

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N° : 99

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention D.E.S NEUROLOGIE

PAR

PAUMIER Manon

Née le 3 juillet 1996 à Lyon

**EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DU RITUXIMAB CHEZ DES PATIENTS
ATTEINTS DE MYASTHENIE AUTO-IMMUNE DANS UNE COHORTE STRASBOURGEOISE**

Président de thèse : Madame le Professeur Christine TRANCHANT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur en Médecine Laurent KREMER



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Édition SEPTEMBRE 2022
Année universitaire 2022-2023

- **Président de l'université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Première Vice Doyenne de la Faculté**
- **Doyens honoraires :** (2003-2008)
(2009-2004)
(2004-2001)
(2001-2011)
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. GÉRÉREN Michel
M. SIBILA Jean
Mme CHARLOUX Anne
M. MANCZ Jean-Marie
M. VINCENTINI Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LEDES Bertrand
M. VICENTE Urbain
M. STEENHANN Jean-François



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général : DR. GUY RECHAL

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis : Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2022)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHMAN Saïma : Immunologie Biologique
CELLIUS Hélène : Génétique Clinique

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	IS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	MR09 CS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'hospitalisation des blessés de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ANKARDIS Christl	MR09 CS	+ Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.02 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRÉE Emmanuel	RPE CL	+ Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Néphrologie (MREND) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/MC	53.06 OpDor : médecine interne
AMHEM Mathias	MR09 NCS	+ Pôle Tête et Cou-CEU - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	48.01 Neurologie
Mme ANYAL Maria Cristina	MR09 CS	+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre + Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option Biologique)
Mme ANTONI Delphine	MR09	+ Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARHAUD Laurent	MR09 NCS	+ Pôle MREED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHÉLIER Philippe	RPE CL	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation. - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHMAN Saïma	MR09 CS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Immunologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.01 Immunologie (option biologique)
BAUBERT Thomas	MR09 CS	+ Pôle Hépato-Digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies Hépatoc et Hépatiques/IC	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAL-FALLIS Michèle	MR09 NCS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	48.02 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy	MR09 CL	+ Pôle d'Imagerie - OME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BECHERIF François	MR09 NCS	+ Pôle médical-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BEINA Fabrice	MR09 CS	+ Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	46.02 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie OpDor : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles	MR09 CS	+ Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	46.01 Psychiatrie d'adultes
BERRY Guillaume	MR09 NCS	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.03 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPE CS	+ Pôle d'urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médicales-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANCÉ GÉRARD	MR09 NCS	- Pôle de Gastro - Service Evaluation - Gastro II - Hôpital de la Robertsau	53.05 Médecine interne ; addictologie OpDor : gastro et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	MR09 NCS	+ Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatochirurgie - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Dermologie
BONHEMANN Laurent	MR09 NCS	+ Pôle médical-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.05 Pédiatrie
BONNOMET François	MR09 CL	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BONCHER Tréziac	MR09 NCS	+ Pôle de spécialités médicales-ophtalmologie / SHD - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie

