

Année 2007

**LA MYASTHÉNIE GRAVE ACQUISE DU CHIEN
ET DU CHAT :
ETUDE RETROSPECTIVE SUR 16 CAS**

THESE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Le.....

Par

Aurélie BREHON

Née le 10 Février 1983 à Lomme (Nord)

JURY

Président : Pr.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : Dr. BLOT Stéphane

Maître de conférences à l'ENVA

Assesseur : Dr. TIRET Laurent

Maître de conférences à l'ENVA

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur COTARD Jean-Pierre

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard

Professeurs honoraires: MM. BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Adjoint : M. DEGUEURCE Christophe, Professeur

-UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur* Mlle ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henri, Maître de conférences	- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. CRESPEAU François, Professeur M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur * Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences
-UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur	- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences
-UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE M. BRUGERE Henri, Professeur Mme COMBRISSE Hélène, Professeur* M. TIRET Laurent, Maître de conférences	-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES M. MOUTHON Gilbert, Professeur
-UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur * M. TISSIER Renaud, Maître de conférences M. PERROT Sébastien, Maître de conférences	-DISCIPLINE : GENETIQUE MEDICALE ET CLINIQUE M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur Mlle ABITBOL Marie, Maître de conférences
-UNITE : BIOCHIMIE M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences	-DISCIPLINE : ETHOLOGIE M. DEPUTTE Bertrand, Professeur
	-DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Ingénieur Professeur agrégé certifié

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. FAYOLLE Pascal, Professeur - Adjoint : M. POUCHOLON Jean-Louis , Professeur

- UNITE DE MEDECINE M. POUCHOLON Jean-Louis, Professeur* Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. BLOT Stéphane, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Mme MAUREY Christelle, Maître de conférences contractuel	- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mlle RAVARY Bérangère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences contractuel M. HIDALGO Antoine, Maître de conférences contractuel
- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences* Mme GIRAUDET Aude, Professeur contractuel Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel M. PICCOT-CREZOLLET Cyrille, Maître de conférences contractuel	- UNITE DE RADIOLOGIE Mme BEGON Dominique, Professeur* Mme STAMBOULI Fouzia, Maître de conférences contractuel
-UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences* (rattachée au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mlle CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP) Mlle LEDOUX Dorothée, Maître de conférences contractuel (rattachée au DPASP)	- UNITE D'OPHTALMOLOGIE M. CLERC Bernard, Professeur* Mlle CHAHORY Sabine, Maître de conférences contractuel
	- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur M. POLACK Bruno, Maître de conférences* M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARGNAC Geneviève, Maître de conférences contractuel Mlle HALOS Léniaig, Maître de conférences
	-UNITE DE NUTRITION-ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur * M. GRANDJEAN Dominique, Professeur

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences

-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD/ HOANG-XUAN Nadia, Maître de conférences Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences	- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. COURREAU Jean-François, Professeur M. BOSSE Philippe, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Maître de conférences*
-UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences	- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences* Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur (rattachée au DSBP) M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences M. ADJOU Karim, Maître de conférences
- DISCIPLINE : BIOSTATISTIQUES M. SANAA Moez, Maître de conférences	

Mme CALAGUE, Professeur d'Education Physique

* Responsable de l'Unité

AERC : Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel

REMERCIEMENTS

Au jury de thèse

A Monsieur le Professeur

Professeur de la faculté de médecine de Créteil
qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.
Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur Blot

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse
Qu'il soit assuré de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Tired

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
qui a accepté de participer à la réalisation de cette thèse en tant qu'assesseur
Qu'il soit assuré de ma profonde gratitude.

A mes parents

Il me faudrait plus que des mots pour vous exprimer mon éternelle reconnaissance.

Merci pour votre amour incommensurable, pour avoir toujours cru en moi et pour avoir été auprès de moi dans tous les moments importants de ma vie, bons comme moins bons, en trouvant toujours les mots justes...

Avec tout mon amour.

A tata et tonton

Merci pour tout l'amour que vous m'avez apporté depuis ma plus tendre enfance en m'ayant toujours considérée comme votre propre fille. Je vous dois énormément.

Avec tout mon amour.

A Charly

A celui avec qui j'ai la chance de m'endormir tous les soirs et de me réveiller tous les matins.

Merci de m'aimer comme tu sais si bien le faire et pour ton sourire qui illumine mes journées.

A cette nouvelle vie qui s'offre à nous.

Avec tout mon amour.

A toute ma famille

Merci pour votre soutien inconditionnel et cette foi en moi.

Avec toute mon affection.

A mon parrain et à ma « belle marraine »

Parrain, merci pour tous ces moments de rigolade qui ont illuminé mon enfance. Ne change pas et continue à nous faire rire.

Christine, merci pour ces moments de confiance qui font énormément de bien parfois.

Avec toute mon affection.

A tatie Paulette

Merci pour ces évasions shopping qui me permettent de m'aérer l'esprit.
Avec toute mon affection.

A tout le groupe d'amis de mes parents et leurs enfants,

Merci pour toutes ces vacances passées en votre compagnie durant mon enfance qui resteront gravées à jamais dans mon esprit et dans mon cœur. Un merci tout particulier à ma « moche mère », que je fais souvent tourner en bourrique, pour ses histoires du soir improvisées qui ont rythmé notre enfance.
Avec toute mon affection.

A Nico, mon « boulet » préféré

Merci pour avoir toujours été là et pour me faire rire comme toi seul sait le faire. Surtout ne changes rien et reviens vite en France, tu me manques trop !!!
Avec toute mon amitié.

A Angélique

Merci pour les 400 coups que l'on a fait pendant notre adolescence et que je ne suis pas prête d'oublier. Je te souhaite tout plein de bonheur avec Jérôme.
Avec toute mon amitié.

A tout mon groupe de clinique

Merci pour ces années partagées qui me laisseront de nombreux souvenirs. Petit clin d'œil à Elise et Charlotte ! J'espère qu'on saura garder le contact malgré les distances.
Avec toute mon amitié.

A Dody

Merci pour tous ces moments à plaisanter toutes les deux. J'espère que la vie ne te réservera plus que des bonnes surprises maintenant.
Avec toute mon amitié.

A Anne-So et Pico

Merci de m'avoir inspiré ce sujet fort intéressant et pour ces petits moments partagés, tous aussi sympathiques les uns que les autres. Je vous souhaite tout plein de bonheur avec votre petite Jeanne.
Avec toute mon amitié.

A Aziz,

Pour ses bonnes crêpes qui m'auront accompagnée tout au long de mes études.

A Emmanuel, Christophe, Papi, Emilie et Guillaume

Vous êtes partis beaucoup trop tôt. Vous me manquez et je pense très fort à vous.
Avec tout mon amour.

A mon chien Venzo

Qui a su rendre mon quotidien parisien un peu moins solitaire !

Et à vous tous que je n'ai pas cités...

LA MYASTHENIE GRAVE ACQUISE DU CHIEN ET DU CHAT :

ETUDE RETROSPECTIVE DE 16 CAS.

Auteur : BREHON Aurélie

Résumé :

Après avoir réalisé une étude bibliographique sur la myasthénie grave acquise, l'auteur présente une étude rétrospective de 16 cas suivis à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

L'étude montre une atteinte préférentielle des jeunes mâles adultes, de grand format et sans prédisposition raciale. La forme généralisée est majoritaire, l'association avec un thymome est rare. Bien que l'étude ne permette pas de comparer significativement les différents traitements, les corticoïdes semblent occuper une réelle place dans la guérison. La présence d'une bronchopneumonie assombrit le pronostic. Les animaux en vie à l'heure actuelle sont tous en bonne santé, on observe même des rémissions cliniques.

Dans la discussion l'auteur propose des démarches diagnostique et thérapeutique.

Aucune influence néfaste de la vaccination ou de la mise bas n'a pu être relevée.

Cette étude a donc permis de faire le point sur cette maladie et relève la difficulté de réaliser des études statistiques fiables sur des affections rares.

Mots clés :

MYASTHENIE – MYASTHENIE GRAVE ACQUISE – MALADIE AUTO-IMMUNE –
FATIGABILITE - MEGAESOPHAGE – THYMOME – ANTICHOLINESTERASIQUE -
CARNIVORES - CHIEN – CHAT.

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr. Blot

Assesseur : Dr. Tiret

Adresse de l'auteur :

Melle BREHON Aurélie

42 rue du Carembault

59133 PHALEMPIN

ACQUIRED MYASTHENIA GRAVIS IN DOGS AND CATS:

RETROSPECTIVE STUDY OF 16 CASES.

Author: BREHON Aurélie

Summary

Having reviewed a bibliographic study of currently available data on myasthenia gravis, the author presents a retrospective study of 16 cases brought to the Alfort School of Veterinary Medicine.

We observe a preferential affection of young adult big size males, without any racial predisposition. The general form is more frequently observed than the localized one. The association with thymoma remaining rare. The study has not allowed to compare the different treatments significantly. However, corticoids seem to be essential for therapy. Mortality rate is strongly correlated with the presence of bronchopneumonia. Animals still alive at present are all in good health and we observed clinical remissions.

In conclusion, this study allows to make an update on this disease and points out the difficulty to realize relevant statistic analysis when working on rare affections.

Keywords

MYASTHENIA – MYASTHENIA GRAVIS – AUTO-ANTIBODIES – WEAKNESS - MEGAÆSOPHAGUS – THYMOMA – ANTICHOLINESTERASE DRUGS- DOG – CAT.

Jury :

President : Pr.

Director : Dr. Blot

Assessor : Dr. Tiret

Author's address:

Miss BREHON Aurélie

42 rue du Carembault

59133 PHALEMPIN

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES.....	5
TABLE DES TABLEAUX.....	7
INTRODUCTION.....	9
PREMIERE PARTIE:.....	11
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA MYASTHENIE GRAVE ACQUISE.....	11
I. Physiologie de la plaque motrice	13
A. Fonctionnement de la plaque neuromusculaire	13
B. Le récepteur à l'acétylcholine (RAch)	14
II. Etiopathogénie de la myasthénie grave acquise	16
A. Généralités.....	16
B. Mécanismes physiopathologiques.....	16
1. Modèles animaux	16
2. Anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine.....	17
3. Autres anticorps en jeu dans la myasthénie grave acquise.....	20
4. Formation des auto-anticorps	20
III. Epidémiologie	24
A. Influence de la race	24
B. Influence du sexe.....	24
C. Influence de l'âge	25
IV. Présentation clinique	26
A. Forme généralisée et localisée.....	26
1. Troubles locomoteurs.....	27
2. Troubles digestifs	28
3. Troubles respiratoires.....	28
4. Autres symptômes	29
B. Forme fulgurante	30
V. Diagnostic différentiel de la myasthénie grave acquise	31
A. Syndrome fatigabilité, intolérance à l'effort, faiblesse	31

B.	Etiologie du mégaoesophage acquis	32
C.	Affections de la jonction neuromusculaire.....	33
VI.	Examens complémentaires.....	35
A.	Examens pharmacologiques.....	35
1.	Protocole	35
2.	Interprétation	36
3.	Effets secondaires.....	37
B.	Electrodiagnostic.....	37
C.	Biopsie musculaire	39
D.	Examens immunologiques	40
1.	Dosage des Ac anti-RAch	40
2.	Dosage des Str Ab	43
E.	Perspectives diagnostiques : la génétique	43
VII.	Traitement	44
A.	Agents inhibiteurs de la cholinestérase	44
1.	Protocole.....	44
2.	Limites.....	45
3.	Effets secondaires indésirables des anticholinestérasiques	45
4.	Surveillance du traitement.....	46
B.	Immunosuppression	47
1.	Les corticoïdes.....	47
2.	Autres agents immunosuppresseurs	48
C.	Thymectomie.....	48
D.	Plasmaphérèse	49
E.	Gestion et prévention des complications.....	50
1.	Mégaoesophage et bronchopneumonie	50
2.	Animaux alités.....	51
F.	Perspectives thérapeutiques : la vaccinothérapie	51
VIII.	Pronostic.....	53
	DEUXIEME PARTIE :.....	55
	ETUDE RETROSPECTIVE DE LA MYASTHENIE GRAVE ACQUISE D'APRES	
	16 CAS	55

I.	Objectifs de l'étude	57
II.	Matériel et méthode.....	58
A.	Cas étudiés.....	58
1.	Méthodes de recherche des dossiers.....	58
2.	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	59
3.	Animaux de l'étude	59
B.	Recueil des informations	59
1.	Données collectées relatives à l'épidémiologie de la maladie	60
2.	Données collectées relatives aux caractéristiques cliniques de la maladie	60
3.	Données collectées relatives aux examens complémentaires	60
4.	Données collectées relatives au traitement.....	61
5.	Données collectées relatives au suivi du patient	61
	Questionnaire sur la myasthénie grave acquise.....	62
C.	Traitement des données	66
III.	Résultats	67
A.	Incidence	67
B.	Signalement.....	68
1.	Espèce des animaux	68
2.	Race des animaux.....	68
3.	Age des animaux	70
4.	Sexe des animaux	72
C.	Présentation clinique	73
1.	Forme clinique.....	73
2.	Association avec un thymome.....	75
D.	Examens complémentaires	76
1.	Test aux anticholinestérasiques	78
2.	EMG	79
3.	Dosage des anticorps à l'acétylcholine	80
E.	Démarche thérapeutique.....	82
F.	Suivi des patients myasthéniques.....	84
1.	Survie des animaux myasthéniques.....	84
2.	Efficacité du traitement	87

3.	Influence des vaccins sur la myasthénie grave acquise.....	89
4.	Influence de la mise bas sur la myasthénie grave acquise	89
IV.	Discussion	92
A.	Limites de l'étude.....	92
1.	Méthode de sélection des dossiers	92
2.	Population myasthénique de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort	92
3.	Contenu des dossiers	93
B.	Caractéristiques de la population	93
C.	Caractéristiques cliniques.....	94
D.	Intérêt des examens complémentaires.....	94
1.	Conclusion de l'étude.....	94
2.	Proposition d'une démarche diagnostique	95
E.	Thérapeutique et suivi	96
1.	Conclusion de l'étude.....	96
2.	Proposition d'une démarche thérapeutique	97
	CONCLUSION	101
	BIBLIOGRAPHIE	103
	ANNEXES	109

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Représentation schématique des mécanismes intervenant dans la production des PPSEs (Potentiel Post Synaptique Excitateur) au niveau des synapses de plaque motrice.	14
Figure 2: Le récepteur nicotinique à l'acétylcholine.....	15
Figure 3: Mécanismes physiopathologiques de la myasthénie grave acquise	19
Figure 4: Jonctions musculaires normal et chez un patient myasthénique	19
Figure 5: Hypothèses étio-pathogéniques de la myasthénie induite par un thymome	22
Figure 6: Principaux anticholinestérasiques utilisés dans le diagnostic et le traitement de la myasthénie grave.....	36
Figure 7: Potentiel d'action musculaire (onde M) lors de stimulation répétitive d'un nerf moteur.....	39
Figure 8: Complexes auto-immuns (coloration brune : flèches) localisés sur les jonctions neuromusculaires d'un chien atteint de myasthénie grave acquise (immunocytochimie avec protéine A staphylococcique et peroxydase du raifort).....	40
Figure 9: Dosage radio-immunologique des anticorps anti-RACH.....	41
Figure 10: Test à l'édrophonium.....	46
Figure 11: Questionnaire téléphonique	62
Figure 12: Incidence de la myasthénie grave acquise	68
Figure 13: Répartition des animaux selon leur format.	70
Figure 14: Répartition des animaux en fonction de leur âge au moment de l'apparition des symptômes.....	71
Figure 15: Répartition des animaux en fonction de leur classe d'âge.....	72
Figure 16: Répartition des animaux en fonction de leur sexe.	73
Figure 17: Importance relative des différentes formes de myasthénie grave acquise.....	74
Figure 18: Place du mégaœsophage dans la forme généralisée	75
Figure 19: Association avec un thymome	76
Figure 20: Examens complémentaires effectués.....	77
Figure 21: Nombre d'examens complémentaires réalisés.....	78

Figure 22: Sensibilité du test aux anticholinestérasiques	79
Figure 23: Sensibilité de l'EMG	80
Figure 24: Proportion des animaux séronégatifs.....	81
Figure 25: Importance des individus séronégatifs atteints d'une forme généralisée	82
Figure 26: Différents traitements mis en place lors de myasthénie grave	84
Figure 27: Devenir des cas de l'étude	85
Figure 28: Date des décès en fonction du début des symptômes	86
Figure 29: Prévalence de la bronchopneumonie chez les animaux vivants et décédés.....	87
Figure 30: Rémission clinique.....	89
Figure 31: Synthèse des résultats	90

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Incidence de la myasthénie grave acquise.....	67
Tableau 2: Répartition des animaux selon leur race	69
Tableau 3: Répartition des animaux selon leur format	69
Tableau 4: Répartition des animaux en fonction de leur âge au moment de l'apparition des symptômes.....	70
Tableau 5: Répartition des animaux en fonction de leur classe d'âge	71
Tableau 6: Répartition des animaux en fonction de leur sexe.....	72
Tableau 7: Importance relative des différentes formes de myasthénie grave acquise.	73
Tableau 8: Place du mégaoesophage dans la forme généralisée	74
Tableau 9: Association avec un thymome.....	75
Tableau 10: Examens complémentaires effectués	76
Tableau 11: Nombre d'examens complémentaires réalisés	77
Tableau 12: Sensibilité du test aux anticholinestérasiques	78
Tableau 13: Sensibilité de l'EMG	79
Tableau 14: Proportion des animaux séronégatifs	80
Tableau 15: Importance des individus séronégatifs atteints d'une forme généralisée	81
Tableau 16: Différents traitements mis en place lors de myasthénie grave	83
Tableau 17: Devenir des cas de l'étude.....	85
Tableau 18: Date des décès en fonction du début des symptômes.....	86
Tableau 19: Prévalence de la bronchopneumonie chez les animaux vivants et décédés.	86
Tableau 20: Rémission clinique	88

INTRODUCTION

La myasthénie est une maladie neuromusculaire rare caractérisée par une faiblesse et une fatigabilité anormales apparaissant après un effort, et rétrocedant au repos, touchant l'Homme, le Chien et plus exceptionnellement le Chat.

Cette maladie résulte d'une quantité trop faible en récepteurs fonctionnels à l'acétylcholine, faisant suite à un déficit congénital (myasthénie congénitale) ou à une attaque auto-immune (myasthénie grave acquise). Seule cette forme acquise fera l'objet de notre étude.

A notre connaissance, aucune étude rétrospective portant sur les cas de myasthénie grave acquise rencontrés dans les Ecoles Nationales Vétérinaires Françaises n'a été réalisée à ce jour. Cette thèse tentera donc de faire le point sur cette maladie.

Nous nous sommes donc proposés dans un premier temps de regrouper les différentes connaissances actuelles sur la myasthénie grave acquise féline et canine en rappelant tout d'abord le fonctionnement normal d'une plaque motrice puis en présentant les aspects physiopathologiques, épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de la maladie.

Dans une seconde partie, nous nous consacrerons à l'étude rétrospective de seize chiens souffrant de myasthénie grave acquise amenés à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, afin de déterminer des caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la maladie et d'examiner les examens complémentaires effectués ainsi que les traitements mis en place. Un suivi des animaux de l'étude est également réalisé afin d'étudier le pronostic de la maladie.

PREMIERE PARTIE:

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA MYASTHENIE
GRAVE ACQUISE

I. Physiologie de la plaque motrice

A. Fonctionnement de la plaque neuromusculaire [4 ; 18 ; 20 ; 23 ; 28 ; 29 ;

38 ; 41]

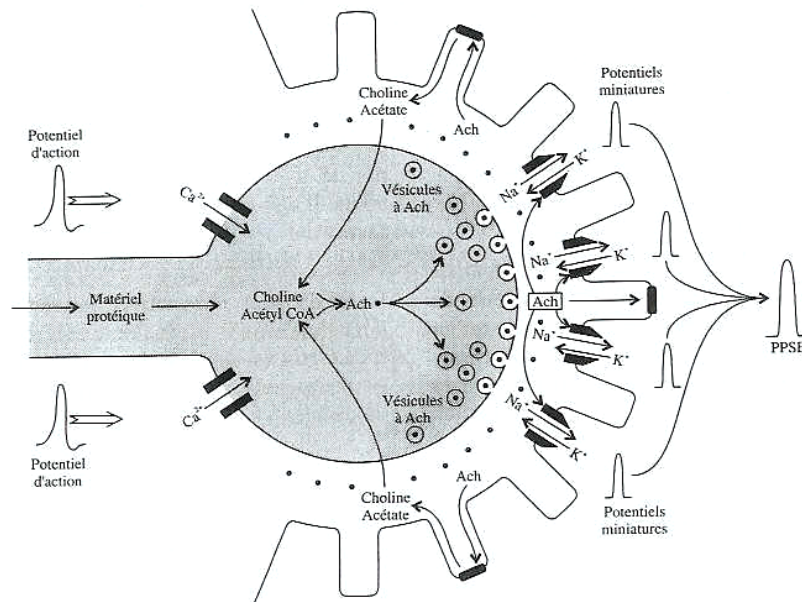
La transmission neuromusculaire s'effectue au niveau de la plaque motrice constituée par l'extrémité terminale du nerf et la membrane de la fibre musculaire. Elle est permise par la libération dans l'espace extracellulaire intersynaptique, puis la fixation sur la membrane post synaptique, d'une substance chimique dite neurotransmettrice : l'acétylcholine (Ach).

L'acétylcholine, neurotransmetteur appartenant au groupe des monoamines et autres composés aminés, est présente dans des vésicules de stockage de la région présynaptique contenant chacune un quantum d'acétylcholine (environ 10^4 molécules).

L'onde de dépolarisation du potentiel d'action qui arrive au niveau présynaptique provoque la libération de calcium responsable à son tour de la migration des vésicules, leur fusion avec la membrane présynaptique et leur éclatement. L'acétylcholine, ainsi libérée dans l'espace intersynaptique, diffuse jusqu'à la membrane postsynaptique où elle se lie de manière réversible avec un récepteur-canal spécifique, engendrant son ouverture, ainsi qu'un afflux d'ions sodium dans la cellule et une variation du potentiel local. Ce dernier générera alors un nouveau potentiel d'action qui se propagera le long de la membrane des fibres musculaires et activera la contraction. (Figure 1)

Chaque signal est bref et permettra ainsi au muscle de recevoir un autre message. Cette brièveté est due à l'action de cholinestérases qui vont induire le détachement et l'hydrolyse rapide de l'acétylcholine en choline et acétate. Ces deux derniers, se trouvant dans l'espace intersynaptique, sont alors pompés dans la région présynaptique où ils seront de nouveau utilisés pour la synthèse de nouvelles molécules d'acétylcholine. (Figure 1)

Figure 1: Représentation schématique des mécanismes intervenant dans la production des PPSEs (Potentiel Post Synaptique Excitateur) au niveau des synapses de plaque motrice. [18]



B. Le récepteur à l'acétylcholine (RACH) [11 ; 18 ; 20 ; 28 ; 29 ; 38]

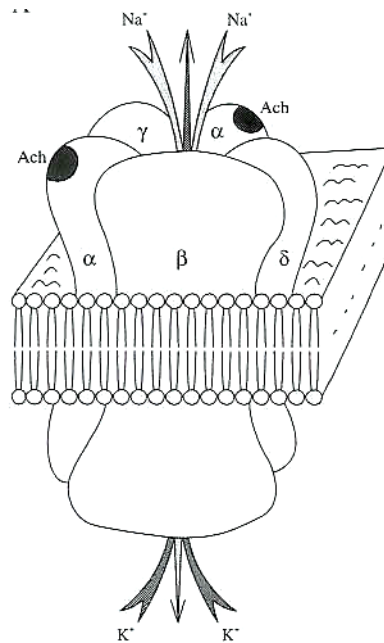
L'acétylcholine peut avoir deux types d'effets : excitateur ou inhibiteur, selon le type de récepteur sur lequel elle se fixe. Au niveau de la synapse neuromusculaire du muscle squelettique, l'acétylcholine a un effet excitateur après s'être fixée sur un récepteur de type nicotinique. Seul ce type de récepteur sera étudié par la suite.

Le récepteur nicotinique entre dans la catégorie des récepteurs-canaux ou récepteurs ionotropes pour lesquels un canal fait partie intégrante de leur structure. Il est constitué de cinq sous unités (2 sous unités α , une sous unité β , une sous unité δ et une sous unité γ) qui diffèrent par leur nombre d'acides aminés. (Figure 2)

Ces récepteurs sont essentiellement présents au niveau des sommets des invaginations de la membrane postsynaptique. Ils sont en continuel recyclage régulé par le nerf moteur.

L'acétylcholine libérée dans l'espace intersynaptique va pouvoir se lier à son site de fixation sur la face externe de la sous unité α entre les acides aminés 192 et 193. Le canal s'ouvre alors et laisse passer à la fois les ions sodium (Na^+) et potassium (K^+). (Figure 2)

Figure 2: Le récepteur nicotinique à l'acétylcholine ^[18]



La fixation de l'acétylcholine sur son récepteur provoque l'apparition d'un potentiel miniature. L'activation de plusieurs récepteurs permettra la formation d'un PPSE par sommation de ces potentiels miniatures. Le PPSE est une réponse strictement locale qui ne se propage pas. Si son amplitude est suffisante, il sera alors à l'origine d'un potentiel d'action qui se propagera, permettant ainsi la contraction musculaire. (Figure 1)

II. Etiopathogénie de la myasthénie grave acquise

A. Généralités

La myasthénie grave est un trouble rare de la transmission neuromusculaire, caractérisée par une faiblesse et une fatigabilité anormales des muscles squelettiques, aggravées à l'effort et s'améliorant au repos. [4; 20; 28 ; 29 ; 47]

On la rencontre de façon spontanée chez l'Homme, le Chien et plus exceptionnellement chez le Chat. [13 ; 25 ; 28 ; 29 ; 30 ; 32 ; 39 ; 41 ; 44 ; 49]

Elle résulte d'une diminution du nombre de récepteurs à l'acétylcholine dont la cause permet de la classer en deux formes : [4 ; 13 ; 20 ; 28 ; 29 ; 41 ; 48]

- une forme congénitale consécutive à une dotation insuffisante en récepteurs à l'acétylcholine à la naissance,
- une forme acquise, plus fréquente, d'origine auto-immune.

