisposition

La myasthénie est dite néonatale lorsque les auto-anticorps sécrétés par la mère traversent le placenta et se fixent sur les récepteurs cibles du fœtus. Des symptômes que l'on retrouve dans la myasthénie comme des troubles bulbaires ou des difficultés respiratoires peuvent apparaître chez l'enfant mais ils régressent rapidement. ^[3]

Bien qu'à proprement parler la myasthénie n'est pas une maladie génétique car la transmission ne se fait pas linéairement des parents aux enfants, il existe un terrain génétique prédisposant. En effet, la présence de certains gènes chez une personne augmenterait les risques de développer la maladie. De plus, certains facteurs hormonaux et environnementaux tels que le stress, une grossesse ou un choc émotionnel peuvent également favoriser son apparition.

De même, le dérèglement du système immunitaire dans la myasthénie peut être consécutif à une intervention chirurgicale ou encore une infection qui activerait une auto-immunité chez un sujet prédisposé.

Ces facteurs de prédisposition sont communs à d'autres maladies auto-immunes. ^[4]

4. Classification

Les myasthénies peuvent être classées selon plusieurs critères (classification selon la topographie de l'atteinte, l'âge de survenue, les pathologies associées...), nous décidons ici de détailler les classifications les plus courantes.

a) Classification selon le stade de gravité

La “Myasthenia Gravis Foundation of America” (MGFA) a établi une classification permettant de regrouper les patients par stade de gravité selon les symptômes cliniques qu’ils présentent, il s’agit de la “MGFA clinical classification”. [5,6]

Classe	Symptômes
Classe I	Faiblesse de toute sorte des muscles oculaires, Faiblesse de la fermeture des paupières, Toute autre force musculaire est normale.
Classe II	Légère faiblesse des muscles extra-oculaires, Possible faiblesse des muscles oculaires de toute gravité.
Classe IIa	Atteinte principalement des muscles axiaux ou des extrémités ou les deux associés, Possible atteinte moins importante de la musculature oro-pharyngée.
Classe IIb	Atteinte principalement de la musculature oro-pharyngée ou de la musculature respiratoire ou les deux associés, Atteinte moins importante ou égale des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou les deux associés.
Classe III	Faiblesse modérée de muscles hors muscles oculaires, Possible atteinte de toute gravité des muscles oculaires.
Classe IIIa	Atteinte principalement des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou les deux associés, Possible atteinte moins importante de la musculature oro-pharyngée.
Classe IIIb	Atteinte prédominante de la musculature oro-pharyngée ou des muscles respiratoires ou les deux associés, Possible atteinte moins importante ou aussi importante de la musculature des extrémités ou des muscles axiaux ou les deux associés.
Classe IV	Faiblesse importante de muscles autres que muscles oculaires, Possible atteinte de tout degré de sévérité des muscles de l’œil.
Classe IVa	Atteinte prédominante des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou les deux associés, Possible atteinte moins sévère de la musculature oro-pharyngée.
Classe IVb	Atteinte prédominante de la musculature oro-pharyngée ou des muscles respiratoires ou les deux associés, Possible atteinte moins importance ou d’importance égale des muscles des extrémités ou des muscles axiaux ou les deux associés.
Classe V	Définie par l’intubation avec ou sans ventilation mécanique, à l’exception d’une telle mesure dans le cadre d’une prise en charge post-opératoire de routine. Une sonde gastrique sans intubation rentre dans le cadre de la classe IVb.

Figure 1 : Tableau illustrant la “MGFA clinical classification” [5]

b) Classification selon la topographie de l'atteinte

- La myasthénie oculaire pure :

Dans 3 cas sur 4, la première manifestation de la myasthénie est une manifestation oculaire (ptosis, diplopie). [7]

La myasthénie est dite oculaire pure lorsque l'affection se limite aux muscles oculaires pendant au moins un an, il est rare que la généralisation de la myasthénie se fasse plus tardivement. En Europe, la myasthénie oculaire pure touche environ 15% des myasthéniques. La moitié de ces patients ont des anticorps anti-RACH. [8]

Cette forme de myasthénie, à prédominance masculine, surviendrait au-delà de 40 ans avec dans de rares cas, un thymome associé. [1]

Cliniquement, une grande variété d'atteintes oculaires et extra-oculaires et leur variabilité caractérisent la myasthénie, toutefois ces manifestations oculaires peuvent simuler une réelle urgence neurovasculaire ou chirurgicale. [7]

- La myasthénie généralisée :

Dans environ 85% des cas, la myasthénie se généralise un an après la survenue de la maladie.

La myasthénie généralisée touche préférentiellement les femmes jeunes et environ 40% des patients ayant développé cette forme de myasthénie et sans anticorps anti-RACH ont des anticorps anti-MuSK. [1, 8]

Les atteintes retrouvées dans la myasthénie généralisée sont :

- Des atteintes des muscles du visage, de la mastication et de la déglutition : effacement des rides, impossibilité de sourire, troubles de la phonation, fausses routes, claudication de la mâchoire, voix nasonnée...
- Des atteintes des muscles des membres et de la nuque : chute de la tête accompagnée de douleurs, démarche dandinante, difficulté à monter les escaliers, difficulté à lever les bras...
- Des atteintes des muscles respiratoires : facteur de gravité, à l'origine de crises de détresse respiratoire et d'arrêts respiratoires.
- Des anomalies du thymus : thymome (tumeur du thymus), hyperplasie thymique. [4]

c) Classification selon le statut immunitaire

La myasthénie peut être classée selon le type d'anticorps présents :

- Myasthénie à anticorps anti-RACH
- Myasthénie à anticorps anti-MuSK
- Myasthénie à anticorps anti-LRP4

B. Physiopathologie

1. La transmission neuromusculaire

La transmission neuromusculaire correspond à une double transduction du signal déclenchée par des impulsions électriques (potentiels d'actions) et des messages chimiques au niveau de la jonction neuromusculaire.

La jonction neuromusculaire se compose d'un élément pré-synaptique (terminaison axonale du motoneurone), d'une fente synaptique et de l'élément post-synaptique (la plaque motrice de la cellule musculaire).

a) La synapse neuromusculaire

La synapse neuromusculaire est une zone de jonction fonctionnelle qui s'établit entre un neurone et une cellule musculaire. Elle assure la conversion d'un ou plusieurs potentiels d'action en provenance du motoneurone en un signal nerveux dans la cellule musculaire.

Lorsqu'un influx nerveux arrive dans l'élément présynaptique, l'ouverture des canaux calciques de la membrane du motoneurone est provoquée. Les ions calciums entrent alors dans le motoneurone et permettent la fusion des vésicules contenant le neurotransmetteur avec la membrane de l'élément pré-synaptique.

Le neurotransmetteur (l'acétylcholine dans le cas de la synapse neuromusculaire) est alors libéré dans la fente synaptique par exocytose et se dirige vers l'élément post-synaptique.

L'acétylcholine se fixe ensuite sur des récepteurs spécifiques de l'acétylcholine situés au niveau de la membrane de la cellule musculaire.

Cette liaison provoque l'ouverture de canaux (sodium et potassium) d'une part et l'entrée d'ions Na^+ dans la cellule musculaire et la sortie d'ions potassium d'autre part. Ce mécanisme génère un potentiel de plaque motrice favorisant la naissance d'un potentiel d'action musculaire (dépolariation) dans la cellule musculaire, il en découle une contraction du muscle. Plus il y a de récepteurs activés, plus le message nerveux et donc la contraction musculaire sont intenses.^[9]

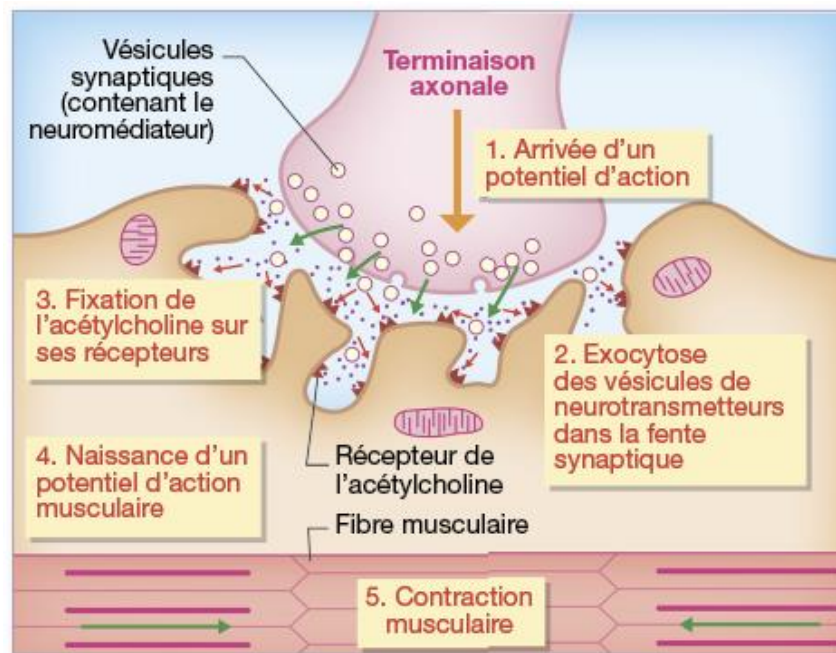


Figure 2 : Schéma illustrant la synapse neuromusculaire ^[10]

b) Le neurotransmetteur

Les neurotransmetteurs sont des substances chimiques synthétisées et libérées par les neurones pré-synaptiques et agissant ensuite sur les cellules post-synaptiques.

En fonction de sa nature, le neurotransmetteur peut être synthétisé dans le soma du neurone ou dans ses terminaisons. L'acétylcholine est le neurotransmetteur libéré par les neurones cholinergiques.

Nous avons décrit précédemment son parcours au sein de la synapse neuromusculaire après lequel l'acétylcholine se retrouve fixée sur des récepteurs membranaires post-synaptiques qui lui sont spécifiques.

Une fois la liaison neurotransmetteur-récepteur spécifique effectuée puis dissociée, le neurotransmetteur se retrouve à nouveau dans la fente synaptique, il reste alors diffus en dehors de la synapse ou est détruit par un processus enzymatique. Les molécules issues de cette dégradation seront alors capturées par l'élément présynaptique pour être de nouveau synthétisées. ^[11]

c) Les récepteurs

Les récepteurs des neurotransmetteurs sont des protéines enchâssées dans la membrane plasmique de l'élément post-synaptique.

On distingue deux types de récepteurs à l'acétylcholine : les récepteurs muscariniques et nicotiniques.

Les récepteurs muscariniques sont des récepteurs métabotropes, c'est-à-dire pouvant changer leur conformation à la fixation de l'acétylcholine et activant une suite d'évènements intracellulaires. Ils induisent des réponses plus lentes, excitatrices ou inhibitrices.

En parallèle, les récepteurs nicotiniques sont des récepteurs ionotropes, c'est-à-dire capables d'ouvrir un canal ionique grâce à une liaison avec l'acétylcholine. Ces derniers sont capables de provoquer rapidement une dépolarisation puis une excitation très rapidement dans la cellule post-synaptique.

Les récepteurs à l'acétylcholine des muscles striés sont les récepteurs de type nicotiniques. ^[9,11,12]

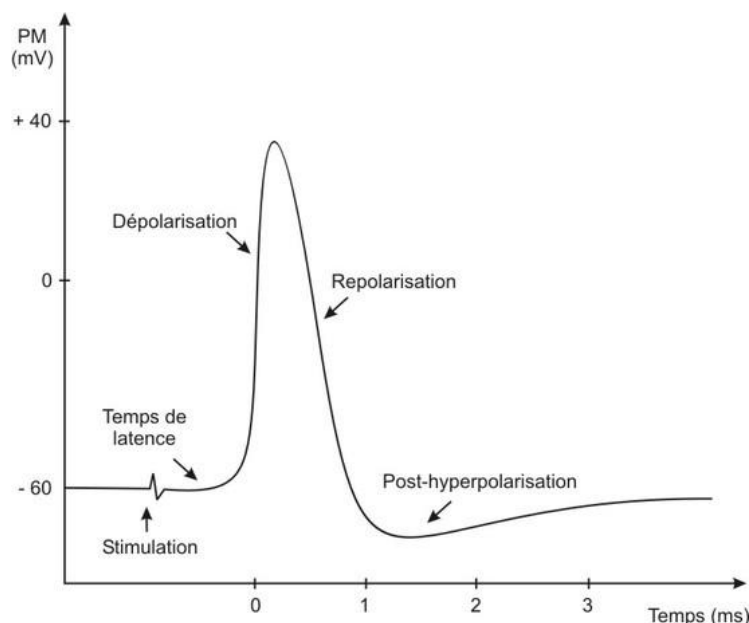


Figure 3 : Schéma illustrant le tracé typique d'un potentiel d'action avec ses 3 phases ^[13]

2. La myasthénie, une maladie auto-immune

a) Notions d'immunologie

L'immunité est définie par l'ensemble de mécanismes de défense de l'organisme contre les éléments étrangers.

Au sein du système immunitaire les anticorps sont sécrétés par les plasmocytes, issus eux-mêmes de la différenciation des lymphocytes B. Les anticorps sont des protéines chargées de reconnaître les antigènes et de les neutraliser.

La myasthénie est une maladie auto-immune, c'est-à-dire une maladie causée par la production par l'organisme d'auto-anticorps dirigés contre ses propres constituants. Dans le cadre de la myasthénie ce sont les récepteurs post-synaptiques de l'acétylcholine qui sont visés par le mécanisme auto-immun.

Le thymus, organe lymphoïde primaire, permet l'acquisition de l'immunocompétence des lymphocytes. Son rôle est important dans la maturation des lymphocytes T.

Ces lymphocytes T permettent aux lymphocytes B de se différencier en plasmocytes et ces derniers sécrètent les anticorps. Chez les patients myasthéniques, les lymphocytes B sécrètent également des auto-anticorps.

L'ablation du thymus (thymectomie) permet donc de limiter la production d'anticorps et c'est pourquoi elle est indiquée dans certains cas de myasthénie. ^[1, 8, 12, 14]

b) Les auto-anticorps

Différents auto-anticorps peuvent être impliqués dans la myasthénie, ils agissent tous au niveau de la jonction neuro-musculaire mais leurs mécanismes d'action sont bien distincts.

- Anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine (anti-RACH)

Il s'agit des auto-anticorps les plus fréquents dans la myasthénie : ils sont présents chez trois quarts des patients présentant une forme généralisée de toute gravité et de tout âge et la moitié de ceux avec une forme oculaire pure.

Leur dosage se fait par immunoprécipitation du complexe anticorps anti-RACH - RACH. Ils se retrouvent notamment au niveau des jonctions neuromusculaires.

Ces auto-anticorps ont 3 mécanismes d'action :

- Le premier est le blocage du site de fixation de l'acétylcholine, l'effet est le même que celui du curare.
- Le deuxième est la destruction de la membrane post-synaptique par le complexe d'attaque membranaire du complément.
- Le troisième est la dégradation accélérée du récepteur à l'acétylcholine membranaire, consécutive à un pontage de deux molécules adjacentes par les anticorps qui sont divalents, on parle de modulation antigénique.

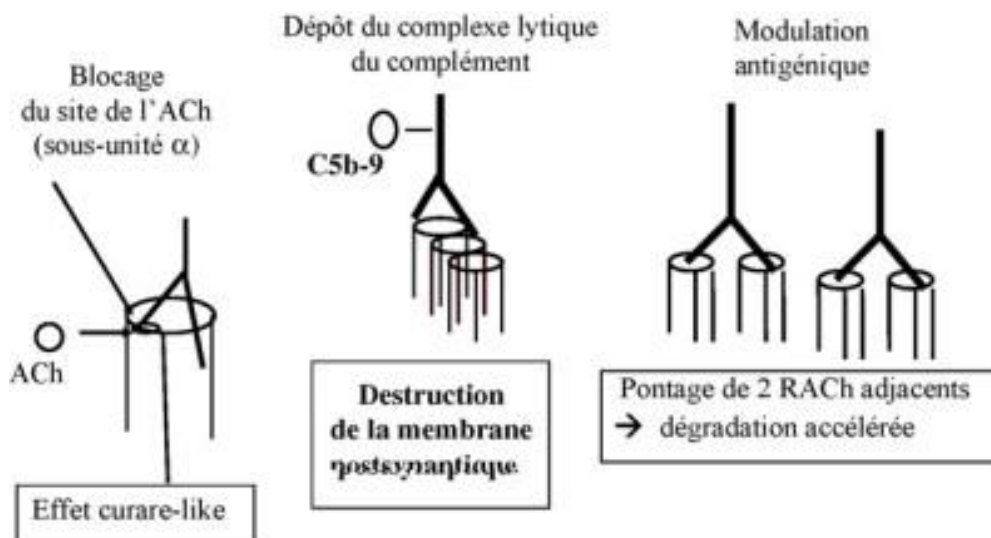


Figure 4 : Schéma illustrant les différents mécanismes d'action des anticorps anti-RACH ^[15]

Leur action induit un défaut dans la transmission neuromusculaire soit en empêchant la fixation de l'acétylcholine sur les récepteurs spécifiques de la membrane postsynaptique soit en détruisant ces derniers.

La quantité d'acétylcholine parvenant à l'élément post-synaptique est donc réduite voire nulle.