NOM et Prénoms	CS ¹	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patricia	NR0 CL	+ Pôle Tête et Cou - CE7D - Service de Neurologie - Unité de Sammiel / Hôpital Civil	46.01 Neurologie
Mme BILGARD Cécile	NR0 NCS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	51.02 Chirurgie générale
BREMAN-DONER Catherine	NR0 CL	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Manuelle et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CALLARD-DYSMANS Sophie	NR0 NCS	+ Pôle de spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / HHC	52.01 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NR0 NCS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipalud - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.03 Réanimation
CHARRE Noël	NR0 CS	+ Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / HEC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NR0 NCS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLÉAT Anne	NR0 NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HEC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHABROT Anne	NR0 NCS	+ Pôle Tête et Cou - CE7D - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.05 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEJ Marie-Hélène	NR0 CL	+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAWERT Philippe	NR0 CL	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option chirurgie, orthopédie traumatologique)
CILANGE Olivier	NR0 NCS	+ Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SMO-DHU - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / HEC	48.05 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation- type clinique)
COLLORET Nicolas	NR0 NCS	+ Pôle Tête et Cou-CE7D - Centre d'Investigation Clinique / HEC et HP	46.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NR0 CS	+ Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY du SANS Frédéric	NR0 CS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.05 Pneumologie
de TEEZ Jérôme	NR0 CL	+ Pôle Tête et Cou - CE7D - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - ANS / Hôpital de Hautepierre	46.01 Neurologie
GERRY Christian	NR0 CL	+ Pôle Tête et Cou - CE7D - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.05 Oto-rhino-laryngologie
GERUELLE Philippe	NR0 NCS	+ Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique (gynécologie médicale ; option gynécologie-obstétrique)
Mme GELFUS-MALTZMAN Hélène	NR0 CE	+ Pôle de Biologie - Service de Biologie Médicale / Hôpital de Hautepierre	42.04 Génétique (type clinique)
GRUNDE Matthieu	NR0 NCS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme ENTZ-MEULE Maricha	NR0 NCS	+ Pôle médecine-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie W / Hôpital de Hautepierre	54.02 Pédiatrie
Mme FACCA Sylvie	NR0 CL	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SCS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme GAT-BOUHEB Samira	NR0 CS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / ITH HUS et Faculté	45.05 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option bactériologie-virologie biologique
FACLET François	NR0 NCS	+ Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	51.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NR0 NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FDRNECKER Luc-Mathieu	NR0 NCS	+ Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Hématologie / ICAHS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : hématologie
GALLIE Benoît	NCS	+ IMI - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	41.02 Radiologie et imagerie médicale
GANDU Azzim	NR0 CL	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie à Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	41.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GANDON Azzim	NR0 NCS	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie à Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	41.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GALLIHER David	NR0 NCS	+ Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Ophtalmologie
GÉNY Bernard	NR0 CS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HEC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Ruzicka	NR0 NCS	+ Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / HEC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
GEYSEL Philippe	NR0 CS	+ Pôle médecine-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOCHET Bernard	NR0 CL	+ Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MétHéD) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Marie	NR0 CL	+ Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HEC	46.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénom	CS*	Services hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NSRF CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIMED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANREDOLCHE Thierry	NSRF CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMQ - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANGARIN Yves	NSRF NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMQ - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies Infectieuses
Mme HELMS Julia	NSRF NCS	• Pôle Urgences - Maladies Médicales / Centre d'urgence - Service de Médecine Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Interne-Généraliste
HESCH Edouard	NSRF NCS	• Pôle Tête et Cou - CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
HOFFMILE Nicolas	NSRF NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICMS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
FOER-HOTOBET Marie-Eve	NSRF CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / CLIMANCOO	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAKYNE Benoît	NSRF CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.03 Option : Bactériologie-virologie (biologie)
Mme JARDIER Nathalie	NSRF CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIMED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESSI-MOREL Laurence	NSRF NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	53.02 Cardiologie
KALTERBACH Georges	NSRF CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertson - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertson	53.03 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NSRF NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIMED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Adiposité/ MIM. 9 / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romuald	NSRF NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Pneumologie
KINDO Michel	NSRF NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	53.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KONGANI Anne-Sophie	NSRF CS	• Pôle de Spécialité médicale - Ophtalmologie / SMQ - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
ASEMI Stéphane	NSRF CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradiologie Orthopédique - Médecine / HP	43.02 Radiothérapie et Imagerie médicale (option clinique)
Kuhn Théo	NSRF CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie et Neonatalogie néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.05 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emanuel	NSRF NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Hématologie / ICMS	47.02 Option : Cancérologie (Clinique)
Mme LACABE Laurence	NSRF CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Addictologie
LARC Hervé	NSRF NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie oncologique / Nouvel Hôpital Civil	52.06 Oncologie
LAUGE Vincent	NSRF CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 3 / Hôpital de Hautepierre	54.05 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NSRF NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	53.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE HINGOT Jean-Marie	NSRF NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie humaine / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Orthopédique et Interventionnelle/HP	43.03 Anatomie
LESCHIG Jean-Marc	NSRF CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	62.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSHÉ Dan	NSRF NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	59.03 Dermato-vénérologie