Seule cette dernière forme sera envisagée dans la suite de cette étude.

B. Mécanismes physiopathologiques

1. Modèles animaux [28 ; 29 ; 40]

Les recherches sur la structure du récepteur à l'acétylcholine ont été facilitées par l'étude de certains animaux. En effet, il a été découvert des anguilles, *Electrophorus electricus* et *Torpedo californi*, renfermant de très nombreux récepteurs ainsi que des serpents dont le venin contient une toxine, appelée l' α -bungarotoxine, se fixant sur le récepteur à l'acétylcholine.

La pathogénie de la myasthénie grave acquise peut être étudiée grâce à un modèle expérimental appelé Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis (EAMG) créé chez de nombreuses espèces notamment la souris et le rat Lewis. L'injection de récepteurs purifiés à ces animaux d'expérience entraîne une réaction auto-immune contre ceux-ci avec formation d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (Ac anti-RAch), à l'origine d'un syndrome semblable à celui de la myasthénie grave acquise.

2. Anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine

a) Mécanismes d'action

La déficience de la transmission neuromusculaire a été attribuée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les récepteurs à l'acétylcholine. En effet :

- ces anticorps sont retrouvés chez un grand nombre de patients et lors des formes néonatales temporaires de myasthénie grave acquise chez l'Homme,
- on a mis en évidence une interaction entre ces anticorps et les récepteurs à l'acétylcholine sur des biopsies de muscles,
- le transfert de ces anticorps à des souris reproduit la maladie,
- il est possible de reproduire la maladie en immunisant des animaux avec des récepteurs purifiés,
- il existe une évolution en parallèle de leur taux et de l'état clinique du patient,
- une réduction de leur quantité par la plasmaphérèse ou par les corticoïdes améliore l'état clinique du patient.

Ces informations permettent d'en déduire que ces anticorps ont un effet direct sur la fonction neuromusculaire. ^[11 ; 13 ; 17 ; 29]

Ils vont : ^[11 ; 20 ; 28 ; 29 ; 38 ; 46 ; 47 ; 49] (Figure 3)

- accélérer l'endocytose des récepteurs,
- empêcher la fixation de l'acétylcholine sur son récepteur en s'y fixant à sa place et perturber le fonctionnement du canal ionique,
- activer le complément qui causera alors des dommages au niveau de la membrane post synaptique,
- diminuer la synthèse et l'incorporation dans la membrane de nouveaux récepteurs.

Ces modifications au niveau de la jonction neuromusculaire sont à l'origine d'un nombre réduit de récepteurs à l'acétylcholine disponibles et fonctionnels, diminuant ainsi la probabilité d'interaction avec l'acétylcholine. On considère que le nombre de récepteurs à l'acétylcholine chez les individus myasthéniques est réduit d'environ 45% par rapport à un individu normal. ^[32] La probabilité d'interaction sera également restreinte par des modifications structurales qui apparaissent dans ces jonctions, telle qu'une diminution de taille des invaginations, augmentant ainsi l'espace intersynaptique. ^[4 ; 11 ; 20] (Figure 4)

La baisse de la probabilité d'interaction entre l'acétylcholine et son récepteur sera à l'origine d'une diminution de l'amplitude du potentiel post synaptique et diminuera ainsi la probabilité de donner un potentiel d'action et une contraction musculaire. ^[11]

Figure 3: Mécanismes physiopathologiques de la myasthénie grave acquise ^[29]

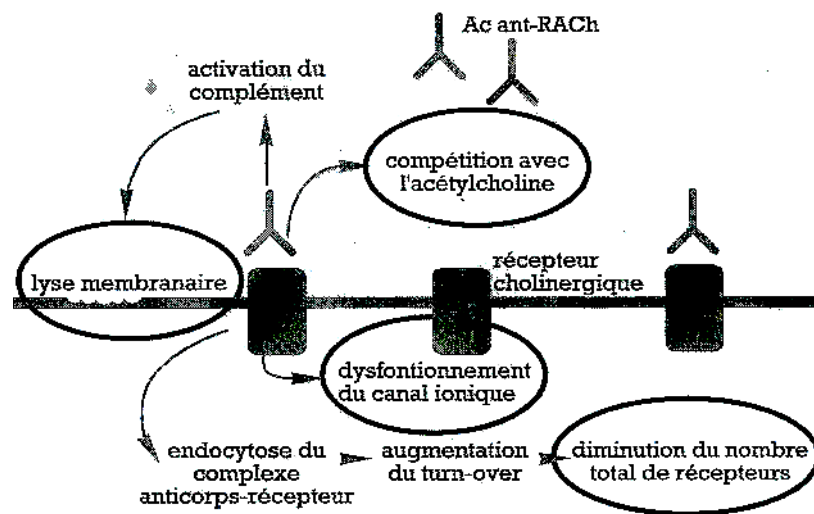
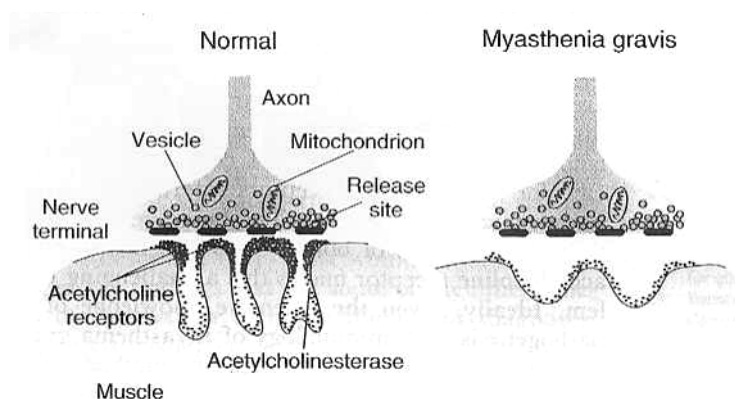


Figure 4: Jonctions musculaires normal et chez un patient myasthénique ^[11]



b) Propriétés des Ac anti-RACH

La taille et la complexité de la structure du récepteur à l'acétylcholine suggère qu'il puisse exister un grand nombre d'épitopes différents à l'origine de la formation d'une population hétérogène d'Ac anti-RACH chez les individus myasthéniques. ^[11]

La majorité des anticorps se lie à une région spécifique, localisée au niveau de la surface extracellulaire de la sous unité α , distincte du site de fixation de l'acétylcholine, appelée « main immunogenic region » (MIR : α 67 à α 76). Cependant, certains anticorps se fixent tout de même à d'autres sites de la sous unité α (α 183 à α 200), voire sur d'autres sous unités.
[11; 20; 28; 38]

3. Autres anticorps en jeu dans la myasthénie grave acquise ^[39 ; 40 ; 41]

Des anticorps dirigés contre des protéines du muscle strié squelettique, autres que celles du récepteur à l'acétylcholine ont été incriminés dans le mécanisme physiopathogénique de la myasthénie.

Ces anticorps sont dirigés contre la myosine, l'actine, l' α -actinine, la connectine, le réticulum sarcoplasmique et sont regroupés sous le terme de « striational antibodies » (Str Ab).

Il peut également exister, chez les individus myasthéniques, des anticorps contre le récepteur à la ryanodine, un canal calcique jouant un rôle primordial dans le couplage-excitation contraction.

Il a été mis en évidence que les anticorps dirigés contre la connectine et le récepteur à la ryanodine sont retrouvés principalement chez les animaux atteints d'une forme sévère de la maladie, présentant un thymome, ou chez ceux dont la maladie se déclare à un âge avancé (l'âge de 4 ans étant arbitrairement choisi en référence à l'âge de 40 ans établi chez l'Homme pour les formes retardées). ^[39 ; 45]

4. Formation des auto-anticorps

L'initiation du mécanisme auto-immun, chez l'Homme comme chez l'animal, reste à ce jour inconnue. Cependant, il semblerait que nous disposions de quelques pistes.

Le fait que les auto-anticorps étudiés chez les patients myasthéniques humains ou animaux ressemblent fortement à ceux retrouvés chez les animaux immunisés avec des récepteurs

purifiés laisse suggérer que les individus atteints de myasthénie induisent une réponse immunitaire suite à un contact avec une source endogène de récepteurs à l'acétylcholine. ^[38]

Bien que les lymphocytes soient les acteurs principaux de la formation de ces auto-anticorps, ils ne sont pas les seuls intervenants et il ne s'agit certainement pas d'une simple gammopathie monoclonale. En effet, il semblerait que le thymus ait également un rôle important. ^[38]

a) Rôle des lymphocytes ^[11 ; 40]

La production des Ac anti-RAch par les lymphocytes B est lymphocytes T dépendante.

Les lymphocytes T helper vont reconnaître un antigène (peptides du récepteur à l'acétylcholine, provenant principalement de la sous unité α) présenté par une cellule présentatrice d'antigène, cette cellule ayant préalablement dégradé, endocyté et associé l'antigène à une molécule du CMH de classe II. Les lymphocytes T helper ont ensuite pour rôle d'activer les lymphocytes B.

b) Rôle du thymus

Le thymus est une structure glandulaire située dans le médiastin crânial. Il est responsable de la maturation des lymphocytes T et de l'expression des récepteurs CD4 et CD8. Il régresse au cours des premières années de la vie de l'animal. ^[8]

Le thymome est une tumeur de la composante épithéliale du thymus avec divers degrés d'infiltration par les lymphocytes. ^[8; 25; 27; 34; 36]

La myasthénie est un syndrome paranéoplasique : elle est suffisamment souvent retrouvée de façon concomitante avec une tumeur du thymus pour suggérer une association entre ces deux affections mais sans que la destruction tissulaire locale, la compression provoquée par la tumeur ou par ses métastases, ou son traitement, ne puissent en être la cause. ^[4 ; 21]. Elle est le syndrome paranéoplasique le plus souvent associé au thymome chez le Chien (18 à 47% des cas de thymome). ^[8 ; 20 ; 21 ; 25]

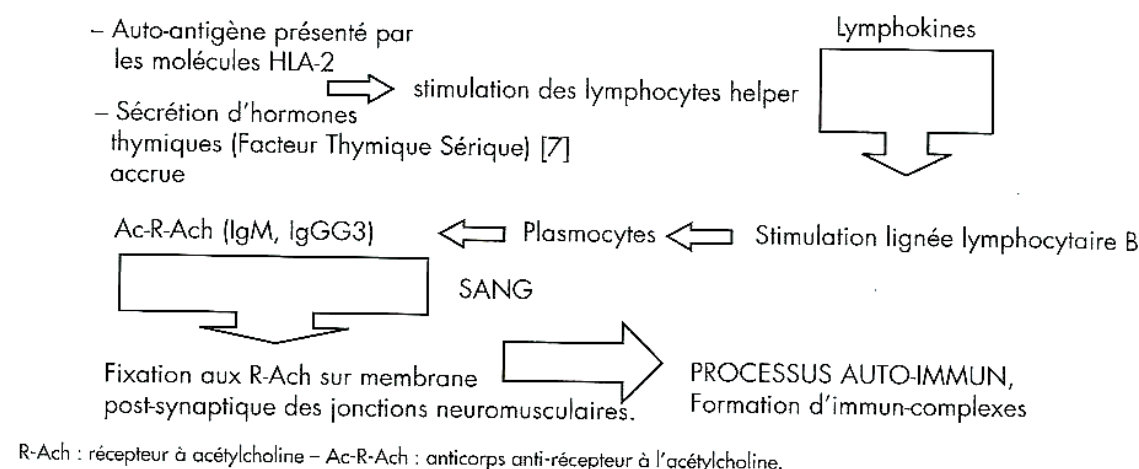
Cependant, seuls 3 à 4,8% des chiens myasthéniques ont un thymome diagnostiqué. [21, 43; 45;

^{49]} Les chiffres sont beaucoup plus élevés chez le Chat : 19 à 25,7%. [21; 39; 44; 49]

Plusieurs hypothèses impliquant le thymus peuvent expliquer la formation des auto-anticorps : (Figure 5)

- l'exposition des cellules myoïdes (cellules ressemblant aux cellules musculaires) du thymus, présentant à leur surface des récepteurs à l'acétylcholine suite à la présence d'une tumeur. Ces cellules seraient alors reconnues comme étrangères par le système immunitaire engendrant la formation d'auto-anticorps, [1 ; 8 ; 11 ; 14 ; 20 ; 27 ; 32 ; 36 ; 37 ; 49]
- un déséquilibre entre les lymphocytes T helper (en excès) et les lymphocytes T suppresseurs (en défaut) suite à une synthèse accrue des hormones thymiques par les cellules épithéliales. [32; 34; 36; 37]

Figure 5: Hypothèses étiopathogéniques de la myasthénie induite par un thymome. [34]



c) Implications d'autres cancers

Il semblerait que d'autres types de néoplasies telles que les ostéosarcomes [30], les carcinomes cholangiocellulaires [26], les lymphomes cutanés [35] et les adénocarcinomes des sacs anaux [39]

soient associés à la myasthénie et donc susceptibles d'être impliqués dans la synthèse des auto-anticorps.

Cependant, le nombre de cas reste à ce jour insuffisant pour affirmer une véritable association.^[21]

III. Epidémiologie

La myasthénie grave acquise touche l'Homme, le Chien et plus rarement le Chat. ^[13; 25; 28; 29; 43; 44]

A. Influence de la race

La myasthénie grave acquise atteint préférentiellement des chiens de grande taille (plus de 25 kg dans 85% des cas). ^[28 ; 29 ; 33 ; 48 ; 50]

Les races présentant le plus haut risque d'apparition de la myasthénie grave acquise sont les Akitas, les Golden retrievers, les labradors, les bergers allemands, les Drathaars, les Scottish Terriers, les Pointers, les Chihuahuas. ^[9; 33; 38; 42; 46; 49]

En revanche, les Rottweillers, les Dobermans, les Dalmatiens et les Jack Russell Terriers présentent le risque le plus faible. ^[43]

Les Golden retrievers, les Labradors, les Bergers Allemands et les Teckels représentent les races présentant le plus fort taux de létalité. ^[43 ; 49]

Chez les chats, les races les plus fréquemment atteintes sont l'Abyssin et le Somali. ^[38 ; 44]

B. Influence du sexe

Il ne semble pas exister de prédisposition sexuelle chez le Chien ^[4 ; 14 ; 28 ; 29 ; 42 ; 44 ; 50], bien que dans certaines études il semblerait que les animaux entiers soient moins souvent atteints que les animaux stérilisés. ^[9 ; 43]

Aucune prédisposition sexuelle n'a pu être mise en évidence chez le Chat. ^[44]

C. Influence de l'âge ^[9 ; 20 ; 38 ; 42]

La myasthénie grave acquise se rencontre chez des animaux de 8 mois à 13 ans (âge moyen de 7 ans) avec une répartition bimodale :

- un premier groupe d'animaux déclarant les symptômes entre 2 et 4 ans,
- un deuxième groupe d'animaux entre 9 et 13 ans.

IV. Présentation clinique

La myasthénie grave acquise peut se présenter sous 3 formes différentes :

- une forme généralisée dans 57% à 64% dans la race canine ^[9 ; 43 ; 45 ; 49] et dans 85,7% dans la race féline, ^[44]
- une forme localisée dans les autres cas,
- une forme fulgurante, forme particulière de la forme généralisée a récemment été décrite. ^[9; 45]

Une précision concernant ces chiffres doit tout de même être apportée. Il est reconnu chez l'Homme que 30 à 50% des patients souffrant de myasthénie sous sa forme localisée sont séronégatifs (comparés avec 10 à 15% des patients souffrant de myasthénie sous sa forme généralisée). Ceci peut donc nous amener à penser que, si le même phénomène se produit dans les espèces féline et canine, la prévalence de formes localisées de myasthénie peut être plus élevée que ce que l'on peut en déduire des diverses études rétrospectives qui se fondent uniquement sur des animaux séropositifs. ^[9]

A. Forme généralisée et localisée ^[28 ; 29 ; 46 ; 48]

La forme localisée de la myasthénie grave acquise se traduit par un mégaoesophage et/ou une atteinte des muscles faciaux, laryngés ou pharyngés.

La forme généralisée, quant à elle, se présente par une atteinte locomotrice éventuellement accompagnée de signes de myasthénie localisée.

1. Troubles locomoteurs

Lors d'une activité physique, d'intensité variable, l'animal myasthénique va présenter des troubles locomoteurs :

- raccourcissement de la foulée,
- fasciculations et tremblements musculaires,
- incoordination motrice des membres,
- démarche ankylosée avec le dos arqué et la tête basse.

Ces animaux finissent par s'asseoir ou se coucher. On peut alors remarquer des muscles appendiculaires flasques mais sans aucune douleur à la palpation.

Après une période de repos, on observe une rémission des symptômes, cependant celle-ci n'est que temporaire et l'animal s'effondrera de nouveau après une nouvelle activité physique.

Au cours de l'évolution de la maladie, la durée de l'activité physique nécessaire à l'apparition des symptômes sera de plus en plus courte et les pauses récupératrices de plus en plus longues.

Les membres postérieurs semblent être plus touchés que les membres antérieurs. ^[5 ; 9 ; 46 ; 47 ; 48]

Chez le Chat, on remarque principalement :

- une ventroflexion de la nuque,
- une mâchoire inférieure tombante,
- une démarche écrasée avec une descente du tronc entre les deux omoplates,
- un animal couché avec la tête entre les deux membres antérieurs.

L'examen neurologique des animaux au repos ne révèle aucune anomalie. Par contre, si cet examen est réalisé après une période d'exercice, on peut mettre en évidence un déficit de la

proprioception tandis que les réflexes spinaux et palpébraux restent normaux ou éventuellement diminués après quelques répétitions. [4; 5; 20; 22; 50]

2. Troubles digestifs

D'après les études rétrospectives menées par Shelton *et al.* , 86,9% des chiens atteints d'une myasthénie sous sa forme généralisée présentent un dysfonctionnement pharyngé ou oesophagien, contre seulement 28,6% chez les chats. [43 ; 44]

On remarque également que la proportion de formes localisées est nettement inférieure chez le Chat que chez le Chien. [43 ; 44]

Cette différence de prévalence entre les deux espèces s'explique facilement par la composition de la musculature oesophagienne : elle est composée en grande majorité par des fibres musculaires squelettiques chez le Chien alors que chez le Chat elle est également constituée de fibres musculaires lisses. [7; 10; 44]

L'animal myasthénique peut présenter :

- des troubles de la préhension des aliments et des liquides, ainsi qu'une protrusion de la langue suite à l'atteinte des muscles faciaux et une diminution du tonus lingual,
- de la sialorrhée et des troubles de la déglutition suite à l'atteinte des muscles pharyngés,
- un mégaoesophage, lors d'atteinte des muscles œsophagiens, responsable d'une dysphagie importante. La principale complication, rapidement mortelle, du mégaoesophage est la bronchopneumonie par fausse déglutition,
- une incontinence fécale.

3. Troubles respiratoires

Suite à une activité physique, l'animal peut présenter une dyspnée inspiratoire, une cyanose, ainsi qu'une toux, rétrocedant au repos.

Une atteinte des muscles laryngés est également possible, elle se traduit par des aboiements ou des miaulements plus aigus devenant inaudibles.

4. Autres symptômes

a) Symptômes dus à la présence d'un thymome

Lors de thymome, l'animal peut présenter des symptômes en relation avec la présence d'une masse ou d'un épanchement dans le médiastin crânial : toux, dyspnée, discordance, régurgitations, dysphagie, syndrome de la veine cave crâniale (œdème symétrique de la tête, de l'encolure et des membres antérieurs, dilatation veineuse) due à sa compression à l'origine d'une hypertension veineuse et d'une stase lymphatique. ^[8; 34; 37]

b) Symptômes dus à la présence d'une bronchopneumonie par fausse déglutition

Elle se traduit par des symptômes respiratoires tels que de la toux, de la dyspnée et une cyanose. ^[20]

c) Autres symptômes

Une atteinte des muscles de la face est possible avec ptôse des paupières, babines tombantes, etc ...

La ptôse des paupières sera le seul signe oculaire susceptible d'être détecté chez les animaux, contrairement à l'Homme où l'atteinte des muscles oculaires, à l'origine d'une diplopie, est largement représentée et constitue l'une des bases de la classification des différentes formes de myasthénie observables chez l'Homme. ^[9, 24]

Une incontinence urinaire intermittente peut être retrouvée.

B. Forme fulgurante ^[9; 24; 39; 46]

La forme fulgurante de la myasthénie est une forme particulière de la forme généralisée, se traduisant par une apparition soudaine et une évolution rapide de la maladie. Elle se caractérise par une tétraparésie ne s'améliorant pas au repos, accompagnée de troubles respiratoires sévères.

Tous les chiens atteints de la forme fulgurante de la myasthénie ont un mégaœsophage. Celui-ci pouvant être à l'origine de régurgitations importantes et de bronchopneumonies par fausse déglutition.

Une grande proportion de thymomes est également retrouvée dans cette forme.

V. Diagnostic différentiel de la myasthénie grave acquise

A. Syndrome fatigabilité, intolérance à l'effort, faiblesse ^[15 ; 22 ; 28]

La myasthénie grave acquise fait partie d'un syndrome fréquent appelé « syndrome fatigabilité, intolérance à l'effort, faiblesse » (SIFF) :

- fatigabilité : diminution anormalement rapide de la force musculaire pouvant être développée au cours d'un exercice. Dans ce cas, on considère que la force musculaire est normale lors des premiers mouvements,
- intolérance à l'effort : incapacité à fournir un effort même modéré, en raison de l'impossibilité d'augmenter la force musculaire (cause intrinsèque) ou d'augmenter le niveau métabolique nécessaire à la réalisation de cet effort (cause extrinsèque),
- faiblesse : incapacité à développer une force musculaire normale.

Ce syndrome se traduit cliniquement par des symptômes peu spécifiques, bilatéraux et symétriques : foulées raccourcies, mouvements de faible amplitude, sans déficit proprioceptif apparent et avec des réflexes généralement conservés mais qui peuvent être également diminués.

Les causes les plus fréquentes sont :

- cardio-vasculaires : par diminution de la pression de perfusion : cardiomyopathie dilatée, fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire et sino-auriculaire, dirofilariose, insuffisance cardiaque, épanchement péricardique,

- respiratoires : par insuffisance d'apport en oxygène : toux, collapsus trachéal, épanchement thoracique, bronchopneumopathie,
- neuromusculaires : neuropathie, myopathie ou jonctionopathie (voir ci dessous).

Cependant, de nombreuses autres causes métaboliques ou endocriniennes peuvent être mises en jeu : encéphalose hépatique, hypocalcémie, troubles potassiques, hypothyroïdie, maladie d'Addison, insuffisance rénale chronique, hypoglycémie, diabète sucré, hypercorticisme, hypomagnésémie, hypoparathyroïdie, hypothyroïdie.

B. Etiologie du mégaoesophage acquis

Le mégaoesophage est la principale cause de régurgitations chez le Chien et le Chat. ^[19 ; 51] Il pourra être généralement mis en évidence par des radiographies de face et de profil du thorax. ^[3 ; 7 ; 12 ; 14 ; 19 ; 51]

Dans les formes acquises de mégaoesophage, on peut suspecter : ^[3 ; 7 ; 12 ; 14 ; 19 ; 51]

- une altération du système nerveux central: instabilité cervicale associée à une myélomalacie, encéphalite (maladie de Carré), tumeur cérébrale, lésions du tronc cérébral, traumatisme,
- une neuropathie périphérique : intoxication (plomb, thallium, acrylamide), polyradiculonévrite, ganglioradiculite, lésion bilatérale du nerf vague (X), dysautonomie, neuropathie axonale à cellules géantes, atrophie musculaire spinale,
- une altération de la jonction neuromusculaire : myasthénie grave acquise, botulisme, tétanos, toxicité chronique des agents anticholinestérasiques,
- une altération de la musculature oesophagienne : lupus érythémateux systémique, polymyosite, dermatomyosite, maladie de surcharge en glycogène, hypothyroïdie (discuté), hypocorticisme, myopathies,

- une affection digestive : lésions œsophagiennes de nature obstructive ou inflammatoire (néoplasie, granulome, spirocercose, sténose, corps étranger, œsophagite, intussusception gastro-œsophagienne), sténose pylorique, dilatation torsion de l'estomac, fistule broncho-œsophagienne,
- autres causes : médiastinite, cachexie, thymome.