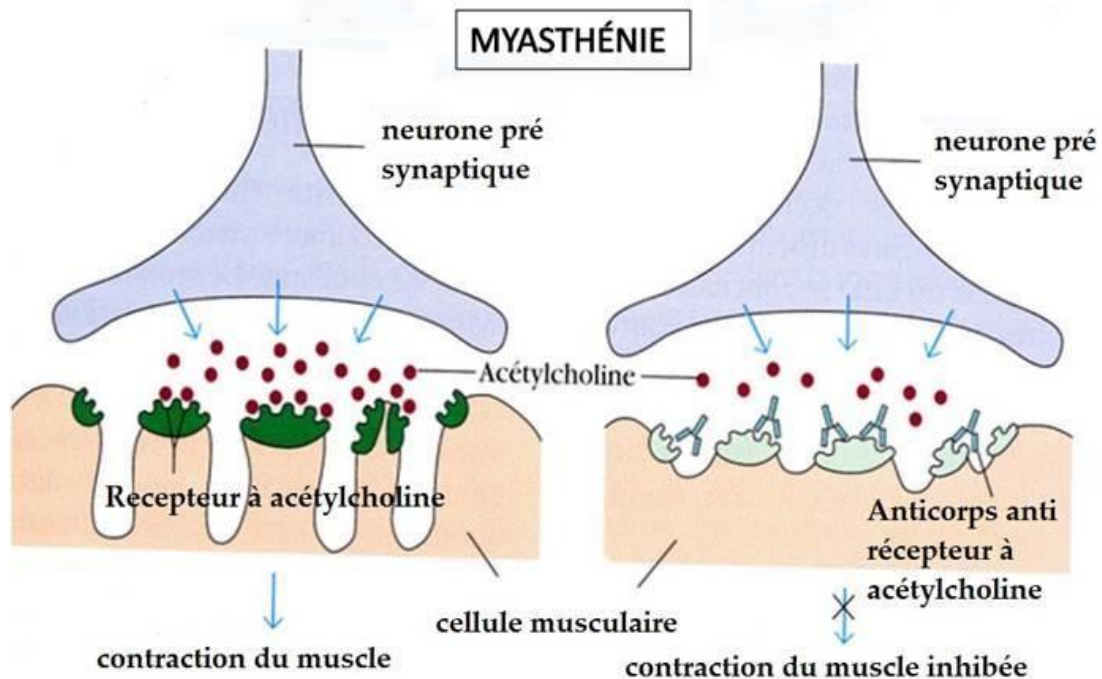


Figure 5 : Schéma de la jonction neuromusculaire chez un sujet sain (à gauche) et chez un sujet myasthénique à anticorps anti-RACH (à droite) ^[16]

Comme le neurotransmetteur ne parvient pas ou parvient en quantité limitée au niveau de la plaque motrice de l'élément post-synaptique, l'intensité du potentiel de plaque motrice est diminuée, ainsi que la probabilité de déclencher un potentiel d'action post-synaptique. Ainsi, la contraction musculaire est compliquée par la présence de ces auto-anticorps, ceci explique le tableau clinique de la myasthénie. ^[1, 15, 17]

- Anticorps anti-MuSK

Les anticorps anti-MuSK seraient présents dans 40 à 60% des myasthénies généralisées sans auto-anticorps RACH et surtout chez les femmes.

La découverte de ces auto-anticorps chez des patients avec myasthénie généralisée sans anticorps anti-RACH, dite séronégative, date de 2001.

La myasthénie avec anticorps anti-MuSK est depuis bien différenciée de celle avec anticorps anti-RACH par ses caractéristiques physiopathologiques, cliniques, électrophysiologiques et thérapeutiques qui lui sont propres.

Le dosage des anticorps anti-MuSK se fait par technique ELISA systématiquement pour toute myasthénie sans anticorps anti-RACH. La technique ELISA, principalement utilisée en immunologie, permet de révéler et de doser la présence d'anticorps d'un échantillon.

Ces auto-anticorps sont dirigés contre la molécule MuSK (Muscle-Specific Kinase) située à la surface du muscle. Cette molécule est impliquée dans le développement, le maintien et l'intégrité de la jonction musculaire : l'agrine libérée par la terminaison nerveuse et la molécule MuSK sont indispensables à l'ancrage des récepteurs à l'acétylcholine sur la membrane post-synaptique.

Aussi, les molécules MuSK sont activées lors de la liaison agrine-LRP4-MuSK or si les anticorps anti-MuSK se fixent aux molécules MuSK, cette interaction ne peut pas se faire. [18]

La myasthénie à anticorps anti-MuSK s'explique donc par le fait que la présence de ces derniers empêche la molécule MuSK d'agir fonctionnellement, ce qui réduit le nombre de récepteurs à acétylcholine ancrés dans la membrane de l'élément postsynaptique et crée donc un défaut dans la transmission neuromusculaire.

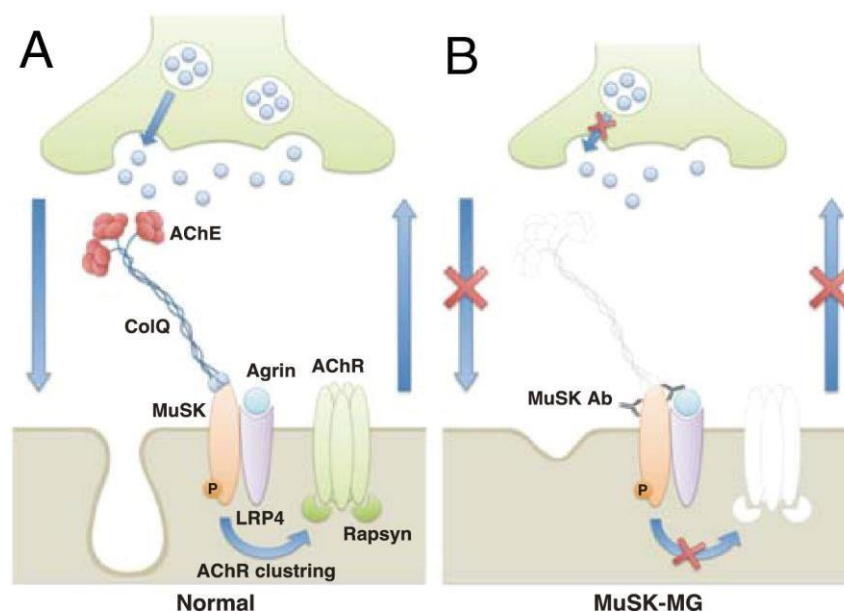


Figure 6 : Schéma de la jonction neuromusculaire chez un sujet sain (A) et chez un sujet myasthénique à anticorps anti-MuSK (B) [19]

Chez les patients myasthéniques à anticorps anti-MuSK les symptômes cliniques sont généralement plus sévères. On décrit :

- Une atteinte des muscles de la face et des muscles bulbaires sévère, l'atrophie musculaire est fréquente (en particulier pour les muscles de la langue)
- Une atteinte isolée des muscles respirateurs et cervicaux (insuffisance respiratoire plus fréquente que dans la myasthénie à anticorps anti-RACH)
- Un tableau clinique classique de la myasthénie mais rarement des signes oculaires. [1,8,20]

- Anticorps anti-LRP4

La myasthénie à anticorps anti-LRP4 touche environ 20% des myasthéniques avec une forme généralisée sans anticorps anti-RACH et sans anticorps anti-MuSK. Cette forme de myasthénie a été décrite très récemment.

LRP4 est une protéine post-synaptique de la famille des « low-density lipoprotein », elle est le récepteur de l'agrine neurale et joue un rôle dans l'activation de la molécule MuSK. Les anticorps anti-LRP4 agissent en bloquant la liaison entre l'agrine et la protéine MuSK et probablement entre MuSK et LRP4.

Des études sur la souris ont été menées mais la physiopathologie liée à ce type d'anticorps n'est pas encore bien connue.

Cliniquement, une étude de 2011 démontre chez 67 patients un phénotype proche d'une forme généralisée d'intensité modérée avec une atteinte respiratoire rare. On distingue sur ce groupe des formes oculaires pures (20%). Des anomalies du thymus ont également été remarquées : atrophie du thymus ou thymus normal (2/3 cas) et hyperplasie thymique (1/3 des cas). [1, 8, 21]

- Autres anticorps

D'autres auto-anticorps, plus rares, peuvent être trouvés : anticorps anti-agrine, anticorps anti-titine, anticorps anti-cellules myoïdes, anticorps anti-récepteur à la ryanodine...

Les doubles séropositivités (présence de 2 auto-anticorps dans le sérum) sont exceptionnelles mais existent, le tableau clinique associé est sévère. [21]

C. Etude clinique de la myasthénie

1. Signes cliniques

Certains symptômes sont évocateurs de la myasthénie, autant dans le cas de la myasthénie oculaire que dans la myasthénie généralisée.

Du fait de sa physiopathologie, seuls les muscles striés sont touchés dans la myasthénie.

La myasthénie peut imiter presque tous les troubles de la motilité oculaire, c'est pourquoi elle est qualifiée de "grande simulatrice". [22]

Le caractère fluctuant des atteintes est caractéristique de la myasthénie.

Un patient atteint de myasthénie ne présente pas de céphalées sévères, d'acouphènes ou de symptômes neurologiques, pas de douleur, ni de symptômes de la maladie de Horton. Ses pupilles sont normales (pas de déficit pupillaire afférent relatif (DPAR), ni d'anisocorie), son champ visuel (CV) est également normal et sa sensibilité cornéenne et faciale sont normales. La myasthénie débute de façon aiguë, par des symptômes bénins ou intermittents. Dans plus de la moitié des cas, l'atteinte des muscles oculaires est révélatrice (diplopie et ptosis). Le patient décrit une diplopie transitoire et variable dans la nature, dans la sévérité et dans le temps : elle peut être horizontale, verticale ou oblique (très rare). De plus, la diplopie varie selon le moment de la journée, elle est généralement plus importante le soir ou lorsque le patient est fatigué et moins prononcée le matin au réveil ou après une période de repos. Elle peut également varier d'un jour à l'autre.

Le ptosis peut être unilatéral, bilatéral (asymétrique ou symétrique) ou changeant de côté. Comme pour la diplopie, il varie d'un jour à l'autre, en fonction de l'état de fatigue du sujet et s'aggrave au cours de la journée : on parle de ptosis à bascule, symptôme quasiment pathognomonique de la maladie.

D'autre part, on distingue également des symptômes systémiques comme un déficit des muscles masticateurs et de la face. Le patient présente des problèmes de déglutition (dysphagie) et de la phonation (dysphonie, c'est-à-dire une voix rauque), ces symptômes peuvent découler d'une diplégie faciale (paralysie faciale bilatérale). Une gêne respiratoire peut également être ressentie par le patient (dyspnée). En général, ces signes indiquent une myasthénie sévère généralisée : une évaluation neurologique doit être réalisée en urgence car le pronostic vital peut être engagé à court terme.

Enfin, le patient décrit une fatigue générale et une faiblesse musculaire pouvant se manifester au niveau des membres et au niveau de la nuque (“syndrome de la tête tombante”). [22, 23, 24]

2. Examens cliniques et diagnostic

La myasthénie peut être soupçonnée par plusieurs symptômes (ptosis, diplopie, troubles bulbaires, fatigabilité musculaire...) mais des examens complémentaires sont nécessaires pour confirmer le diagnostic.

Le test de sommeil (ou de repos) n’est pas aussi spécifique ou sensible que les autres tests puisqu’il prend du temps, ce n’est donc pas forcément le test à faire en première intention.

Comme expliqué précédemment, la faiblesse myasthénique, la diplopie et le ptosis s’améliorent au repos et augmentent à la fatigue, le test consiste à mesurer le ptosis et la diminution de motilité une première fois. On demande ensuite au patient de fermer les yeux et de se reposer pendant une trentaine de minutes, dans le noir de préférence, puis on reprend les mesures. Si on observe une amélioration significative après le repos, on peut suggérer une myasthénie.

Le test du glaçon est plus courant et plus simple à réaliser, en revanche il est inutile si le patient ne présente pas de ptosis. On mesure le ptosis (par photographie) dans la position primaire, le patient ferme ensuite les yeux pendant deux minutes au terme desquelles on mesure de nouveau le ptosis. Puis, on place une poche de glace sur la paupière fermée du patient pendant deux minutes. On reprend une mesure du ptosis après avoir enlevé la poche de glace, en position primaire. Si le ptosis est amélioré voire corrigé pendant une minute ou plus, on évoque fortement une myasthénie. Si le ptosis est bilatéral (et lié à une myasthénie), il sera amélioré des deux côtés par le test du glaçon.

De plus, le signe clinique de Cogan peut aider au diagnostic. Le patient doit regarder vers le bas puis en position primaire et si on remarque une élévation rapide de la paupière supérieure avant qu’elle ne retombe progressivement le signe est positif.

Le test au Tensilon (Chlorure d’édrophonium) est l’un des meilleurs tests pour révéler une myasthénie. Il peut tout de même passer à côté d’une vraie myasthénie par un faux-négatif dans de rares cas. On le réalise chez les patients avec une diplopie sans ptosis significatif (test au glaçon négatif ou non significatif). Étant donné les risques (arrêt respiratoire ou cardiaque), cet examen

doit être réalisé avec prudence et dans l'idéal par un neurologue ou un neuro-ophtalmologue.

Le Tensilon est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase à courte durée d'action (2 à 3 minutes). Avant de commencer le test, on mesure le ptosis et/ou le strabisme soit par un examen sous écran (ESE) ou au verre rouge (VR). On réalise le test en intraveineux, on commence par injecter une dose test de 2 mg de Tensilon afin de vérifier qu'il n'y ait pas de complication pour le patient. On attend quelques minutes, toujours en observant le ptosis et le strabisme du patient, puis on injecte 8 mg de Tensilon s'il est bien toléré. Après quelques instants, on mesure (par une photographie) le ptosis et le strabisme : en cas de myasthénie, une amélioration subjective et objective de la force musculaire apparaît en quelques minutes.

Enfin, le test à la Prostigmine se réalise également par injection intra-veineuse et est équivalent au test au Tensilon. Ce test peut lui aussi générer d'importants effets secondaires, il faut donc toujours l'administrer avec de l'atropine et doit être réalisé en présence d'un médecin.

Mais ces deux tests pharmacologiques ne suffisent pas pour confirmer le diagnostic d'une myasthénie. En effet, les résultats sont variables d'un sujet à l'autre et ne sont donc pas forcément concluants.

Pour mettre en évidence une myasthénie, des examens biologiques peuvent aussi être réalisés. Des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine sont présents chez 90% des patients myasthéniques et chez 50% des patients ayant uniquement des symptômes ophtalmologiques. On effectue un dosage de ces anticorps même si un dosage sanguin négatif n'exclut pas une myasthénie. De plus, le taux d'anticorps présents et la gravité de la maladie ne sont pas corrélés. D'autres anticorps anti-muscle strié peuvent être retrouvés chez les patients myasthéniques chez qui les anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine sont absents. On peut également réaliser une sérologie à la recherche d'anticorps anti-MuSK.

L'électromyogramme (EMG) est l'examen qui permet de confirmer le diagnostic d'une myasthénie, il permet d'évaluer l'atteinte des muscles grâce à des électrodes placées sur différents muscles (proximaux, distaux et à l'extrémité céphalique). Par exemple, une stimulation va être envoyée au niveau du coude du patient et la réponse musculaire sera détectée et enregistrée par les électrodes au niveau des muscles de la main. La diminution progressive du potentiel musculaire, et donc la diminution des fibres activées, induite par la répétition de

stimulations nerveuses (trois à cinq stimulations de 5 Hertz), est caractéristique de la myasthénie. Il faut noter un décrétement du potentiel supérieur ou égal à 10%, sur plusieurs muscles, entre la première et la dernière stimulation, pour que les résultats soient significatifs.

Ce décrétement est présent chez 90% des myasthéniques mais est souvent négatif dans la myasthénie oculaire.

Un EMG de fibre unique peut être réalisé chez les cas plus difficiles (myasthénie oculaire, myasthénie séronégative, myasthénie à anticorps anti-MuSK, ou si l'EMG classique est négatif). L'EMG de fibre unique permet de mettre en évidence une variabilité anormale de l'intervalle de temps entre les potentiels d'actions issus de deux fibres musculaires adjacentes faisant partie de la même unité motrice ("jitter"). Cet examen est plus sensible, sa réalisation est plus longue et il permet de mettre en évidence un allongement du jitter. Dans 90% des cas de myasthénie, le jitter est présent et retrouvé. Chez un sujet sain, le jitter est compris entre 10 et 50 microsecondes, et est supérieur à 100 microsecondes pour un patient myasthénique.

Enfin, un scanner ou une IRM thoracique est réalisé en complément chez tous les patients myasthéniques pour mettre en évidence une possible anomalie thymique (thymome ou hyperplasie thymique) puisque 10% des patients myasthéniques ont une tumeur du thymus.

Par ailleurs, un diagnostic de la sévérité de la maladie est impératif puisqu'une crise myasthénique met en jeu le pronostic vital du patient et nécessite une hospitalisation en réanimation. Une dyspnée aiguë accompagnée de fausses routes, d'une toux, ou d'une faiblesse musculaire importante sont les symptômes d'une crise myasthénique, mais également d'une crise cholinergique. La crise cholinergique est plus rare et est le plus souvent secondaire à un surdosage d'anticholinestérasiques et se distingue par des signes supplémentaires comme une hypersalivation, des nausées voire des vomissements, une sudation excessive, un myosis...

Contrairement à la crise cholinergique, la crise myasthénique peut être révélatrice de la maladie et peut survenir à n'importe quel moment pour un patient sévèrement atteint. On distingue également la panne motrice, constituée par une aggravation des symptômes myasthéniques, elle est plus brève et répétitive : elle est caractéristique des poussées myasthéniques. Si une panne motrice survient chez un patient sous traitement anticholinestérasique, une réduction de la dose de son traitement permet d'apaiser les symptômes de la panne motrice. Mais, lors des poussées myasthéniques, il suffit d'augmenter la dose du traitement anticholinestérasique pour faire

disparaître la panne motrice. Si celle-ci persiste, il faut soupçonner une vraie crise myasthénique.
[1, 22, 24]

3. Evolution de la maladie

Trois quarts des patients myasthéniques présentent au départ uniquement des symptômes oculaires tels qu'un ptosis et une diplopie. Mais, chez 80% de ces patients, une généralisation survient dans les deux années suivant les premières manifestations.