LIVREAZH Philippe	NSRF NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	59.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MAUCO Gabriel	NSRF NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICMS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARE Manuël	NSRF NCS	• Pôle de Biologie - Département Génétique Fonctionnelle et cancer / GBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologie)
MARTIN Thierry	NSRF NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMQ - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NSRF NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Pneumologie ; Adiposité
Mme MATHIEUX Carole	NSRF CS	• Pôle de Gynécologie-Généraliste - Unité de Spermologie / ICMS	54.03 Gynécologie-Généraliste ; Gynécologie Médicale
MAUMEZ Laurent	NSRF CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique / Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.03 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCCHETTI Jean-Philippe	NDR CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardie-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	53.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MEMARD Didier	NDR NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PFRHUC	45.03 Parasitologie et mycologie (option Biologique)
MEITES Paul-Michel	RRE CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / HEC	48.04 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NDR NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Expérimentations fonctionnelles / HEC	44.02 Physiologie (option Biologique)
MEYER Nicolas	NDR NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de Médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option Biologique)
MEZIANI Farhat	NDR CS	• Pôle Urgences - Néonatalité médicales / Centre antipalud - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NDR CS	• Pôle de Pharmacologie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA2296 / Fac	48.01 Option : Pharmacologie fondamentale
NOBEL Olivier	NDR NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardie-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
NOUW Bruno	NDR CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / URJ - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / HEC	52.01 Néphrologie
MUTTER Didier	RRE NCS	• Pôle Hépato-Digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / HEC	52.02 Chirurgie digestive
NAHEH Isabelle Jacques	NDR CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	41.04 Biophysique et médecine nucléaire
NEEL Georges	NDR NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NEUL Eric	NDR NCS	• Pôle d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.03 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Michael	NDR NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / HEC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option Clinique)
OHLMANN Patrick	RRE CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardie-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OULANI Anna	NDR NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NDR CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACIA Thierry	NDR NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédiatrie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgence
Mme REGETTA Silvana	NDR NCS	• Pôle Hépato-Digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
RESSAIZ Patrick	NDR CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PETIT Thierry	CDP	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NDR NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POITTEHER Julien	NDR CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hautepierre	48.03 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Clinique)
PRADINAC Alan	NDR NCS	• Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Néphrologie, Endocrinologie, Diabétologie (M&ME) - Service de Médecine Interne et Nutrition / Hôpital de Hautepierre	44.04 Nutrition
PROUST Françoise	NDR CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Dr RAUL Jean-Sébastien	NDR CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HEC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.04 Médecine Légale et droit de la santé
BERNARD Jean-Marie	NDR NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Dr RECI Román	NDR NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / SBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROUH Serge	NDR CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	52.02 Chirurgie générale
SOMAN Benoît	NDR NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	52.02 Chirurgie générale
Mme DOSSANOL-BERNARD Sylvie	NDR NCS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme DOY Catherine	NDR CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / HEC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt. Clinique)
GANABES Nicolas	NDR NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SABER Arnaud	NR00 NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMG - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.03 Ophtalmologie
SALLEAU Eric-André	NR00 NCS	+ Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil + Biostatistiques et épidémiologie / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, informatique médicale et Technologies de Communication (option Biologique)
SAUSINE Christian	NR0 CS	+ Pôle d'urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NR00 CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMG - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.03 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLAIG Caroline	NR00 NCS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Sérologique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option Biologique)
SCHNEIDER Francis	NR00 CS	+ Pôle Urgences - Hématologie médicale / Centre antipaléon - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Hématologie
Mme SCHÜDDER Carmen	NR00 CS	+ Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie pour Enfants et Adolescents / HC	48.04 Psyhopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NR00 NCS	+ Pôle Tête et Cou - CETO - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie Larynx-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SEBASTY Lawrence	NR00 CS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Acidose Nutritionnelle/HP	52.03 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SERLIA Jean	NR00 NCS	+ Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (DMCE2) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STERIAN Dominique	NR00 CS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Rhumatologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TRANCHANT Christine	NR00 CS	+ Pôle Tête et Cou - CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VELLON Francis	NR00 CS	+ Pôle d'imagerie - Service d'imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option Clinique)
VELTEN Michel	NR00 NCS	+ Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Ecologie de la Santé / Hôpital Civil + Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique / HC / Faculté	46.03 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option Biologique)
VETTER Denis	NR00 NCS	+ Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (DMCE2) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Remy	NR00 CS	+ Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie (Urgences, de liaison et de Psychothérapie) / Hôpital Civil	48.03 Psychiatrie d'adultes
VUILLE Stéphane	NR00 NCS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Histoire et médecine du développement et de la reproduction (option Biologique)
VOGEL Thomas	NR00 CS	+ Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEED Jean-Christophe Pierre	NR00 CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMG - Service de Médecine interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine interne
WOLF Philippe	NR00 NCS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des PV	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NR00 CS	+ Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - ITM - Réseau technique de microscopie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Capi : Chef de service par intérim - CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