La myasthénie acquise représente une cause fréquente de mégaoesophage: des Ac anti-RAch sont en effet retrouvés chez 25 à 40% des cas de mégaoesophage « idiopathique » chez le Chien. [3; 14; 24; 38; 42; 47; 51]

C. Affections de la jonction neuromusculaire [5 ; 29 ; 41]

Mise à part lors de myasthénie grave acquise, la jonction neuromusculaire peut être perturbée par d'autres affections :

- botulisme : toxi-infection alimentaire due à l'ingestion de la neurotoxine C de *Clostridium botulinum*. Les toxines botuliques clivent les protéines responsables de l'exocytose des vésicules présynaptiques empêchant ainsi la libération de l'acétylcholine dans le milieu intersynaptique, [22]
- paralysie par piqûre de tique : due à la libération d'une toxine produite dans la salive de tiques, *Ixodes* ou *Dermacentor*, empêchant la libération de l'acétylcholine,
- intoxication par des insecticides organo-phosphorés et carbamates : ce sont des molécules largement utilisées dans les insecticides agricoles. Ils sont inhibiteurs de la cholinestérase. L'acétylcholine est alors bloquée au niveau des récepteurs post synaptiques provoquant une stimulation (raideur musculaire, tremblements, ataxie, tétanie) puis une paralysie,
- des médicaments sont susceptibles d'induire ou de majorer un bloc de la jonction neuromusculaire : les antibiotiques aminosides (streptomycine, dihydrostreptomycine, néomycine, kanamycine, gentamicine), les agents anti-arythmiques, les phénothiazines, la diphénylhydantoïne, le méthoxyflurane, le magnésium, la

clindamycine, la lincomycine, la procaïne, ainsi que les antibiotiques polypeptidiques (colistine, polymyxine, bacitracine). ^[4; 50] Il est également décrit chez le Chat hyperthyroïdien, des cas de myasthénie acquise suite à l'utilisation de méthimazole (4,8% des chats myasthéniques). ^[22; 44]

VI. Examens complémentaires

A. Examens pharmacologiques

Des anticholinestérasiques peuvent être utilisés pour le diagnostic de la myasthénie. Ceux-ci empêchent temporairement la destruction de l'acétylcholine, prolongeant ainsi son action au niveau de la jonction neuromusculaire. L'animal retrouve alors sa force musculaire pendant un laps de temps limité. ^[20 ; 48]

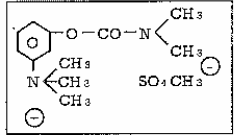
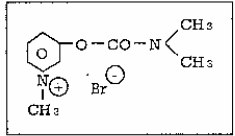
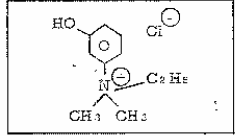
En effet, dans les conditions physiologiques, l'acétylcholine n'a le temps d'agir que sur un récepteur avant d'être hydrolysée ; ces agents permettent donc à l'acétylcholine d'agir plus longtemps, d'atteindre des concentrations plus importantes ce qui permet aux PPSE d'être plus longs et d'amplitude plus élevée. ^[18]

1. Protocole ^[4 ; 5 ; 20 ; 28 ; 29 ; 41; 47; 48; 50]

Les anticholinestérasiques utilisés pour le diagnostic doivent être de courte durée d'action. On dispose à ce jour uniquement en France de la néostigmine (Prostigmine ND) (Figure 6).

Le protocole consiste à provoquer l'apparition des symptômes en imposant un exercice à l'animal. On réalise alors l'injection du produit dès l'apparition de ceux-ci.

Figure 6: Principaux anticholinestérasiques utilisés dans le diagnostic et le traitement de la myasthénie grave. [28]

principe	nom déposé	caractéristiques
 néostigmine	prostigmine	• rapidité d'action • effets secondaires graves • utilisation dans le diagnostic et le traitement
 pyridostigmine	mestinon	• action progressive • durée d'action plus longue que la néostigmine • utilisation dans le traitement
 edrophonium	tensilon	• effets très rapides • Durée d'action courte (1 à 2 mn) • utilisation dans le diagnostic

Plus
disponible
en France

2. Interprétation [4 ; 5 ; 20 ; 28 ; 29 ; 41 ; 47 ; 48 ; 50]

On considère le test comme positif, c'est à dire compatible avec une myasthénie, si l'on observe un net regain de force transitoire des muscles affectés dans les 20 à 30 secondes après l'injection.

Ce test est assez spécifique. Cependant, des cas de polyneuropathie ou de polymyosite peuvent également être améliorés par les anticholinestérasiques. Il est aussi possible que des animaux myasthéniques ne répondent pas au test.

De plus, ce test peut être difficilement interprétable chez des animaux très affaiblis ou dont la myasthénie est localisée aux muscles du pharynx, du larynx ou de l'œsophage.

3. Effets secondaires ^[4 ; 5 ; 20 ; 28 ; 29 ; 41 ; 47 ; 48 ; 50]

Les effets de l'acétylcholine sont prolongés au niveau des récepteurs nicotiniques de la plaque motrice mais également au niveau des récepteurs muscariniques, pouvant entraîner des effets secondaires gênants tels que de la nausée, des vomissements, une bradycardie, du ptyalisme, un myosis, des fasciculations musculaires, une dyspnée et de la diarrhée.

Ces effets peuvent être prévenus en utilisant de l'atropine, antagoniste de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques, en prémédication (0,02 à 0,04 mg/kg par voie intramusculaire).

Les tests doivent être réalisés lors de présomption de myasthénie et avec une certaine prudence. En effet, chez des animaux non atteints de myasthénie, les anticholinestérasiques peuvent provoquer une dépolarisation excessive et une paralysie des muscles, notamment respiratoires. C'est pour cela qu'il faut disposer du matériel de réanimation à proximité lors de la réalisation de ces tests. ^[5 ; 50]

B. Electrodiagnostic ^[5 ; 6 ; 16 ; 20 ; 28 ; 29]

L'électrodiagnostic regroupe 3 techniques différentes :

- l'électromyographie : technique d'exploration de l'activité électrique musculaire,
- l'électroneurographie : technique d'exploration de la conduction des nerfs moteurs et sensitifs,

Par abus de langage, ces 2 termes sont souvent regroupés sous le terme d'électromyographie.

- l'étude de la transmission neuromusculaire lors de la stimulation répétitive d'un nerf moteur : la stimulation électrique de celui-ci va provoquer sa dépolarisation, la

libération d'acétylcholine et l'apparition d'un potentiel d'action dans les fibres musculaires qu'il innerve. Lors de dépolarisations successives d'un nerf, la quantité d'acétylcholine libérée au niveau de la jonction neuromusculaire diminue mais elle reste largement supérieure au seuil nécessaire à l'apparition d'un potentiel de plaque motrice.^[33]

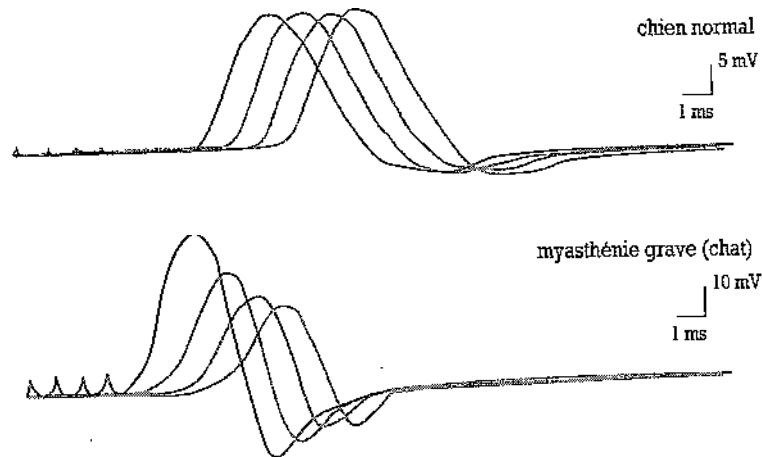
En médecine vétérinaire, il est impossible de demander la coopération du patient. Par conséquent, il est nécessaire de réaliser cet examen sous anesthésie générale.

Dans le cadre de la myasthénie, l'électromyographie et l'électroneurographie sont normales, permettant d'exclure les maladies musculaires et nerveuses.

Cependant, les stimulations répétitives du nerf moteur sont à l'origine d'une diminution progressive de l'amplitude de la réponse motrice appelée décrétement. Pour une fréquence de stimulation de 2 à 4 Hz, une diminution de l'onde M d'au moins 10 pour cent dans les dix premières réponses constitue un décrétement significatif et une forte suspicion de myasthénie grave (Figure 7). Une fréquence de stimulation trop élevée (supérieure à 5 Hz) ne doit pas être utilisée du fait du risque accru de faux positifs.^[4 ; 22]

Cependant, un décrétement significatif peut également être observé lors de polyneuropathie, de botulisme ou d'intoxications aux organo-phosphorés. Pour confirmer ou infirmer le diagnostic de myasthénie, on peut injecter de la néostigmine, on observera alors, dans le cas de celle-ci, une annulation du décrétement.

Figure 7: Potentiel d'action musculaire (onde M) lors de stimulation répétitive d'un nerf moteur. ^[5]



C. Biopsie musculaire

Lors de faiblesse musculaire, il est possible de réaliser une biopsie musculaire afin de différencier une atteinte musculaire, d'une lésion du motoneurone ou de la jonction neuromusculaire. ^[16]

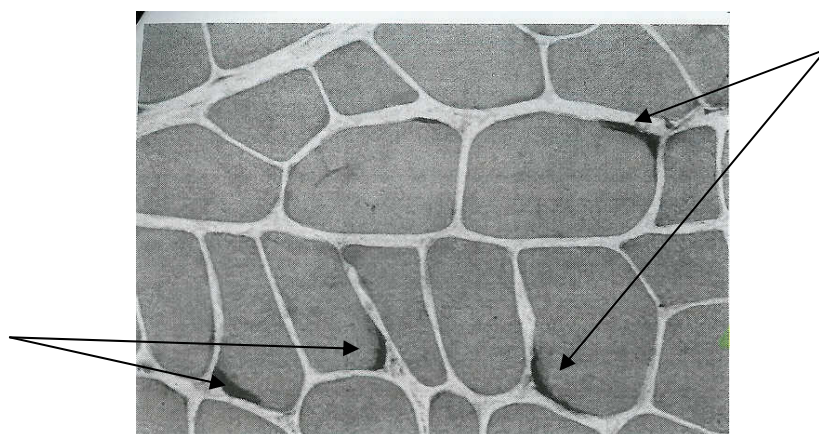
Pour cela, on prélève un parallépipède de 10 x 10 x 5 mm au minimum sur au moins deux muscles récemment atteints si possible. En effet, ceux-ci pourront davantage montrer la phase active de la maladie, alors qu'un muscle atteint de façon chronique ne mettra en évidence que des lésions dégénératives non spécifiques. ^[16]

Chez l'animal myasthénique, la biopsie ne montre pas de dénervation. On peut parfois observer de rares fibres nécrotiques et des lésions d'infiltration lymphocytaire. ^[5]

Des études immunocytochimiques peuvent être menées à partir de l'échantillon de muscle du patient ou de muscle d'un chien normal pré-incubé avec le sérum du patient. On peut alors

mettre en évidence des immuns complexes au niveau de la jonction neuromusculaire. [5; 38]
(Figure 8)

Figure 8: Complexes auto-immuns (coloration brune : flèches) localisés sur les jonctions neuromusculaires d'un chien atteint de myasthénie grave acquise (immunocytochimie avec protéine A staphylococcique et peroxydase du raifort). [5]



D. Examens immunologiques

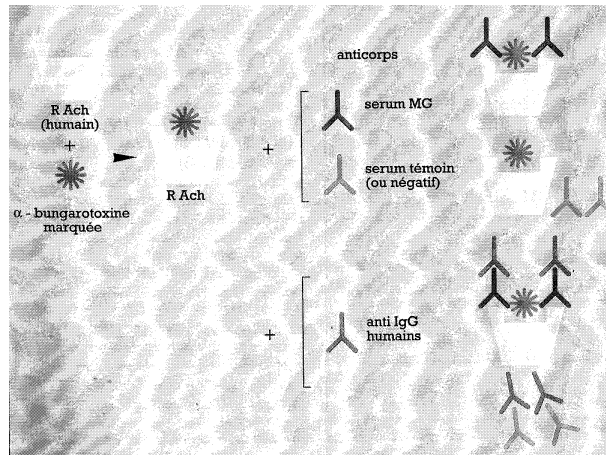
1. Dosage des Ac anti-RACH

La méthode de choix pour diagnostiquer une myasthénie reste la démonstration de la présence d'anticorps contre les récepteurs à l'acétylcholine. Pour cela, on utilise une technique de radio-immunologie.

a) Technique de dosage (Figure 9)

On incube le récepteur à l'acétylcholine purifié avec un excès de toxine marquée à l'iode 125, extraite de venin de serpent, possédant une grande affinité pour celui-ci: l' α -bungarotoxine. On ajoute le sérum du patient conservé jusque là au frais ou congelé. Si le sérum du patient contient des anticorps dirigés contre le récepteur à l'acétylcholine, il y a alors formation d'immuns complexes qui précipitent suite à l'addition d'un sérum anti-IgG et IgM. On mesure ensuite la radioactivité du précipité pour en déduire le taux d'anticorps. [28 ; 29 ; 39 ; 40]

Figure 9: Dosage radio-immunologique des anticorps anti-RAch. ^[28]



b) Interprétation

On considère le test comme positif, c'est à dire compatible avec une myasthénie, lorsque le taux d'anticorps est supérieur à 0,6 nmol/L chez le Chien et 0,3 nmol/L chez le Chat.^[14 ; 22 ; 39 ; 40 ; 48]

Le sérum doit être collecté avant la mise en place d'un traitement immunosuppresseur supérieur à 7 à 10 jours, capable de diminuer la concentration des anticorps, rendant ainsi le test négatif.^[4 ; 39 ; 40 ; 41] Il se peut également que le test soit négatif au début de la maladie.^[39 ; 40]

Ce test est spécifique et sensible, il est donc le test de choix à réaliser pour confirmer une myasthénie. Cependant, ce dosage ne permet pas de détecter tous les individus myasthéniques (voir paragraphe c). Bien que chez l'Homme, on décrit des individus souffrant de maladie hépatique auto-immune, du Syndrome de Lambert Eaton et de tumeur primitive des poumons qui répondent positivement au test, les faux positifs restent rares chez l'animal.^[39 ; 40 ; 41]

Il n'existe pas de corrélation entre le taux d'anticorps et la sévérité ou la distribution des signes cliniques^[5 ; 9 ; 11 ; 32 ; 39 ; 40 ; 45 ; 49], excepté pour la forme fulgurante pour laquelle le taux d'Ac anti-Rach est significativement plus élevé.^[9, 47] L'absence de corrélation peut s'expliquer par la grande taille du récepteur à l'acétylcholine et donc du nombre important d'épitopes contre lesquels peuvent être dirigés les anticorps. En effet, il peut y avoir beaucoup

d'anticorps mais dirigés contre des régions non fonctionnelles du récepteur ou à l'inverse peu d'anticorps mais qui se lient au site de liaison de l'acétylcholine à l'origine d'une fatigabilité intense. ^[39] D'autre part, la pathogénicité de certains anticorps peut s'expliquer par leur capacité à activer le complément. ^[11]

Cependant, pour un individu donné, il existe une bonne corrélation entre l'évolution du taux d'anticorps et celle de la maladie. ^[5; 39; 41; 45; 49]

c) Cas des individus myasthéniques séronégatifs

Des cas de patients myasthéniques séronégatifs ont été décrits chez l'Homme et chez l'animal alors que ceux-ci présentent les mêmes symptômes que les patients séropositifs et que l'injection de leurs immunoglobulines à des patients sains provoque l'apparition de la maladie. ^[40]

Chez l'Homme comme chez le Chien, on considère que 10 à 15% des patients atteints d'une myasthénie généralisée et que 30 à 50% des patients atteints d'une myasthénie localisée sont séronégatifs. ^[11 ; 14 ; 38 ; 42 ; 46]

Les animaux sont considérés séronégatifs si : ^[40 ; 41]

- ils expriment des signes cliniques évocateurs d'une myasthénie grave acquise,
- la réponse au test aux anticholinestérasiques est positive,
- lors d'un électromyogramme, on observe un décrétement significatif lors d'une stimulation répétitive,
- on observe une normalisation de la contraction musculaire suite à un traitement anticholinestérasique,
- et que deux dosages d'Ac anti AchR se révèlent négatifs par la méthode radio-immunologique.

Les différentes hypothèses mises en avant pour expliquer l'existence de ces individus myasthéniques séronégatifs sont les suivantes : [28 ; 40 ; 41 ; 43]

- présence d'anticorps dirigés contre des épitopes autres que ceux constitutifs des récepteurs à l'acétylcholine,
- présence d'anticorps dirigés contre le site de la toxine,
- présence d'anticorps se fixant aux récepteurs à l'acétylcholine mais sans forme circulante détectable (excès d'antigène),
- présence d'anticorps dirigés contre des épitopes du récepteur perdus lors de la technique d'extraction.

2. Dosage des Str Ab

Le dosage des anticorps contre les diverses protéines du muscle strié n'est pas utilisé à des fins diagnostiques à l'heure actuelle chez l'animal.

E. Perspectives diagnostiques : la génétique [39, 40]

Une détermination génétique de la myasthénie grave acquise est largement suspectée, avec une implication du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Ainsi des études sont actuellement en cours sur des Akitas afin de déterminer les allèles responsables de la maladie.

Une fois ceux-ci identifiés, on peut espérer que des tests génétiques pourront être disponibles pour aider au diagnostic de la myasthénie grave acquise.

VII. Traitement

A. Agents inhibiteurs de la cholinestérase

Les agents inhibiteurs de la cholinestérase sont considérés comme le pilier du traitement de la myasthénie et sont souvent utilisés quelque soit la forme clinique par laquelle elle se traduit. Cependant il s'agit d'un traitement symptomatique et leur efficacité dépend du nombre de récepteurs à l'acétylcholine encore fonctionnels. ^[5; 10]

1. Protocole

Les effets recherchés seront les mêmes que lors de la démarche diagnostique, c'est à dire prolonger l'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane post synaptique, mais avec une durée d'action plus longue. Les molécules utilisées sont donc le bromure de pyridostigmine (Mestinon ND) et la néostigmine (Prostigmine ND). ^[28 ; 29 ; 38 ; 39 ; 41 ; 50] (Figure 6)

Le bromure de pyridostigmine existe en sirop, comprimés et formes retard mais aucune forme injectable n'est disponible. ^[5 ; 41] Il s'avère que le sirop est la meilleure option pour un dosage optimum chez les petits formats, cependant il doit être dilué dans un ratio de 50 :50 avec de l'eau en raison de l'irritation gastrique qu'il peut provoquer. ^[38 ; 41] La néostigmine existe sous forme injectable et en comprimés. ^[5]

Les doses et le rythme d'administration sont à adapter à chaque animal en fonction de son activité physique, de son tempérament, de sa réponse au traitement et de sa tolérance aux effets secondaires. ^[4 ; 39 ; 41]

Les doses de départ varient beaucoup selon les auteurs :

- 0,5 à 3 mg/kg deux à quatre fois par jour per os chez le Chien et 2,5 mg deux fois par jour chez le Chat de pyridostigmine, ^[4 ; 5 ; 28 ; 29 ; 37 ; 38 ; 41 ; 48]

- 0,5 à 1 mg/kg per os deux à quatre fois par jour de néostigmine. ^[5 ; 28 ; 29 ; 41]

Les effets apparaissent en 10 à 30 minutes et perdurent 4 à 6 heures pour la pyridostigmine, la durée d'action est un peu plus courte pour la néostigmine. ^[5 ; 28 ; 29 ; 50]

Lorsque l'animal présente une faiblesse trop importante ou un mégaoesophage, les agents inhibiteurs de la cholinestérase ne doivent être administrés per os les premiers jours, au risque de provoquer une fausse déglutition. Dans ce cas, il est recommandé d'injecter 0,04 à 0,05 mg/kg de néostigmine par voie intramusculaire toutes les 6 heures ^[4 ; 5 ; 28 ; 29 ; 47 ; 48 ; 50], associé à de l'atropine, et/ou de placer un tube de gastrotomie, dans les cas les plus sévères, jusqu'à ce que l'animal soit de nouveau capable de s'alimenter seul sans danger. ^[29 ; 38 ; 41] Par la suite, les anticholinestérasiques seront administrés une heure avant le repas afin de diminuer le risque de régurgitation. ^[4]

2. Limites

Les anticholinestérasiques peuvent s'avérer insuffisants dans les cas graves, peut-être à cause d'un nombre de récepteurs insuffisants. ^[5]

De plus, il semble que les anticholinestérasiques ont moins d'effet sur les muscles œsophagiens que sur les muscles appendiculaires. ^[10; 42; 47]

Certains patients humains deviennent résistants aux anticholinestérasiques, il se pourrait que ceci se produise chez les animaux. ^[28 ; 29 ; 34 ; 50]

3. Effets secondaires indésirables des anticholinestérasiques

Comme lors de leur utilisation à des fins diagnostiques, les agents anticholinestérasiques peuvent provoquer des effets secondaires indésirables en se fixant sur les récepteurs muscariniques, notamment lors de l'utilisation de la néostigmine. ^[5; 28; 29; 41; 50]

Lors de leur apparition, il est nécessaire d'arrêter les anticholinestérasiques pendant 24 à 72 heures et d'injecter 0,5 mg/kg d'atropine, un tiers en intraveineuse lente et les deux tiers restants par voie sous cutanée, à renouveler si nécessaire. ^[4 ; 28 ; 29]

Par la suite, ceux-ci peuvent être prévenus par de faibles doses quotidiennes en atropine, cependant il est préférable de diminuer les doses en anticholinestérasiques. ^[5]

4. Surveillance du traitement ^[5 ; 28 ; 29 ; 34 ; 38 ; 47]

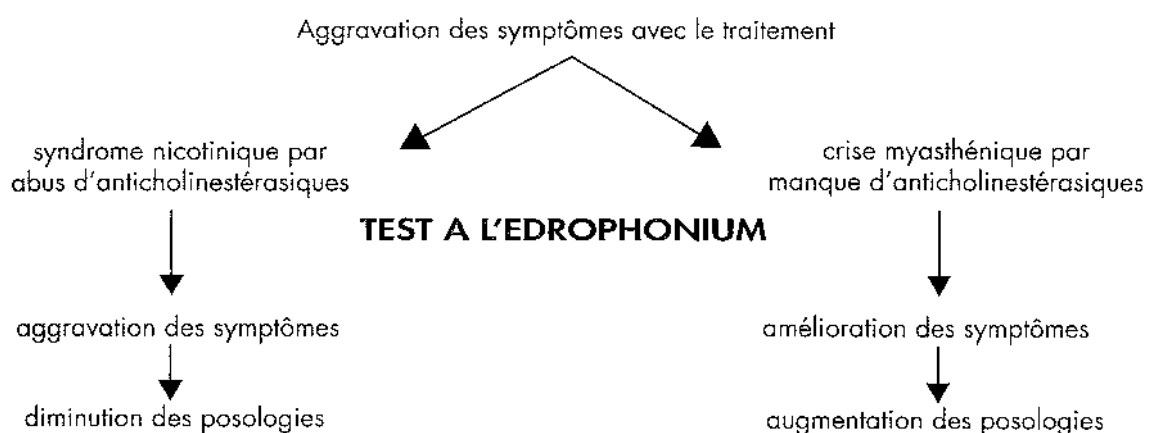
La posologie adéquate est difficile à déterminer, il est donc conseillé de garder l'animal hospitalisé jusqu'à ce que celle-ci soit mise en place. ^[28 ; 29]

L'aggravation de l'état d'un animal sous traitement anticholinestérasique ne permet pas de faire la différence entre une crise myasthénique (poussée de la maladie qui se produit lorsque la posologie appliquée est trop faible) ou la crise cholinergique (posologie trop élevée). Dans ce cas, il faut donc réaliser un test à l'édrophonium pour orienter le diagnostic. (Figure 10)

Pour cela, on injecte par voie intraveineuse de l'édrophonium ou de la néostigmine, à la même dose que celle indiquée pour le diagnostic, 60 à 90 minutes après l'administration par voie orale du traitement quotidien.

Si on observe une amélioration de l'état clinique de l'animal, il s'agissait d'une crise myasthénique et il faudra alors augmenter la posologie qui était insuffisante. Tandis que si une aggravation se produit, la posologie initiale était trop élevée provoquant ainsi une crise cholinergique, il faudra donc diminuer celle-ci.

Figure 10: Test à l'édrophonium ^[34]



B. Immunosuppression

La myasthénie étant reconnue comme une maladie auto-immune, les agents immunosuppresseurs peuvent être utilisés. Il s'agit donc, contrairement au traitement précédent, d'un traitement étiologique qui combat le processus immunologique. ^[10]

Cependant, leur emploi reste sujet à une certaine controverse. En effet, ils permettraient à une éventuelle bronchopneumonie de se développer chez des animaux sujets à ce risque (en cas d'un mégaœsophage). D'autre part, si la diminution de la motricité œsophagienne persiste du fait de la non utilisation des immunosuppresseurs, on laisse l'animal dans une permanente probabilité d'apparition de bronchopneumonie. ^[9 ; 10 ; 48] Ils sont d'ailleurs contre indiqués si la bronchopneumonie est diagnostiquée. ^[4 ; 36 ; 48]

1. Les corticoïdes

On utilise des corticoïdes à doses immunosuppressives : prednisone (Cortancyl ND) 1 à 2 mg/kg deux fois par jour. ^[20 ; 28 ; 29 ; 34 ; 38]

Lorsque cela est possible, il est recommandé de diminuer les doses et d'espacer les administrations de manière très progressive afin d'éviter les effets secondaires nocifs des corticoïdes sans provoquer de rechutes. ^[28 ; 29] En effet, les corticoïdes sont responsables de nombreux effets indésirables, notamment de polyphagie et polyuro-polydipsie augmentant le risque de fausse déglutition. ^[10 ; 36 ; 48]

Les corticoïdes sont beaucoup mieux tolérés chez le Chat. ^[5 ; 28 ; 29]

Ils sont contre indiqués en cas d'obésité sévère, de diabète sucré, d'hypertension non contrôlée, d'ulcères gastriques, d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, d'épilepsie et de présence d'infections telles qu'une bronchopneumonie par fausse déglutition. ^[28 ; 41]

Comme lors de l'initiation du traitement anticholinestérasique, au moment de la mise en place des corticoïdes, il est préférable de garder l'animal en observation et d'accroître progressivement les doses. En effet la prednisolone, métabolite actif de la prednisone, peut

être à l'origine d'une exacerbation des signes cliniques, notamment une détresse respiratoire, en tout début de traitement. [10; 32; 39; 41; 47; 51]

2. Autres agents immunosuppresseurs [10]

Parmi les autres immunosuppresseurs, on retrouve l'azathioprine (Imurel ®), le cyclophosphamide (Endoxan ®) ou la cyclosporine (Sandimmune ®). Ils sont utilisés lorsque le traitement immunosuppresseur est nécessaire alors que les corticoïdes sont contre indiqués chez l'animal. [41]

L'azathioprine est largement représentée. Il s'agit d'un immunosuppresseur spécifique des lymphocytes T. [10] La dose recommandée chez le Chien est de 2 mg/kg par jour. [28 ; 47]

L'azathioprine semble être très bien tolérée chez l'Homme comme chez le Chien. Elle peut provoquer une aplasie médullaire, une irritation gastrointestinale et une hépatotoxicité, cependant ces effets indésirables peuvent être résolus par une diminution de la posologie ou une administration discontinue. [10]

Alors que chez l'Homme, cette molécule met plusieurs mois à agir, il semblerait que les effets soient beaucoup plus rapides chez le Chien, de l'ordre de plusieurs semaines. [10]

Cependant, ces molécules restent très peu employées en médecine vétérinaire.