Les autres territoires touchés sont les muscles respiratoires, les muscles des membres et les muscles pharyngo-laryngés et on note également une faiblesse musculaire systémique. La myasthénie peut tout de même se limiter aux muscles oculaires chez 10 à 15% des patients.

En règle générale, la maladie s'aggrave pendant plusieurs années, pouvant atteindre un stade grave pendant quelques temps avant de s'améliorer lentement : le stade de gravité maximum est atteint, dans 85% des cas, dans un délai inférieur à trois ans. Les accidents respiratoires et les troubles sévères de déglutition sont les risques majeurs d'aggravation et un traitement en unité de soins intensifs est impératif et permet de réduire fortement la mortalité.

La myasthénie est considérée comme irrégulière, imprévisible et capricieuse : elle peut être plus ou moins sévère d'un patient à l'autre, et d'un moment à l'autre chez un même patient. On observe des crises myasthéniques lors de la prise de certains médicaments contre-indiqués (bêta-bloquants, lithium, curare, neuroleptiques...), lors d'un surmenage musculaire, après un traumatisme ou une maladie intercurrente ou lors de la présence de facteurs endocriniens (grossesse, hyperthyroïdie...).

Mais dans la plupart des cas, après de nombreuses années, on observe une amélioration pouvant mener jusqu'à l'arrêt de certains voire de tous les traitements. [1, 22, 23]

4. Pathologies associées

La myasthénie peut être associée à d'autres pathologies, les plus fréquentes résultent d'anomalies du thymus telles que le thymome ou l'hyperplasie thymique.

Le thymome est retrouvé chez 15 à 30% des patients myasthéniques et environ 30% des porteurs de thymome développent une myasthénie, d'autres développent un autre syndrome auto-immun comme le lupus érythémateux systémique ou la polyarthrite rhumatoïde.

Le thymome est une tumeur (bénigne ou maligne) du thymus et est défini histologiquement par une prolifération cellulaire constituée de cellules épithéliales et lymphocytaires. Le thymome est bénin tant qu'il ne franchit pas la capsule thymique (c'est à dire dans 2 cas sur 3) cependant s'il n'est pas retiré par exérèse chirurgicale il devient invasif et la myasthénie se précipite. Les patients myasthéniques développant un thymome ont fréquemment plus de 40 ans.

L'hyperplasie thymique est mise en évidence dans environ 50% à 70% des cas chez les patients âgés de moins de 45 ans, majoritairement chez les femmes et chez des porteurs d'anticorps anti-RACH.

L'hyperplasie thymique correspond à une prolifération de centres germinatifs ganglionnaires composés de lymphocytes B et d'une couronne de lymphocytes T, macroscopiquement le thymus est cependant normal.

Au-delà de 45 ans, le thymus est involutif chez la plupart des patients.

Les autres pathologies que l'on peut retrouver associées à la myasthénie sont : les dysthyroïdies (les plus fréquentes), la polyarthrite rhumatoïde, l'anémie de Biermer, le lupus érythémateux, la sarcoïdose, les affections hématologiques, les affections neuromusculaires, les affections dermatologiques, la cirrhose biliaire primaire, la mastite auto-immune... [1, 25]

D. Diagnostics différentiels

Les symptômes de la myasthénie peuvent faire évoquer d'autres maladies. En effet, la fatigabilité musculaire étant variable elle peut passer inaperçue lors des examens médicaux. De plus, la fatigue, lorsqu'elle est excessive, fait évoquer un syndrome dépressif, le médecin pense donc en premier lieu à une affection psychologique. Cependant dans le cas de la myasthénie la fatigue musculaire est limitée aux muscles striés. [4]

Les examens cliniques et paracliniques cités précédemment permettent d'exclure ces autres maladies et d'établir le diagnostic de la myasthénie. Parmi les diagnostics différentiels de la myasthénie on distingue les syndromes myasthéniformes des affections non myasthéniques (qui peuvent mimer la myasthénie).

1. Syndromes myasthéniformes

a) Le syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton

Il s'agit d'une maladie auto-immune rare, elle est due à des anticorps dirigés contre les canaux calciques dépendants du voltage de la terminaison nerveuse motrice. Il survient une importante diminution de la libération d'acétylcholine par le nerf. Près de la moitié des personnes présentant ce syndrome ont également un cancer bronchique anaplasique à petites cellules.

Dans le cas de ce syndrome et contrairement à la myasthénie, les contractions répétées peuvent entraîner une libération plus importante d'acétylcholine et donc aboutir à une contraction musculaire majorée. Aussi, la libération d'acétylcholine est réduite au niveau de la synapse nicotinique du système nerveux sympathique, ceci explique la symptomatologie.

La sécheresse de la bouche est un des symptômes les plus fréquents et est évocatrice de la maladie.

Souvent, les extrémités sont touchées en premier, on observe un déficit touchant les membres inférieurs puis les membres supérieurs. On note aussi une diminution des réflexes et une dysautonomie, les signes oculo-bulbaires sont rares.

La mise en évidence d'un décrétement à l'électromyogramme permet de corriger le diagnostic de la myasthénie et est confirmé par le dosage positif des anticorps spécifiques. ^[26, 27, 28]

b) Le syndrome myasthénique congénital

Le syndrome myasthénique congénital est une affection génétique à transmission autosomique récessive dans laquelle on retrouve un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire. Il n'est pas question dans ce syndrome d'une quelconque auto-immunité.

Il existe plusieurs formes de ce syndrome : la forme pré-synaptique, la forme synaptique et la forme post-synaptique.

Comme dans la myasthénie, l'effort accentue la faiblesse musculaire et il existe des épisodes de poussées. Les symptômes en faveur d'une anomalie de la transmission neuromusculaire sont une ophtalmoplégie et un ptosis, une dysphonie, des troubles de la déglutition, une fatigabilité musculaire ou encore une parésie faciale.

Pour établir le diagnostic de ce syndrome, il faut mettre en évidence des symptômes myasthéniques (fatigabilité des membres, variabilités des symptômes) et les croiser avec des données en faveur d'une origine congénitale (histoire familiale, début précoce). [26, 29]

c) Le botulisme

Le botulisme peut dans de rares cas être une cause de syndrome myasthénique présynaptique, la toxine botulique produite par *Clostridium botulinum* agit en inhibant la libération de l'acétylcholine.

Les symptômes paralytiques surviennent entre 12 et 24 heures après l'intoxication et régressent rapidement après arrêt de l'intoxication.

Outre les symptômes d'une intoxication alimentaire (si botulisme alimentaire) les symptômes sont ceux d'une anomalie de la jonction neuromusculaire : ptosis, troubles respiratoires, paralysie motrice...

La principale différence avec la myasthénie réside dans le fait que le botulisme peut affecter tous les muscles oculaires, il n'est donc pas rare d'observer une paralysie de l'accommodation. La recherche de la toxine botulique confirme le diagnostic. [26, 30]

2. Affections non myasthéniques

a) Myopathies

– Myopathie oculaire mitochondriale :

La myopathie mitochondriale, maladie rare, est caractérisée par l'atteinte des muscles squelettiques provoquant une faiblesse musculaire, une atrophie proximale des membres et des atteintes musculaires (trouble de la motilité oculaire, ptosis). Il s'agit d'une myopathie où les mitochondries sont essentiellement touchées. On relève en général une faiblesse musculaire pouvant toucher différents territoires (membres, cou, yeux), une amyotrophie, des douleurs, une fatigabilité à l'effort... On distingue alors plusieurs formes dont la forme oculaire caractérisée par une ophtalmoplégie externe chronique progressive, également appelée syndrome de Von Graefe. Il s'agit d'une paralysie, le plus souvent bilatérale, progressive d'un ou plusieurs muscles oculaires et accompagnée d'une diplopie et d'un ptosis (bilatéral dans la plupart des cas). Au stade le plus sévère, la paralysie oculomotrice est complète, aucun mouvement des yeux n'est

possible, avec une mydriase et occasionnellement une atrophie du nerf optique.

Une biopsie musculaire permet de conclure à une mitochondriopathie et donc d'exclure le diagnostic de myasthénie. [31, 32]

– Myopathie oculo-pharyngée :

Il s'agit d'une maladie génétique neuromusculaire rare et provoquant une faiblesse progressive des muscles faciaux, pharyngés et oculaires. On note un ptosis plus ou moins important, une parésie, une atrophie musculaire faciale, une dysarthrie et une dysphagie.

Un test génétique, un EMG et un dosage d'enzymes musculaires permettent d'affirmer le diagnostic. [33]

b) Le syndrome de Guillain-Barré

Il s'agit de la plus fréquente des polyradiculonévrites et correspond à l'atteinte inflammatoire de la myéline entraînant une mauvaise conduction nerveuse, elle se limite aux nerfs périphériques. Dans le cadre de ce trouble dysimmunitaire, les signaux nerveux sont ralentis ou modifiés, il en résulte une faiblesse musculaire.

Cliniquement ce syndrome entraîne une abolition des réflexes ostéotendineux et des troubles sensitifs pouvant toucher les membres supérieurs et les membres inférieurs, les muscles de la face et les muscles respiratoires. [34]

Le syndrome de Miller-Fisher est une forme variante localisée dans laquelle l'ophtalmoplégie et l'ataxie viennent compléter le tableau clinique. [35]

Le diagnostic est établi à partir d'une ponction lombaire et d'un électromyogramme.

c) La sclérose en plaques

Auto-immune, la sclérose en plaques est une maladie affectant le système nerveux central.

Il s'agit d'une maladie démyélinisante, c'est-à-dire que la réaction inflammatoire est dirigée contre la gaine de myéline entourant les fibres nerveuses.

Cette maladie atteint les régions richement myélinisées comme la moelle épinière, le cervelet et les nerfs crâniens (dont nerf optique).

Cliniquement on observe de nombreux troubles : des troubles moteurs (faiblesse musculaire des membres supérieurs et inférieurs), des troubles sensitifs ou encore des troubles cognitifs. Il existe également des symptômes au niveau ophtalmologique comme des troubles de la vision des couleurs, une atteinte du réflexe photomoteur direct, des paralysies oculomotrices ou encore une ophtalmoplégie internucléaire.

Le diagnostic de la sclérose en plaques est fait par une IRM cérébrale et de la moelle épinière (recherche de plaques de démyélinisation) et une ponction lombaire (recherche d'une inflammation chronique du système nerveux central).^[36]

d) L'hyperthyroïdie de Basedow

L'hyperthyroïdie de Basedow est une maladie auto-immune présentant des symptômes communs à la myasthénie tels qu'une fatigue intense et des manifestations oculaires. Elle est caractérisée par un hyperfonctionnement de la thyroïde puisque le corps produit des auto-anticorps visant à stimuler en permanence la thyroïde et donc à augmenter constamment le taux d'hormones thyroïdiennes. Ces anticorps peuvent cibler les muscles oculomoteurs, expliquant les signes oculaires : c'est l'ophtalmoplégie basedowienne. L'ophtalmoplégie basedowienne se définit par une inflammation au niveau des yeux accompagnée par des rougeurs et des gonflements, une exophtalmie unilatérale ou bilatérale, des atteintes palpébrales comme la rétraction de la paupière supérieure, une amyotrophie (atrophie des muscles striés squelettiques) accompagnées d'une faiblesse musculaire pouvant entraîner des troubles oculomoteurs et une sécheresse oculaire. Dans des cas extrêmes et rares d'ophtalmoplégie basedowienne, le patient peut décrire une vision double voire une baisse brutale de l'acuité visuelle due à la pression que les muscles oculaires des yeux gonflés exercent sur le nerf optique.

Le diagnostic de la maladie de Basedow se réalise grâce au dosage sanguin des hormones thyroïdiennes et à la présence d'auto-anticorps, et permet donc d'écarter la possibilité d'une myasthénie évoquée à l'interrogatoire.^[37]

E. Traitements et prise en charge

La myasthénie ne peut être guérie définitivement par aucun traitement mais de nombreuses solutions existent pour réduire les symptômes et prévenir les complications. Les traitements administrés en cas de myasthénie permettent de vivre une vie normale dans la plupart des cas.

Les patients atteints de myasthénie doivent être pris en charge par un neuro-ophtalmologue, un

neurologue ou un spécialiste neuromusculaire qui mettront d'abord en place un traitement pharmacologique. Il s'agit d'une maladie potentiellement mortelle (même si cela reste rare), le patient doit donc être prévenu des risques et se présenter aux urgences si une possible crise myasthénique survient (difficulté à avaler ou respirer, faiblesse d'un membre, voix rauque...).

1. Traitements médicamenteux

Les anticholinestérasiques, comme la néostigmine ou la pyridostigmine (Prostigmine, Mestinon), constituent le premier traitement de la myasthénie. Ils sont administrés par voie orale et agissent rapidement. Ils sont prescrits le matin pour éviter que des troubles de la déglutition ne gênent la première prise d'un médicament. Ils apportent alors un soulagement symptomatique mais laissent persister l'agression par les anticorps anti-RACH. Leur action permet d'arrêter la dégradation des molécules d'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire en augmentant leur concentration et leur effet (activation plus forte des récepteurs de l'acétylcholine survivants). Des effets secondaires peuvent être observés : hypersalivation, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée. Il faut d'ailleurs être prudent, puisqu'une crise cholinergique peut survenir en cas de surdosage.

Les corticoïdes, par exemple la prednisone, sont nécessaires dans les stades sévères ne réagissant pas ou peu aux autres traitements. Toutefois, une hospitalisation est fortement recommandée pour débiter la prise de ce traitement chez les patients avec une myasthénie généralisée puisqu'il peut précipiter une crise myasthénique. C'est pourquoi la dose doit être augmentée progressivement en commençant par un faible dosage. Ce traitement permet de supprimer le mécanisme auto-immun à l'origine de la maladie et peut parfois empêcher l'évolution d'une myasthénie oculaire vers une myasthénie généralisée.

Les immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide ou mycophénolate) peuvent être utilisés seuls ou en association avec les corticoïdes et ont une influence favorable à long terme sur l'évolution de la maladie. En cas de réponse insuffisante aux corticoïdes, les immunosuppresseurs sont associés pour permettre d'en réduire la posologie voire de l'interrompre. [2, 22, 23, 38]

2. Traitement chirurgical

La maladie peut s'améliorer grâce à une thymectomie, celle-ci s'impose en cas de thymome pour des raisons carcinologiques. On la propose précocement dans les formes généralisées du sujet jeune. Elle est déconseillée dans les formes oculaires pures. Mais les résultats de cette intervention sont aléatoires sur la myasthénie et une myasthénie peut même apparaître après une thymectomie. A noter qu'en cas d'anesthésie, le curare est formellement contre indiqué chez le myasthénique. La thymectomie permet de réduire les besoins d'un traitement médical voire d'obtenir une rémission presque complète. Cependant, les indications de thymectomie ont aujourd'hui diminué grâce aux résultats obtenus avec les traitements médicamenteux actuels.

Une chirurgie du ptosis, si celui-ci est sévère, peut être envisagée. Avant de réaliser cette chirurgie, il faut s'assurer que le ptosis est stable et qu'il n'a pas réagi aux traitements médicaux à forte dose.

Cependant, cette opération peut être risquée de par la possibilité d'une exposition cornéenne et un risque de rétraction de la paupière si la myasthénie du patient disparaît avec le temps.

Une chirurgie de strabisme peut aussi être envisageable chez les patients présentant un strabisme stable et ancien, et chez qui le traitement médical maximal n'a pas eu d'effet. Néanmoins, elle est peu appropriée en cas de myasthénie compte tenu de son caractère variable et imprévisible.

Ces deux types de chirurgies se feront uniquement en cas de besoin et après une période minimum de stabilité de 6 mois.

Dans de rares cas, on peut réaliser une trachéotomie consistant à aspirer régulièrement les sécrétions formées dans la trachée (par une ouverture à son niveau). Toutefois, il s'agit d'une méthode contraignante puisqu'elle nécessite une garde jour et nuit et d'un accompagnement psychologique pour les patients. [2, 4, 22, 23, 38]

3. Autres traitements

Des échanges plasmatiques (par plasmaphérèse) ou des immunoglobulines intraveineuses sont indiqués en préparation de la thymectomie et quand la maladie atteint un stade sévère. La plasmaphérèse est le plus souvent efficace : on observe une réponse 48 heures après les échanges plasmatiques et le résultat peut durer quelques semaines (jusqu'à la prochaine rechute). Ce traitement consiste à prélever du plasma chez un donneur pour ensuite l'injecter chez le malade. On note peu d'effets secondaires avec ce type de traitement.

Le traitement par immunoglobulines est comparable à celui par plasmaphérèse. Il s'agit d'anticorps provenant de personnes en bonne santé, efficaces pour neutraliser les anticorps anormaux. [2, 38]

4. Surveillance clinique

La fréquence de la surveillance clinique dépend de chaque patient et du degré de sévérité de la myasthénie.

Les mêmes examens sont régulièrement répétés, ils permettent d'évaluer le stade et la sévérité de la myasthénie par le score d'Osserman, d'effectuer un bilan fonctionnel ou encore d'envisager la mise en place d'un nouveau traitement.

Le score d'Osserman est un score fonctionnel simple qui a l'avantage d'être reproductible et comparable d'une consultation à l'autre afin de juger l'évolution de la maladie. [1, 2]

II. Myasthénie et ophtalmologie

A. Le système oculomoteur

1. Rappels anatomiques

Pour que la vision soit binoculaire, le bon fonctionnement du système oculomoteur, chargé d'assurer le parallélisme des globes oculaires ainsi que la coordination des mouvements oculaires, est primordial. Cette correspondance motrice entre les deux maculas sert à la correspondance sensorielle indispensable à la vision binoculaire.

a) Muscles oculomoteurs

La motilité du globe oculaire est assurée par les muscles oculomoteurs. On en compte six par œil, de chaque côté il y a 4 muscles droits (droit médial, droit latéral, droit supérieur, droit inférieur) et 2 muscles obliques (oblique supérieur, oblique inférieur).