NR : Pôle NR0 (Responsable de Pôle) ou NR0A (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef-filer de service)

DR : Directeur

44 - PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CAMÉL Laurent	NR00 CS	+ Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMG - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HÄBERSETZED François	CS	+ Pôle Hépatogastro - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	+ Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	49.04 Thérapeutique, Médecine de la Douleur, Addictologie

B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS ⁶	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIR Arnaud		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et imagerie Moléculaire / ICANS	43.03 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BENITMANE Ilies		• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	32.03 Néphrologie
Mme BIANCHILANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et imagerie Moléculaire / ICANS	43.03 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSSES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.03 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme BOU Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline		• Pôle d'imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.03 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'imagerie - Service d'imagerie à interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CERIEA Hélène		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERLINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale intégrative / ISBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHEBBER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'imagerie - UF627 - Imagerie Préclinique / HP	43.03 Biophysique et médecine nucléaire
CLEBE-JEH Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DELHOMME Jean-Baptiste		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	33.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DIMELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DINLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / ISBMC	44.02 Physiologie
Mme FARBUĞA-JACAMON Audrey		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.01 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC - ACR) / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Lab. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.03 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GIAMINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GBILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.03 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SCHEIDTNER Sohaia		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CN ²	Services hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / ITM HUS et Faculté	43.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLS Margane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	43.01 Bactériologie-Virologie , hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SIBDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Gériatrie (MIMEE) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	30.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-NEBOUL Emile		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / ITM HUS et Faculté	43.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
TACNA Samy		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / IHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle		• Pôle médical-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETN Marius		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCS Schœlgenheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
WALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-BUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	43.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labn. de Parasitologie et de Mycologie médicale / ITM HUS et Fac.	43.03 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALCZYC Ariane Dr. MARCAITONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZILL Joffroy		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IHC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Dr BONAH Christian POLOS	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (ESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
--------------------------	--	---

B3 – MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHARRAN Elvira	ECUE-UMH 7257 - Equipe IMS / Faculté de Médecine	66. Neurosciences
M. DILLINGER Jean-Philippe	ECUE-UMH 7257 - Equipe IMS / Faculté de Médecine	66. Neurosciences
Mr BESSE Nils	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (ESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr JAMBRE Lionel	ECUE-UMH 7257 - Equipe IMS / Faculté de Médecine	66. Neurosciences
Mme MBALLES Olga	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (ESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marlène	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (ESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (ESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGBIERON Frédéric	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (ESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (ESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr. AEL. DIMAS Claire
 Dr. AEL. URES Jean-Luc
 Pr. AEL. SROB-BESTHEU Anne
 Pr. AEL. GUILLET Philippe
 Dr. AEL. HILD Philippe
 Dr. AEL. ROUGÈRE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dra CHAMBE Juliette
 Dr LORENZO Massimo