C. Thymectomie

La thymectomie est largement recommandée en médecine humaine lorsque le patient souffre d'un thymome ou d'une hyperplasie thymique associée à sa myasthénie. [4 ; 5 ; 20 ; 36]

Chez l'animal, la chirurgie reste controversée. En effet, le thymome est une tumeur à croissance lente, qui métastase rarement [1 ; 4 ; 8 ; 27] et les résultats de la thymectomie diffèrent de manière importante d'un individu à l'autre [1 ; 21 ; 25 ; 27 ; 34 ; 36] :

- amélioration post chirurgicale de l'état clinique, résolution du mégaoesophage,
- décompensation post chirurgicale de la myasthénie,

- passage à une forme généralisée de la maladie suite à la chirurgie chez un animal atteint d'une forme localisée,
- rapide résurgence du thymome.

A contrario, certains animaux répondent de manière très favorable à un traitement médical sans qu'aucune thymectomie n'ait été réalisée. ^[25 ; 48]

En raison du fort taux de mortalité post opératoire, notamment chez les animaux souffrant de mégaoesophage, la thymectomie ne doit être réalisée que sur des animaux préalablement stabilisés. ^[1 ; 25 ; 47]

Il est important de retirer la totalité du tissu thymique afin d'éviter les résurgences du thymome, sans léser les structures médiastinales voisines. ^[34 ; 36] Lorsque celui-ci s'avère invasif, une cytoréduction suivie d'une radiothérapie associée à de la prednisolone doivent être envisagées en pré ou en post opératoire. ^[8 ; 25 ; 34]

En complément de la chirurgie ou de la radiothérapie, ou lors de la présence de métastases, on peut envisager une chimiothérapie. ^[1 ; 8 ; 25] Cependant, son efficacité reste à prouver chez le Chien. En effet, la croissance lente de la tumeur ne permet pas de conclure si la faible progression tumorale est due à la chimiothérapie ou non. De plus chez le Chien, les cellules épithéliales, peu sensibles à ce traitement, sont prédominantes et laissant supposer que les effets de la chimiothérapie seraient donc dues à l'action sur les lymphocytes qui ne sont pas néoplasiques. ^[1 ; 8]

Afin de limiter le risque de résultats non satisfaisants après la chirurgie, il est intéressant d'utiliser des molécules immunomodulatrices en période post chirurgicale, telle que l'azathioprine (Imurel ®). ^[34]

D. Plasmaphérèse ^[2]

Ce sont des techniques utilisées dans les cas graves de myasthénie chez l'Homme, permettant une amélioration rapide de l'état général de l'individu en préparation d'une thymectomie ou en attendant les effets du traitement médical.

La plasmaphérèse consiste à remplacer le sérum du malade par celui d'un donneur compatible mélangé à du chlorure de sodium. Elle permet ainsi, dans le cas de la myasthénie, d'éliminer les Ac anti- RACh responsables de la maladie.

Associée à des corticoïdes, les effets bénéfiques de la plasmaphérèse ont été retrouvés chez le Chien.

Cependant, cette technique est peu disponible en médecine vétérinaire en raison du manque de matériel et du coût financier qu'elle engendrerait pour les propriétaires de l'animal. [5 ; 39 ; 41 ; 48]

E. Gestion et prévention des complications

1. Mégacœsophage et bronchopneumonie

La principale complication à craindre lors de myasthénie grave acquise est la bronchopneumonie par fausse déglutition suite à un mégacœsophage. Elle est la principale cause de décès des animaux myasthéniques. [5 ; 20 ; 29 ; 39 ; 49 ; 51]

Pour prévenir celle-ci, il est nécessaire : [3 ; 4 ; 5 ; 7 ; 12 ; 29 ; 47 ; 48]

- de positionner l'animal en position verticale pendant les repas, et jusqu'à 10 à 15 minutes après, pour favoriser la progression du bol alimentaire vers l'estomac,
- de donner une alimentation dont la consistance entraîne le moins de dysphagie, variant selon les individus de la nourriture semi-liquide à une alimentation sous forme de boulettes de petite taille.

Dans les cas les plus sévères, un tube de gastrotomie doit être envisagé. [3 ; 5 ; 7]

Lorsque la pneumonie par fausse déglutition est installée, elle nécessite la mise en place d'un traitement à base d'antibiotiques sur une durée minimum de quatre semaines et un contrôle radiographique préalable à l'arrêt du traitement. [7] Les antibiotiques employés en première intention doivent être de large spectre comme, par exemple, une association de

céphalosporines et de fluoroquinolones. Il est à rappeler que l'emploi d'aminosides ou d'antibiotiques polypeptidiques doit être évités puisqu'ils risqueraient de majorer le bloc au niveau de la jonction neuromusculaire. (Voir III C)

Par la suite, un lavage broncho-alvéolaire pour identifier le ou les germes en cause peut être nécessaire. ^[8; 12]

2. Animaux alités ^[5]

Les animaux trop faibles pour se déplacer doivent faire l'objet de soins particuliers afin d'éviter notamment les ulcères de décubitus et de leur offrir le plus grand confort de vie possible :

- tourner l'animal régulièrement,
- garder l'animal au sec,
- sortir l'animal pour le faire uriner et déféquer, vidanger trois fois par jour la vessie si nécessaire,
- effectuer de la mécanothérapie.

F. Perspectives thérapeutiques : la vaccinothérapie ^[31]

Le traitement idéal de la myasthénie grave acquise serait d'intervenir de manière sélective sur le processus auto-immun dirigé contre les AChR sans pour autant interférer avec les autres processus immunitaires qui se mettent en place contre d'autres antigènes, comme avec les corticoïdes.

Pour cela des recherches sont actuellement en cours sur une technique de vaccinothérapie sur des souris de laboratoire et donnent des résultats encourageants.

Le but du traitement serait d'administrer des petites quantités d'antigènes responsable de l'autoimmunité à l'individu myasthénique afin que celui-ci devienne tolérant à cet antigène.

VIII. Pronostic

Le pronostic de la myasthénie grave acquise est très différent chez le Chien de chez l'Homme en raison de la différence de prévalence du mégaoesophage (taux de mortalité à un an inférieur à 5% chez l'Homme contre 60% chez le Chien).^[10]

En effet, la présence d'une bronchopneumonie, possible lors de mégaoesophage, assombrit profondément le pronostic. Elle représente la principale cause de mortalité des animaux souffrant de myasthénie.^[5; 20; 29; 39; 49; 51]

Des cas de rémissions spontanées et souvent définitives sont fréquentes chez le Chien. En effet, une étude montre que 88,7% des chiens recevant uniquement un traitement symptomatique ont connu une rémission clinique et une normalisation du titre en anticorps définitive en 6,4 mois de moyenne (1 à 18 mois) après le diagnostic.^[40] Elles peuvent apparaître quelques semaines à quelques mois après le début du traitement.^[4; 20; 29; 38; 39; 47; 48; 49] Cependant, le traitement médical doit être maintenu jusqu'à une normalisation du titre en anticorps, dosés tous les mois.^[4; 47]

Cependant, des rechutes peuvent apparaître jusqu'à deux ans après une rémission des symptômes.^[5]

Le pronostic devra donc toujours être réservé et à relier à la gravité et la vitesse d'évolution des signes cliniques.^[5] Notamment, la présence d'une bronchopneumonie, d'un mégaoesophage ne rétrocedant pas, d'un thymome ou d'une forme fulgurante devra être associée à un mauvais pronostic.^[47; 48]

DEUXIEME PARTIE :

ETUDE RETROSPECTIVE DE LA MYASTHENIE GRAVE
ACQUISE D'APRES 16 CAS

I. Objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive de la myasthénie grave acquise chez le Chien et le Chat.

Notre but est de déterminer les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des animaux myasthéniques présentés à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort pour pouvoir les comparer aux données actuelles ainsi que d'évaluer la démarche diagnostique et l'efficacité du traitement mis en place. Une influence de la vaccination et de la mise bas sur les animaux myasthéniques sera également recherchée.

II. Matériel et méthode

A. Cas étudiés

Pour réaliser cette étude nous avons recherché rétrospectivement les animaux souffrant d'une myasthénie grave acquise présentés à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort sur une période dix ans, de janvier 1996 à décembre 2005.

1. Méthodes de recherche des dossiers

Les dossiers ont été recherchés grâce au système informatique CLOVIS, regroupant l'ensemble des informations concernant les animaux traités à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

Afin d'augmenter la probabilité de retrouver l'ensemble des dossiers nécessaires à cette étude, il a fallu recourir à une recherche par plusieurs mots clés :

- myasthénie,
- fatigabilité,
- mégacœsophage,
- dosage des Ac RACh.

Ainsi 86 dossiers répondant à un ou plusieurs de ces critères ont pu être répertoriés.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

a) Période de l'étude

Nous avons choisi d'effectuer notre étude sur une période de dix ans, allant de janvier 1996 à décembre 2005. Quatre vingt trois des 86 dossiers présélectionnés à l'aide des mots clés ont donc été retenus pour la suite de l'étude.

b) Diagnostic de myasthénie grave acquise

Afin de sélectionner les dossiers pour notre étude, il a fallu établir des critères permettant de poser un diagnostic de certitude de la myasthénie grave acquise. Ainsi, les cas présentant au moins un des critères suivants ont été inclus dans notre étude :

- un dosage des Ac RACh positif,
- un décrétement à l'EMG, annulé suite à une administration d'anticholinestérasique,
- une amélioration des symptômes suite à un traitement à base d'inhibiteurs de la cholinestérase.

3. Animaux de l'étude

Il nous reste ainsi 16 animaux atteints de myasthénie grave acquise présentés à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort nous permettant d'étudier les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la maladie ainsi que l'efficacité du traitement.

B. Recueil des informations

Les informations concernant les cas retenus ont été recherchées à partir des dossiers sous leurs deux formes : papier et informatique grâce au logiciel CLOVIS. Les informations restent assez similaires sous les deux formes, cependant elles peuvent être complémentaires. En pratique, nous avons d'abord recueilli celles-ci à l'aide des dossiers papiers qui restent les plus complets, puis les informations manquantes ont été recherchées sur CLOVIS.

Les données collectées au cours de notre étude concernent les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la population, les examens complémentaires réalisés, le traitement et le suivi des cas.

Nous allons dans cette partie citer et définir l'ensemble des données.

1. Données collectées relatives à l'épidémiologie de la maladie

- l'espèce,
- la race,
- le sexe,
- l'âge : il s'agit de l'âge de l'animal lors de l'apparition des premiers signes cliniques, calculé par rapport à la date de naissance et arrondi à l'âge inférieur.

2. Données collectées relatives aux caractéristiques cliniques de la maladie

Il s'agit de déterminer si l'animal est atteint d'une myasthénie sous sa forme localisée ou généralisée, le taux de mégaoesophage dans la forme généralisée et la fréquence de complication en bronchopneumonie lors de la présence d'un mégaoesophage.

3. Données collectées relatives aux examens complémentaires

Il s'agit de définir quels examens complémentaires permettant de diagnostiquer la maladie ont été réalisés et quels en sont les résultats :

- tests aux anticholinestérasiques : Le test est réalisé à l'Ecole. On injecte de la néostigmine par voie intraveineuse à la dose de 0,05 mg/kg après avoir soumis l'animal à un effort pour provoquer l'apparition des symptômes,
- électromyographie : L'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort dispose d'un électromyogramme. Ainsi les examens électromyographiques sont réalisés par les

neurologues de l'Ecole. On stimule le nerf fibulaire, d'abord à des fréquences de 0,5 à 0,7 Hz pour s'assurer que les électrodes restent bien en place puis une fois qu'un potentiel stable est obtenu, le nerf est stimulé jusqu'à 10Hz. L'analyse s'effectue essentiellement en observant les résultats obtenus entre 2 et 5Hz. Une fois le décrétement obtenu, on injecte de la néostigmine par voie intraveineuse,

- dosage des Ac anti-RAch : le prélèvement sanguin est envoyé aux Etats-Unis et on obtient les résultats 3 semaines plus tard.

4. Données collectées relatives au traitement

Il s'agit de définir le protocole thérapeutique mis en place suite au diagnostic de la myasthénie grave acquise. A l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, on utilise :

- des anticholinestérasiques : les molécules employées sont le bromure de pyridostigmine sous sa forme orale (Mestinon®), la néostigmine sous sa forme injectable (Prostigmine®) et le chlorure d'ambéonium sous sa forme orale (Mytélase®). Le chlorure d'ambéonium est un anticholinestérasique de plus longue demi-vie qui permet un espacement plus important des prises de comprimés,
- des immunosuppresseurs : seuls les corticoïdes sont utilisés : méthylprednisolone (Solumedrol®) et prednisolone (Cortancyl®).

5. Données collectées relatives au suivi du patient

Devant le peu de renseignements fournis par les dossiers sur le suivi des animaux, il a été décidé de créer le questionnaire ci-après, destiné à une enquête téléphonique auprès des propriétaires des animaux de l'étude. (Figure 11)

Figure 11: Questionnaire téléphonique

QUESTIONNAIRE SUR LA MYASTHENIE GRAVE ACQUISE

Nom des propriétaires :

Nom de l'animal :

Sexe : M MC F FC

Forme de la myasthénie grave acquise :

- ☐ Généralisée sans mégacœsophage
- ☐ Généralisée avec mégacœsophage
- ☐ Forme localisée

1. L'animal est-il toujours en vie ?

- ☐ Non
- ☐ Oui —————> Passer directement à la question 3

2. Renseignement sur le décès :

a) Date du décès :

b) La cause du décès est-elle connue :

- ☐ Oui
- ☐ Non —————> Passer directement à la question 5

c) Le décès est-il en rapport avec la myasthénie grave acquise ?

- ☐ Oui
- ☐ Non : cause :

Passer directement à la question 5

3. Renseignements sur le traitement :

a) L'animal est-il toujours sous traitement ?

- ☐ Oui : lequel : —————> Passer directement à la question 4
- ☐ Non : date de l'arrêt du traitement :

b) Motif de l'arrêt du traitement :

- ☐ Guérison clinique
- ☐ Raison financière
- ☐ Traitement inefficace
- ☐ Autre :

4. Renseignement sur l'état général de l'animal :

a) L'état général de l'animal est-il satisfaisant ?

- ☐ Oui —————> Passer directement à la question 4c
- ☐ Non

b) Le mauvais état général est-il dû à la myasthénie grave acquise ?

- ☐ Oui
- ☐ Non : cause :

c) Depuis le diagnostic de myasthénie grave acquise, quelle est l'évolution de l'état général ? :

- ☐ Amélioration : %
- ☐ Etat constant —→ Passer directement à la question 5
- ☐ Aggravation —→ Passer directement à la question 4f

d) Quels sont les symptômes s'étant améliorés ?

- ☐ Faiblesse appendiculaire
- ☐ Régurgitations
- ☐ Timbre de voix
- ☐ Autre :

e) Quels sont les symptômes qui ont persisté ?

- ☐ Faiblesse appendiculaire
- ☐ Régurgitations
- ☐ Timbre de voix
- ☐ Aucun
- ☐ Autre :

Passer directement à la question 5

f) Quels sont les symptômes s'étant aggravés ?

- ☐ Faiblesse appendiculaire
- ☐ Régurgitations
- ☐ Timbre de voix
- ☐ Autre :

g) A-t-on observé l'apparition de nouveaux symptômes pouvant être rattachés à la myasthénie grave acquise ?

- ☐ Oui : lesquels :
- ☐ Non

5. Influence des vaccinations sur la myasthénie grave acquise :

a) L'animal a-t-il été vacciné après le diagnostic de myasthénie grave acquise ?

- ☐ Oui
- ☐ Non → Si l'animal est une femelle non stérilisée passer directement à la question 6, sinon fin du questionnaire.

b) L'animal était-il sous traitement au moment de la vaccination ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

c) La vaccination a-t-elle provoqué une aggravation de la myasthénie grave acquise ?

- ☐ Oui
 - ☐ Non
- Si l'animal est une femelle non stérilisée passer à la question 6, sinon fin du questionnaire.

6. Influence de la mise bas sur la myasthénie grave acquise :

a) L'animal a-t-il mis bas après le diagnostic de la myasthénie grave acquise ?

- ☐ Oui
- ☐ Non → Fin du questionnaire

b) L'animal était-il sous traitement lors de la mise bas ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

c) La mise bas a-t-elle provoqué une aggravation de la myasthénie grave acquise ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

C. Traitement des données

Les données récoltées après l'étude des dossiers ont été saisies sur WORD puis sur EXCEL (Microsoft), ce qui a permis leur exploitation statistique et graphique.

III. Résultats

16 animaux atteints de myasthénie ont été suivis à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort entre janvier 1996 et décembre 2005.

A. Incidence

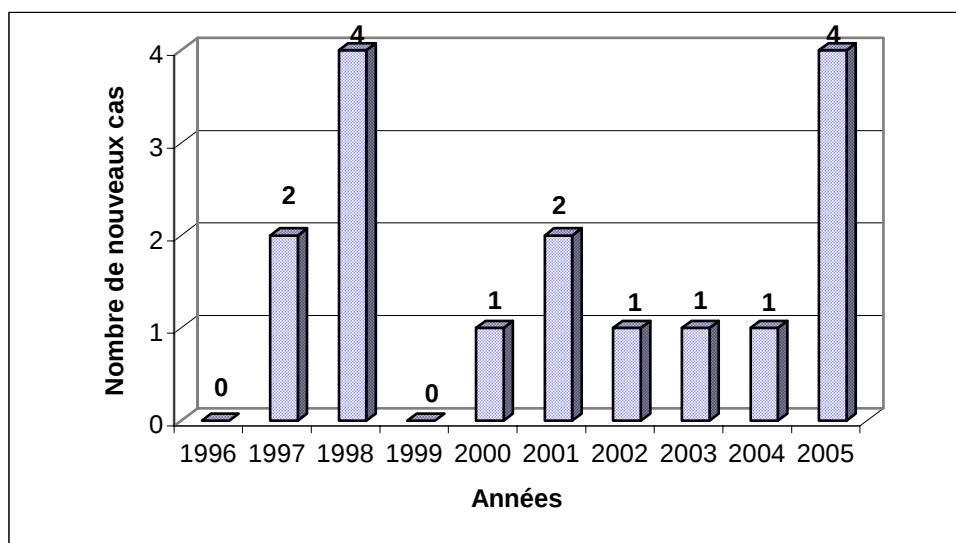
Sur les dix ans étudiés, 16 cas de myasthénie grave acquise ont été recensés à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

Le nombre de nouveaux cas s'étale de 0 à 4 cas par an avec une incidence annuelle moyenne de 1,6 cas. (Tableau 1 et Figure 12)

Tableau 1: Incidence de la myasthénie grave acquise

Années	Nombre de nouveaux cas
1996	0
1997	2
1998	4
1999	0
2000	1
2001	2
2002	1
2003	1
2004	1
2005	4

Figure 12: Incidence de la myasthénie grave acquise



B. Signalement

1. Espèce des animaux

Tous les animaux de cette étude sont des chiens. En effet, aucun chat souffrant de myasthénie grave acquise n'a été présenté à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort durant cette période.

2. Race des animaux

Notre population est constituée de onze races différentes ainsi que de deux chiens croisés. Les Bergers allemands sont les plus représentés (3 animaux). Les autres races n'ont qu'un seul représentant. (Tableau 2)

Tableau 2: Répartition des animaux selon leur race

Races	Nombre d'animaux/Nombre total (pourcentage)	Autres races
Berger allemand	3/16 (19%)	Cocker américain
Croisés	2/16 (12%)	Yorkshire terrier
		Rennes de laponie
		Labrit
		Beauceron
		Basset fauve de Bretagne
		Caniche
		Setter gordon
		American stafford
		Labrador
		Golden Retriever

Suite à la diversité des races dans l'espèce canine, nous avons décidé de scinder la population en 3 groupes d'animaux de formats différents. On distingue :

- les petits formats (P) dont le poids est strictement inférieur à 10 kg,
- les moyens formats (M) avec un poids compris entre 10 et 20 kg exclus,
- les grands formats (G) avec un poids supérieur ou égal à 20 kg.

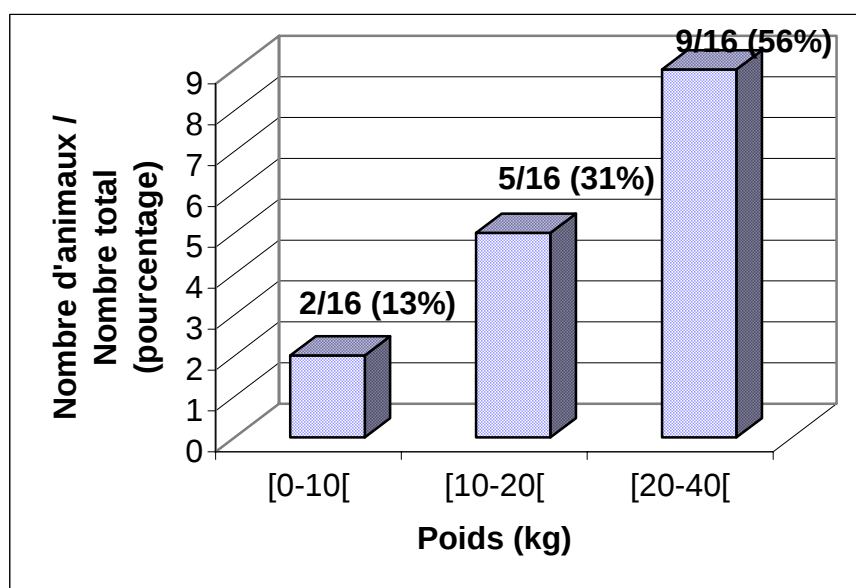
Le poids de cinq des animaux étudiés n'a pu être obtenu. Cependant l'utilisation du standard de la race nous a permis de classer ces animaux dans un des trois formats ci dessus.

Nous remarquons que la majorité des animaux étudiés sont des animaux de grand format. En effet, les animaux de plus de 20 kg représentent 56%. (Tableau 3 et Figure 13)

Tableau 3: Répartition des animaux selon leur format

Poids	Nombre d'animaux/Nombre total (pourcentage)
[0-10[	2/16 (13%)
[10-20[	5/16 (31%)
[20-40[	9/16 (56%)

Figure 13: Répartition des animaux selon leur format.



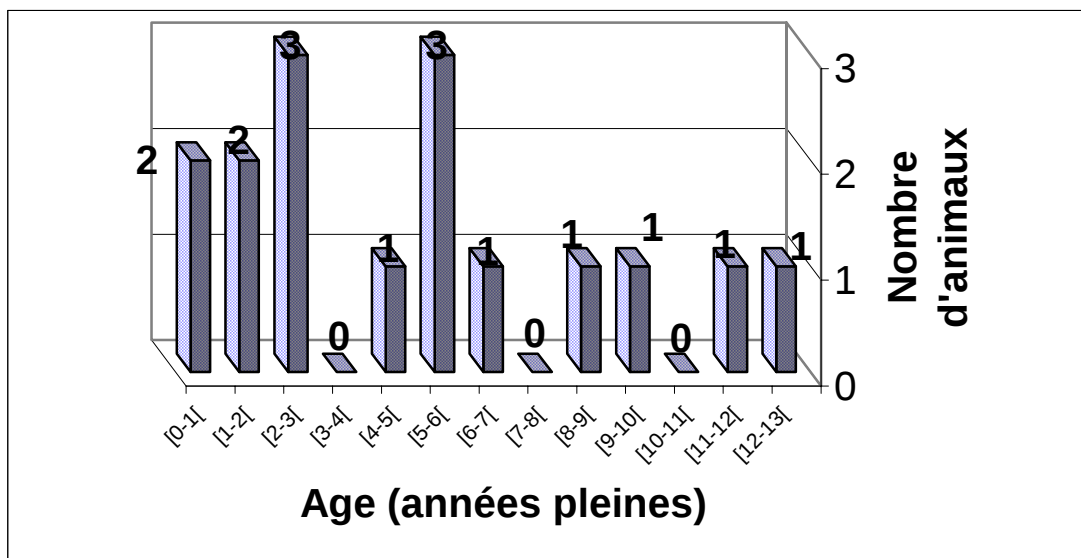
3. Age des animaux

Les animaux étudiés sont âgés de quelques mois à douze ans. L'âge moyen des animaux atteints est de 4,6 ans. La médiane est de 4,5 ans. (Tableau 4 et Figure 14)

Tableau 4: Répartition des animaux en fonction de leur âge au moment de l'apparition des symptômes

Âge (années pleines)	Nombre d'animaux
[0-1[	2
[1-2[	2
[2-3[	3
[3-4[	0
[4-5[	1
[5-6[	3
[6-7[	1
[7-8[	0
[8-9[	1
[9-10[	1
[10-11[	0
[11-12[	1
[12-13[	1

Figure 14: Répartition des animaux en fonction de leur âge au moment de l'apparition des symptômes



On peut classer les individus selon leur classe d'âge :

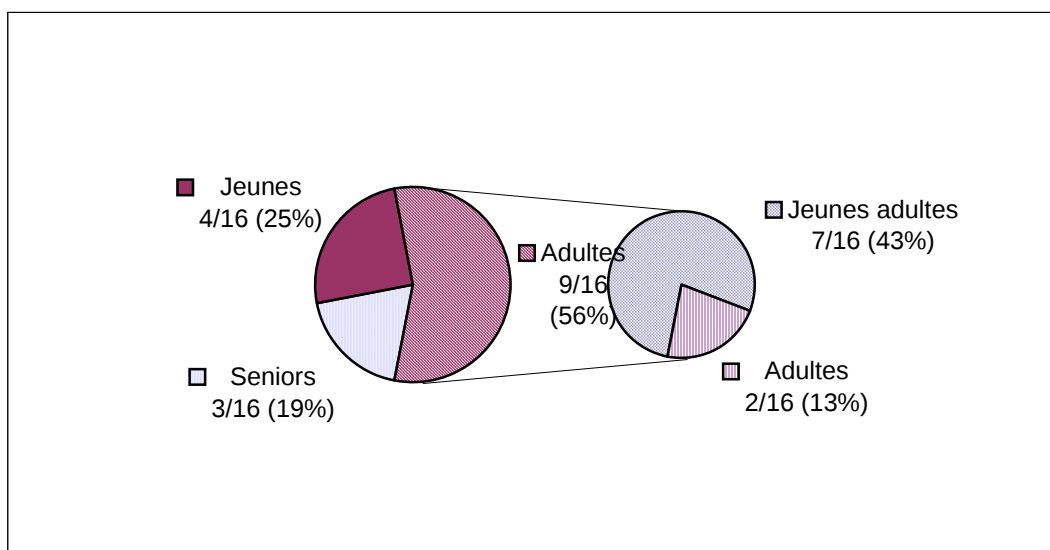
- animaux jeunes : moins de 2 ans,
- animaux adultes : de 2 à 9 ans exclus,
- animaux seniors : plus de 9 ans.