Les muscles droits prennent origine au sommet de l'orbite par le tendon de Zinn qui s'insère sur le corps du sphénoïde au niveau du tubercule sous optique, ce tendon se divise ensuite en 4 bandelettes qui sont les insertions des 4 muscles droits, leur terminaison se fait sur la partie antérieure de la sclérotique à proximité du limbe.

Le muscle droit inférieur et le muscle droit médial sont innervés par la branche inférieure du nerf III. Le muscle droit supérieur est innervé par la branche supérieure du nerf oculomoteur commun (III), branche qui innerve également le muscle releveur de la paupière supérieure, ces 2 muscles agissent en synergie. Le muscle droit latéral est innervé par le nerf abducens (VI).

Les muscles obliques croisent obliquement l'axe antéro-postérieur du globe oculaire.

Le muscle oblique supérieur prend origine par un court tendon fixé en dedans et au-dessus du trou optique et sa terminaison se fait par une portion élargie sur la face supéro-externe de l'hémisphère postérieur de l'œil. Il est innervé par le nerf trochléaire (IV).

Le muscle oblique inférieur prend origine en dehors de l'orifice orbitaire du canal lacrymo-nasal et sa terminaison se fait par la branche inférieure du nerf moteur oculaire commun (III).

L'action de ces muscles sur le globe oculaire est telle que :

- Le muscle droit médial (ou droit interne) est adducteur : il porte la cornée en dedans.
- Le muscle droit latéral (ou droit externe) est abducteur : il porte la cornée en dehors.
- Le muscle droit supérieur est élévateur, intorteur, adducteur.
- Le muscle droit inférieur est abaisseur, extorteur, adducteur.
- Le muscle oblique supérieur (ou grand oblique) est abaisseur, intorteur, abducteur : lorsque l'œil est en adduction le muscle oblique supérieur est abaisseur, lorsque l'œil est en abduction le muscle oblique supérieur est rotateur interne.
- Le muscle oblique inférieur (ou petit oblique) est élévateur, extorteur, abducteur : lorsque l'œil est en adduction le muscle oblique inférieur est élévateur, lorsque l'œil est en abduction le muscle oblique inférieur est rotateur externe.

Les actions de ces muscles sont illustrées dans le schéma de Baillart-Marquez :

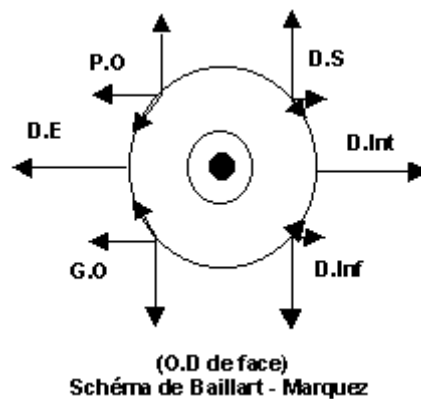


Figure 7 : Schéma de Baillart-Marquez

Il existe une synergie d'action entre les muscles oculomoteurs qui répond à deux lois :

- La loi de Hering :

Dans tout mouvement binoculaire de version, l'influx nerveux est envoyé en quantité égale aux muscles agonistes des deux yeux ce qui permet le parallélisme des globes oculaires dans les différentes directions du regard.

- La loi de Sherrington :

Lorsque les muscles synergistes se contractent, les muscles antagonistes se relâchent.

Les muscles oculomoteurs forment des paires de muscles antagonistes homolatéraux :

- Le muscle droit médial est l'antagoniste du muscle droit latéral homolatéral et réciproquement.
- Le muscle droit supérieur est l'antagoniste du muscle droit inférieur homolatéral et réciproquement.
- Le muscle oblique supérieur est l'antagoniste du muscle oblique inférieur homolatéral et réciproquement.

Aussi, les muscles oculomoteurs forment des paires de muscles agonistes ou synergistes controlatéraux :

- Le muscle droit médial est le synergiste du muscle droit latéral controlatéral et réciproquement.
- Le muscle droit supérieur est le synergiste du muscle oblique inférieur controlatéral et réciproquement.
- Le muscle droit inférieur est le synergiste du muscle oblique supérieur controlatéral et réciproquement.

Un déséquilibre oculomoteur se traduit par une perte de coordination motrice des deux yeux. Il peut s'agir d'un strabisme, d'une hétérophorie ou encore d'une paralysie oculomotrice.

Les symptômes des déséquilibres oculomoteurs sont une diplopie, la limitation d'action d'un ou plusieurs muscles, avec en réponse des hyperactions et hypoactions, une déviation horizontale, verticale ou torsionnelle des globes oculaires et la présence d'une position compensatrice pour pallier la diplopie.

En cas de paralysie oculomotrice, pour un muscle donné on retrouve une hyperaction de son antagoniste homolatéral, une hyperaction de son synergiste controlatéral ainsi qu'une hypoaction de son antagoniste controlatéral. ^[39]

b) Le muscle releveur de la paupière supérieure

Le muscle releveur de la paupière supérieure naît au niveau de l'apex orbitaire, chemine dans la cavité orbitaire et longe la paupière supérieure. Il assure le rôle d'élévation de la paupière et permet donc l'ouverture palpébrale. Il est innervé par la branche supérieure du nerf moteur oculaire commun (III).^[40]

c) Nerfs oculomoteurs

Les muscles oculomoteurs sont innervés par 3 nerfs oculomoteurs : le nerf oculomoteur commun ou nerf III, le nerf trochléaire ou nerf IV et le nerf abducens ou nerf VI.

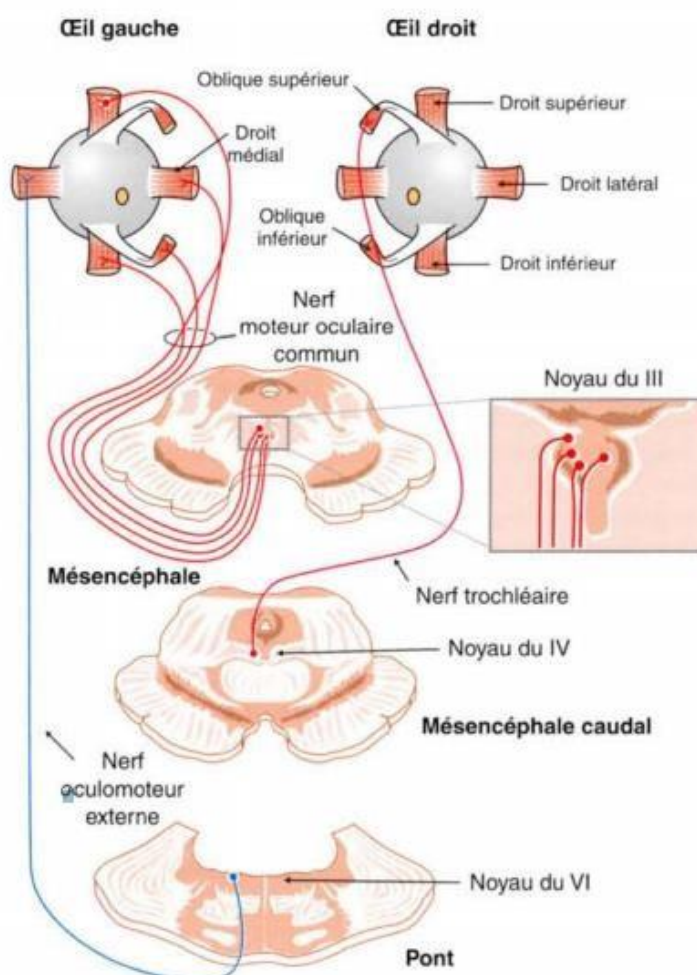


Figure 8 : Schéma récapitulatif de l'emplacement des noyaux oculomoteurs dans le tronc cérébral et du trajet des nerfs oculomoteurs jusqu'aux muscles extraoculaires dans l'orbite^[40]

Le nerf III est composé de fibres motrices somatiques qui innervent les muscles droit supérieur, droit médial, droit inférieur, oblique inférieur et releveur de la paupière supérieure, et de fibres motrices viscérales parasympathiques destinées aux muscles intrinsèques de l'œil, au muscle ciliaire et au muscle sphincter de l'iris qui assurent l'accommodation et la constriction pupillaire.

Le nerf IV est composé de fibres motrices somatiques uniquement qui innervent le muscle oblique supérieur.

Le nerf VI ne possède lui aussi que des fibres motrices somatiques innervant le muscle droit latéral. A la sortie du tronc cérébral ce nerf croise le bord supérieur du rocher, ceci explique la fréquence des paralysies du VI dans les fractures de la pointe du rocher. ^[40]

2. Oculomotricité

L'oculomotricité est l'élément moteur de la vision, complément de l'élément sensoriel qu'est la rétine. Elle est indispensable à une bonne vision binoculaire et à l'efficacité visuelle.

L'orientation des globes oculaires et du regard permet de placer l'image sur les deux fovéas. Les fovéas assurent la vision fine, l'oculomotricité est donc en lien avec le pouvoir de discrimination visuelle.

L'orientation du regard conditionne la vision binoculaire : il faut que les images reçues par les deux fovéas se superposent.

L'oculomotricité et le bon fonctionnement des muscles oculomoteurs permettent les mouvements monoculaires et bi-oculaires. Les praxies visuelles, assurées par les muscles oculomoteurs, (la fixation, les vergences, les poursuites, les saccades) sont indispensables à la vision.

L'exploration visuelle permet aussi la proprioception : elle assure le maintien de l'équilibre ou encore la perception de l'environnement. ^[41]

3. Muscles oculomoteurs et jonction neuromusculaire

Les signes cliniques de la myasthénie peuvent atteindre tous les groupes musculaires striés squelettiques et il semblerait que les muscles oculomoteurs soient très vulnérables.

Les manifestations oculaires inaugurent souvent la myasthénie et il arrive que la myasthénie se limite à ce domaine (forme oculaire pure).

Ceci pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs (immunologiques, fonctionnels, anatomiques) comme la fréquence élevée de décharges de leur unité motrice (cela signifie qu'ils sont plus fatigables) ou encore leur plus grande susceptibilité aux anticorps anti-RACH. De plus, un minime dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire au niveau des muscles oculomoteurs aurait un fort retentissement sur la motricité oculaire. [42, 43]

B. Manifestations oculaires de la myasthénie

Chez les patients myasthéniques les manifestations oculaires sont généralement une diplopie et un ptosis. La musculature intrinsèque de l'œil (pupille et accommodation) est conservée et le patient ne se plaint pas de douleurs. [44]

1. Diplopie

La diplopie correspond à la perception de deux images d'un même objet, on parle de vision double. La diplopie peut être monoculaire ou binoculaire.

La diplopie est binoculaire dans le cadre de la myasthénie. Elle est également intermittente et temporellement fluctuante, elle est accentuée par l'effort, et apparaît souvent lors d'une tâche prolongée requérant l'attention visuelle comme la conduite ou la lecture. Elle peut être horizontale, verticale ou oblique. [45]

La diplopie est provoquée par une atteinte unilatérale ou bilatérale d'un ou plusieurs muscles oculomoteurs, on parle de paralysie oculomotrice ou parésie dans le cas des petites paralysies. Ces paralysies sont très variées et on peut observer plusieurs formes de strabismes incomitants. Elles aboutissent parfois à une ophtalmoplégie totale.

La myasthénie peut simuler l'atteinte d'un nerf oculomoteur, une ophtalmoplégie internucléaire ou un syndrome "un et demi" ou encore un trouble de fonction. Tous les muscles oculomoteurs

peuvent être atteints mais il semble que le muscle droit médial, le muscle droit inférieur et le muscle oblique supérieur soient les plus touchés. [40, 43, 44]

2. Ptosis

Le ptosis correspond à l'abaissement involontaire de la paupière supérieure, il traduit un dysfonctionnement du muscle releveur de la paupière supérieure.

Chez les patients myasthéniques le ptosis est dû au dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire.

Il est unilatéral ou bilatéral et souvent asymétrique, est caractérisé par sa variabilité dans le temps : il apparaît et est accentué à l'effort et disparaît au repos. Le regard prolongé vers le haut chez le patient myasthénique provoque une augmentation du ptosis. Il est généralement plus important en fin de journée qu'en début de journée.

Un ptosis intermittent, ou à bascule c'est à dire changeant de côté d'un jour à l'autre, est caractéristique de la myasthénie.

Le ptosis chez le myasthénique régresse au froid d'où l'importance du test du glaçon dans l'examen clinique de la myasthénie. On pratique également le signe de Cogan évoqué précédemment. [43, 45]

3. Autres manifestations

Il est rare (moins de 10% des myasthénies oculaires) mais possible de noter une atteinte des muscles orbiculaires des paupières, muscles permettant la fermeture palpébrale volontaire et automatique. Il en résulte la formation d'un ectropion de la paupière inférieure. [43]

Les saccades des patients myasthéniques peuvent avoir une cinétique particulière. Elles débutent par une phase rapide, s'interrompent soudainement de manière prématurée, puis sont suivies d'une glissade en sens inverse. On parle "d'hypermétrie hypométrique". Ce phénomène témoigne de l'existence d'un processus d'adaptation des mécanismes centraux du contrôle oculomoteur et peut dans certains cas provoquer un nystagmus de parésie dissocié présent dans l'ophtalmoplégie internucléaire. [40]

C. Examen ophtalmologique et orthoptique du patient myasthénique

Les manifestations oculaires des patients myasthéniques doivent être étudiées par un examen ophtalmologique et orthoptique afin de proposer un traitement adapté.

1. Interrogatoire

L'interrogatoire a une place primordiale dans l'examen ophtalmologique comme orthoptique, il doit être minutieux afin d'obtenir le maximum d'informations sur le patient. Il est parfois plus révélateur qu'un examen difficile.

C'est aussi un temps durant lequel il faut observer le patient et noter sa façon de se tenir, de tenir sa tête, de diriger ses yeux, si un ptosis est présent, si une déviation oculaire est présente.

Si le patient consulte pour la première fois on veut connaître :

- L'identité du patient : son âge, sa profession, ses besoins visuels, tabagisme ou consommation d'alcool et/ou drogues...
- L'origine de la consultation :

Est-il envoyé par un ophtalmologiste, un neurologue, par son médecin traitant ?

- Le motif de la consultation :

Est-il gêné par une diplopie, par un problème esthétique, par un ptosis, par une position compensatrice, par des signes fonctionnels (ex : baisse d'acuité visuelle), par des signes accompagnateurs (céphalées, vertiges, douleurs, vomissements, maladresse, fatigue générale, perte de tonus musculaire, troubles de la phonation, difficultés respiratoires) ...

A-t-il remarqué les symptômes de lui-même ?

- Le mode d'apparition des symptômes :

Date de l'apparition des symptômes ou date à laquelle le patient les a remarqués, le mode d'apparition (soudain, progressif, intermittent, constant, unilatéral, bilatéral...), l'évolution des symptômes (variabilité au cours de la journée, d'un jour à l'autre, selon les tâches effectuées ou selon l'état de fatigue), les causes invoquées s'il y en a (choc émotionnel, maladie), l'histoire de la maladie.

- Les traitements en cours ou effectués : correction optique, médicaments, chirurgies, laser...
- Les antécédents :

Les antécédents généraux (diabète, hypertension artérielle, cholestérol, traumatismes, infections, maladie chronique, ophtalmologiques et orthoptiques (rééducation, prismes, occlusion) et familiaux (maladies ophtalmologiques, neurologiques).

L'idée est de rechercher des éléments cohérents avec la présence d'une myasthénie et d'entendre le ressenti du patient.

Si le patient consulte pour un suivi, on s'intéresse aux signes fonctionnels dont il se plaint (diplopie, ptosis) et leur évolution. [22, 46, 47]

2. Examen ophtalmologique

- Examen du fond d'œil :

Un fond d'œil à la lampe à fente doit être réalisé minutieusement et régulièrement pour vérifier qu'il n'y a pas d'atteinte rétinienne ou du nerf optique.

- Réfraction et mesure de l'acuité visuelle :

On mesure d'abord de manière objective le défaut optique du patient sur chaque œil à l'aide du réfractomètre automatique. Cette mesure servira ensuite pour la mesure subjective de la réfraction.

On commence par mesurer l'acuité visuelle de loin à 5 mètres, distance à laquelle l'accommodation n'est pas sollicitée, sur l'échelle de Monoyer par exemple.

On mesure l'acuité visuelle de loin en monoculaire et binoculaire, en position primaire (tête droite, regard en position primaire) et en position compensatrice s'il y en a une, avec la correction optique du patient s'il en a une et sans correction s'il n'en porte pas.

On cherche ensuite à affiner la correction, à l'aide de verres d'essais ou d'une unité de réfraction, c'est-à-dire à trouver la correction optique qui fera lire au patient la meilleure acuité visuelle possible (idéalement 10/10). Si le patient est jeune, on utilise la méthode du brouillard afin que l'accommodation n'entre pas en jeu.

A noter que si une paralysie du nerf III existe, les muscles de l'accommodation sont paralysés. Si le patient est en mydriase il faut l'aider d'un trou sténopéique pour l'acuité visuelle de loin et d'un verre convexe de 3 dioptries de près.

On mesure ensuite l'acuité visuelle de près à 33 centimètres, en monoculaire et binoculaire, en position primaire et en position compensatrice, sur l'échelle de Parinaud. Si le patient est presbyte on ajoute une addition de près. [47, 48]

3. Examen orthoptique

- Examen sous écran :

L'examen sous écran est un examen objectif utilisé pour mettre en évidence un déséquilibre oculomoteur, il permet de dissocier le patient c'est-à-dire de rompre la fusion en cachant un œil ou l'autre. Les déséquilibres oculomoteurs peuvent être des strabismes, des paralysies oculomotrices ou encore des hétérophories.

L'examen consiste à masquer chaque œil en alternance avec un écran (opaque ou translucide) avec ou sans vision simultanée. La seule condition à cet examen est la fixation, en cas d'amblyopie l'étude se fera aux reflets cornéens.