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr DELACOUR Christèle
 Dr GIACOMINI Antoine
 Dr YOUSSEF David
 Dra SANDRE Anne-Elisabeth
 Dr SCHMITT Nicolas

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr DEMARON Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICMS
Mme Dra GOURBEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Ramon	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Langue Française et d'hébergement gériatrique / EHRA / Hôpital Beau
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr NGARD Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - SM / Hôpital Civil
Mme Dra PETIT Florence	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PROBELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / EMCD
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'enfant issu par le MH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dra BONNE CUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locumax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dra DONUSSES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOUAKOFF Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dra MESS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SMUS2 - Médecine intensive et Réanimation - SAMU

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

AGUIER Michel (Chirurgie générale) / 01.08.88	BUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.08.87
BARN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.08.81	BURTZ Daniel (Neurologie) / 01.08.88
BELLET Jean-Jacques (Gynécologie-obstétrique) / 01.08.71	LENG Gabriel (Orthopédie et Traumatologie) / 01.08.88
BAUDIN Pierre (Cardiologie) / 01.08.51	LEMEUR Bruce (Gynécologie) / 01.11.58
BAZDORCZAKSKI André (Anatomie Pathologique) / 01.10.05	LEFF Jean-Marie (Phlébologie) / 01.08.81
BAUMANN Hervé (Médecine-gastro-entérologie) / 01.08.10	LINDEBERTZ Jean (Physiologie) / 01.08.10
BEZINAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.08.18
BETHES Marc (Gériatrie) / 01.08.18	MARLOT Claude (Anatomie normale) / 01.08.88
BENET Michel (Gynécologie-obstétrique) / 01.08.88	MARTEL Michel (Médecine et Biol. moléculaire) / 01.08.11
BELLET Jean-Fabrice (Médecine interne) / 01.10.17	MARTEL Jean-Louis (Généraliste) / 01.08.18
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.11	MARTEL Patrick (Médecine légale) / 01.12.14
BOHEM-BURGESS Nelly (Histologie) / 01.08.10	MARTELLOU Christian (Neurologie) / 01.08.18
BOUKAT Pierre (Anatomie) / 01.08.88	MARTELLOU Jacques (Chirurgie générale) / 01.08.81
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.08.18	MARTEL Jean-Joseph (Médecine et biologie cellulaire) / 01.08.88
BRECHMANN Claude (Cardiologie) / 01.07.88	MATHIS Jean (Pédiatrie) / 01.08.87
BRETEL Jean-Philippe (Gynécologie-obstétrique) / 01.04.11	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.08.11
BREMMER Guy (Neurologie) / 01.08.88	MICHEL Pierre (Omnibalnéologie, infirmariologie) / 01.08.10
BUYSTELIN Claude (Psychiatrie) / 01.08.18	MORTEL Marc (Généraliste) / 01.08.11
CANTHAME Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.08.11	MOSKAS Jean-Marie (Cardiologie) / 01.08.88