Les animaux adultes représentent la classe d'âge majoritaire et sont principalement représentés par des animaux de moins de 6 ans, soit des jeunes adultes. (Tableau 5 et Figure 15)

Tableau 5: Répartition des animaux en fonction de leur classe d'âge

Classes d'âge		Nombre d'animaux/Nombre total (pourcentage)
Jeunes		4/16 (25%)
Adultes	Jeunes adultes	7/16 (43%)
	Adultes	2/16 (13%)
Séniors		3/16 (19%)

Figure 15: Répartition des animaux en fonction de leur classe d'âge



4. Sexe des animaux

Notre étude est composée de :

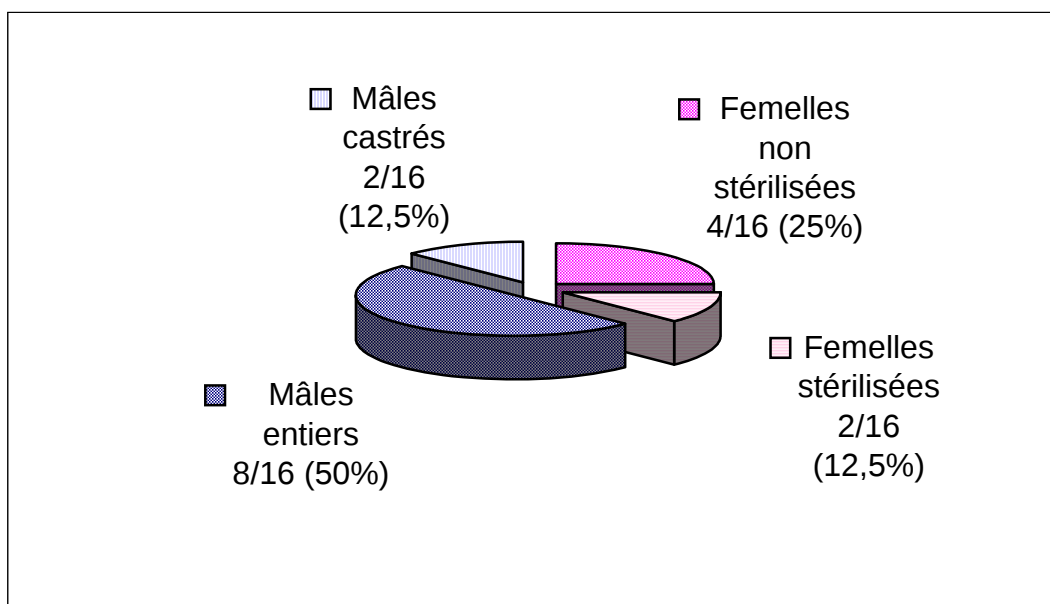
- six femelles : deux stérilisées et quatre non,
- dix mâles : huit mâles entiers et deux castrés.

La proportion de mâles est significativement supérieure à celle des femelles dans la population étudiée (χ^2 ; $p < 0,05$). Notre étude est composée majoritairement d'animaux entiers. (Tableau 6 et Figure 16)

Tableau 6: Répartition des animaux en fonction de leur sexe.

Sexe	Nombre d'animaux/Nombre total (pourcentage)
Femelles non stérilisées	4/16 (25%)
Femelles stérilisées	2/16 (12,5%)
Mâles entiers	8/16 (50%)
Mâles castrés	2/16 (12,5%)

Figure 16: Répartition des animaux en fonction de leur sexe.



C. Présentation clinique

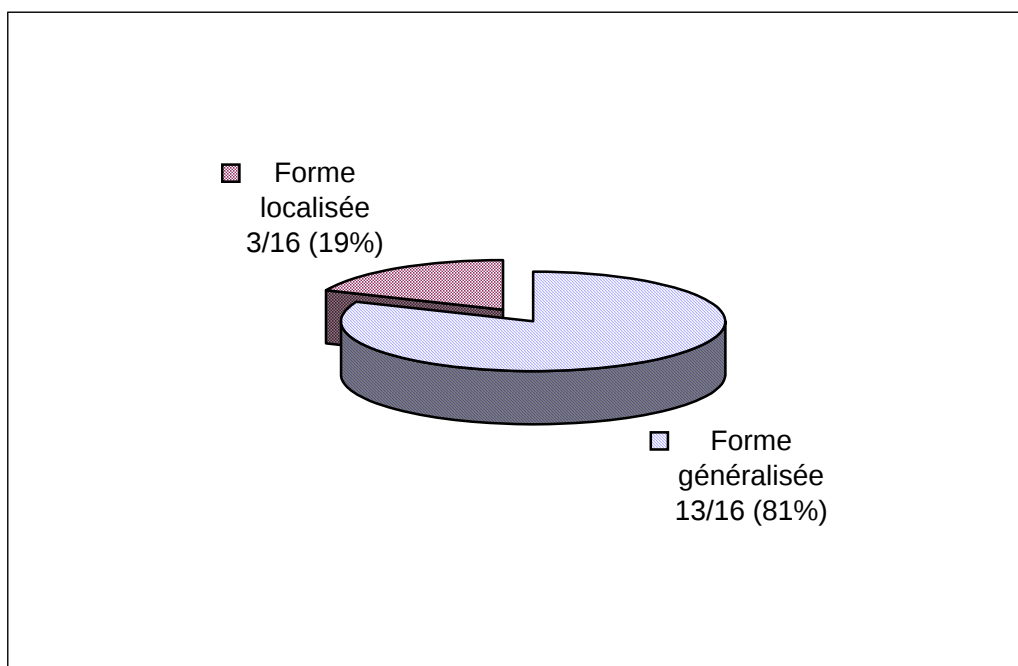
1. Forme clinique

Treize animaux sont atteints de la forme généralisée de la maladie soit 81% des animaux étudiés. (Tableau 7 et Figure 17)

Tableau 7: Importance relative des différentes formes de myasthénie grave acquise.

Forme de la myasthénie	Nombre d'animaux/Nombre total (pourcentage)
Localisée	3/16 (19%)
Généralisée	13/16 (81%)

Figure 17: Importance relative des différentes formes de myasthénie grave acquise.

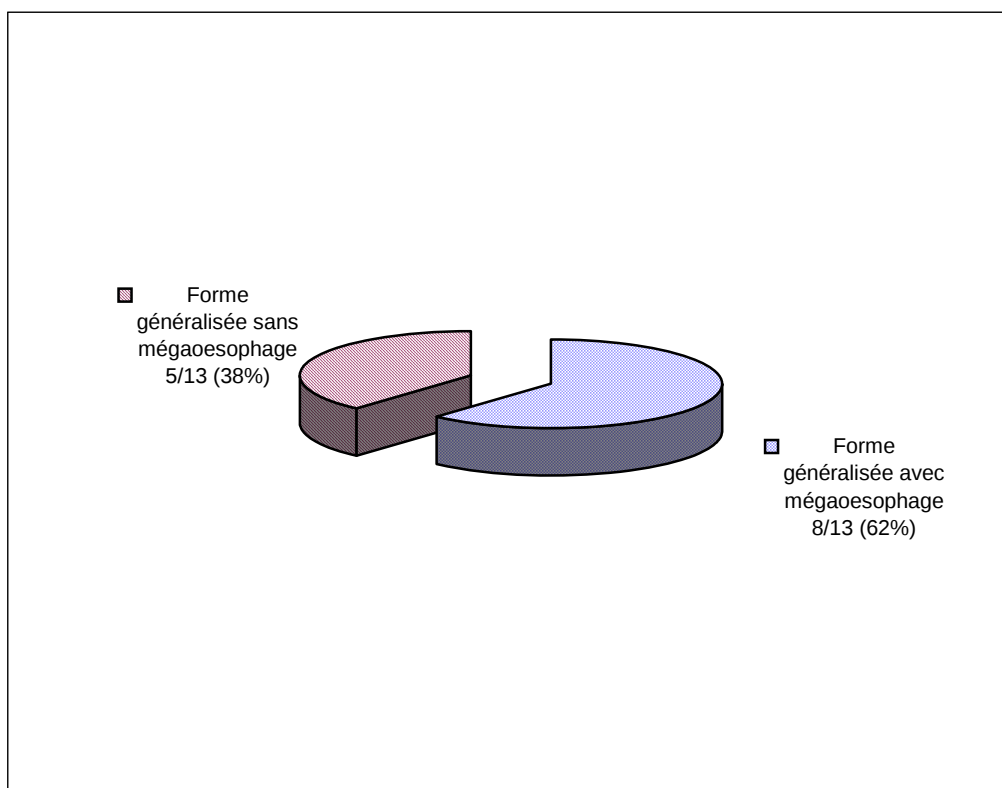


On retrouve un mégaoesophage chez 8 chiens soit 62% des animaux présentant une forme généralisée. (Tableau 8 et Figure 18)

Tableau 8: Place du mégaoesophage dans la forme généralisée

Forme de la myasthénie	Nombre d'animaux/Nombre total (pourcentage)
Généralisée avec mégaoesophage	5/13 (38%)
Généralisée sans mégaoesophage	8/13 (62%)

Figure 18: Place du mégaoesophage dans la forme généralisée



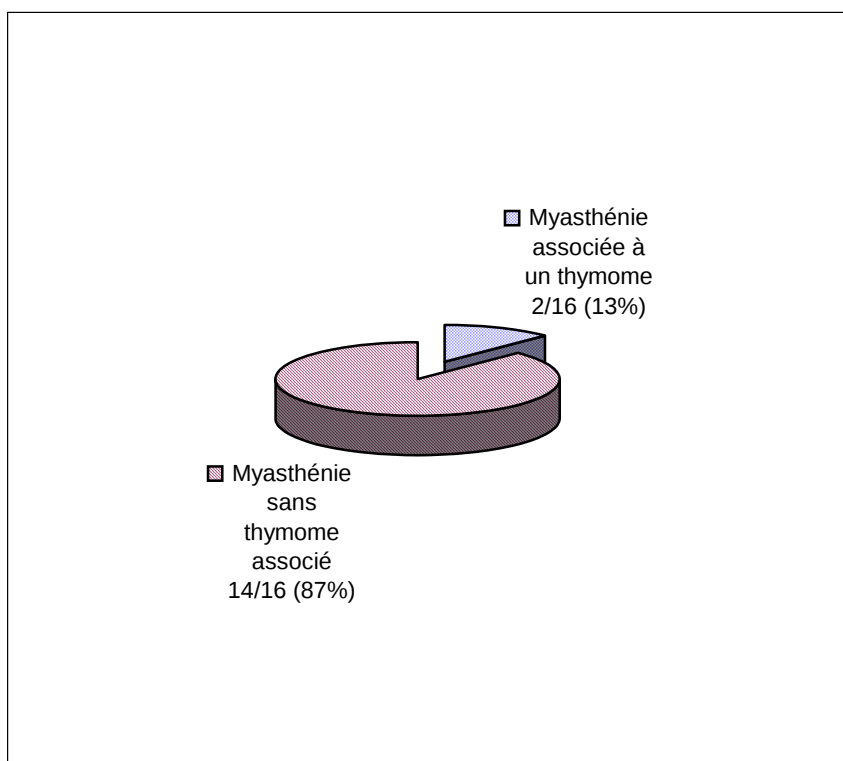
2. Association avec un thymome

Seuls deux des animaux de l'étude ont présenté un thymome diagnostiqué en association avec leur myasthénie grave acquise, soit 13% des myasthéniques étudiés. (Tableau 9 et Figure 19)

Tableau 9: Association avec un thymome

Forme de la myasthénie	Nombre d'animaux/Nombre total (pourcentage)
Myasthénie associée à un thymome	2/16 (13%)
Myasthénie sans thymome associé	14/16 (87%)

Figure 19: Association avec un thymome



Les deux cas de thymome de l'étude sont apparus chez des animaux atteints d'une forme localisée de la myasthénie.

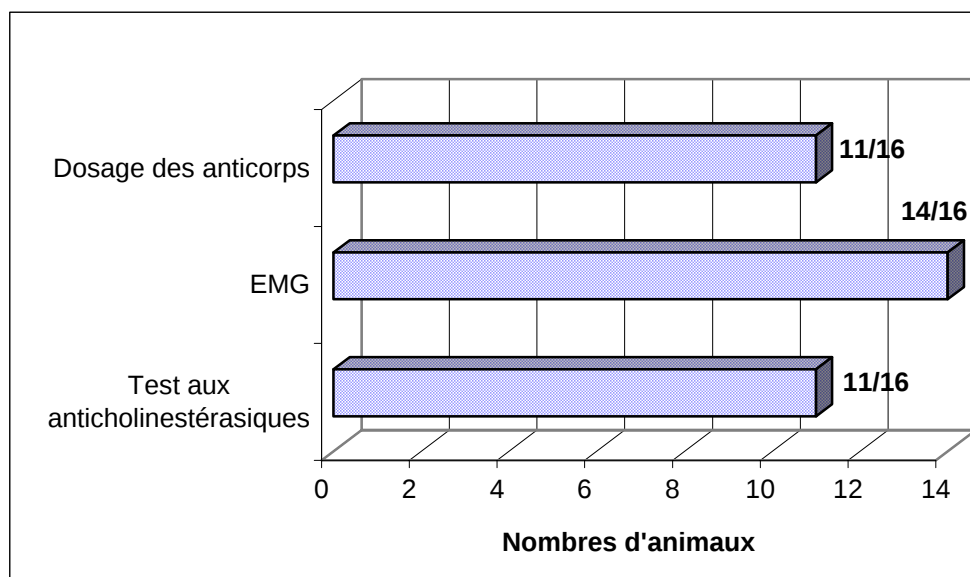
D. Examens complémentaires

Trois examens complémentaires ont pu être mis en place pour infirmer ou affirmer une suspicion de myasthénie grave acquise dans notre population : le test aux anticholinestérasiques, l'électromyogramme et le dosage des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine. L'EMG étant l'examen complémentaire le plus utilisé. (Tableau 10 et Figure 20)

Tableau 10: Examens complémentaires effectués

Examens complémentaires	Nombre d'animaux/Nombre total
Dosage des anticorps	11/16
EMG	14/16
Test aux anicholinestérasiques	11/16

Figure 20: Examens complémentaires effectués

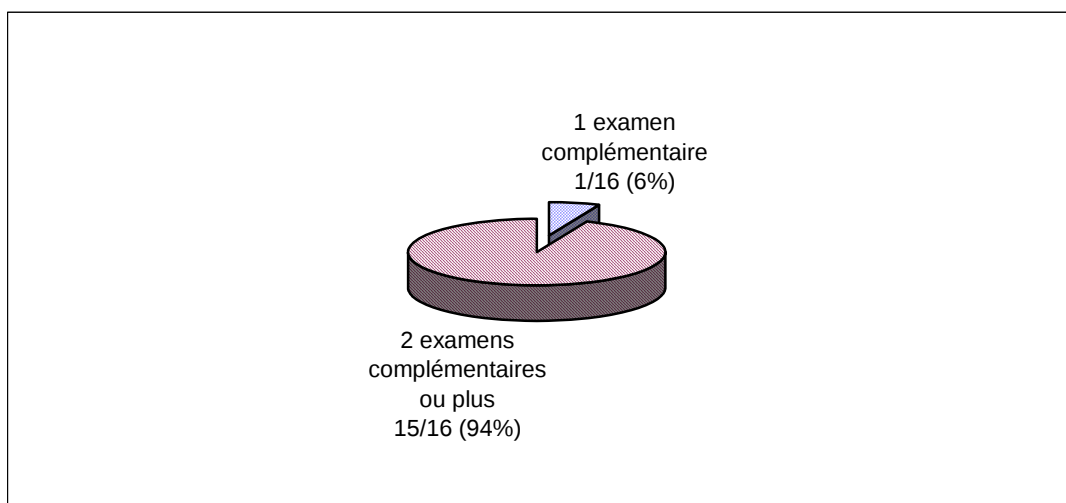


Nous remarquons que 15 des animaux, soit 94%, ont subi deux examens complémentaires ou plus afin d'être diagnostiqué myasthéniques. (Tableau 11 et Figure 21)

Tableau 11: Nombre d'examens complémentaires réalisés

Nombre d'examens complémentaires effectués	Nombre d'animaux/Nombre total (pourcentage)
1	1/16 (6%)
2 ou plus	15/16 (94%)

Figure 21: Nombre d'examens complémentaires réalisés



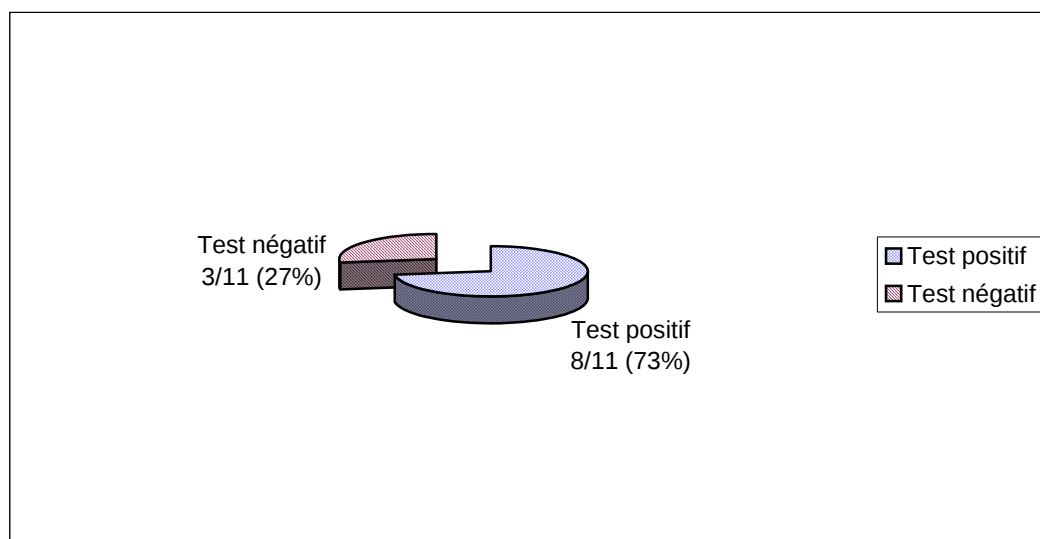
1. Test aux anticholinestérasiques

Le test aux anticholinestérasique s'est révélé positif chez 73% des animaux myasthéniques de l'étude, offrant une sensibilité de 0,7. (Tableau 12 et Figure 22)

Tableau 12: Sensibilité du test aux anticholinestérasiques

Résultats du test	Nombre d'animaux/Nombre total (pourcentage)
Test négatif	3/11 (27%)
Test positif	8/11 (73%)

Figure 22: Sensibilité du test aux anticholinestérasiques



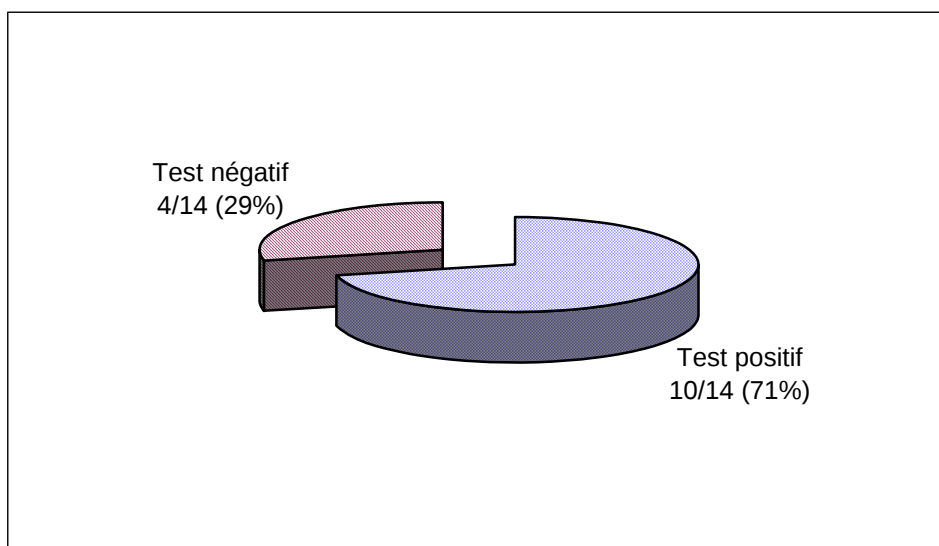
2. EMG

L'EMG a donné un résultat compatible avec une myasthénie grave acquise dans 71% des cas, ce qui confère une sensibilité 0,7 de à ce test. (Tableau13 et Figure 23)

Tableau 13: Sensibilité de l'EMG

Résultats du test	Nombre d'animaux/Nombre total (pourcentage)
Test négatif	4/14 (29%)
Test positif	10/14 (71%)

Figure 23: Sensibilité de l'EMG



3. Dosage des anticorps à l'acétylcholine

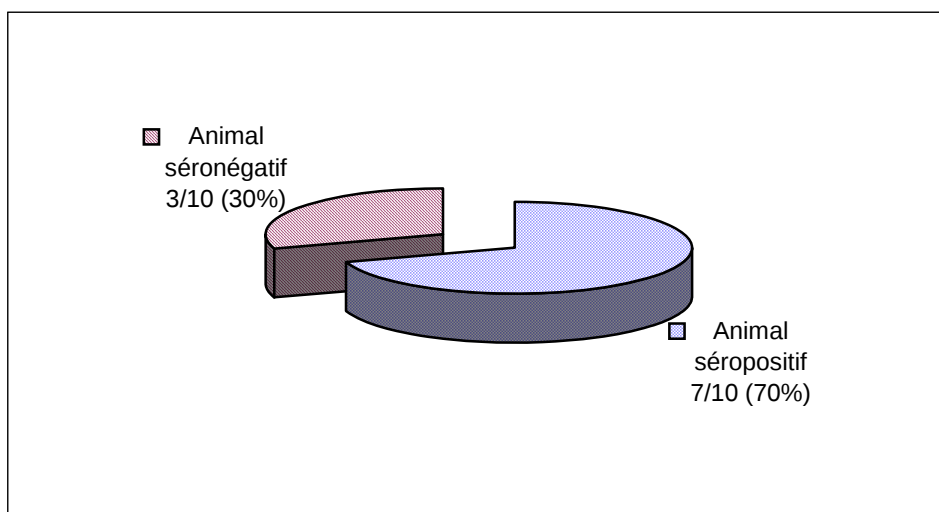
Nous n'avons pu retrouver les résultats du dosage des Ac RACh pour l'un des cas étudiés.

On remarque que 30% des animaux myasthéniques de l'étude sont séronégatifs. La sensibilité du dosage des anticorps est de 0,7. (Tableau 14 et Figure 24)

Tableau 14: Proportion des animaux séronégatifs

Résultats du test	Nombre d'animaux/Nombre total (pourcentage)
animal séronégatif	3/10 (30%)
animal séropositif	7/10 (70%)

Figure 24: Proportion des animaux séronégatifs

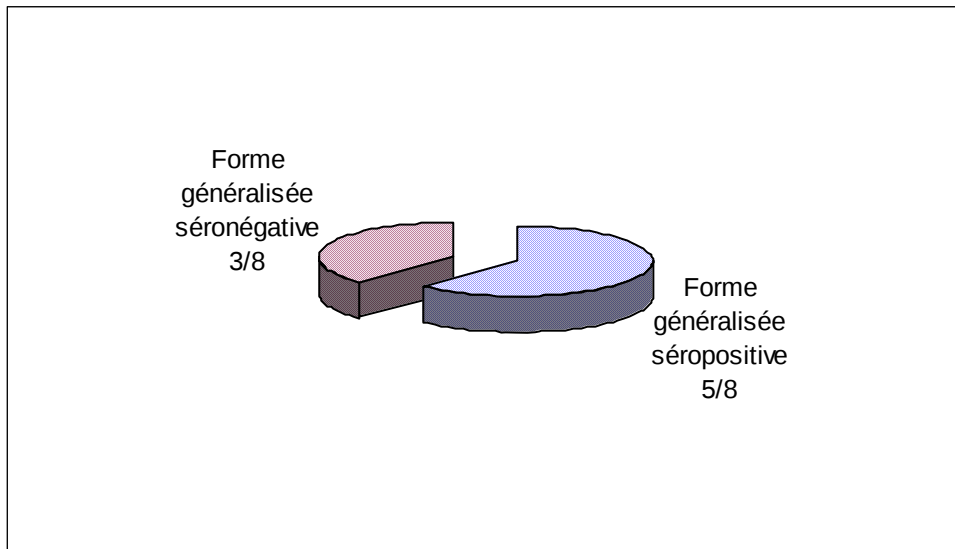


Les animaux séronégatifs sont tous atteints de myasthénie sous sa forme généralisée. Ainsi, 3 des 8 individus atteints d'une forme généralisée de myasthénie grave acquise pour lesquels un dosage a été effectué sont séronégatifs. (Tableau 15 et Figure 25)

Tableau 15: Importance des individus séronégatifs atteints d'une forme généralisée

Forme de la myasthénie	Nombre d'animaux/Nombre total
forme généralisée séropositive	5/8
Forme généralisée séronégative	3/8

Figure 25: Importance des individus séronégatifs atteints d'une forme généralisée



E. Démarche thérapeutique

Le traitement de première intention est parfois variable selon les individus ayant les mêmes caractéristiques cliniques (myasthénie localisée ou généralisée, présence ou absence de bronchopneumonie) :

- myasthénie localisée : pyridostigmine dont la dose est inconnue chez les 2 animaux traités,
- myasthénie généralisée avec bronchopneumonie :
 - néostigmine : 0,05 à 0,1 mg/kg/j en 2 injections chez 3 animaux,
 - pyridostigmine : 1mg/kg/j en 2 prises quotidiennes (pq) chez un animal,
 - chlorure d'ambémonium : 0,3 mg/kg/j en 1 pq chez un animal,
- myasthénie généralisée sans bronchopneumonie :
 - chlorure d'ambémonium : 1 à 1,1 mg/kg/j en 2pq pour 3 animaux,

- pyridostigmine : 1 mg/kg/j en 2pq chez un animal,
- corticoïdes : 2mg/kg/j en 2 pq chez 2 animaux,
- association corticoïdes et pyridostigmine chez un animal.