L'examen se fait en fixation de loin à 5 mètres et de près à environ 33 centimètres, avec sa correction, sur objet réel ou objet lumineux pour ne pas stimuler l'accommodation. Le patient est assis, la tête droite et son regard est en position primaire.

L'occlusion se fait d'abord en occlusion unilatérale puis en occlusion alternée.

Si une déviation existe, son sens, son amplitude, son alternance, et son incomitance ou concomitance seront établis.

Chez les patients myasthéniques se plaignant de diplopie on recherche une déviation paralytique, c'est-à-dire un strabisme induit par une paralysie oculomotrice. L'incomitance selon l'œil fixateur est caractéristique des paralysies oculomotrices : la déviation de l'œil paralysé (déviation primaire) est moins importante que la déviation de l'œil sain (déviation secondaire).

Une incomitance entre la vision de loin et la vision de près est aussi retrouvée dans les paralysies touchant les muscles droits latéraux et les muscles droits médiaux. [47]

- Motilité oculaire :

L'étude de la motilité oculaire regroupe l'étude des ductions et des versions. Les ductions sont des mouvements monoculaires tandis que les versions sont des mouvements binoculaires.

L'examen se fait dans les 9 positions du regard (en plus de la position primaire il y a le regard : à gauche, en haut à gauche, en haut, en haut à droite, à droite, en bas à droite, en bas et en bas à gauche).

L'examen se fait de loin à 5 mètres à l'aide d'un point lumineux (le patient mobilise la tête pour placer ses yeux dans les 9 positions du regard) et de près à l'aide d'un ophtalmoscope tenu à environ 30 centimètres du patient.

L'examen se fait sans la correction optique pour que la monture ne soit pas gênante dans les regards extrêmes.

Pour l'étude des ductions, le patient se tient droit, immobile, un œil occlus et doit suivre le point lumineux mobilisé à partir de la position primaire dans toutes les directions du regard. Le reflet doit rester centré sur la pupille. Pour chaque œil on note ainsi toute déficience ou mouvement nystagmique.

Pour l'étude des versions, la même manœuvre est répétée dans la même position mais avec les deux yeux ouverts. Les versions permettent d'étudier les champs d'action des muscles synergistes. Il faut, à l'aide d'un ESE, relever toute hyperaction ou hypoaction des muscles oculomoteurs. ^[47]

- Punctum proximum de convergence :

Après l'étude des versions, il convient de mesurer objectivement le punctum proximum de convergence (PPC). Le PPC se définit comme le point le plus rapproché sur lequel les deux yeux peuvent converger. Lorsqu'une vision binoculaire est présente, le PPC est toujours symétrique. Le patient doit fixer et maintenir la fixation sur un objet réel ou un point lumineux placé au départ à environ trente centimètres de son nez et se rapprochant progressivement. Il faut noter si le patient maintient la fixation jusqu'au nez ou s'il rompt avant : s'il rompt avant il faut noter à quelle distance, quel œil rompt et si cette rupture se fait en neutralisation ou en diplopie. Cet examen permet de déterminer également l'œil directeur, puisqu'en général l'œil lâchant la convergence est toujours le même.

La myasthénie peut mimer une ophtalmoplégie internucléaire (OIN) partielle, il est donc important d'étudier le PPC. L'OIN est caractérisée par la préservation de la convergence malgré la limitation de l'adduction d'un œil et du nystagmus de l'œil en abduction. Cependant, la variabilité des symptômes de la myasthénie et une atteinte palpébrale associée permettent d'éliminer le diagnostic d'une OIN. [47, 49, 50]

- Etude des poursuites et des saccades :

La poursuite est un mouvement lent testé en faisant fixer au sujet une cible se déplaçant dans différentes directions. La poursuite doit être lisse, régulière et non saccadique. [47]

Les saccades sont des mouvements rapides, elles sont testées en présentant deux cibles au patient qu'il doit venir fixer l'une après l'autre sur plusieurs séries. Les cibles sont espacées selon un plan horizontal, vertical ou oblique et le test peut se faire à plusieurs distances.

On étudie la latence d'initiation, la précision, l'amplitude et la rapidité des saccades. [47, 51]

Chez les patients myasthéniques, chez qui la force musculaire diminue à l'effort, les saccades peuvent être anormales, on parle d'« hypermétrie hypométrie » comme évoqué précédemment. Un nystagmus parétique dissocié peut accompagner ces saccades anormales. [46]

- Etude des paupières :

L'étude des paupières permet dans un premier temps de mettre en évidence la présence d'un ptosis. Le ptosis correspond à la chute plus ou moins importante de la paupière supérieure sur la pupille pouvant être provoquée par différentes étiologies. On parle de ptosis lorsque la distance entre le limbe cornéen supérieur et la position du bord libre palpébral supérieur est supérieure à 2 millimètres (ptosis sévère quand la distance est supérieure à 5 mm).

Il est important de demander au patient depuis quand le ptosis est présent, s'il est apparu rapidement ou progressivement, comment il évolue (s'aggrave, s'améliore ou est stable), si une atteinte pupillaire est associée et s'il varie au cours de la journée ou d'un jour à l'autre afin de déterminer les étiologies possibles. En observant le patient, il faut noter si le ptosis est bilatéral ou unilatéral, symétrique ou asymétrique, minime, modéré ou sévère, et s'il dégage l'axe pupillaire ou non.

Il faut ensuite qualifier la fatigabilité du ptosis : on mesure le ptosis en position primaire puis on demande au patient de regarder un point de fixation au plafond, sans bouger la tête, pendant au moins deux minutes et on mesure de nouveau le ptosis en position primaire. Si l'on note une

augmentation du ptosis de plus de deux millimètres, on peut suspecter une myasthénie.

Une myasthénie peut être évoquée face à un ptosis, c'est pourquoi il faudra réaliser des examens complémentaires comme le test au glaçon. Le signe de Cogan peut également aider au diagnostic comme décrit précédemment.

Il est également utile de tester la force musculaire des paupières. Par exemple, si le ptosis augmente lors de l'élévation manuelle de la paupière controlatérale alors une myasthénie est possible. Il convient de vérifier la force de la fermeture de la paupière, c'est-à-dire la force du muscle orbiculaire, en exerçant une force contraire à la fermeture avec le doigt. Si la fermeture s'avère difficile, cela signifie que la force orbiculaire est affaiblie. [22, 52]

- Examen des pupilles :

L'examen des pupilles permet de savoir si une anisocorie est présente et d'observer la forme, la taille, la réactivité et la symétrie des pupilles. On réalise une étude du réflexe photomoteur (RPM) en éclairant, dans une pièce sombre, une des pupilles : si on note un myosis sur les deux yeux alors le RPM direct (c'est-à-dire sur l'œil éclairé directement) et le RPM consensuel (sur l'œil non éclairé) fonctionnent correctement. On fait la même chose sur l'autre œil. Si le RPM direct ou le RPM consensuel est absent, on est alors en présence d'un cas pathologique.

On recherche ensuite la présence d'un déficit pupillaire afférent relatif (DPAR) : on éclaire alternativement un œil puis l'autre, lorsqu'on éclaire l'œil sain les deux pupilles se contractent mais lorsqu'on place la lumière sur l'œil atteint les deux pupilles se dilatent.

En général, une anomalie pupillaire permet de reconsidérer le diagnostic d'une myasthénie, cependant une atteinte partielle ou totale du nerf III peut causer une abolition du RPM. [22, 53]

- Etude de la position compensatrice :

La position compensatrice est une attitude de la tête et du cou qui peut comporter une inclinaison et/ou une rotation. Dans la myasthénie une position compensatrice peut être adoptée dans le cas d'un ptosis bilatéral ou d'une paralysie oculomotrice.

En cas de ptosis bilatéral le patient bascule la tête en arrière.

En cas de paralysie oculomotrice la position compensatrice adoptée dépend des muscles oculomoteurs touchés et permet de supprimer la diplopie en plaçant les yeux à l'opposé du champ d'action du ou des muscles paralysés. [40]

- Recherche d'un nystagmus :

La myasthénie peut mimer une OIN, comme pour le PPC il est donc important de rechercher un nystagmus.

Un nystagmus se définit comme un mouvement d'oscillation involontaire, rythmé et saccadé des globes oculaires.

Il faut observer à l'œil nu le nystagmus : est-il intermittent ou constant, est-t-il pendulaire, à ressort ou mixte, quel est son sens (droite, gauche, haut, bas), sa direction (horizontal, vertical, rotatoire), sa vitesse et son amplitude. Ces données peuvent également être objectivées et complétées par l'électronystagmographie. Une motilité oculaire peut être utile afin d'observer si le nystagmus s'accroît ou disparaît dans certaines directions du regard, ou de près ou de loin.

[22, 47]

- Etude de la diplopie :

Les procédés d'examen de la diplopie sont nombreux et permettent d'objectiver la diplopie.

- *L'examen de la diplopie au verre rouge* est un examen subjectif n'ayant de valeur que si la correspondance rétinienne est normale. Cet examen permet d'objectiver la diplopie dans les paralysies oculomotrices ou parésies et est utilisé lorsque l'ESE et la coordimétrie sont insuffisants pour définir la déviation.

Le patient est assis face à un point lumineux qu'il doit fixer en vision de loin (5m) et en vision de près (33cm), un verre rouge est placé devant l'œil paralysé. On déplace le point lumineux de près et on mobilise la tête du patient de loin.

L'étude se fait d'abord en position primaire puis dans les différentes directions du regard, on demande au patient de localiser la lumière blanche et la lumière rouge.

Il faut demander au patient le nombre de lumières vues, les couleurs des lumières perçues, comment elles sont placées l'une par rapport à l'autre, dans quel regard l'écart entre les deux lumières est plus important...

La localisation de chaque lumière donne le sens de la déviation car cet examen suit l'axiome de Desmarres selon lequel quand les axes visuels se croisent, les images se décroisent et inversement.

L'endroit où la diplopie est maximale est dans le champ d'action du muscle paralysé, à l'inverse l'endroit où la diplopie est minimale est l'opposé du champ d'action du muscle paralysé.

Après cet examen, l'examineur peut procéder de nouveau à un examen sous écran et concentrer son attention sur les directions du regard dans lesquelles la diplopie est plus marquée.

- *L'examen à la baguette de Maddox* (ou au verre de Maddox) est utilisé pour rechercher une cyclophorie ou pour mesurer une phorie ou une tropie.

Il est indiqué dans l'examen de la paralysie des muscles obliques et des muscles droits verticaux pour mettre en évidence la torsion induite par la paralysie.

Il est aussi indiqué pour mesurer la déviation induite par une paralysie oculomotrice dans sa composante horizontale pour les muscles à action horizontale et dans sa composante verticale pour les muscles à action verticale.

L'examen à la baguette de Maddox au verre de Maddox est réalisé en vision de loin (à 5m) et de près (à 33 cm). Le verre est placé devant l'œil paralysé.

On demande au patient de fixer un point lumineux et de localiser le trait lumineux par rapport au point lumineux. L'examen permet de mesurer le décalage horizontal et/ou vertical en orientant le verre.

L'examineur corrige l'éventuel décalage entre le trait et le point lumineux noté par le patient à l'aide de prismes. La valeur du prisme qui ramène le trait lumineux sur le point lumineux donne la mesure de la déviation.

En cas de paralysie oculomotrice, et donc d'incomitance selon l'œil fixateur, le prisme est placé devant l'œil paralysé pour mesurer la déviation primaire et devant l'œil sain pour mesurer la déviation secondaire.

Cet examen est utile dans l'examen du patient myasthénique pour mesurer quantitativement la déviation, même minime, induite par une paralysie oculomotrice.

-*La mesure de l'angle objectif dans l'espace* est également basée sur la diplopie ressentie par le patient. Cette mesure se fait à l'aide de prismes et d'un écran. L'examen commence par la mesure en position primaire, le sujet est tête droite et fixe un point lumineux devant lui, la mesure se fait en vision de loin (5 m) et en vision de près (33 cm).

A l'aide de l'écran, l'examineur procède à une occlusion alternée puis compense le mouvement de l'œil avec un prisme : le prisme qui supprime le mouvement donne la mesure de l'angle objectif.

Pour mesurer une déviation en convergence, la base du prisme est placée en temporal tandis que

pour mesurer une déviation en divergence la base du prisme est placée en nasal. Le même raisonnement s'applique pour les déviations verticales.

Si la déviation existe dans toutes les positions du regard, il est plus facile de mesurer la déviation dans les 9 positions du regard au synoptophore.

-L'examen du champ de fusion est utile pour compléter l'examen d'une paralysie, il rend compte de la zone de l'espace dans laquelle le sujet n'a pas de diplopie.

Le sujet est placé dans une coupole de champ visuel Goldmann et doit suivre du regard un point lumineux mobile. Afin de déterminer les limites des zones de diplopie et de vision binoculaire et de contrôler qu'il n'y a pas de neutralisation, le sujet porte des verres striés de Bagolini. Il doit dire en fonction de la position du point lumineux s'il perçoit une seule lumière avec les stries qui se croisent sur la lumière ou deux lumières avec les stries dissociées. Les résultats sont relevés sur un schéma de champ visuel.

Chez le patient myasthénique avec paralysie oculomotrice cet examen permet de rendre compte de ses conditions de vision et d'en suivre l'évolution. ^[47]

- Examen au synoptophore :

L'examen au synoptophore est un examen essentiel du bilan orthoptique, il permet de compléter les mesures réalisées dans l'espace (à l'ESE et à la barre de prismes). Cet examen place le patient en condition de vision de loin. Il permet de déterminer la correspondance rétinienne du patient, la qualité de sa vision binoculaire (VB) ou encore de déterminer le sens de la déviation et de la quantifier objectivement et subjectivement.

Différentes mires sont utilisées dans cet examen, les premières sont les mires de perception simultanée : elles correspondent au premier degré de la VB (on prendra comme exemple les mires lion/cage).

On place les deux bras du synoptophore à 0° et on demande au patient si le lion est dans la cage. S'il ne l'est pas, le patient doit déplacer le bras du côté de son œil fixateur pour mettre le lion dans la cage, on obtient alors la valeur de l'angle subjectif. On réalise ensuite un ESE alterné pour vérifier qu'il n'y a aucun mouvement (horizontal, vertical, torsionnel) des yeux : on obtient la valeur de l'angle objectif, sinon on cherche à la corriger.

Les manifestations oculaires des patients myasthéniques s'expliquent par un dysfonctionnement moteur et non sensoriel : dans la plupart des cas les patients myasthéniques ont une

correspondance rétinienne normale.

On réalise d'abord la mesure en position primaire puis dans les neuf positions du regard afin de comparer une éventuelle variation de l'angle. L'angle de la déviation augmente lorsque le regard est porté dans le champ d'action du muscle paralysé : cela nous renseigne sur le muscle atteint.

Ensuite, on teste la fusion (deuxième degré de la VB) : les mires de fusion permettent de former une image comportant deux détails appelés contrôles (par exemple, un lapin avec une queue et un bouquet de fleurs, chaque œil voyant un détail). A l'angle de PS, on demande au patient s'il voit l'image complète, sinon il doit bouger les bras du synoptophore pour la voir : on obtient l'angle de fusion. C'est sur cette différence entre l'angle de PS et l'angle de fusion que l'on peut agir avec une correction prismatique. Il faut ensuite étudier l'amplitude de fusion, comme avec la barre de prismes dans l'espace, en augmentant l'angle formé par les bras du synoptophore jusqu'à ce que le patient ne voit plus qu'un détail de l'image ou qu'un des détails se détache de l'image, d'abord en convergence puis en divergence.

Enfin, si les deux premiers degrés de la VB sont présents, on teste la vision stéréoscopique afin de savoir si l'image est perçue en relief ou non par le patient.

Chez les patients myasthéniques avec paralysie oculomotrice le synoptophore permet de suivre l'évolution (aggravation ou régression) de la déviation, de déterminer quel(s) muscle(s) oculomoteur(s) est atteint et de comparer les résultats obtenus avant et après la mise en place d'un traitement pour le patient. [47, 54]

- Examen coordimétrique :

L'examen de la coordimétrie consiste à dissocier la vision binoculaire, c'est-à-dire à rompre la fusion, et donc de solliciter séparément les deux maculas. Il permet de mesurer quantitativement un déséquilibre oculomoteur dans les différentes directions du regard. Il est reproductible et quantifiable dans le temps.

Cet examen requiert la coopération du patient et un bon état sensoriel (c'est-à-dire une correspondance rétinienne normale).

Il est pratiqué avec l'œil gauche fixateur et avec l'œil droit fixateur successivement. Le patient porte des lunettes adaptées à l'examen (test de Hess Lancaster ou Hess-Weiss) : avec un verre rouge et un verre vert.

Il tient dans la main une torche lumineuse : il doit superposer sa lumière sur la lumière projetée par l'examineur sur le coordimètre qui tient lui-même une torche lumineuse.

Si le patient présente un déséquilibre oculomoteur il y a une incohérence entre les points montrés par l'examineur et les points perçus par le patient.

L'examineur reporte les points perçus par le patient et dessine le graphique coordimétrique de celui-ci pour chaque œil. Dans le cas d'une paralysie oculomotrice l'œil paralysé est celui ayant le plus petit graphique coordimétrique. Ce graphique n'a de valeur que s'il est mis en relation avec les données obtenues par l'ESE et les signes associés car il peut être à peu près identiques pour deux déséquilibres oculomoteurs différents. ^[51]

La coordimétrie permet dans le cas de la myasthénie de suivre l'évolution des troubles oculomoteurs jugés très variables dans la forme et dans le temps dans cette pathologie.

D. Traitements ophtalmologiques et orthoptiques

La rééducation orthoptique n'est pas conseillée chez les patients myasthéniques, le risque étant d'aggraver les troubles oculomoteurs.

Si le déséquilibre oculomoteur est stable, la correction prismatique temporaire est possible et permet de pallier la diplopie en corrigeant la déviation. Lorsque la diplopie est durable et peu variable, le prisme peut être incorporé dans la correction. En cas de diplopie très invalidante, l'occlusion d'un œil par cache ou verre dépoli est proposée et permet de supprimer la diplopie.