CAZDANEC Jean-Pierre (Histologie) / 01.08.11	MULARD Gérard (Gynécologie-obstétrique) / 01.08.18
CHAMPY Antoine (Neurologie) / 01.10.88	OLLET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.08.11
CHENIN Michel (Cardiologie) / 01.08.18	PANJUALI Jean-Louis (Neurologie générale) / 01.08.11
CHIFFI Jérôme (Diagnostico-généraliste) / 01.08.11	PATIS Michel (Gynécologie) / 01.08.11
CHOUAÏE Jacques (Chirurgie générale) / 01.08.11	Perré Michel Gabriel (Neurologie) / 01.08.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 01.10.18	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.08.18
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.08.88	PITTEGAGE Thierry (Anatomie-Neurologie) / 01.08.18
CONTANTINELLI Sophie (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.08.11	REY Philippe (Chirurgie générale) / 01.08.88
COUFRAN Jean-Louis (Radiologie) / 01.08.11	RITTER Jean (Gynécologie-obstétrique) / 01.08.88
COFFRE Michel (Gastroentérologie) / 01.08.11	ROUPLER Yves (Biol. développement) / 01.08.11
COUSSE Bernard (Médecine-gastro-entérologie) / 01.08.18	SAMBOUR Guy (Physiologie) / 01.08.58
COUILLON Patrick (Service Paul Strauss) / 01.08.18	SARLAT Philippe (Neurologie nucléaire) / 01.08.11
COUVEYR Jean-Pierre (Gynécologie-obstétrique) / 01.08.11	SCHLAGER René (Chirurgie infantile) / 01.08.11
COUMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.08.11	SCHMIDT Guy (Gynécologie-obstétrique) / 01.08.11
COUVEYR Michel (Cytologie et histologie) / 01.08.11	SCHREIBER Jean-Louis (Médecine interne) / 01.08.11
CRIBIACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.18	SCHWAB Steven (Radiologie) / 01.08.11
CLAVERT Jacques (Ophtalmologie) / 01.08.88	SCHEFFER Anatolie (Médecine) / 01.08.88
CAY Laurent (Médecine-gastro-entérologie) / 01.08.11	STORRECK (Anatomie histologie) / 01.08.18
CUY Jean-Pierre (Histologie) / 01.08.18	STORRE Jean-Luc (DBA) / 01.08.88
DARTEMONT Michel (Neurologie, nucléaire) / 01.08.11	STOLL Claude (Généraliste) / 01.08.88
DARTEMONT Jacques (Hématologie-biologie) / 01.08.88	STOLL-RELLI Françoise (Biologie) / 01.08.11
DEBIEZ (Dermatologie) / 01.08.88	STUCKER Daniel (Médecine interne) / 01.08.88
DEBIEZ (Médecine interne) / 01.08.18	TARDY Jean-Dominique (Neurologie nucléaire) / 01.08.88
JACOBIN Didier (Généraliste) / 01.08.11	TARDY Jean (Radiologie) / 01.08.88
DECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.08.11	VANBAREN Philippe (Médecine physique et rééducation) / 01.08.11
DELE Michel (Médecine physique et rééducation) / 01.08.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.08.11
DENIS Jean-Luc (Anatomie) / 01.08.18	WALTCH René (Anatomie Pathologique) / 01.08.88
DEJON Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.08.88	WILHELM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.08.11
DEJON Michel / 01.08.88	WILHELM Christian (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.08.11
DEJON Jean-Georges (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.08.18	WILLARD Daniel (Généraliste) / 01.08.88
DEJON Jean (Neurologie) / 01.08.11	WITTMANN-GAGEL Isabelle (Anatomie) / 01.08.88
DUNZ Jean-Louis (Gynécologie) / 01.08.88	