En fonction de la réponse clinique de l'animal à ce traitement de première intention, des adaptations sont réalisées. Les doses peuvent être augmentées (chlorure d'ambémonium : 1,6 à 2 mg/kg/j chez deux animaux), cependant les doses restent souvent inchangées et il s'agit plutôt de l'ajout de molécules pour obtenir une association de corticoïdes et d'anticholinestérasiques.

On constate alors que trois types de traitements sont finalement mis en place chez nos animaux myasthéniques :

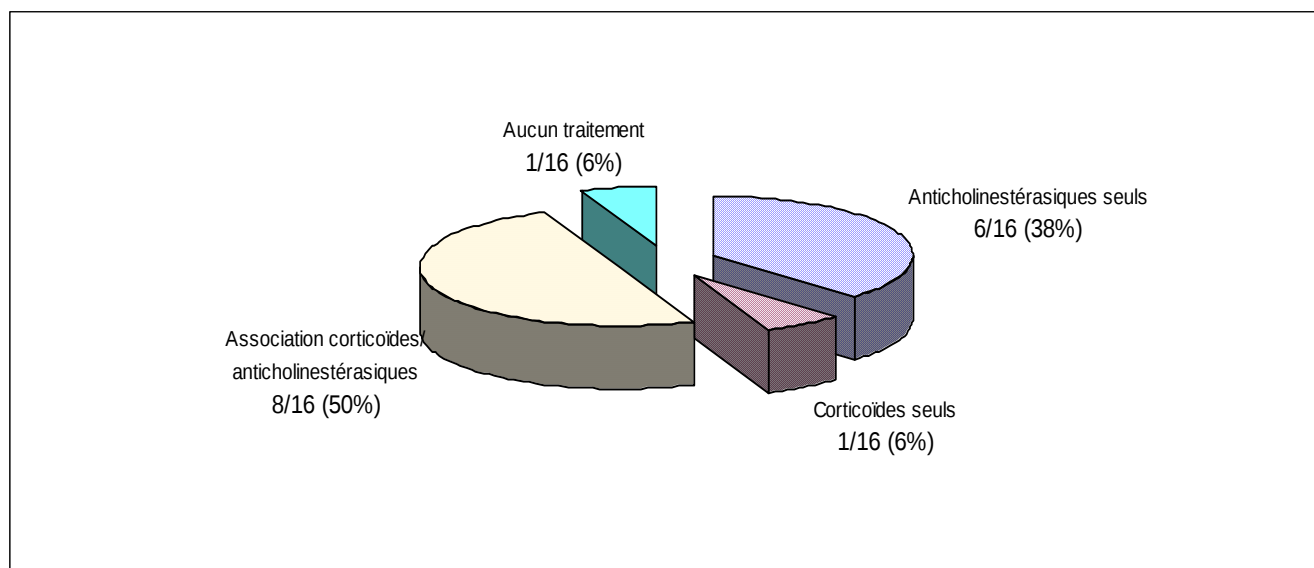
- des anticholinestérasiques seuls : chez six animaux,
- des corticoïdes seuls : chez un animal,
- une association d'anticholinestérasiques et de corticoïdes : chez huit animaux.

Un animal de l'étude n'a reçu aucun traitement après la confirmation du diagnostic de la myasthénie grave acquise. (Tableau 16 et Figure 26)

Tableau 16: Différents traitements mis en place lors de myasthénie grave

Traitement	Nombre d'animaux/Nombre total (pourcentage)
Anticholinestérasiques seuls	6/16 (38%)
Corticoïdes seuls	1/16 (6%)
Association anticholinestérasiques/corticoïdes	8/16 (50%)
Aucun traitement	1/16 (6%)

Figure 26: Différents traitements mis en place lors de myasthénie grave



F. Suivi des patients myasthéniques

Les propriétaires de onze animaux ont été soumis au questionnaire. En effet, les propriétaires du cas n°2 n'ont pas été appelés en raison du décès de l'animal durant l'hospitalisation, et suite à un changement de leurs coordonnées les propriétaires de quatre cas n'ont pu être joints.

Les questionnaires remplis sont disponibles en Annexe 2.

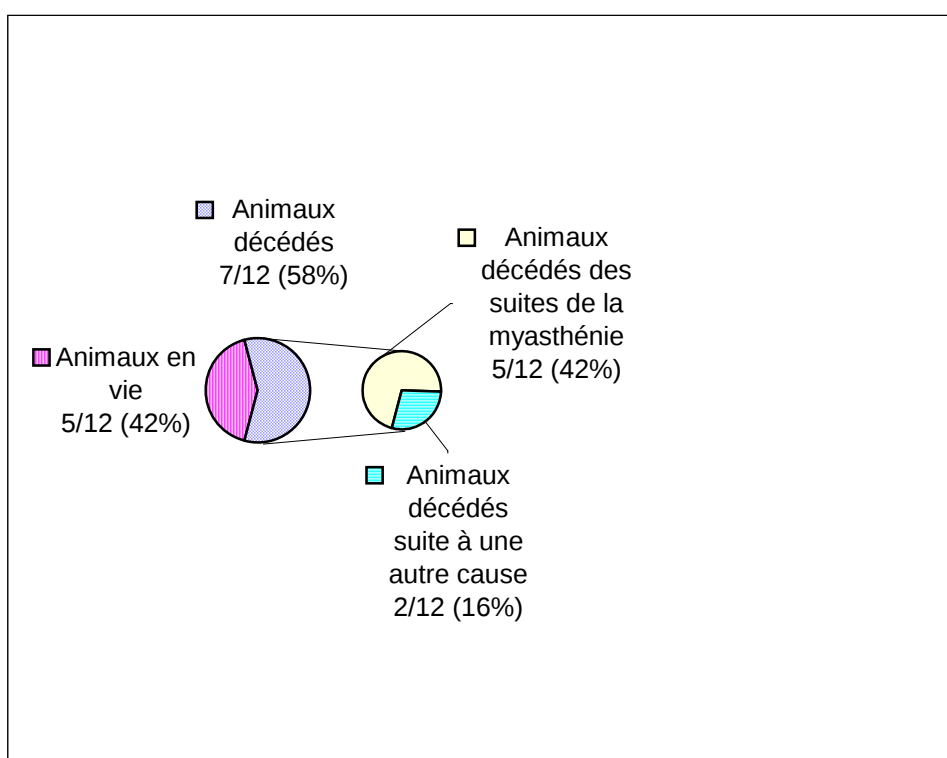
1. Survie des animaux myasthéniques

Parmi les cas de notre étude, cinq animaux sont encore en vie et cinq sont décédés des suites de leur myasthénie grave acquise. Les deux cas restant étant décédés d'autre chose que de leur myasthénie. (Tableau 17 et Figure 27)

Tableau 17: Devenir des cas de l'étude

Devenir des animaux		Nombre d'animaux/Nombre total (pourcentage)
Animaux en vie		5/12 (42%)
Animaux décédés	animaux décédés des suites de la myasthénie	5/12 (42%)
	animaux décédés suite à une autre cause	2/12 (16%)

Figure 27: Devenir des cas de l'étude

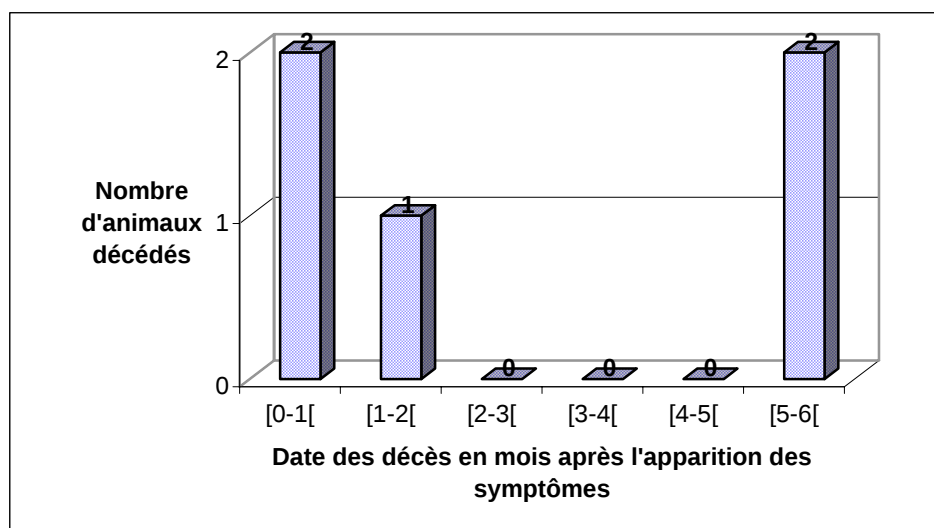


On remarque que les décès ont eu lieu dans les quelques mois suivant le début des symptômes. En effet, aucun décès suite à la myasthénie grave acquise n'a eu lieu après les six mois suivant le début des symptômes. (Tableau 18 et Figure 28)

Tableau 18: Date des décès en fonction du début des symptômes

Date des décès (en mois après l'apparition des symptômes)	Nombre de décès
[0-1[	2
[1-2[	1
[2-3[	0
[3-4[	0
[4-5[	0
[5-6[	2

Figure 28: Date des décès en fonction du début des symptômes

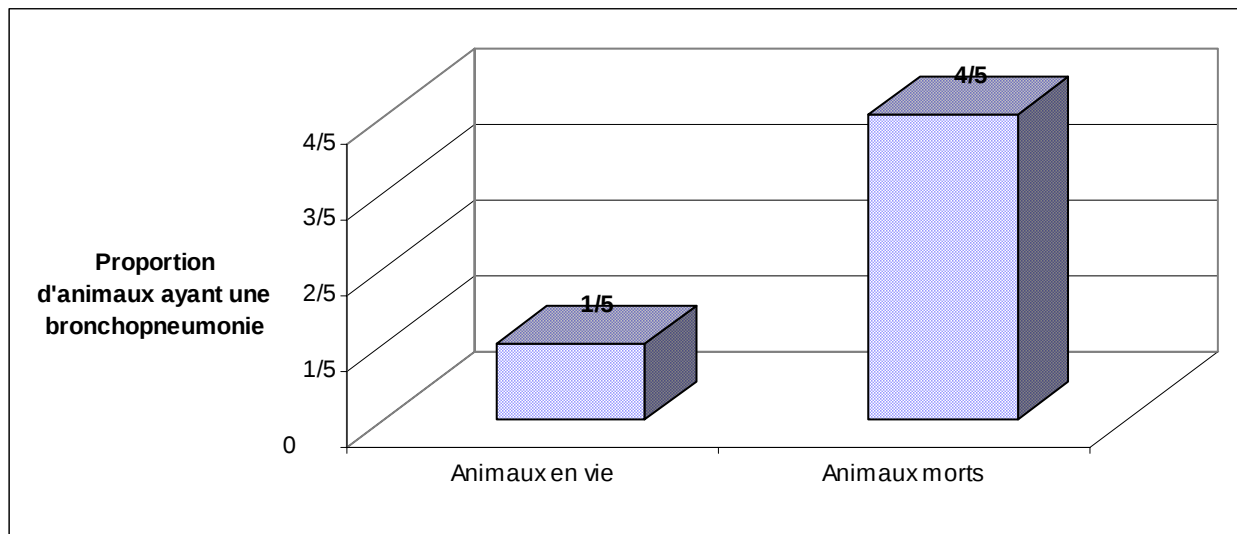


Une majorité des animaux décédés (4/5) de leur myasthénie avaient une bronchopneumonie, contrairement aux animaux qui restaient en vie. (Tableau 19 et Figure 29) Celle-ci était présente chez les trois animaux décédés dans les 2 mois ayant suivi le début des symptômes.

Tableau 19: Prévalence de la bronchopneumonie chez les animaux vivants et décédés.

Animaux ayant une bronchopneumonie	Nombre d'animaux/Nombre total
Animaux en vie	1/5
Animaux morts	4/5

Figure 29: Prévalence de la bronchopneumonie chez les animaux vivants et décédés.



2. Efficacité du traitement

Trois animaux ont été traités avec de la pyridostigmine seule, mais nous ne disposons du suivi que pour un seul d'entre eux et celui-ci est décédé de sa myasthénie.

L'animal traité uniquement avec de la néostigmine est décédé durant l'hospitalisation.

Deux animaux ont été mis sous chlorure d'ambémonium uniquement, un seul a été suivi et il est décédé des suites de la myasthénie.

En ce qui concerne l'animal mis sous corticoïdes seuls, il est toujours en vie et ne nécessite plus de traitement.

Deux animaux ont reçu de la pyridostigmine associée à des corticoïdes. Un animal est décédé pour une raison indéterminée et un animal est toujours en vie et ne nécessite plus aucun traitement.

L'animal qui a reçu de la néostigmine associée à des corticoïdes est décédé d'un cancer du pancréas.

Et en ce qui concerne les cinq animaux traités avec une association de chlorure d'ambémonium et de corticoïdes, deux sont décédés de leur myasthénie, deux sont toujours sous traitement et un ne reçoit plus de traitement.

On remarque donc que pour les cinq animaux décédés de leur myasthénie :

- trois étaient traités uniquement avec des anticholinestérasiques (un avec de la pyridostigmine, un avec de la néostigmine et un avec du chlorure d'ambémonium),
- deux avec une association de corticoïdes et d'anticholinestérasiques (chlorure d'ambémonium et corticoïdes).

Tandis que pour les cinq animaux encore en vie :

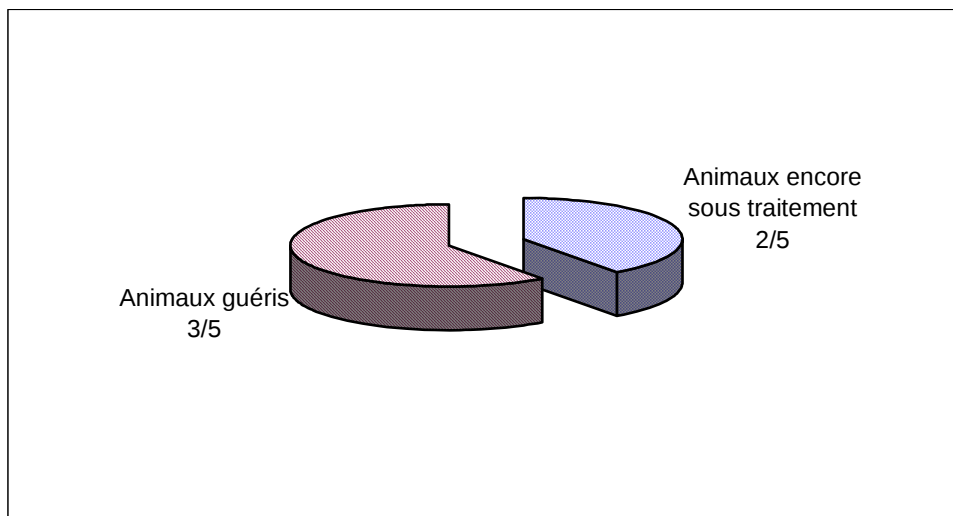
- un recevait des corticoïdes uniquement,
- quatre étaient traités avec une association de corticoïdes et d'anticholinestérasiques (un avec de la pyridostigmine et trois avec de la mytélase).

Dans tous les cas, on remarque que tous les animaux de notre étude encore en vie actuellement, sont en bon état général. Les propriétaires décrivent une amélioration moyenne de 98%. Trois d'entre eux n'ont plus besoin de traitement pour juguler leur myasthénie grave acquise et seront considérés comme cliniquement guéris. (Tableau 20 et Figure 30) Il s'agit de l'animal mis uniquement sous corticoïdes et deux animaux traités avec une association de corticoïdes et d'anticholinestérasiques (chlorure d'ambémonium et pyridostigmine).

Tableau 20: Rémission clinique

Suivi	Nombre d'animaux/Nombre total
Animaux encore sous traitement	2/5
Animaux guéris	3/5

Figure 30: Rémission clinique



Chez les trois animaux qui ne nécessitent plus de traitement, celui-ci a pu être arrêté de 2 mois à un an et demi après sa mise en place.

3. Influence des vaccins sur la myasthénie grave acquise

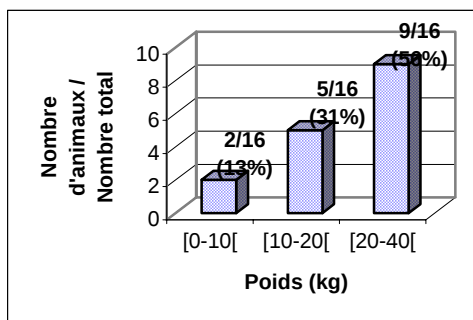
Six animaux de l'étude ont repris un protocole de vaccination après le diagnostic de la myasthénie grave acquise. Que l'animal soit sous traitement ou non, aucune influence de la vaccination n'a pu être détectée sur l'état général de l'animal.

4. Influence de la mise bas sur la myasthénie grave acquise

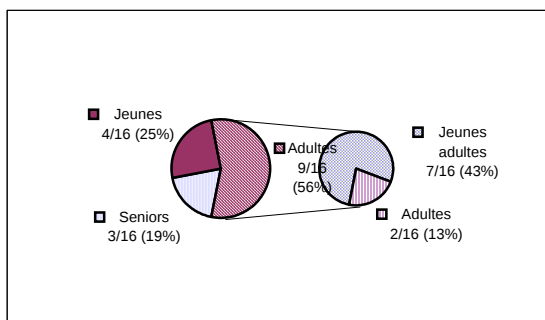
Aucune femelle atteinte de myasthénie n'a mis bas après le diagnostic.

Figure 31: Synthèse des résultats

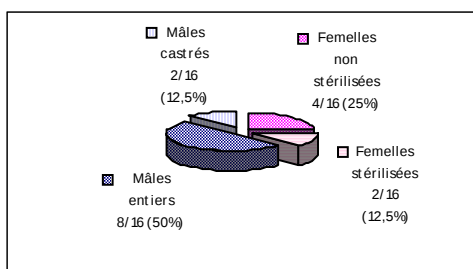
Format des animaux atteints



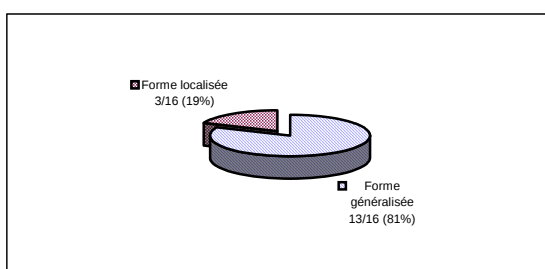
Classes d'âge des animaux atteints



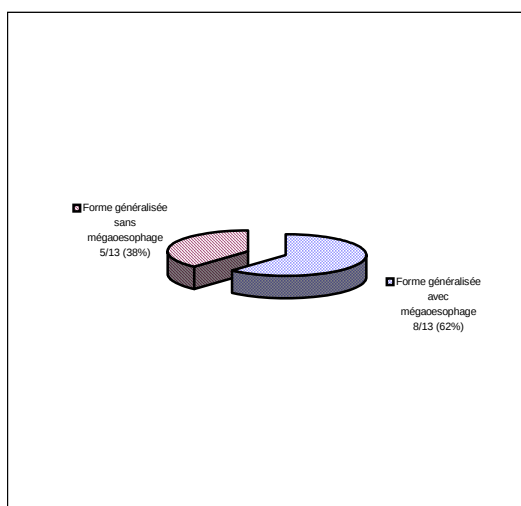
Sexe des animaux atteints



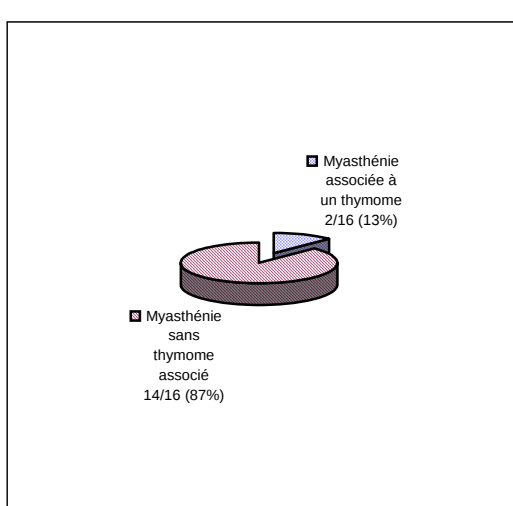
Forme de la myasthénie



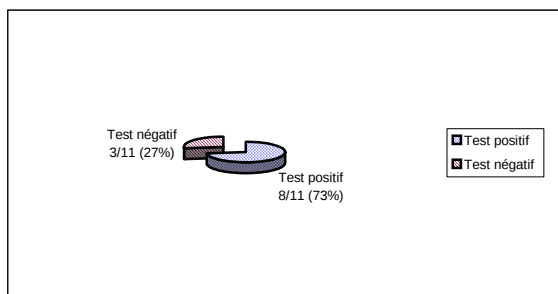
Mégaoesophage dans la forme généralisée



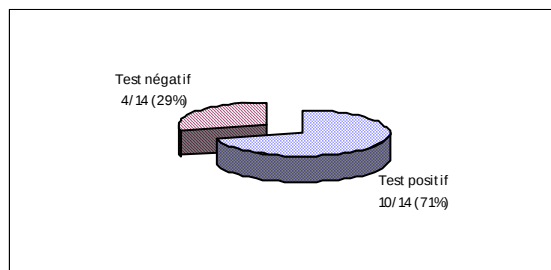
Association avec un thymome



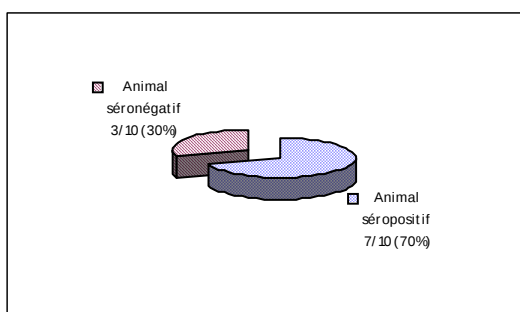
Sensibilité du test aux anticholinestérasique



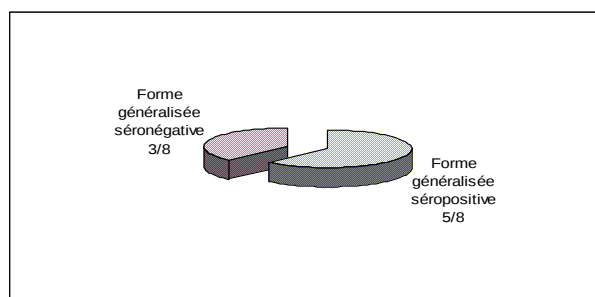
Sensibilité de l'EMG



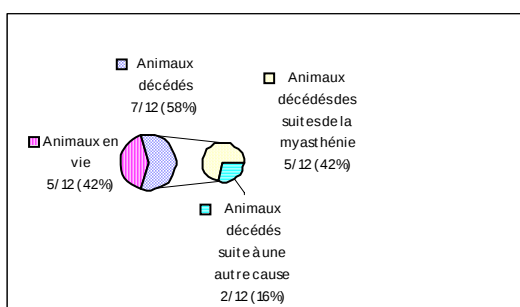
Sensibilité du dosage des anticorps



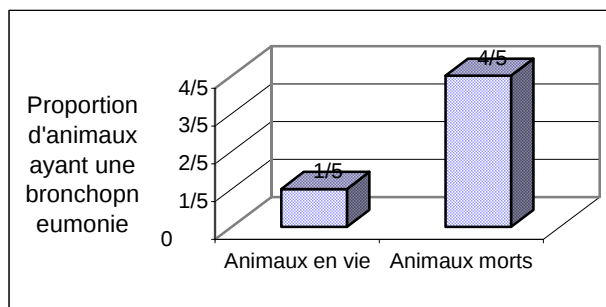
Individus séronégatifs dans la forme généralisée



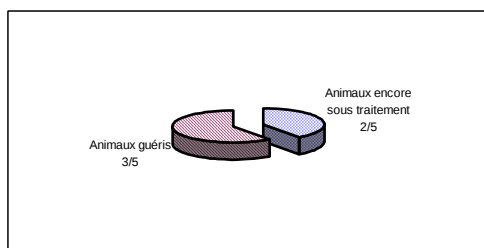
Devenir des cas



Bronchopneumonie chez les animaux vivants et décédés



Rémission clinique



IV. Discussion

A. Limites de l'étude

1. Méthode de sélection des dossiers

La recherche par mots clés présente des limites.

En effet, il se peut que la liste des mots clés utilisés pour la recherche ait pu être insuffisante. Par exemple, les myasthénies localisées sans mégacæsoophage n'ont pas été recherchées. Ainsi les mots clés « paralysie laryngée » ou « parésie faciale » auraient pu faire apparaître de nouveaux cas pour cette étude.

D'autres part, les mots clés ne sont pas toujours entrés de manière systématique après chaque consultation et certains cas n'ont donc pas pu être retrouvés dans la base de données.