Les corrections optiques progressives chez les presbytes sont rarement tolérées par les patients myasthéniques, on préférera donc la prescription de deux corrections optiques : une pour la vision de loin et l'autre pour la vision de près.

Bien qu'il existe des systèmes dit "anti-ptosis" qui se fixent sur la monture et qui permettent un maintien de la paupière supérieure ils sont difficilement supportables par le patient.

Rarement les ptosis peuvent être opérés du fait des risques de kératite post-opératoire par malocclusion palpébrale.

Le strabisme paralytique peut lui être opéré en cas de déviation importante et peu variable cependant les sutures doivent être ajustables. ^[43, 45]

PARTIE PRATIQUE

Comme expliqué dans l'introduction de ce mémoire, le tableau clinique d'un patient myasthénique peut être déroutant. Nous nous sommes intéressées à cette pathologie dans le but de mieux la connaître et d'en comprendre les mécanismes.

À la suite d'un entretien avec Pr Froment, notre maître de mémoire, nous avons choisi d'étudier et de comparer les manifestations oculaires retrouvées dans deux groupes de patients myasthéniques : les patients avec auto-anticorps anti-RACH et ceux avec auto-anticorps anti-MuSK.

Après une étude rigoureuse de chaque dossier dont nous disposons nous comparerons ces résultats avec la littérature : notre étude reflète-t-elle ce qui est décrit dans la littérature à propos des patients myasthéniques ?

Enfin, l'hypothèse retrouvée dans la littérature selon laquelle les patients myasthéniques avec anticorps anti-MuSK ne présenteraient pas de manifestations oculaires a retenu notre attention. Notre comparaison entre les 2 groupes de patients myasthéniques nous permettra alors de répondre à la question suivante : les manifestations oculaires sont-elles différentes selon le type d'anticorps retrouvé chez les patients myasthéniques ?

I. Etude des manifestations oculaires chez les patients myasthéniques

A. Présentation de l'étude

Les patients sélectionnés ont consulté aux Hospices Civils de Lyon entre 2014 et avril 2021. Ces patients devaient disposer d'un suivi ophtalmologique et/ou neuro-ophtalmologique auquel nous avons accès pour étudier leurs dossiers. Afin de comparer les manifestations oculaires dans ces 2 groupes, nous devons également nous assurer que les recherches d'auto-anticorps anti-RACH et/ou anti-MuSK avaient été réalisées. Nous avons, au terme de notre recherche, 27 patients avec anticorps anti-RACH et 4 patients anti-MuSK. Nous avons réduit le premier effectif : nous avons sélectionné 6 patients (avec les dossiers les plus complets) sur les 27 pour plus d'équité.

Nous avons ensuite recueilli les données suivantes pour chaque patient : sexe, âge, type de myasthénie et d'anticorps, signes fonctionnels (diplopie horizontale/verticale/oblique, ptosis unilatéral ou bilatéral, limitation oculomotrice, caractère fluctuant ou non des symptômes), présence d'un thymome et existence d'au moins un bilan orthoptique.

Notre étude compte 10 patients âgés de 22 à 84 ans, l'âge moyen est de 59 ans, il y a 5 hommes et 5 femmes. La myasthénie est purement oculaire dans 50% des cas, elle est généralisée chez les autres patients.

Pour 90% des patients, ce sont les manifestations oculaires qui ont guidé au diagnostic de la myasthénie.

Seuls 2 patients ont développé un thymome, tous deux ont des auto-anticorps anti-RACH.

L'âge moyen de diagnostic de la myasthénie chez nos patients est de 50,8 ans.

Les patients sont répartis tel que 6 patients avec auto-anticorps anti-RACH constituent notre groupe 1 et 4 patients avec auto-anticorps anti-MuSK constituent notre groupe 2.

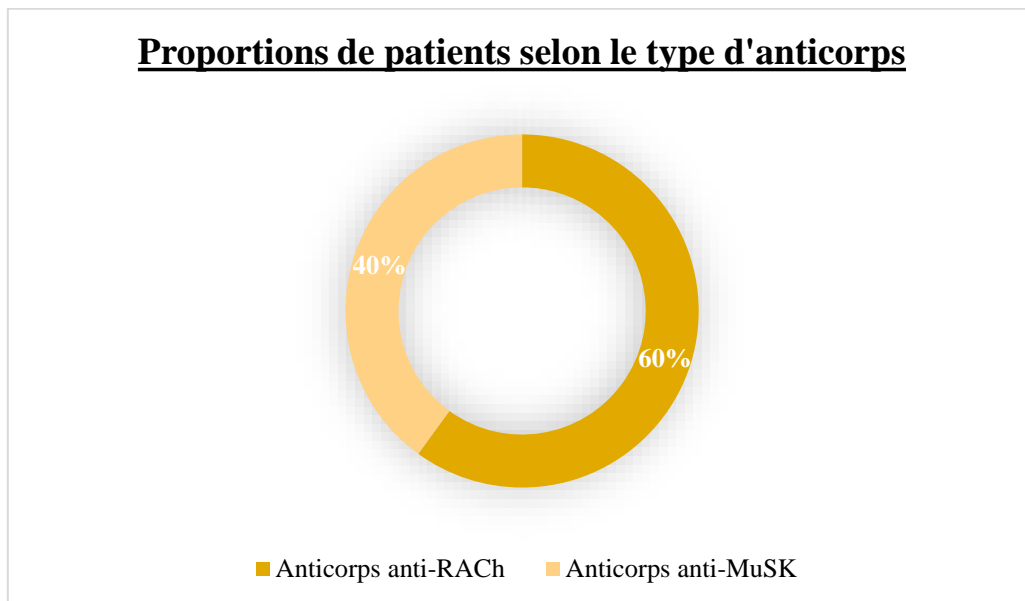


Figure 9 : Graphique représentant les proportions de patients en fonction de leur type d'anticorps

La moyenne d'âge du groupe 1 est de 68 ans, celle du groupe 2 est de 45 ans.

Dans chaque groupe il y a autant d'hommes que de femmes et il y a autant de forme purement oculaire que de forme généralisée. Rappelons que la myasthénie est souvent initiée par des manifestations oculaires et qu'elle se généralise ou non dans l'année ou les 2 années suivant le diagnostic.

L'âge moyen du début de la myasthénie pour le groupe 1 est de 56,2 ans alors qu'il est de 42,25 ans pour les patients du groupe 2.

Les patients de notre étude ont consulté en moyenne 8,5 mois après les premiers symptômes oculaires (délais allant de 15 jours à 30 mois). Le diagnostic est posé en moyenne 2 mois après cette première consultation (délais allant de 15 jours à 4 mois). Attention, pour ces 2 dernières données nous excluons 3 patients à anticorps anti-RaCH par manque d'informations à ce sujet.

B. Etude des manifestations oculaires dans chaque groupe

Nous étudions les manifestations oculaires observées pour chaque patient, il est important de rappeler que celles-ci fluctuent d'une consultation à une autre chez les patients myasthéniques.

- **Groupe 1 (patients à auto-anticorps anti-RACH) :**

Pour nos 6 patients avec des auto-anticorps anti-RACH, nous retrouvons un ptosis et une diplopie : nous cherchons à identifier les fluctuations de ces symptômes et à mettre en évidence d'éventuelles manifestations oculaires plus rarement décrites chez les patients myasthéniques.

Le ptosis est unilatéral chez 4 patients et débute unilatéralement puis devient bilatéral chez les 2 autres patients.

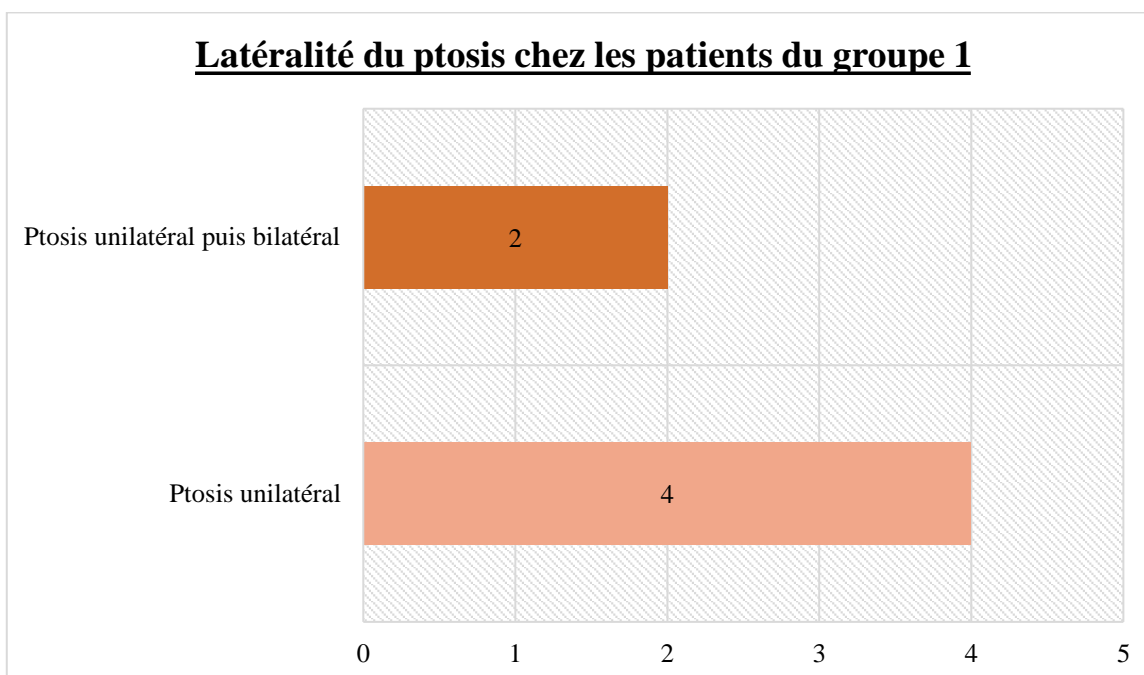


Figure 10 : Histogramme illustrant la latéralité du ptosis retrouvé chez les patients du groupe 1

En plus de la latéralité on peut décrire les fluctuations d'intensité du ptosis lors des différentes consultations : le ptosis peut être partiel, complet ou avoir disparu depuis la dernière consultation (absent). Ces fluctuations ont été observées sur une moyenne de six consultations par patient dans le service d'ophtalmologie.

Variation du ptosis chez les patients du groupe 1

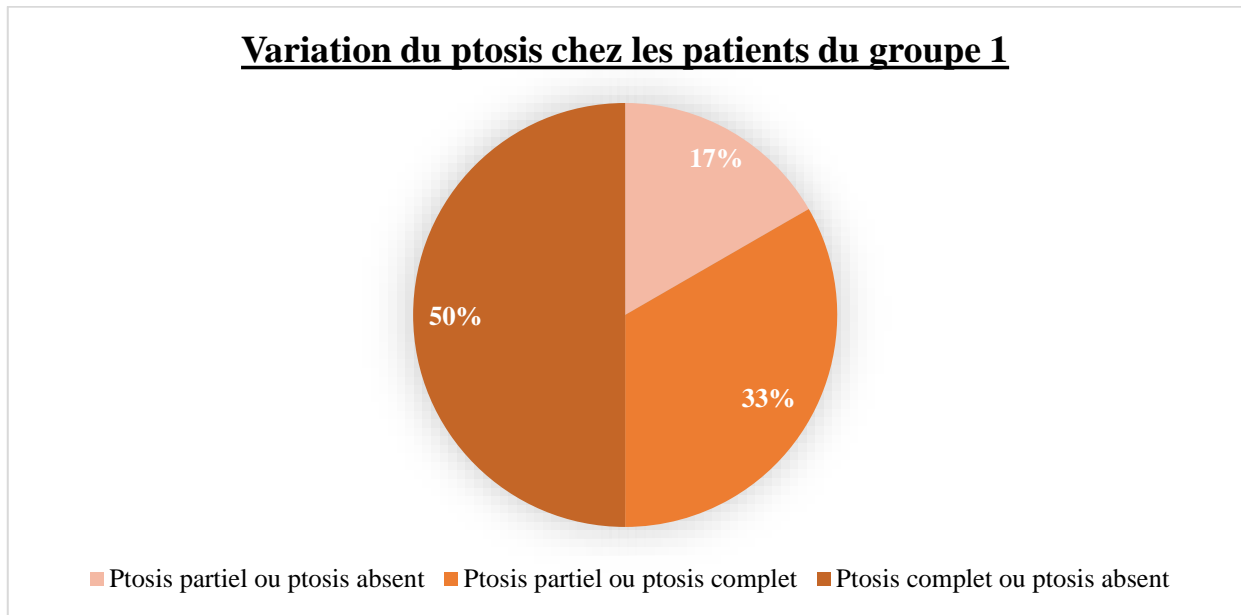


Figure 11 : Graphique illustrant les variations du ptosis chez les patients du groupe 1

Chez la moitié des patients du groupe 1, le ptosis oscille entre “complet” et “absent” d’une consultation à une autre. Pour $\frac{1}{3}$ des patients le ptosis oscille entre “partiel” et complet”. Et enfin chez un patient on retrouve un ptosis partiel ou un ptosis absent d’une consultation à une autre.

Concernant le ptosis chez le groupe 1 on observe donc qu’il a tendance à toucher majoritairement l’œil gauche. Il devient bilatéral dans $\frac{1}{3}$ des cas et est très fluctuant puisque dans plus de la moitié des cas il fluctue entre “présent” et “absent” chez un même patient.

La diplopie est binoculaire chez les patients myasthéniques, nous en étudions son orientation.

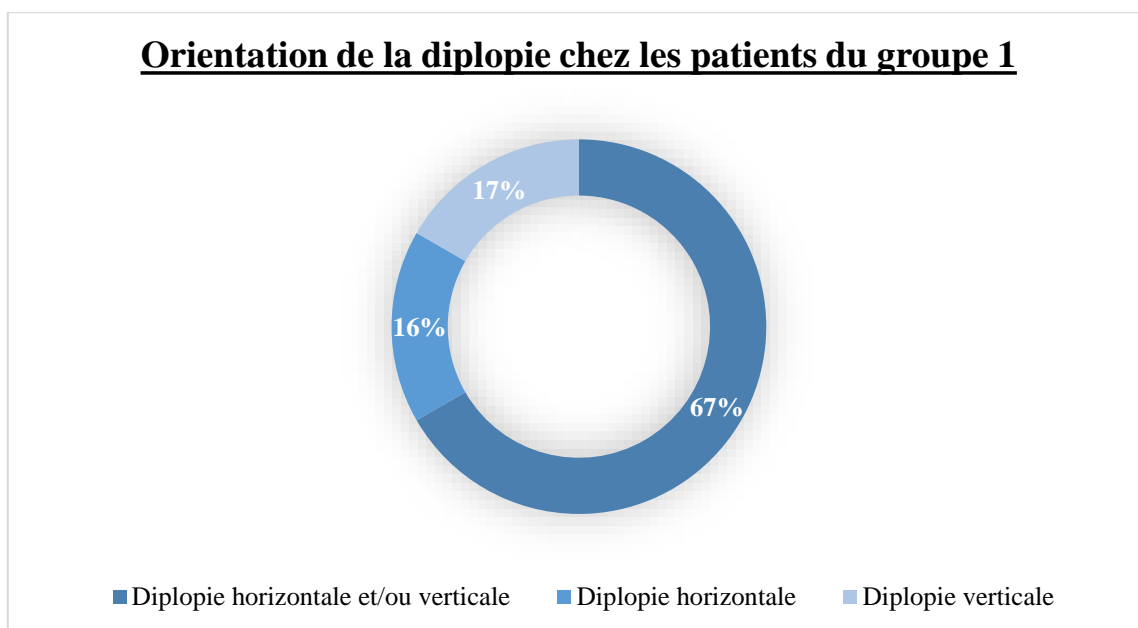


Figure 12 : Graphique illustrant l'orientation de la diplopie chez les patients du groupe 1

On observe que dans le groupe 1 la diplopie est horizontale et/ou verticale dans $\frac{2}{3}$ des cas, seulement horizontale chez 1 patient et seulement verticale chez 1 patient.

La diplopie horizontale et la diplopie verticale semblent donc avoir la même fréquence chez les patients du groupe 1.

Concernant les atteintes musculaires responsables de cette diplopie voici ce que l'on retrouve pour chaque patient :

Patients du groupe 1	Atteintes musculaires décrites
Patient n°1	Limitation du Droit Médial Gauche et de l'Oblique Inférieur Gauche et de l'adduction de l'OD
Patient n°2	Paralysie du nerf III extrinsèque incomplète (élévation normale) de l'OD Puis limitation de l'abduction bilatérale
Patient n°3	Limitation de l'adduction OG et de l'abduction OD
Patient n°4	Limitation du Droit Supérieur Droit
Patient n°5	Limitation du Droit Latéral Droit et du Droit Supérieur Droit
Patient n°6	Limitation de Droit Supérieur Gauche Puis limitation du Droit Supérieur Droit et de l'abduction bilatérale

Figure 13 : Tableau présentant les atteintes musculaires de chaque patient du groupe 1

Seul un patient (patient n°2) a une paralysie, pour les autres il s'agit de limitations. Parmi ces limitations, les plus fréquentes sont celles des muscles droits supérieurs et celles de l'adduction et de l'abduction (donc atteinte des droits médiaux et latéraux).

En plus du ptosis et de la diplopie, on retrouve un nystagmus abducteur de l'œil gauche chez le patient n°1.

En conclusion, chez nos patients myasthéniques avec auto-anticorps anti-RACH, la diplopie est rarement isolée car la totalité des patients présentent ou ont déjà présenté un ptosis associé. Le ptosis est le plus souvent unilatéral (65% des patients) et il devient bilatéral chez un tiers des patients. Que

le ptosis soit unilatéral ou bilatéral, il est toujours associé à une atteinte oculomotrice. Dans la plupart des cas, cette atteinte concerne les muscles droits supérieurs, droits médiaux et droits latéraux. De plus, on remarque que lorsque le ptosis devient bilatéral, les muscles touchés sont le droit médial et le droit latéral.