Légende des adresses :

EMC - Faculté de Médecine - 8, rue Struthof - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.81.81.21 - Fax : 03.88.85.85.88 ou 03.88.85.88.87

HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- HUS - **Hôpital Albert Calmette** : 1, place de l'Hôpital - BP 428 - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 88 85 87 18
- HUS - **Hôpital Cochin** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 405 - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.87.88
- HUS - **Hôpital de Neurologie** : Avenue Malleville - B.P. 40 - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.81.81
- Hôpital de La Malherbe** : 11, rue Hémmerich - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.81.11
- Hôpital de l'Elise** : 11, rue Cronach - 67081 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.87.88

HUS - Institut de Cancérologie Strasbourg : 27 rue Albert Calmette - 67081 Strasbourg - Tél. : 03 88 18 87 87

DMC - Centre Médico-Chirurgical et Diagnostical : 11, rue Louis Pasteur - BP 526 - Schiltigheim - F - 67013 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.82.81.88

C.C.D.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumert - B.P. 56 - F - 67011 Mitzsch Grœffendalen Cedex - Tél. : 03.88.81.81.88

E.S.S. - Hôpital Universitaire François Du Sany - Hôpital : 38, rue Spélmann - BP 706 - 67081 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.81.81

HUS - Institut Universitaire de Radiologie Clinique - CHU de Strasbourg et USICM (Unité pour le Cancer des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg) : 41 boulevard Clemenceau - 67081 Strasbourg Cedex

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- **de droit et à vie (membre de l'Institut)**
 - CHARBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- **pour trois ans (du 1^{er} septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - HELLOC Jean-Pierre (Service de Radiologie)
 - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 - DARON Jean-Marie (Psychiatrie)
 - GRUCER Daniel (Physique biologique)
 - REMY Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - HOFERSCHEMPT Jacques (Ingénierie médico-chirurgicales Adultes)
 - MILLER André (Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur)
 - ROU Gérard (Cardiologie)
- **pour trois ans (du 1^{er} septembre 2021 au 31 août 2024)**
 - DARON Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DEHINGSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - VERBECHT Pascal (Hématologie)
 - UTEB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- **pour trois ans (du 1^{er} septembre 2022 au 31 août 2025)**
 - Mme COOK Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOUFI Luc CRU-11 BICAO

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr CHARBON Dominique	(2019-2020)
Pr RINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LANG Nils-Heinrich	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MARTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REE Jacques	(2019-2020)
Prs DONGEBES Catherine	(2019-2020)

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

Remerciements

Aux membres du jury,

A Madame la Professeure Christine Tranchant,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour vos enseignements précieux tout au long de l'internat et plus particulièrement lors de mon semestre aux service des mouvements anormaux où j'ai beaucoup appris, et que j'ai beaucoup apprécié. Je tiens aussi à vous remercier pour votre implication inestimable auprès des internes de neurologie tant sur le plan de la formation que de l'accompagnement tout au long de l'internat.

A Monsieur le Professeur Jérôme De Sèze,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury de thèse. Merci pour vos enseignements tout au long de ce semestre en neurologie inflammatoire, qui aura été très instructif et passionnant. Enfin, c'est à vous que je dois mon sujet de thèse sur lequel j'ai aimé travaillé et je vous en remercie.

A Monsieur le Docteur Laurent Kremer,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse et de ta confiance. Merci pour ta bienveillance, ta bonne humeur et ton énergie. Tu as toujours été disponible pour m'aider dans mon travail tout en t'adaptant à mon avancement. C'est un grand plaisir que d'avoir pu travailler avec toi au quotidien et que de t'avoir eu pour directeur de thèse.

A Monsieur le Docteur Kévin Bigaut,

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury. Et surtout, un grand merci pour ton aide précieuse dans ce travail. Merci de m'avoir aidé quand j'en avais le plus besoin et d'avoir donné un sens à tous mes résultats. Merci également de m'avoir aidé par ta maîtrise du monde obscur des statistiques et des tableaux Excel. Merci pour ton soutien tout au long de ce semestre, où on aura bien ri en plus d'en apprendre beaucoup.

A Madame la Docteure Aleksandra Nadaj-Pakleza,

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, qui porte sur un de tes sujets de prédilection, j'espère lui faire honneur. Et merci pour avoir partagé avec moi tes connaissances en myasthénie et en neuromusculaire tout au long de mon semestre en EMG, c'était un plaisir de travailler avec toi, ta bienveillance et ton optimisme.

A mes collègues médecins,

A Paul, un très grand merci. Tu as été mon premier chef. Tu m'as appris énormément, de tes topos à la fenêtre à tes mises en situations pratiques. Merci pour ton pragmatisme, ta bienveillance et ton humour.

A Ivana, tu as aussi été parmi mes premiers chefs et m'a appris beaucoup. Merci pour ton grand soutien, ta gentillesse et ton attitude zen. Je n'oublierai pas les *cuisses de dames* que tu m'avais apportées quand j'étais au service Covid.

A Antoine, j'ai adoré travailler avec toi à Mulhouse, t'avoir pour chef en HDS et nos petites discussions dans le train, puis à l'EMG. Merci pour ton aide à propos de ma thèse autour d'un bon repas en garde, et en général pour ton soutien et tes conseils toujours avisés.