2. Population myasthénique de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Il existe un biais dans notre étude du fait que l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, possédant un service de Neurologie et de Gastro-entérologie, reçoit des animaux référés par d'autres vétérinaires. En effet dans notre étude quatre cas ont été préalablement vus par un autre vétérinaire puis redirigés vers l'Ecole. Ceci augmente donc l'incidence annuelle d'animaux myasthéniques en comparaison avec celle que l'on pourrait obtenir dans un cabinet vétérinaire français moyen.

3. Contenu des dossiers

Il apparaît parfois de manière évidente que les dossiers ne sont pas complets. Il s'avère donc difficile de savoir si l'absence d'une information ou d'un événement suggère qu'il n'a pas eu lieu ou qu'il ne figure pas dans le dossier. Ceci fausse ainsi les statistiques.

B. Caractéristiques de la population

Nous pouvons d'emblée noter que la myasthénie grave acquise des carnivores domestiques est une maladie rare qui touche essentiellement le chien et reste exceptionnelle chez le chat. En effet, aucun cas de myasthénie grave acquise féline n'a été recensé, sur une période de dix ans à l'Ecole Nationale Vétérinaire, contre seulement seize cas de myasthénie grave canine.

Aucune prédisposition raciale n'a pu être clairement mise en évidence par cette étude. En effet, seuls les Bergers Allemands comptent plus d'un représentant atteint de la maladie mais ceux-ci restent de loin la race la plus représentée en France selon le fichier de la Société Centrale Canine. Cependant, nous retrouvons dans notre étude, comme dans celles de Lefebvre^[28 ; 29], Poncelet^[33], Tessier^[48] et Witt^[50], une atteinte préférentielle des animaux de grands formats.

De même que dans les études menées par Dewey^[9] et Shelton *et al.*^[38 ; 42], nous retrouvons ici des animaux myasthéniques âgés de quelques mois à douze ans. Cependant, contrairement à eux, aucune répartition bimodale n'est mise en évidence. Il existe cependant une atteinte majoritaire des jeunes adultes.

Bien que les études préalables ne montrent aucune prédisposition sexuelle, notre étude fait apparaître, sur les animaux présentés à la consultation, que les mâles ont été majoritaires. De même on remarque une majorité d'animaux non stérilisés. La population canine de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort étant largement représentée par des animaux entiers, cette prédominance n'est pas significative.

C. Caractéristiques cliniques

Conformément aux études menées par Shelton^[43; 45], Dewey^[9] et Tizard^[49], la forme généralisée prend une place prédominante dans notre étude par rapport à la forme localisée. Cependant celle-ci représente une proportion plus importante que dans les études antérieures, puisqu'elle est présente chez 81% des animaux. Ceci peut être en partie expliqué par le biais de la sélection des dossiers par mots clés qui aboutit à l'absence de forme localisée sans mégaoesophage de myasthénie grave acquise dans notre étude.

Nous avons montré dans notre étude, en accord avec les études antérieures menées par Shelton^[43; 45], Tizard^[49] et Inzana^[21], que l'association entre le thymome et la myasthénie grave acquise est rarement mise en évidence. Celui-ci n'a été retrouvé uniquement que chez deux des animaux étudiés.

D. Intérêt des examens complémentaires

1. Conclusion de l'étude

Notre étude nous a permis d'établir la sensibilité de chacun des examens complémentaires mis en place (test aux anticholinestérasiques, EMG, dosage des anticorps).

D'après notre étude, les différents examens complémentaires utilisés disposent de la même sensibilité (0,7). Cependant, celle-ci ne permet pas de conclure que ces examens se valent. En effet :

- notre étude ne nous permet pas de déterminer la spécificité et les valeurs prédictives des différents examens, ce qui nous aurait permis de pouvoir les comparer sur plus d'un seul critère statistique,
- de plus, il est à rappeler, comme décrit par Dewey^[10], Shelton^[42] et Taylor,^[47] que les anticholinestérasiques ayant moins d'effet sur les muscles œsophagiens que sur les muscles appendiculaires, ceux-ci restent limités à une suspicion de myasthénie sous sa forme généralisée contrairement au dosage et à l'EMG qui peuvent être utilisés

quelque soit la forme suspectée. La sensibilité de ce test aux anticholinestérasiques doit donc être revue à la baisse si on l'utilise chez des animaux atteints d'une forme localisée,

- d'autre part, la rapidité d'exécution des examens n'est pas la même et doit faire partie des critères de choix. En effet, le test aux anticholinestérasiques peut se réaliser de suite, contrairement à l'EMG qui nécessite du matériel et un animal anesthésié ou au dosage des anticorps dont le résultat n'est connu qu'après plusieurs semaines.

Même si les examens complémentaires disposent, d'après notre étude, de la même capacité à donner un résultat compatible avec une myasthénie grave acquise chez un animal malade, ceux-ci doivent donc être choisis avec un recul clinique.

Contrairement à l'importance que donne les auteurs aux crises muscariniques suite à l'injection d'anticholinergiques lors des examens complémentaires, aucune n'a été signalée dans notre étude. Cependant, nous ne pourrions pas différencier une absence de crise cholinergique ou un défaut de remplissage des dossiers.

2. Proposition d'une démarche diagnostique

Etant donné qu'il n'existe aucune standardisation de la démarche diagnostique, nous avons décidé d'en proposer une :

- myasthénie localisée : le dosage des anticorps reste l'examen le plus approprié mais en attendant les résultats, un EMG, si il est disponible, peut être effectué si l'état clinique du patient permet une anesthésie,
- myasthénie généralisée : étant donné qu'aucun test n'est fiable à 100%, il convient de mettre en place conjointement les examens complémentaires afin d'augmenter la probabilité de donner un diagnostic de certitude. Dans tous les cas on réalise un dosage des anticorps puisqu'avec cet examen la spécificité est proche de 1. Cependant comme celui-ci nécessite un délai de 3 semaines avant l'obtention d'un résultat, il sera possible d'effectuer entre temps un EMG avec injection de néostigmine. Cela

augmente la spécificité de ce test. Ce test, si il est disponible, ne sera réalisable que si l'état de l'animal permet une anesthésie. Un test aux anticholinestérasiques pourra être effectué dans les cas contraire,

- dans le cas où l'état du patient ne permet d'effectuer aucun examen complémentaire et en attendant les résultats d'un dosage des anticorps, une épreuve thérapeutique à base d'anticholinestérasiques devra être mise en place.

E. Thérapeutique et suivi

1. Conclusion de l'étude

On constate que le traitement mis en place en première intention, suite au diagnostic de la maladie, reste varié même sur des animaux ayant des caractéristiques cliniques identiques. Cette variabilité est due principalement à la molécule utilisée. Les doses quant à elles restent assez uniformes.

Cette variabilité associée au très faible nombre de cas de myasthénie grave acquise présentés ne nous a malheureusement pas permis d'étudier de manière significative l'efficacité d'un traitement par rapport à un autre.

Cependant, on remarque le bénéfice suspecté des corticoïdes. Parmi les animaux ayant survécu, tous recevaient des corticoïdes. De plus un animal considéré comme cliniquement guéri ne recevait que des corticoïdes. On peut donc poser l'hypothèse, à confirmer sur de nouveaux cas, que ce type de molécules pourrait, seul, exercer un effet thérapeutique dans ce type d'affection.

On constate que les animaux ayant survécu sont tous en bonne santé à l'heure actuelle et ne présentent plus, dans la grande majorité des cas, de symptômes pouvant être reliés à la myasthénie grave acquise. Il existe même, dans trois cas sur cinq, une rémission clinique avec des animaux ne nécessitant plus aucun traitement pour juguler leur maladie. Ces rémissions

spontanées avaient déjà été observées par de nombreux auteurs, et comme ces dernières, les rémissions observées pendant cette étude sont apparues après une durée variable de traitement en fonction des individus. Cependant, aucun dosage mensuel n'a été réalisé à notre connaissance pour contrôler les taux d'anticorps avant l'arrêt des traitements comme le recommandent Taylor^[47], Bernardini et Jaggy^[4]. On ne peut donc conclure à aucune rémission biologique.

Contrairement à l'importance que donne les auteurs aux crises cholinergiques, aucune n'a été signalée dans notre étude. Cependant, nous ne pourrions pas différencier une absence de crise cholinergique, la méprise avec une crise myasthénique ou un défaut de remplissage des dossiers.

Dans notre étude, si l'on considère uniquement les décès secondaires à la myasthénie grave acquise, on observe que le taux de mortalité de 42% est inférieur à celui annoncé par Dewey et al.^[10] (60%).

On remarque que le décès des animaux suite à la myasthénie est intervenu au plus tard dans les six mois suivant le début des symptômes. La majorité d'entre eux ont succombé dans les deux mois. D'autre part, comme l'annoncent beaucoup d'auteurs cités préalablement, la présence d'une bronchopneumonie assombrit fortement le pronostic. En effet une grande majorité des animaux décédés en étaient atteints, dont tous les animaux décédés dans les deux mois.

2. Proposition d'une démarche thérapeutique

Suite à la variété des traitements mis en place après le diagnostic de la myasthénie et la place secondaire des corticoïdes dans le traitement, il a été décidé de proposer une démarche thérapeutique.

En effet, les corticoïdes font, contrairement aux anticholinestérasiques, parti du traitement étiologique et ne devrait pas être mis au second plan comme on peut le constater souvent dans les cas présentés à l'Ecole. Si on souhaite guérir l'animal de la myasthénie, il faut empêcher la

production d'anticorps. L'utilisation des corticoïdes immunosuppresseurs semble une voie à explorer.

Ainsi, le traitement de première intention devrait être :

- myasthénie généralisée ou localisée sans mégaoesophage ni bronchopneumonie : corticoïdes à 2mg/kg/j par voie orale plus ou moins associés à des anticholinestérasiques à des doses moyennes (1 mg/kg/j de pyridostigmine ou de chlorure d'ambémonium) si l'état du patient le nécessite. Une surveillance accrue devra cependant être mise en place pour surveiller l'apparition d'une éventuelle bronchopneumonie,
- lors de la présence d'un mégaoesophage ou lorsque l'état général du patient ne permet pas une alimentation par voie orale, le traitement fera appel également aux corticoïdes et aux anticholinestérasiques si nécessaire (néostigmine 0,1 mg/kg/j). Cependant, dans ce cas le traitement sera administré par voie parentérale le temps nécessaire à une réalimentation par voie orale sans risque de fausse déglutition. La surveillance d'une bronchopneumonie sera la même que précédemment,
- lorsqu'une bronchopneumonie est déjà présente, un schéma thérapeutique à base d'anticholinestérasiques par voie orale, si possible, devra être associée à un traitement antibiotique. Les corticoïdes sont formellement contre indiqués dans ce cas. Une fois la bronchopneumonie disparue, un traitement à base de corticoïdes pourra être envisagé.

L'efficacité du chlorure d'ambémonium par rapport à la pyridostigmine n'a pas pu être évaluée dans cette étude. Cependant, le chlorure d'ambémonium ayant une durée de vie plus longue que la pyridostigmine, s'avère plus pratique d'utilisation. En effet celui-ci pourra être administré que deux fois par jour, contrairement à la pyridostigmine qui nécessite souvent trois administrations quotidiennes. La répartition de la dose en nombre de comprimés doit également être prise en compte.

Dans tous les cas, le traitement doit être adapté à l'animal afin de trouver les doses minimales nécessaires.

CONCLUSION

Il n'existait pas d'étude rétrospective sur les cas de myasthénie grave acquise rencontrés dans les Ecoles Nationales Vétérinaires Françaises. Notre étude permet de faire le point des connaissances cliniques actuelles sur cette maladie. Elle réaffirme les aspects épidémiologiques et cliniques majeurs : c'est une maladie rare qui concerne des chiens jeunes adultes de grand format. Cliniquement, la forme généralisée reste prédominante et l'association avec un thymome semble exceptionnelle.

Par ailleurs, notre étude apporte sa contribution sur des points encore non élucidés, comme la prédisposition sexuelle. Les mâles seraient plus touchés que les femelles.

D'autre part, à la lumière de la bibliographie, cette étude nous a permis d'établir une démarche diagnostique et thérapeutique en vue de standardiser les procédures.

Suite au questionnaire mis en place pour le suivi des animaux de l'étude, elle permet également l'établissement d'un taux de mortalité et de facteurs pronostiques.

Enfin, cette étude dégage la difficulté, face à la rareté de la maladie, d'établir des études comparatives entre les différents traitements, pourtant nécessaires à l'amélioration de la démarche thérapeutique, du taux de survie et donc du pronostic de la myasthénie grave acquise.

BIBLIOGRAPHIE

1. ATWATER SW, POWERS BE, PARK RD, STRAW RC, OGILVIE GK, WITHROW SJ. Thymoma in dogs: 23 cases (1980-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1994, **205**, 1007-1013.
2. BARTGES JW, KLAUSNER JS, BOSTWICK EF, HAKALA JE, LENNON VA. Clinical remission following plasmapheresis and corticosteroid treatment in a dog with acquired myasthenia gravis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1990, **196**, 1276-1278.
3. BATAILLE KS. Conduite à tenir devant un mégaoesophage. *Le Point Vétérinaire*, 2003, n°236, 36-39.
4. BERNARDINI M, JAGGY A. Myasthenia gravis in dogs. *European Journal of Companion Animal Practice*, 1997, **7**, 55-60.
5. BERTHELIN-BAKER C. Les affections de la jonction neuromusculaire des carnivores domestiques. *Le Point Vétérinaire*, 1996, **27** (172), 25-31.
6. BLOT S. Electrodiagnostic des affections neuromusculaires. *Le Point Vétérinaire*, 1991, **23**, 585-595.
7. CHETBOUL V, POUCHELON J-L. Conduite à tenir lors de mégaoesophage. *Le Point Vétérinaire*, 1996, **28** (177), 43-47.
8. DANINO IW. Le thymome et le lymphome thymique. *Le Point Vétérinaire*, 2002, n°231, 20-25.
9. DEWEY CW, BAILEY CS, SHELTON GD, KASS PH, CARDINET GH. Clinical forms of acquired myasthenia gravis in dogs: 25 cases (1998-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1997, **11**, 50-57.

10. DEWEY CW, COATES JR, DUCOTE JM, MEEKS JC, FRADKIN JM. Azathioprine therapy for acquired myasthenia gravis in five dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1999, **35**, 396-402.
11. DRACHMAN DB. Myasthenia gravis. *The New England Journal of Medicine*, 1994, **330**, 1797-1810.
12. ELWOOD C. Diagnosis and management of canine oesophageal disease and regurgitation. *In Practice*, 2006, **28**, 14-21.
13. EUZEBY JP. Actualités bibliographiques en immunologie à propos d'un cas de myasthénie grave acquise (myasthenia gravis) chez le chien. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 1985, **136**, 502-503.
14. FEIJOO SM, SURANITI A, ORTEMBERG L. Miastenia gravis como causa de megaesofago adquirido en el perro: métodos complementarios de diagnostico. *Veterinaria Argentina*, 2000, **17**, 788-792.
15. FUHRER L. Les myopathies et le syndrome fatigabilité/intolérance à l'effort. Importance en médecine vétérinaire et démarche diagnostique. *Le Point Vétérinaire*, 1996, **27** (172), 11-14.
16. FUHRER L. Examens complémentaires dans les syndromes neuromusculaires. Electrodiagnostic et biopsies nerveuse et musculaire. *Le Point Vétérinaire*, 1996, **27** (172), 15-24.
17. GARLEPP M, FARROW B, KAY P and DAWKINS RL. Antibodies to acetylcholine receptor in myasthenic dogs. *Immunology*, 1979, **37**, 807-810.
18. GILLES R, ANCTIL M, BAGUET F, CHARMANTIER M, CHARMANTIER G , PEQUEUX A and al. *Physiologie Animale*. 1^{ère} ed. Bruxelles: De Boeck et Larcier, 2006, 675p.
19. GUILFORD WG. Megaoesophagus in the dog and cat. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, 1990, **5**, 37-45.

20. HOPKINS AL. Canine myasthenia gravis. *Journal of Small Animal Practice*, 1992, **33**, 477-484.
21. INZANA KD. Paraneoplastic neuromuscular disorders. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 2004, **34**, 1453-1467.
22. JEFFERY NF. Differential diagnosis of junctionopathies in small animals. *In Practice*, **26**, 2004, 298-302.
23. KARPOVICH PV, SINNING WE. *Physiologie de l'activité musculaire*. 7^{ème} ed illustrée. Paris : VIGOT FRERE, 1975, 520p.
24. KING LG, VITE CH. Acute fulminating myasthenia gravis in five dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1998, **212**, 830-834.
25. KLEBANOW ER. Thymoma and acquired myasthenia gravis in the dog: a case report and review of 13 additionnal cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1992, **28**, 63-69.
26. KROTJE LJ, FIX AS, POTTHOFF AD. Acquired myasthenia gravis and cholangiocellular carcinoma in dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1990, **197**, 488-490.
27. LAINESSE MFC, TAYLOR SM, MYERS SL, HAINES D, FOWLER JD. Focal myasthenia gravis as a paraneoplastic syndrome of canine thymoma : improvement following thymectomy. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1996, **32**, 111-117.
28. LEFEBVRE H. *Contribution à l'étude de la myasthénie grave acquise chez le chien*. Thèse Médecine Vétérinaire, Toulouse, 1988, n°130.
29. LEFEBVRE H. La myasthénie grave acquise chez les carnivores domestiques. *Le Point Vétérinaire*, 1990, **22** (127), 13-21

30. MOORE AS, MADEWELL BR, CARDINET III GH, SHELTON GD. Osteogenic sarcoma and myasthenia gravis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1990, **197**, 226-227.
31. PAAS-ROZNER M, DAYAN M, PAAS Y, CHANGEUX JP, SELA M, MOEZZ E. Oral administration of a dual analog of two myasthenogenic T cell epitopes down-regulates experimental autoimmune myasthenia gravis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000, **97**, 2168-2173.
32. POFFENBARGER E, KLAUSNER JS, CAYWOOD DD. Acquired myasthenia gravis in dog with thymoma: a case report. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1985, **21**, 119-124.
33. PONCELET L, BALLIGAND M, JAKOVLJEVIC S. Myasthénie grave acquise chez un chien: diagnostic différentiel. *Le Point Vétérinaire*, 1989, **21** (123), 51-55.
34. RICHARD S, LECOINDRE P. Un cas de thymome avec myasthénie associée probable. *Pratique Médicale et Chirurgicale des Animaux de Compagnie*, 2002, **37**, 381-387.
35. RIDYARD AE, RHIND SM, FRENCH AT, MUNRO AC, HILL PB. Myasthenia gravis associated with cutaneous lymphoma in dog. *Journal of Small Animal Practice*, 2000, **41**, 348-351.
36. RUSBRIDGE C, WHITE RN, ELWOOD CM and WHEELER SJ. Treatment of acquired myasthenia gravis associated with thymoma in two dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 1996, **36**, 376-380.
37. SCOTT-MONCRIEFF JC. COOK JR, LANTZ GC. Acquired myasthenia gravis in a cat with thymoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1990, **196**, 1291-1293.
38. SHELTON GD. Disorders of neuromuscular transmission. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, 1989, **4**, 126-132.

39. SHELTON GD. Myasthenia gravis: lessons from the past 10 years. *Journal of Small Animal Practice*, 1998, **39**, 368-372.
40. SHELTON GD. Acquired myasthenia gravis: what we have learned from experimental and spontaneous animal models. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1999, **69**, 239-249.
41. SHELTON GD. Myasthenia gravis and disorders of neuromuscular transmission. *Veterinary of North America Small Animal Practice*, 2002, **32**, 189-206.
42. SHELTON GD, WILLARD MD, CARDINET GH, LINDSTROM J. Acquired myasthenia gravis. Selective involvement of oesophageal, pharyngeal and facial muscles. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1990, **4**, 281-284.
43. SHELTON GD, SCHULE A, KASS PH. Risk factors for acquired myasthenia gravis in dogs: 1154 cases (1991-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1997, **211**, 1428-1431.
44. SHELTON GD, HO M, KASS PH. Risk factors for acquired myasthenia gravis in cats: 105 cases (1986-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2000, **216**, 55-57.
45. SHELTON GD, SKEIE GO, KASS PH, AARLI JA. Titin and ryanodine receptor autoantibodies in dogs with thymoma and late-onset myasthenia gravis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2001, **78**, 97-105.
46. SURANITI A, FEIJOO S, ORTEMBERG L, CURZEL M. Limitaciones en el diagnostico serologico de Myasthenia gravis adquirida en caninos. Presentacion de cuatro casos. *Veterinaria Argentina*, 2001, **18**, 554-557.
47. TAYLOR SM. Selected disorders of muscle and the neuromuscular junction. *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*, 2000, **30**, 59-75.
48. TESSIER C, QUESNEL A. La myasthénie grave : présentation clinique. *Médecine Vétérinaire du Québec*, 1999, **29**, 163-165.

49. TIZARD IR. *Veterinary Immunology : an introduction*. 6th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000, 482p.
50. WITT WM, LUDWIG RD. Anticholinesterase responsive weakness in the canine similar to myasthenia gravis of man. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1978, **14**, 138-142.
51. YAM PS, SHELTON GD, SIMPSON JW. Megaoesophagus secondary to acquired myasthenia gravis. *Journal of Small Animal Practice*, 1996, **37**, 179-183.

ANNEXES

Annexe 1 : Description des cas de l'étude

Cas n°1

Chien labrador mâle non castré de 12 ans (poids inconnu) présenté à la consultation de neurologie le 16 juin 2004 suite des **régurgitations** depuis 5 jours ne rétrocedant pas à un traitement symptomatique à base de Primpérid® et Phosphalugel® ainsi que des symptômes respiratoires depuis 2 jours.

L'examen neurologique ne montre aucune anomalie.

Une radio du thorax a révélé la présence d'un **mégaœsophage** compliqué d'une **bronchopneumonie**, ainsi qu'une masse dans le médiastin explorée au scanner et compatible avec un **lymphome thymique ou un thymome**.

L'EMG est compatible avec une myasthénie grave acquise, en effet il montre un décrétement lors de la stimulation répétitive du nerf fibulaire gauche, diminué suite à l'injection de néostigmine.

Le dosage des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine révèle un taux de **0,85nmol/L**.

Le chien a été traité avec du **Mestinon ® (pyridostigmine)**, de la Rilexine ® et du Flagyl ®.

Aucune information concernant l'évolution clinique de l'animal.

Cas n°2

Chien Golden retriever mâle non castré de 11 mois (32 kg) référé en consultation de neurologie le 30 juin 2005 suite à des **vomissements chroniques** depuis plusieurs mois et une **faiblesse** des 4 membres depuis 6 jours.

L'examen clinique met en évidence une **fatigabilité**. L'examen neurologique révèle un MNP des 4 membres et un défaut de proprioception.

Une radio du thorax a révélé la présence d'un **mégaœsophage**.

L'animal a été hospitalisé.

Durant l'hospitalisation un **test aux anticholinestérasiques a été réalisé et s'est révélé positif**. Le dosage des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine révèle un taux de **1,58 nmol/L**.

Des symptômes respiratoires sont apparus au cours de l'hospitalisation (jetage mucopurulent bilatéral, toux émétisante), une nouvelle radio du thorax a mis en évidence la présence d'une **bronchopneumonie**.

La dégradation de l'animal n'a pas permis la réalisation de l'EMG.

L'animal a reçu :

- de la **Prostigmine ® (néostigmine) (0,1 mg/kg/j en 2 injections IM)**,
- de la Rilexine ® remplacée par du Clamoxyl LA ® après la découverte du foyer infectieux,
- du Flagyl ®
- Primpérid ®
- Tagamet ®
- Aérosol: Goménol ® , Mucomyst ®

Décès de l'animal pendant l'hospitalisation.

Cas n°3

Chien Berger Allemand femelle non stérilisée de 2 ans (21 kg) amené aux urgences le 15 Mai 2005 pour **faiblesse** du train postérieur et tête basse depuis une crise convulsive 3 jours auparavant.

L'examen neurologique révèle une hypotonie généralisée très marquée.

La radio du thorax ne montre aucune anomalie.

L'EMG est compatible avec une myasthénie grave acquise, en effet il montre un décrétement lors de la stimulation répétitive du nerf fibulaire gauche, disparaissant suite à l'injection de néostigmine.

Le test aux anticholinestérasiques est positif.

Le dosage des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine est négatif (0,10nmol/L).

L'animal est placé sous **Mytélase® (chlorure d'ambémonium) (1mg/kg/j en 2pq)**.

Aucune information concernant l'évolution clinique de l'animal.

Cas n°4

Chien croisé femelle non stérilisée de 2 ans (18,5 kg) amené aux urgences le 21 Novembre 2001 pour des difficultés de déplacement se traduisant par des **chutes**.

Une radio du thorax n'a montré aucune anomalie.

Animal hospitalisé et mis sous **Solumédrol® (méthylprednisolone) (1mg/kg/j en 2 pq)** et Borgal ® 7,5% car suspicion de maladie de Carré.

Présenté aux neurologues le 26 Novembre : l'examen neurologique a mis en évidence une **faiblesse appendiculaire améliorée suite à l'injection de néostigmine**.

Suite à l'apparition de toux une nouvelle radio du thorax a été réalisée et a révélé un **mégaoesophage**.

L'EMG n'a montré aucune anomalie.

Le dosage des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine a révélé un taux de **4,96nmol/L**.

Un scanner thoracique a été réalisé afin de rechercher une masse thymique. Aucune anomalie n'a été décelée.

L'animal a été placé sous **Mestinon® (pyridostigmine) (1mg/kg/j en 2 pq)**, Rilexine®, Flagyl ®.

Suivi le 14 Décembre 2001 : animal sous **Mestinon® (pyridostigmine) (1mg/kg/j en 2 pq)** depuis 2 semaines : amélioration de la locomotion mais n'a pas retrouvé toutes ses capacités. Ajout de **Cortancyl ® (prednisolone) (1mg/kg/j pendant 3 semaines puis 0,5mg/kg/j pendant 3 semaines puis 0,5 mg/kg/j un jour sur deux pendant 3 semaines)**. Après une semaine de Cortancyl® on diminue par deux la dose de **Mestinon ® (0,5mg/kg/j)**.