- **Groupe 2 (patients à auto-anticorps anti-MuSK) :**

Nous étudions ensuite nos 4 patients avec des auto-anticorps anti-MuSK, présentant également un ptosis et une diplopie. De la même façon, nous cherchons à identifier les fluctuations de ces symptômes et à mettre en évidence d'éventuelles manifestations oculaires plus rarement décrites chez les patients myasthéniques.

Concernant le ptosis, il reste unilatéral chez 2 patients du groupe 2 et devient bilatéral chez les 2 autres patients.

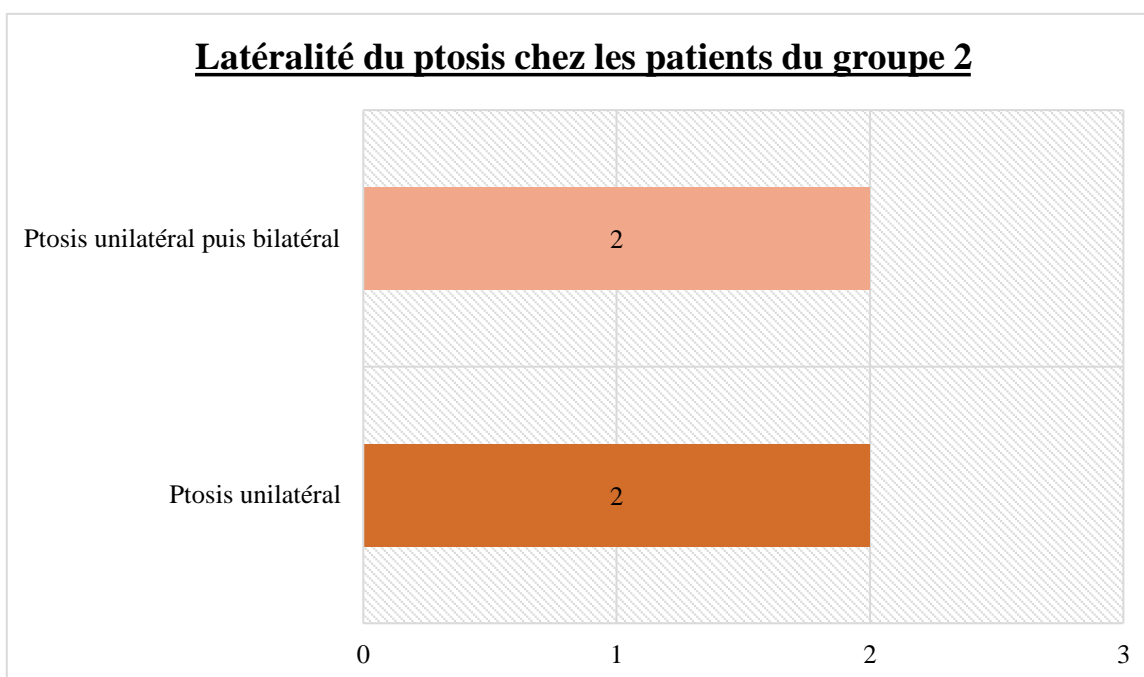


Figure 14 : Histogramme illustrant la latéralité du ptosis retrouvé chez les patients du groupe 2

On remarque que le ptosis est unilatéral chez l'ensemble des patients de ce groupe. Il devient bilatéral dans la moitié des cas.

Variation du ptosis chez les patients du groupe 2

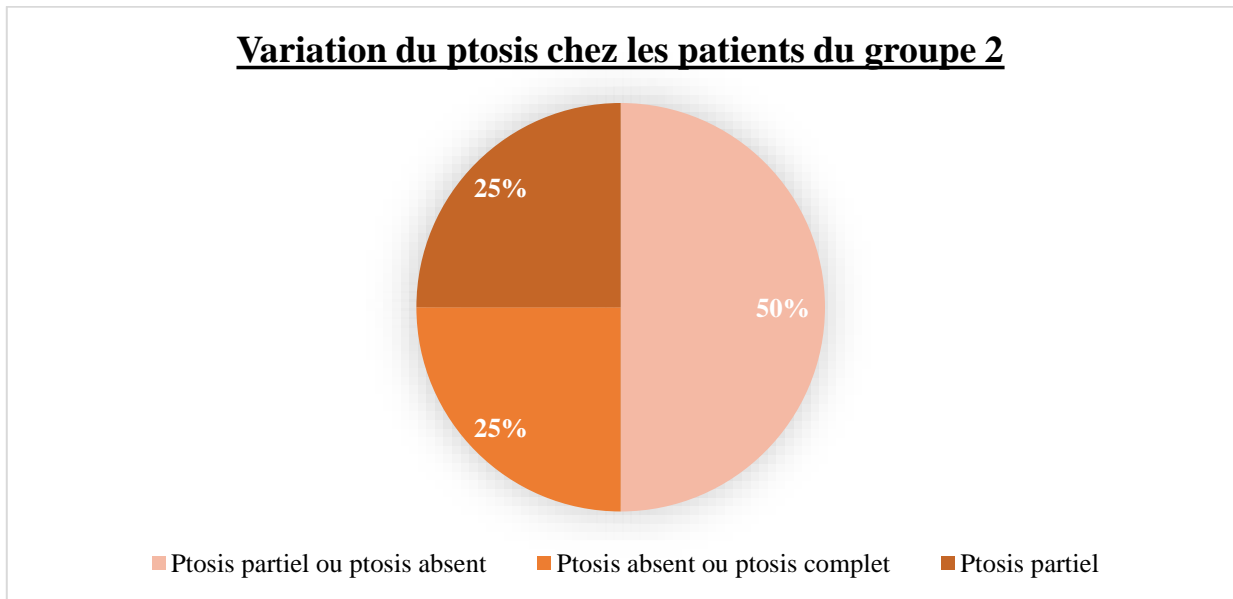


Figure 15 : Graphique illustrant les variations du ptosis chez les patients du groupe 2

Le caractère fluctuant du ptosis a été observé sur une moyenne de huit consultations par patient dans le service d’ophtalmologie.

Dans 50% des cas le ptosis est léger (partiel) ou absent. Dans 75% des cas, il arrive que le ptosis régresse complètement. Seul un patient a déjà présenté un ptosis complet.

Dans le groupe 2, le ptosis devient bilatéral dans la moitié des cas et est très fluctuant puisque dans 75% des cas il oscille entre “présent” et “absent” d’une consultation à une autre.

Concernant la diplopie chez les patients du groupe 2, elle est horizontale dans 1 cas sur 2, seulement verticale chez 1 patient et elle est à la fois horizontale et verticale chez 1 patient.

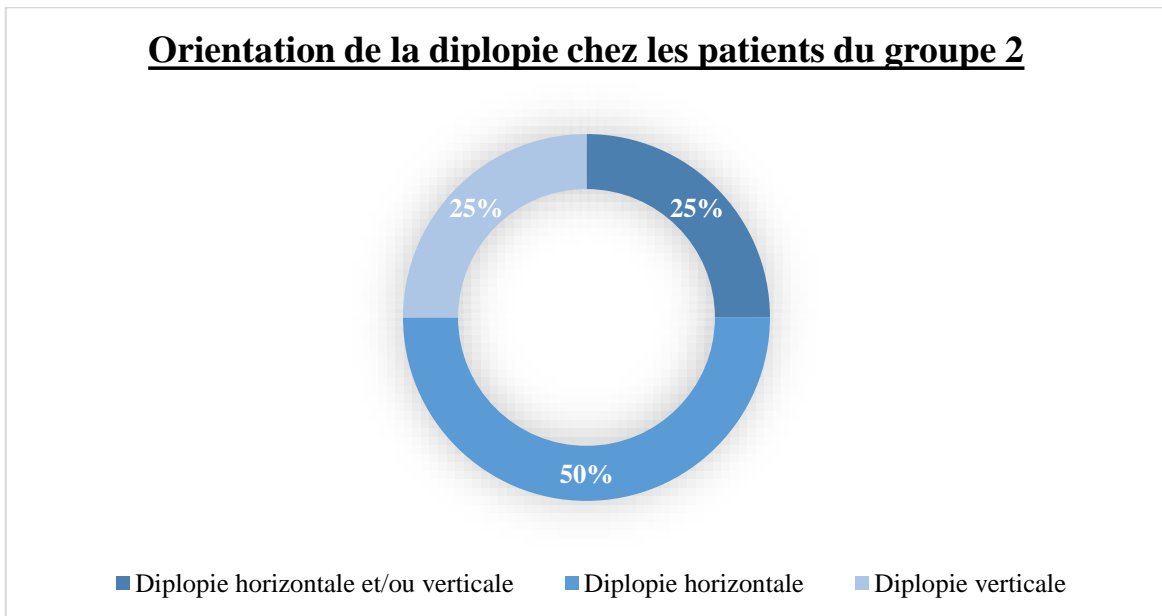


Figure 16 : Graphique illustrant l'orientation de la diplopie chez les patients du groupe 2

La diplopie horizontale semble avoir une fréquence plus importante chez les patients de ce deuxième groupe.

Concernant les atteintes musculaires responsables de cette diplopie on retrouve chez ces 4 patients :

Patients du groupe 2	Atteintes musculaires décrites
Patient n°1	Limitation de l'abduction bilatérale, atteinte des Droits Latéraux
Patient n°2	Limitation du Droit Médial Droit et du Droit Inférieur Droit, G/D
Patient n°3	Limitation de l'abduction bilatérale (atteinte des Droits Latéraux), de l'Oblique Inférieur Droit, du Droit Supérieur Droit et du Droit Inférieur Gauche, G/D
Patient n°4	Double pseudo-OIN sans convergence : limitation des mouvements horizontaux (atteinte des Droits Latéraux et Médiaux), minime limitation de l'élévation de l'œil gauche, abduction nystagmique de l'OD

Figure 17 : Tableau présentant les atteintes musculaires de chaque patient du groupe 2

Seul un patient (n°4) présente une paralysie (pseudo-OIN bilatérale), pour les autres patients il s'agit de limitations. Ces limitations concernent principalement les muscles à action horizontale (muscles droits médiaux et latéraux) et les muscles droits à action verticale (droit inférieur ou droit supérieur).

En somme, chez les patients myasthéniques avec auto-anticorps anti-MuSK la diplopie et les atteintes oculomotrices sont le plus souvent associées à un ptosis mais ce dernier est amené à régresser dans 75% des cas : la diplopie est alors isolée. La diplopie est majoritairement causée par une atteinte des muscles droits chez ces patients.

C. Mise en relation avec la littérature

A partir de nos observations nous voulons vérifier que le lien avec la littérature est établi.

Selon la littérature, la myasthénie touche majoritairement les femmes.^[1] Or, dans notre sélection de 10 patients, on note la même proportion d'hommes que de femmes.

La littérature décrit deux pics d'apparition de la myasthénie entre 20 et 40 ans et après 50 ans.^[7] L'âge moyen de diagnostic chez nos patients est de 50.8 ans. Seulement 30% de nos patients ont été diagnostiqués myasthéniques entre 20 et 40 ans. Pour les autres (non diagnostiqués entre 20 et 40 ans), l'âge moyen de leur diagnostic est de 62.1 ans (hommes et femmes confondus).

Par ailleurs, l'âge moyen du début de la myasthénie à anticorps anti-RACH serait plus élevé que pour la myasthénie à anticorps anti-MuSK^[55] : c'est le cas pour les patients de notre étude. L'âge moyen du début de la maladie pour le groupe 1 est d'environ 56.5 ans contre 42.25 ans pour le groupe 2.

Pour l'ensemble de nos patients sélectionnés, on remarque autant de myasthénies oculaires que de myasthénies généralisées alors que la littérature décrit seulement 15 % de formes oculaires pures. Par ailleurs, nous notons que 2 patients myasthéniques avec anticorps anti-MuSK présentent une myasthénie oculaire pure, ceci n'est pas rapporté dans la littérature.

Concernant le thymome, il serait, selon la littérature, uniquement présent dans la myasthénie à anticorps anti-RACH^[55] : on retrouve cela dans notre étude. Dans le groupe de patients à anticorps anti-MuSK, aucun patient ne présente ou n'a présenté de thymome alors que dans le groupe de patients à anticorps anti-RACH, 2 patients présentent ou ont été opérés d'un thymome depuis le diagnostic de leur myasthénie.

Nous comparons maintenant les manifestations oculaires retrouvées dans chaque groupe de patients avec ce qui est décrit dans la littérature.

D'une part, chez les patients du groupe 1, nous retrouvons principalement des atteintes de l'adduction, de l'abduction et du muscle droit supérieur. Tous les patients présentent un ptosis, et celui-ci devient bilatéral chez $\frac{1}{3}$ des patients.

D'autre part, chez les patients du groupe 2, l'atteinte de l'adduction, de l'abduction et des muscles droits inférieurs et droits supérieurs est majoritaire. Tous les patients présentent un ptosis, il devient bilatéral dans 50% des cas.

Comme écrit dans notre partie théorique, la littérature décrit chez les patients myasthéniques :

- Une prédominance de l'atteinte des muscles convergents, de ceux du regard vertical et du muscle releveur de la paupière,
- Une diplopie variable dans la nature et dans le temps,
- Une musculature oculaire intrinsèque indemne,
- Un ptosis variable d'un jour à l'autre, en fonction de l'état de fatigue du patient et s'aggravant au cours de la journée. [22, 23, 24, 56]

Nos résultats coïncident avec chaque élément listé ci-dessus.

Par ailleurs, très peu d'articles ou d'études ont été réalisés sur les troubles oculomoteurs retrouvés dans la myasthénie à anticorps anti-RACH et dans la myasthénie à anticorps anti-MuSK distinctement. Cependant chez les patients avec anticorps anti-MuSK il est question d'un "tableau clinique classique de la myasthénie mais rarement des signes oculaires". [1, 8, 18] Nous notons que nos résultats sont en contradiction avec cette hypothèse.

En conclusion, les résultats cliniques obtenus avec l'ensemble des patients sélectionnés reflètent globalement ce qui est décrit dans la littérature. Un point de divergence subsiste : nos patients avec anticorps anti-MuSK présentent des manifestations oculaires.

II. Comparaison des manifestations oculaires dans 2 types de myasthénie : la myasthénie à anticorps anti-RACH et la myasthénie à anticorps anti-MuSK

Nous ne rappelons pas les résultats exposés précédemment.

La comparaison entre chaque groupe de patients myasthéniques met en évidence les éléments suivants :

- Le ptosis et la diplopie sont 2 manifestations oculaires retrouvées en même proportion dans chaque groupe (elles concernent la totalité des patients de l'étude).
- Le ptosis devient bilatéral dans $\frac{1}{3}$ des cas dans le groupe 1 et dans la moitié des cas dans le groupe 2
- Le ptosis semble être aussi fluctuant dans les 2 groupes ("partiel", "complet", "absent")
- Dans le groupe 1, la diplopie horizontale et la diplopie verticale ont la même fréquence. Dans le groupe 2 la diplopie horizontale est plus fréquente.
- Les mêmes muscles sont touchés dans les 2 groupes de patients (muscles droits médiaux et latéraux et droits supérieurs). L'atteinte des droits inférieurs se surajoute pour les patients à anticorps anti-MuSK.
- Les manifestations oculaires se limitent en grande majorité au ptosis et à la diplopie dans chaque groupe de patients.

En conclusion, bien que différents par le type d'auto-anticorps, nos patients avec anticorps anti-RACH et ceux avec anticorps anti-MuSK présentent sensiblement le même tableau clinique ophtalmologique. Il existe quelques différences (œil majoritairement touché par le ptosis, orientation de la diplopie) mais nous pouvons les attribuer au nombre réduit de patients étudiés qui limite la diversité dans chaque groupe de patients.

III. Discussion

L'objectif, dans notre partie théorique, était d'étudier et de comparer les manifestations oculaires chez les patients myasthéniques à anticorps anti-RACH et ceux à anticorps anti-MuSK.

Nous avons également voulu établir le lien entre les résultats de notre étude et les données de la littérature.

D'une part, nous retrouvons de grandes similitudes avec la littérature.

Concernant l'âge moyen de diagnostic de la pathologie et la présence de thymome uniquement chez des patients avec anticorps anti-RACH : nous avons obtenu des données similaires.

Aussi, dans notre étude nous retrouvons chez nos patients le tableau clinique d'un patient myasthénique décrit dans la littérature, à savoir : une atteinte prédominante des muscles convergents, ceux du regard vertical et du muscle releveur de la paupière, une conservation de la musculature intrinsèque, une diplopie variable dans la nature et dans le temps ainsi qu'un ptosis variable au cours de la journée et d'un jour à l'autre.

D'autre part, nous notons quelques différences avec la littérature.

Nous relevons parmi nos patients autant d'hommes que de femmes, alors que les femmes seraient majoritairement touchées par la myasthénie.

A propos des formes de myasthénie, la littérature décrit seulement 15% de formes oculaires pures tandis que nous retrouvons parmi nos patients autant de myasthénies généralisées que de myasthénies oculaires pures. Toutefois, cette proportion est biaisée par le sujet d'étude, les manifestations oculaires, autour duquel s'est fait le recrutement des patients.

La littérature ne décrit que rarement des signes oculaires chez les patients à anticorps anti-MuSK, pourtant nos 4 patients en présentent (à noter que pendant nos recherches nous n'avons pas trouvé d'autres patients myasthéniques avec des anticorps anti-MuSK, y compris sans manifestations oculaires). Ceci pourrait s'expliquer par le nombre réduit de patients avec anticorps anti-MuSK dans notre étude. Nous trouvons également parmi nos patients avec anticorps anti-MuSK deux patients myasthéniques à forme oculaire pure, cela n'est pourtant pas décrit dans la littérature. Le diagnostic pour ces 2 patients étant récent, nous ne savons pas, à ce jour, si la myasthénie se limitera au domaine oculaire ou si elle se généralisera. Aussi, comme écrit dans notre partie théorique : *“la découverte de ces auto-anticorps chez des patients avec myasthénie généralisée sans anticorps anti-*

RACH, dite séronégative, date de 2001”, cette découverte étant plutôt récente et les patients avec anticorps anti-MuSK assez rares, peu d’études ont été menées à ce sujet.