Cas n°5

Chien Yorkshire femelle stérilisée de 5 ans (6kg) référée en consultation de neurologie le 27 Novembre 2000 suites à des **chutes répétées** lors des déplacements depuis le mois de Septembre.

L'examen neurologique montre une absence du clignement à la menace et une réponse réduite lors du toucher palpébral.

La radio du thorax montre des lésions de bronchites chroniques mais aucun mégaoesophage.

L'EMG est compatible avec une myasthénie grave acquise, en effet il montre un décrétement lors de la stimulation répétitive du nerf fibulaire et du nerf radial, disparaissant suite à l'injection de néostigmine.

Un dosage des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine a été réalisé mais nous ne disposons pas des résultats.

L'animal a été placé sous **Mytélase® (chlorure d'ambémonium) (1mg/kg/j en 2pq)**.

Suivi :

- Le 11 Décembre : animal sous **Mytélase® (1mg/kg/j en 2pq)** depuis 1 semaine : amélioration très nette.
- Le 28 Décembre : animal se met à trembler alors qu'il est sous **Mytélase® (1,5 mg/kg/j en 2pq)** : passage à **Mytélase® (2 mg/kg/j en 3pq)** puis retour à **Mytélase® (1,5 mg/kg/j en 2pq)** si bonne évolution
- Le 16 Janvier 2001 : animal sous **Mytélase® (1,5 mg/kg/j en 2pq)** : très bon état clinique
- Le 23 Avril 2001 : animal sous **Mytélase® (1mg/kg/j en 2pq)** : très bon état clinique.

Cas n°6

Chien de Rennes de Laponie mâle castré de 1 an (poids ?) amené aux urgences le 11 Janvier 1997 pour **faiblesse des membres, une fatigabilité et des vomissements** depuis la veille.

L'examen neurologique n'a révélé aucune anomalie.

Une radio du thorax n'a montré aucun mégaoesophage.

Un **test aux anticholinestérasiques** a été réalisé et s'est révélé positif.

L'EMG est compatible avec une myasthénie grave acquise, en effet il montre un décrétement lors de la stimulation du nerf fibulaire et du nerf radial, disparaissant suite à l'injection de néostigmine.

L'animal a été placé sous **Cortancyl® (prednisolone) (2mg/kg/j en 2pq)**.

Suivi le 20 janvier : animal sous **Cortancyl® (2mg/kg/j en 2pq)** depuis 1 semaine : bonne amélioration : continuer **Cortancyl® (2mg/kg/j en 2pq)** pendant 1 semaine puis **Cortancyl® (1mg/kg/j en 2pq)** pendant 2 semaines puis **Cortancyl® (0,5 mg/kg/j)** pendant 2 semaines.

Cas n°7

Chien Berger Allemand mâle non castré de 8 ans (poids ?) amené aux urgences le 9 Septembre 1997 pour **vomissements** et **déplacements très limités** depuis la veille.

Une radio thoracique révèle la présence d'un **mégaœsophage**.

L'animal a été hospitalisé et mis sous Primpérid® et Phosphalugel®.

Une fatigabilité a été constatée mais n'est pas constante, **un test aux anticholinestéraiues a tout de même été réalisé mais s'est révélé douteux**. L'animal a été soumis quelques jours plus tard à un effort intense sans qu'aucune fatigabilité ne puisse avoir été mise en évidence.

L'animal, présentant un bon état général, est sorti avec un traitement à base de **Mestinon® (pyridostigmine) 60mg (1 comprimé 3 fois par jour):** .

Suivi

- Le 7 Octobre : animal sous **Mestinon®60mg (1 comprimé 3 fois par jour)** depuis 3 semaines : disparition des vomissements au bout de la 2^{ème} semaine de traitement.
Radio du thorax : mégaœsophage toujours visible. Poursuite du traitement.

Le 13 Novembre : radio du thorax révèle un foyer de **bronchopneumonie** mais plus de mégaœsophage visible.

Cas n°8

Chien Labrit femelle non stérilisée de 2 ans (20kg) amené aux urgences le 8 Mars 1998 suite à une **parésie** des postérieurs depuis quelques jours allant en s'aggravant.

L'animal est hospitalisé et placé sous **corticoïdes (2mg/kg/j en 2 pq)**.

Au cours de l'hospitalisation **une fatigabilité** a pu être remarquée.

Une radio du thorax a révélé un **mégaoesophage**.

Un test aux anticholinestéraiques a montré une amélioration des symptômes.

Un EMG a été réalisé et a pu confirmer l'hypothèse de myasthénie grave acquise.

L'animal a été placé sous **Solumédrol ® (méthylprednisolone) (2mg/kg en 2 pq)**.

Suivi : le 16 Mars 1998 : animal sous **Solumédrol ® (2mg/kg en 2 pq) : peu d'amélioration de la locomotion, apparition de régurgitations et d'un changement de voix**. Ajout de la **Mytélase ® (chlorure d'ambémonium)** en plus des corticoïdes.

Cas n°9

Chien Beauceron mâle non castré de 1 an (25 kg) amené aux urgences le 1^{er} Mai 1998 pour **fatigabilité et régurgitations** depuis 3 jours.

Une radio du thorax met en évidence un **mégaoesophage**.

L'examen neurologique ne présente aucune anomalie.

Un test aux anticholinestérasiques a montré une amélioration des symptômes.

L'EMG est compatible avec une myasthénie grave acquise, en effet il montre un décrétement lors de la stimulation répétitive du nerf fibulaire, disparaissant suite à l'injection de néostigmine.

L'apparition d'un jetage mucopurulent a motivé la réalisation d'une nouvelle radio thoracique qui a mis en évidence des **foyers de bronchopneumonie**.

L'animal est placé sous :

- **Cortancyl ® (prednisolone) (2mg/kg/j en 2 pq) puis Solumédrol ® (méthylprednisolone) (2mg/kg/j en 2pq)**
- **Prostigmine ® (néostigmine) (0,05mg/kg en 2 injections IV)**

- Gentamycine puis Baytril ®
- Clamoxyl®
- Primpérid ®
- Aérosol : gentamycine, Goménol®, Mucomyst ®
- Flagyl®

3 jours après la mise en place du traitement, une radio du thorax a été réalisée et montre une aggravation des lésions de bronchopneumonie.

L'animal a présenté une amélioration de son état général au cours de l'hospitalisation.

Une radio thoracique de contrôle a été réalisée le 25 Mai : plus de mégacœsophage visible.

Animal sorti sous **Solumédrol® (2mg/kg/j en 2 pq) et Prostigmine (0,05 mg/kg en 2 injections)**

Suivi :

- Le 28 Mai : animal sous **Solumédrol ® (2mg/kg/j en 2 pq) et Prostigmine® (0,05mg/kg en 2 injections)** : plus de vomissements, ni toux. Poursuite du traitement.

Le 8 Juin : animal sous **Solumédrol® (2mg/kg/j en 2 pq) et Prostigmine® (0,05 mg/kg en 2 injections)** : bon état général mais crépitements à l'auscultation. Passage à **Solumédrol® (1mg/kg/j pendant 15 jours puis 0,02mg/kg/j pendant 15 jours puis 0,5 mg/kg/j un jour sur deux) et Prostigmine® (0,5mg/kg en 1pq per os)**

Cas n°10

Chien basset Fauve de Bretagne mâle non castré de 9 ans (15kg) amené le 21 Septembre 1998 aux urgences pour **faiblesse** des membres depuis 3 semaines et **vomissements et toux** depuis 10 jours.

Une radio du thorax révèle la présence **d'un mégacœsophage compliqué d'une bronchopneumonie.**

L'animal est hospitalisé et placé sous Rilexine®, Flagyl ®, Primpérid ®, Phosphalugel® et aérosolthérapie (gentamycine, Mucomyst®, Goménol®).

Un test aux anticholinestérasiques s'est révélé positif.

L'EMG est compatible avec une myasthénie grave acquise, en effet il montre un décrétement lors de la stimulation répétitive du nerf fibulaire et du nerf radial, disparaissant suite à l'injection de néostigmine.

Le traitement déjà mis en place est complété par du **Solumédrol® (méthylprednisolone) (2mg/kg/j en 2 pq)**.

On observe une détérioration de l'état général de l'animal durant l'hospitalisation. Une radio de contrôle est alors réalisée et ne montre aucune évolution des lésions de bronchopneumonie. L'ajout de **Mytélase® (chlorure d'ambémonium) (0,6mg/kg/j en 4pq) pendant un jour puis Mytélase ® (1mg/kg/j en 3 pq)** permet une amélioration de la locomotion.

Cas n°11

Chienne caniche femelle non stérilisée de 6 ans (poids ?) amené en consultation de neurologie le 2 Octobre 1998 pour **faiblesse locomotrice** depuis 2 mois. Aggravation des symptômes depuis 1 mois et **changement du timbre de la voix**.

L'examen neurologique a révélé une fermeture palpébrale très réduite et une hypotonie de la mâchoire.

Le test aux anticholinestérasiques est positif.

L'EMG est compatible avec une myasthénie grave acquise, en effet il montre un décrétement disparaissant suite à l'injection de néostigmine.

Un dosage d'anticorps a été réalisé et a révélé un taux de 0,07nmol/L.

L'animal est placé sous **corticoïdes (2mg/kg en 2pq pendant 15 jours puis 1mg/kg pendant 15 jours)** associés au **Mestinon ® 2,5 mg (1 gélule matin, midi et soir)**

Suivi :

- Le 23 Novembre 1998 : animal sous **Mestinon ® 2,5mg (1 gélule 3 fois par jour) : amélioration mais encore accès de faiblesse. Passage au Mestinon ® 2,5mg (2 gélules matin et 1 comprimé le midi et le soir)**

- Le 23 Décembre 1998 : essai **d'arrêt du Mestinon® mais rechute**. Reprise du **Mestinon® et petites doses de corticoïdes** mais l'animal chute. Reprise d'un traitement à **fortes doses de corticoïdes**.
- Le 3 mars 1999 : animal sous **Mestinon 2,5mg (2 gélules le matin et le midi et 1 comprimé le soir) et Cortancyl® 5mg (1/2 comprimé par jour)** : locomotion normale et timbre de la voix un peu mieux.
- Le 5 mars : Epreuve d'effort : difficultés après le 3^{ème} aller retour dans les escaliers du perron. Passage à **Mestinon 2,5mg (2 gélules matin midi et soir) et Cortancyl® 5 mg (1/2 comprimé par jour)**.
- Le 11 Novembre 1999: excellente évolution clinique. Arrêt des corticoïdes, et toujours sous **Mestinon 2,5 mg (2 gélules matin, midi et soir) pendant 15 jours puis un jour sur deux : Passage à Mestinon 2,5mg (1 gélule matin, midi et soir) pendant 15 jours puis une jour sur deux**.
- Le 9 Octobre 2000 : **Mestinon 2,5 mg (2 gélules le matin et une le soir) depuis 15 jours** : fatigabilité. Poursuite aux mêmes doses car même effet clinique qu'avec des doses supérieures.

Cas n°12

Chien Berger Allemand mâle non castré de 4 ans (37 kg) amené en consultation pour **vomissements** depuis 10 jours et **chutes** depuis quelques jours.

La radio du thorax met en évidence un **mégaoesophage** compliqué d'une **bronchopneumonie**.

L'EMG est compatible avec une myasthénie grave acquise.

Le dosage des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine a révélé un taux de **1,82 nmol/L**.

Le traitement consiste en l'administration de Rilexine ®, Flagyl ® , Primpérid ® et **Mestinon® (1mg/kg/j en 2pq)**.

Aucune information concernant l'évolution clinique de l'animal.

Cas n°13

Chien Setter Gordon mâle non castré de 5 ans (27 kg), amené aux urgences le 2 Septembre 2003 pour **intolérance à l'effort et modification de la voix** depuis 2 mois.

L'examen neurologique ne révèle aucune anomalie mis à part un défaut de proprioception consciente pouvant être rattaché au stress de l'individu.

Une radio du thorax ne révèle aucune anomalie.

L'EMG est compatible avec une myasthénie grave acquise, en effet il montre un décrétement lors de la stimulation répétitive fibulaire du nerf, disparaissant suite à l'injection de néostigmine.

Le dosage des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine a révélé un taux de **0,3nmol/L**.

L'animal est mis sous **Mytélase® (chlorure d'ambémonium) (1,1 mg/kg/j en 2 pq)**.

Suivi :

- 8 Décembre 2003 : **Mytélase® (0,75 mg/kg/j en 2 pq)** : locomotion normale

28 Janvier 2004 : **Mytélase® (1,3 mg/kg/j en 2 pq)** depuis une semaine : le chien se fatigue de plus en plus. Passage à **Mytélase® (1,4mg/kg/j en 3 pq)** pendant une semaine, association avec **Cortancyl® (Prednisolone) (1,5mg/kg/j en 2 pq)** : aucune amélioration. Passage à **Mytélase ® (1,5 mg/kg/j en 3 pq)** toujours en association avec le **Cortancyl ®** : pas d'amélioration. Passage à **Mytélase® (1,6 mg/kg/j en 3 pq)** toujours en association avec le **Cortancyl ®** : amélioration.

Cas n°14

Chien American Staffordshire terrier mâle castré de 5 ans (31 kg), présenté aux urgences le 21 Avril 2005 pour **vomissements** depuis 2 semaines ne rétrocedant pas à l'Immodium®, au Phosphalugel ® et au Tagamet®.

Une radio du thorax a révélé la présence d'un **mégaoesophage** compliqué d'une **bronchopneumonie**.

L'examen neurologique n'a révélé aucune anomalie.

L'animal est reparti avec du Flagyl® et de la Rilexine ®.

L'animal est revenu aux urgences le 27 Avril 2005 pour des **difficultés à se déplacer** depuis quelques jours. Un examen neurologique révèle une **parésie faciale**.

Le test aux anticholinestériques n'est pas concluant, en effet l'amélioration n'est que modérée.

L'EMG ne permet pas de mettre en évidence un décrétement significatif lors de la stimulation répétée du nerf fibulaire gauche.

Le dosage des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine n'est pas concluant : 0,59nmol/L et implique d'être renouvelé.

L'animal est placé sous **Mytélase ® (Chlorure d'ambémonium) (0,3mg/kg/j en 1pq)**, **Flagyl®** et **Rilexine ®**.

Suivi :

- Le 9 mai 2005 : animal sous **Mytélase ® (0,3mg/kg/j en 1pq)** depuis 6 jours. Nouvel épisode d'épuisement la veille suite à un effort intense. Amélioration des signes de bronchopneumonie mais persistance du mégaoesophage. Poursuite du traitement en évitant les efforts intenses.
- Le 15 Mai 2005 : animal sous **Mytélase ® (0,6mg/kg/j en 2pq)** depuis quelques jours. Arrêt des médicaments depuis 2 jours. Rechute. **Dosage : 3,94nmol/L**. Passage à **Prostigmine® injectable (3 injections par jour en SC)** pendant 4 jours puis ajout de **Mégasolone ® (1 mg/kg en 2 pq)**. Amélioration de l'état général de l'animal durant l'hospitalisation. Un contrôle radiographique révèle la persistance du mégaoesophage mais l'amélioration des signes de bronchopneumonie.
- Le 6 Juin 2005 : Animal sous **Prostigmine® injectable (néostigmine)**. Amélioration. **Dosage : 0,95**. Passage à **Corticoïdes (4mg/kg/j en 2 pq pendant 1 semaine puis 2 mg/kg/j en 2 pq pendant 1 mois puis 1mg/kg/j en 1 pq pendant un mois puis 1mg/kg/j en 1pq un jour sur deux pendant un mois)**, et **Prostigmine® injectable à adapter**.
- Le 25 Juillet 2005 : Aucun symptôme. Diminuer la dose et le rythme d'administration de la néostigmine.
- Le 1 Septembre : aucun symptôme. Arrêt des injections de néostigmine puis arrêt des corticoïdes.
- Le 31 Octobre 2005 : aucun traitement : aucun symptôme.

Cas n°15

Chien cocker américain mâle non castré de 7 mois (16,3kg) référé en consultation de chirurgie le 11 Avril 2005 pour **régurgitations** depuis 2 semaines, une **faiblesse** du train arrière depuis une semaine et un **changement de voix**.

L'examen neurologique met en évidence **une parésie faciale**.

La radio thorax met en évidence un **mégaoesophage** compliqué d'une **bronchopneumonie**.

L'animal est hospitalisé et placé sous Flagyl® et Rilexine®.

L'EMG ne permet pas de mettre en évidence de décrétement significatif.

Le dosage des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine a révélé un taux de **2,44nmol/L**.

L'animal est placé sous **Prostigmine® injectable (néostigmine) en IV** associé à de l'atropine (3 injections par jour). Une radio de contrôle montre une amélioration des signes de bronchopneumonie et de mégaoesophage. Passage à **Mytélase® (chlorure d'ambémonium)**.

Suivi : 9 Mai 2005 : animal sous **Mytélase®** : toujours fatigabilité, nette amélioration des images de mégaoesophage et de bronchopneumonie. **Passage à Mytélase® (1mg/kg/j en 3 pq) et association avec cortancyl® (2mg/kg/j pendant 15 jours et 1mg/kg/j pendant 15 jours)**

Cas n°16

Chien croisé femelle de 11 ans stérilisée (Poids ?) référé en consultation de médecine le 16 Janvier 2001 pour **régurgitations** depuis plusieurs mois.

Une radio du thorax met en évidence un **mégaoesophage** et une masse dans le médiastin crânial compatible avec un **thymome**.

L'EMG ne montre pas de décrétement significatif.

L'injection d'anticholinestérasiques ne provoque aucune amélioration.

Le dosage des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine révèle un taux de **2,91nmol/L**.

Aucun traitement n'a été mis en place.

Annexe 2 : Questionnaires remplis

Cas n°1

Forme de la myasthénie grave acquise :

Forme localisée

L'animal est-il toujours en vie ?

Non

Renseignement sur le décès :

Date du décès : ***Juin 2004***

La cause du décès est-elle connue :

Oui

Le décès est-il en rapport avec la myasthénie grave acquise ?

Oui

Influence des vaccinations sur la myasthénie grave acquise :

L'animal a-t-il été vacciné après le diagnostic de myasthénie grave acquise ?

Non

Cas n°3

Forme de la myasthénie grave acquise :

Généralisée sans mégaœsophage

L'animal est-il toujours en vie ?

Non

Renseignement sur le décès :

Date du décès : ***Novembre 2005***

La cause du décès est-elle connue :

Oui

Le décès est-il en rapport avec la myasthénie grave acquise ?

Oui

Influence des vaccinations sur la myasthénie grave acquise :

L'animal a-t-il été vacciné après le diagnostic de myasthénie grave acquise ?

Non

Influence de la mise bas sur la myasthénie grave acquise :

L'animal a-t-il mis bas après le diagnostic de la myasthénie grave acquise ?

Non

Cas n°4

Forme de la myasthénie grave acquise :

Généralisée avec mégaœsophage

L'animal est-il toujours en vie ?

Oui

Renseignements sur le traitement :

L'animal est-il toujours sous traitement ?

Non : date de l'arrêt du traitement : ***après un an et demi de traitement***

Motif de l'arrêt du traitement :

Guérison clinique

Renseignement sur l'état général de l'animal :

L'état général de l'animal est-il satisfaisant ?

Oui

Depuis le diagnostic de myasthénie grave acquise, quelle est l'évolution de l'état général ? :

Amélioration : 100 %

Quels sont les symptômes s'étant améliorés ?

Faiblesse appendiculaire

Régurgitations

Quels sont les symptômes qui ont persisté ?

Aucun

Influence des vaccinations sur la myasthénie grave acquise :

L'animal a-t-il été vacciné après le diagnostic de myasthénie grave acquise ?

Oui

L'animal était-il sous traitement au moment de la vaccination ?

Non

La vaccination a-t-elle provoqué une aggravation de la myasthénie grave acquise ?

Non

Influence de la mise bas sur la myasthénie grave acquise :

L'animal a-t-il mis bas après le diagnostic de la myasthénie grave acquise ?

Non

Cas n°6

Forme de la myasthénie grave acquise :

Généralisée sans mégaœsophage

L'animal est-il toujours en vie ?

Oui

Renseignements sur le traitement :

Non : date de l'arrêt du traitement : ***2 mois après le début du traitement***

Motif de l'arrêt du traitement :

Guérison clinique

Renseignement sur l'état général de l'animal :

L'état général de l'animal est-il satisfaisant ?

Oui

Depuis le diagnostic de myasthénie grave acquise, quelle est l'évolution de l'état général ? :

Amélioration : 100 %

Quels sont les symptômes s'étant améliorés ?

Faiblesse appendiculaire

Quels sont les symptômes qui ont persisté ?

Aucun

Influence des vaccinations sur la myasthénie grave acquise :

L'animal a-t-il été vacciné après le diagnostic de myasthénie grave acquise ?

Oui

L'animal était-il sous traitement au moment de la vaccination ?

Non

La vaccination a-t-elle provoqué une aggravation de la myasthénie grave acquise ?

Non

Cas n°8

Forme de la myasthénie grave acquise :

Généralisée avec mégaœsophage

L'animal est-il toujours en vie ?

Oui

Renseignements sur le traitement :

L'animal est-il toujours sous traitement ?

Oui : lequel : ***Mytélase***

Renseignement sur l'état général de l'animal :

L'état général de l'animal est-il satisfaisant ?

Oui

Depuis le diagnostic de myasthénie grave acquise, quelle est l'évolution de l'état général ? :

Amélioration : 90%

Quels sont les symptômes s'étant améliorés ?

Faiblesse appendiculaire

Timbre de voix

Quels sont les symptômes qui ont persisté ?

Régurgitations

Influence des vaccinations sur la myasthénie grave acquise :

L'animal a-t-il été vacciné après le diagnostic de myasthénie grave acquise ?

Oui

L'animal était-il sous traitement au moment de la vaccination ?

Oui

La vaccination a-t-elle provoqué une aggravation de la myasthénie grave acquise ?

Non

Influence de la mise bas sur la myasthénie grave acquise :

L'animal a-t-il mis bas après le diagnostic de la myasthénie grave acquise ?

Non

Cas n°9

Forme de la myasthénie grave acquise :

Généralisée avec mégaoesophage

L'animal est-il toujours en vie ?

Non

Renseignement sur le décès :

Date du décès : ***le 18 décembre 2006***

La cause du décès est-elle connue :

Oui

Le décès est-il en rapport avec la myasthénie grave acquise ?

Non : cause : ***Cancer du pancréas***

Influence des vaccinations sur la myasthénie grave acquise :

L'animal a-t-il été vacciné après le diagnostic de myasthénie grave acquise ?

Non

Cas n°10

Forme de la myasthénie grave acquise :

Généralisée avec mégaoesophage

L'animal est-il toujours en vie ?

Non

Renseignement sur le décès :

Date du décès : ***Septembre 1998***

La cause du décès est-elle connue :

Oui

Le décès est-il en rapport avec la myasthénie grave acquise ?

Oui

Influence des vaccinations sur la myasthénie grave acquise :

L'animal a-t-il été vacciné après le diagnostic de myasthénie grave acquise ?

Non

Cas n°11

Forme de la myasthénie grave acquise :

Généralisée sans mégaœsophage

L'animal est-il toujours en vie ?

Non

Renseignement sur le décès :

Date du décès : ***Juin 2003***

La cause du décès est-elle connue :

Non

Influence des vaccinations sur la myasthénie grave acquise :

L'animal a-t-il été vacciné après le diagnostic de myasthénie grave acquise ?

Oui

L'animal était-il sous traitement au moment de la vaccination ?

Oui

La vaccination a-t-elle provoqué une aggravation de la myasthénie grave acquise ?

Non

Influence de la mise bas sur la myasthénie grave acquise :

L'animal a-t-il mis bas après le diagnostic de la myasthénie grave acquise ?

Non

Cas n°13

Forme de la myasthénie grave acquise :

Généralisée sans mégaœsophage

L'animal est-il toujours en vie ?

Oui

Renseignements sur le traitement :

L'animal est-il toujours sous traitement ?

Oui : lequel : ***Mytélase***

Renseignement sur l'état général de l'animal :

L'état général de l'animal est-il satisfaisant ?

Oui

Depuis le diagnostic de myasthénie grave acquise, quelle est l'évolution de l'état général ? :

Amélioration : 100%

Quels sont les symptômes s'étant améliorés ?

Faiblesse appendiculaire

Timbre de voix

Quels sont les symptômes qui ont persisté ?

Aucun

Influence des vaccinations sur la myasthénie grave acquise :

L'animal a-t-il été vacciné après le diagnostic de myasthénie grave acquise ?

Non

Cas n°14

Forme de la myasthénie grave acquise :

Généralisée avec mégaoesophage

L'animal est-il toujours en vie ?

Oui

Renseignements sur le traitement :

L'animal est-il toujours sous traitement ?

Non : date de l'arrêt du traitement : ***5 mois après le début du traitement***

Motif de l'arrêt du traitement :

Guérison clinique

Renseignement sur l'état général de l'animal :

L'état général de l'animal est-il satisfaisant ?

Oui

Depuis le diagnostic de myasthénie grave acquise, quelle est l'évolution de l'état général ? :

Amélioration : 100%

Quels sont les symptômes s'étant améliorés ?

Faiblesse appendiculaire

Régurgitations

Quels sont les symptômes qui ont persisté ?

Aucun

Influence des vaccinations sur la myasthénie grave acquise :

L'animal a-t-il été vacciné après le diagnostic de myasthénie grave acquise ?

Oui

L'animal était-il sous traitement au moment de la vaccination ?

Non

La vaccination a-t-elle provoqué une aggravation de la myasthénie grave acquise ?

Non

Cas n°15

Forme de la myasthénie grave acquise :

Généralisée avec mégaœsophage

L'animal est-il toujours en vie ?

Non

Renseignement sur le décès :

Date du décès : ***Août 2005***

La cause du décès est-elle connue :

Oui

Le décès est-il en rapport avec la myasthénie grave acquise ?

Oui

Influence des vaccinations sur la myasthénie grave acquise :

L'animal a-t-il été vacciné après le diagnostic de myasthénie grave acquise ?

Non