Malgré tout, l’étude des manifestations oculaires est le sujet principal de notre travail : nous constatons que les symptômes oculaires retrouvés chez nos 10 patients myasthéniques sont globalement ceux décrits dans la littérature. Cette étude soulève la question : les signes oculaires sont-ils si rares chez les patients myasthéniques à anticorps anti-MuSK ?

Selon notre étude, la réponse est non. De plus, la comparaison des manifestations oculaires chez les patients avec anticorps anti-RACH et les patients avec anticorps anti-MuSK montre qu’elles sont très similaires.

Notre étude présente cependant des biais et des critiques.

Notre population de patients est réduite, nous ne disposons que de 10 dossiers patients pour effectuer cette étude alors que cette pathologie touche plusieurs milliers de personnes en France.

Outre la difficulté de trouver des dossiers de patients myasthéniques au sein des Hospices Civils de Lyon, nous nous sommes confrontées à la difficulté de créer 2 groupes de patients ayant les mêmes effectifs : les patients avec anticorps anti-MuSK étant très minoritaires, nous avons dû adapter les effectifs du groupe de patients myasthéniques avec anticorps anti-RACH en fonction du nombre de dossiers de patients avec anticorps anti-MuSK dont nous disposions, cela réduit donc la diversité de patients dans chaque groupe.

Par ailleurs, tous les patients de l’étude étaient, pour des raisons évidentes, sous traitement. Il est difficile de dire si cela influe sur les manifestations oculaires retrouvées lors des consultations.

Lors de la recherche des dossiers patients, nous n’avons pas trouvé de patients myasthéniques sans traitement.

Il est important de souligner que nous nous sommes intéressées uniquement aux symptômes oculaires pour chaque patient : nous n’avons pas étudié et comparé d’autres types de symptômes entre ces 2 groupes.

CONCLUSION

Nous nous sommes intéressées à la myasthénie en ne connaissant que les grandes lignes de cette pathologie. Nous avons pu, à travers ce travail, en apprendre plus et en comprendre les mécanismes. En tant qu'orthoptiste nous pouvons être amenées à rencontrer des patients myasthéniques, nos connaissances acquises durant la réalisation de ce mémoire pourront alors nous aider à guider notre bilan orthoptique et à appréhender le caractère fluctuant des symptômes de cette pathologie.

Nous savions que différents anticorps pouvaient être à l'origine de la physiopathologie de la myasthénie, nous voulions savoir si les manifestations oculaires différaient selon le type d'auto-anticorps.

Par notre étude nous avons pu voir que le ptosis et la diplopie (et les atteintes musculaires associées) sont présents chez la grande majorité des patients myasthéniques qu'ils aient des anticorps anti-RACH ou des anticorps anti-MuSK. Ils ne sont que rarement accompagnés d'autres symptômes oculaires.

Les manifestations oculaires chez les patients myasthéniques avec anticorps anti-RACH sont admises dans la littérature. Ce n'est pas le cas pour les patients anti-MuSK.

Bien que notre étude semble indiquer le contraire, nous ne pouvons pas l'affirmer du fait de l'effectif réduit de nos patients.

La découverte de ces anticorps chez les patients myasthéniques sans anticorps anti-RACH étant plutôt récente (2001), nous ne manquerons pas de nous informer sur les futures études réalisées sur ce sujet qui répondront sûrement à cette problématique.

Table des illustrations

Figure 1 : Tableau illustrant la “MGFA clinical classification”	12
Figure 2 : Schéma illustrant la synapse neuromusculaire.....	15
Figure 3 : Schéma illustrant le tracé typique d’un potentiel d’action avec ses 3 phases.	16
Figure 4 : Schéma illustrant les différents mécanismes d’action des anticorps anti-RACH.	18
Figure 5 : Schéma de la jonction neuromusculaire chez un sujet sain (à gauche) et chez un sujet myasthénique à anticorps anti-RACH (à droite)	19
Figure 6 : Schéma de la jonction neuromusculaire chez un sujet sain (A) et chez un sujet myasthénique à anticorps anti-MuSK (B).	20
Figure 7 : Schéma de Baillart-Marquez.....	36
Figure 8 : Schéma récapitulatif de l’emplacement des noyaux oculomoteurs dans le tronc cérébral et du trajet des nerfs oculomoteurs jusqu’aux muscles extraoculaires dans l’orbite.	38
Figure 9 : Graphique représentant les proportions de patients en fonction de leur type d'anticorps.	56
Figure 10 : Histogramme illustrant la latéralité du ptosis retrouvé chez les patients du groupe 1.	57
Figure 11 : Graphique illustrant les variations du ptosis chez les patients du groupe 1.	58
Figure 12 : Graphique illustrant l'orientation de la diplopie chez les patients du groupe 1.....	59
Figure 13 : Tableau présentant les atteintes musculaires de chaque patient du groupe 1.....	60
Figure 14 : Histogramme illustrant la latéralité du ptosis retrouvé chez les patients du groupe 2.	61
Figure 15 : Graphique illustrant les variations du ptosis chez les patients du groupe 2.....	62
Figure 16 : Graphique illustrant l'orientation de la diplopie chez les patients du groupe 2.....	63
Figure 17 : Tableau présentant les atteintes musculaires de chaque patient du groupe 2.....	64

Bibliographie – Sitographie

- [1] *Myasthénie auto-immune*. (s. d.). Haute Autorité de Santé. Consulté 26 novembre 2020, à l'adresse https://www.has-sante.fr/jcms/c_2048406/fr/myasthenie-autoimmune
- [2] *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*. (s. d.). Consulté 15 novembre 2020, à l'adresse <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=myasth%C3%A9nie>
- [3] Myasthénie néonatale : Pas toujours aussi transitoire que prévu. (2015, mars 26). *Institut de Myologie*. <https://www.institut-myologie.org/2015/03/26/myasthenie-neonatale-pas-toujours-aussi-transitoire-que-prevu/>
- [4] *MyasthenieAcquise-FRfrPub667v01.pdf*. (s. d.). Consulté 25 novembre 2020, à l'adresse <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MyasthenieAcquise-FRfrPub667v01.pdf>
- [5] *Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)*. (s. d.). Consulté 19 novembre 2020, à l'adresse <https://myasthenia.org/>
- [6] Jaretzki, A., Barohn, R. J., Ernstoff, R. M., Kaminski, H. J., Keesey, J. C., Penn, A. S., & Sanders, D. B. (2000). Myasthenia gravis : Recommendations for clinical research standards. *Neurology*, 55(1), 16-23. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.1.16>
- [7] *La myasthénie oculaire : Une pathologie polymorphe qu'il faut savoir dépister-Figure 1*. (s. d.). Consulté 26 novembre 2020, à l'adresse <https://www.edimark.fr/ressources/myasthenie-oculaire-pathologie-polymorphe-qu-il-faut-savoir-depister-figure-1>
- [8] Berrih-Aknin, S., & Le Panse, R. (2014). Myasthénie et auto-anticorps : Physiopathologie des différentes entités. *La Revue de Médecine Interne*, 35(7), 413-420. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.09.012>
- [9] Rigoard, S., Wager, M., Buffenoir, K., Bauche, S., Giot, J.-P., Maixent, J.-M., & Rigoard, P. (2009). Principaux mécanismes impliqués dans la transmission synaptique au sein de l'appareil neuromusculaire. *Neurochirurgie*, 55, S22-S33. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.03.011>

[10] La synapse neuromusculaire, une synapse chimique. Annabac. (s. d.). A l'adresse <https://www.annabac.com/revision-bac/la-synapse-neuromusculaire-une-synapse-chimique>

[11] Rigoard, P., Buffenoir, K., Bauche, S., Giot, J.-P., Koenig, J., Hantai, D., Lapiere, F., & Wager, M. (2009). Organisation structurale, moléculaire, formation et maturation de la jonction neuromusculaire. *Neurochirurgie*, 55, S34-S42. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.03.012>

[12] Ouédraogo, N., Kaboré, F. A., & Mion, G. (2011). Physiologie de la jonction neuromusculaire et mécanisme d'action des curares. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 15(6), 329-338. <https://doi.org/10.1016/j.pratan.2011.10.013>

[13] Les bases de la conduction nerveuse et de la contraction musculaire—La biologie au quotidien • Tutoriels • Zeste de Savoir. (s. d.). Zeste de Savoir. Consulté 23 avril 2021, à l'adresse <https://zestedesavoir.com/tutoriels/1332/la-biologie-au-quotidien/comment-explique-la-rigidite-cadaverique/les-bases-de-la-conduction-nerveuse-et-de-la-contraction-musculaire/>

[14] Définition de « Anticorps ». Dictionnaire médical. Consulté 25 novembre 2020, à l'adresse <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/637-anticorps/>

[15] Eymard, B. (2009). Anticorps dans la myasthénie. *Revue Neurologique*, 165(2), 137-143. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2008.11.020>

[16] *Les venins et la médecine*. (s. d.). Consulté 22 novembre 2020, à l'adresse <https://venins-poisons-ou-medicaments-teamben-92.websself.net/le-venin-et-la-medecine>

[17] Fabien, N., Dubucquoi, S., Monier, J.-C., & Sanmarco, M. (2006). Autoanticorps dans la myasthénie. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2006(384, Supplement 1), 11-15. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(06\)80316-3](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(06)80316-3)

[18] Salort-Campana, E., Attarian, S., Aubert, S., Verschueren, A., Franques, J., Gallard, J., & Pouget, J. (2012). Myasthénie auto-immune avec anticorps anti-MuSK : Ses spécificités. *Pratique Neurologique - FMC*, 3(2), 106-110. <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2012.01.011>

- [19] Mori, S., Kubo, S., Akiyoshi, T., Yamada, S., Miyazaki, T., Hotta, H., Desaki, J., Kishi, M., Konishi, T., Nishino, Y., Miyazawa, A., Maruyama, N., & Shigemoto, K. (2012). Antibodies against Muscle-Specific Kinase Impair Both Presynaptic and Postsynaptic Functions in a Murine Model of Myasthenia Gravis. *The American Journal of Pathology*, *180*(2), 798-810. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.10.031>
- [20] Echaniz-Laguna, A. (2012). Myasthénie avec anticorps anti-MuSK. *Pratique Neurologique - FMC*, *3*(1), 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2011.12.007>
- [21] Lacour, A. (2020). La jonction neuromusculaire revisitée. *Pratique Neurologique - FMC*, *11*(2), 109-112. <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2020.01.004>
- [22] Pane, A., Burdon, M., & R Miller, N. (s. d.). *Guide pratique de neuro-ophtalmologie*.
Adaptation Valérie Touitou
- [23] Cambrier, J., Masson, M., Dehen, H., & Masson, C. (s. d.). *Neurologie*.
- [24] Rédaction, L. (2015, novembre 12). Ptôsis : Un symptôme, plusieurs étiologies - Nécessité d'un bilan diagnostique rigoureux. *Pratiques en Ophtalmologie*.
<https://ophtalmologies.fr/ptosis-un-symptome-plusieurs-etologies-necessite-dun-bilan-diagnostique-rigoureux/>
- [25] *Myasthénie*. (2016, septembre 14). Collège des Enseignants de Neurologie.
<https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/myasthenie>
- [26] *Syndromes myasthéniques*. (s. d.). Consulté 26 novembre 2020, à l'adresse
<https://www.edimark.fr/lettre-neurologue/syndromes-myastheniques>
- [27] Honnorat, J. (2014). Pathologie dysimmunitaire de la jonction neuro-musculaire : Le syndrome de Lambert-Eaton. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, *198*(2), 243-255.
[https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)31340-8](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31340-8)
- [28] Oger, J., & Frykman, H. (2015). An update on laboratory diagnosis in myasthenia gravis.

Clinica Chimica Acta, 449, 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.07.030>

[29] Syndromes myasthéniques congénitaux : Expression phénotypique et caractérisation physiopathologique. (2004). *Revue Neurologique*, 160(2), 163-176. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(04\)70887-5](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(04)70887-5)

[30] *Orphanet : Botulisme*. (s. d.). Consulté 26 novembre 2020, à l'adresse https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=1267

[31] *Orphanet : Myopathie mitochondriale pure*. (s. d.). Consulté 26 novembre 2020, à l'adresse https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=254854

[32] Masson, E. (s. d.). *Errance diagnostique dans les myopathies mitochondriales : Étude de 12 patients thymectomisés*. EM-Consulte. Consulté 28 novembre 2020, à l'adresse <https://www.em-consulte.com/article/105676>

[33] *Orphanet : Myopathie oculo pharyngo distale*. (s. d.). Consulté 26 novembre 2020, à l'adresse https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=98897

[34] Sabbah, L. (Éd.). (2015). 340 - Polyradiculonévrite aiguë inflammatoire : Syndrome de Guillain-Barré. In *Méga Guide STAGES IFSI* (p. 1091-1093). Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74529-4.00340-2>

[35] *Orphanet : Syndrome de Guillain Barré*. (s. d.). Consulté 26 novembre 2020, à l'adresse https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=2103

[36] *Sclérose en plaques (SEP)*. (s. d.). Inserm - La science pour la santé. Consulté 26 novembre 2020, à l'adresse <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep>

[37] *Maladie de Basedow*. (s. d.). Consulté 26 novembre 2020, à l'adresse <https://www.bausch-lomb.be/fr/vos-yeux/maladies-chroniques/maladie-de-basedow/>

- [38] Ginsberg, L. (s. d.). *Neurologie clinique*.
- [39] Masson, E. (s. d.). *Les bases anatomiques de l'oculomotricité*. EM-Consulte. Consulté 26 novembre 2020, à l'adresse <https://www.em-consulte.com/article/112897/les-bases-anatomiques-de-l-oculomotricite>
- [40] Neuro-ophtalmologie par A.-B. Safran - *Rapports de la SFO | Société Française d'Ophtalmologie*. (s. d.). Consulté 26 novembre 2020, à l'adresse <https://www.sfo.asso.fr/societe/rapports-de-la-sfo>
- [41] Amortila, M. (2019). Oculomotricité et vision. *Revue Francophone d'Orthoptie*, 12(1), 7-8. <https://doi.org/10.1016/j.rfo.2019.02.015>
- [42] Yu Wai Man, C. Y., Chinnery, P. F., & Griffiths, P. G. (2005). Extraocular muscles have fundamentally distinct properties that make them selectively vulnerable to certain disorders. *Neuromuscular Disorders*, 15(1), 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2004.10.002>
- [43] Stojkovic, T., & Béhin, A. (2010). Myasthénies oculaires : Diagnostic et traitement. *Revue Neurologique*, 166(12), 987-997. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2010.08.004>
- [44] Bidot, S., & Biousse, V. (2017). Diplopie : Un symptôme important en médecine interne ! *La Revue de Médecine Interne*, 38(12), 806-816. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.01.016>
- [45] Pénisson-Besnier, I., & Lamirel, C. (2008). Manifestations oculaires des maladies du muscle et de la jonction neuromusculaire. *Revue Neurologique*, 164(11), 902-911. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2008.02.036>
- [46] *Troubles oculaires de la myasthénie—ScienceDirect*. (s. d.). Consulté 27 novembre 2020, à l'adresse <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1762423105000571>
- [47] Jeanrot, N., Ducret, V., & Jeanrot, F. (s. d.). *Manuel de strabologie* (Elsevier Masson)
- [48] Vignal-Clermont, C., Tilikete, C., & Miléa, D. (Éds.). (2016). Chapitre2—Moyens d'étude

de la fonction visuelle. In *Neuro-Ophthalmologie (Deuxième Édition)* (p. 13-25). Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-73898-2.00002-0>

[49] *Strabisme Accommodatif—Rapport CA/A, PPC et PPA*. (s. d.). Consulté le 27 novembre 2020, à l'adresse http://www.strabisme.net/strabologie/Colloques/StrabAcc/StrAcc_ACAPPCPPA/StrAcc_ACAPPCPPA.html

[50] L'ophtalmoplégie internucléaire : Caractéristiques d'un syndrome oculomoteur. (2020, avril 28). *Neurologies*. <https://neurologies.fr/lophtalmoplegie-internucleaire-caracteristiques-dun-syndrome-oculomoteur/>

[51] Vignal-Clermont, C., Tilikete, C., & Miléa, D. (Éds.). (2016). Chapitre 1—Examen clinique neuro-ophtalmologique. In *Neuro-Ophthalmologie (Deuxième Édition)* (p. 3-12). Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-73898-2.00001-9>

[52] Rédaction, L. (s. d.). Numéro 84—Octobre 2015. *Pratiques en Ophtalmologie*. Consulté 27 novembre 2020, à l'adresse <https://ophtalmologies.fr/revue/numero-84-octobre-2015/>

[53] *Le réflexe afférent pupillaire*. (s. d.). Cahiers-Ophtalmologie. Consulté 27 novembre 2020, à l'adresse <https://www.cahiers-ophtalmologie.fr/le-reflexe-afferent-pupillaire>

[54] *Le synoptophore*. (s. d.). Consulté 27 novembre 2020, à l'adresse http://www.strabisme.net/strabologie/Livres/OrthPrat/OP_Synoptophore/OP_Synoptophore.html

[55] *Myasthénies séronégatives : formes auto-immunes et problèmes diagnostiques*. La Lettre du Neurologue - Vol. XI - n° 4 - avril 2007.

[56] *Association Française Contre Les Myopathies - PDF Free Download*. (s. d.). Consulté 24 avril 2021, à l'adresse <https://docplayer.fr/22717626-Association-francaise-contre-les-myopathies.html>