A Clotilde, merci pour ton pragmatisme exemplaire lors des visites que j'ai pu faire avec toi lors de mon semestre en épileptologie et pour tes enseignements.

A Ouhaïd, tu es un puits de savoir, je sais que tu n'aimes pas qu'on te le dise mais ici je peux. Merci pour tes enseignements précieux. Merci pour ton humour et de répandre la bonne humeur autour de toi.

A Thomas W., merci pour tes enseignements et tes leçons de génétique animées, que ce soit dans le bureau du Park ou autour de sushis en garde. Merci pour avoir aimé « Paysan Breton ».

A Mathilde, un grand merci pour ce semestre en HDS à Mulhouse que je n'oublierai jamais. Merci pour tes enseignements précieux, ton intelligence et ton humilité dans ton exercice de la médecine qui est remarquable.

A Timothée et Alexis, je vous cite tous les deux ensembles, car vous avez été « mes vieux internes » lors de mon premier stage en épi, puis « mes jeunes chefs » au Parkinson et en EMG. Merci pour votre humour, votre bonne humeur, ainsi que pour vos enseignements, votre aide et vos conseils.

A Mélissa, merci pour mes débuts en UNV et ce semestre en infla. J'ai adoré nos visites en binôme où je te poussais sur le tabouret.

A Andra, merci pour ta profonde gentillesse et bienveillance.

A Hélène, merci pour ces gardes passées ensembles, où on a pu discuter autour de bons sushis.

A Jean-Baptiste, merci pour tes enseignements pendant ce semestre en EMG et les kebabs des jeudis de grève.

A Nathalie, merci pour tes riches enseignements en neuropsych. Merci pour ma première garde avec toi et les autres qui sont venues ensuite. *Hopla guët !*

A Véronique et Valérie, pour vos enseignements en neurovasculaire.

A tous mes collègues médecins de Strasbourg et de Mulhouse. Merci d'avoir contribué à ma formation, merci pour vos enseignements toujours dispensés avec entrain et bienveillance.

A mes co-internes,

A Lukas, on a été en stage ensembles deux fois, et chaque fois c'était mémorable. Merci de m'avoir supportée, de t'être fait brumisé. On aura inventé un beau check. Merci pour ton amitié.

A Hanna, merci pour ta joie, ta bonne humeur, ta gentillesse. Tu mets de la couleur dans la vie. Je suis honorée que tu aies nommé une de tes plantes d'après moi. Je tâcherai d'en être digne.

A Cécile, merci pour ton soutien, tes conseils et ta gentillesse. J'aurai presque marché dans tes traces jusqu'au bout !

A Gaetano, tu as été mon premier co-interne. Merci pour ta bienveillance et Joe Hisaishi dans le bureau.

A Judicaëlle et Augustin, parce qu'on est une super chouette promo.

A Pierre, Dr Bernie, pour ce semestre mémorable. Merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur.

A Maxime, peuchère, on faisait de beaux canaux carpiens.

A Thomas et Emmanuelle, vous êtes chefs maintenant mais au début vous étiez mes co-internes, les grands manitous, toujours là pour aider ou apporter votre soutien et pour faire la fête aux journées DES. Merci Thomas pour ces sessions EMG mémorables. Merci Emma pour nos sessions Yoga.

A David et Sami, pour ce semestre en inflammatoire, merci de m'avoir supportée les mois avant ma thèse. Merci à **Maximilian, Stanislas, Alice, Amin, Gédéon, Irène, Cécile, Emma, Arnaud, Eniola, Oana, Cristina**. On ne gagne peut-être pas au TJT mais on est soudés, et l'internat passé ensemble n'en est que plus réussi.

A mes amis,

Merci à **Baptiste, Justine, Jean-Baptiste, Vanessa, Thomas, Théodore, Aude, Alexis, Daphné, Maximilien, Déborah, Inès, Ariane**, pour votre amitié et votre soutien. Mention spéciale à Bapto et à nos sessions geek qui m'ont aidé à tenir le coup pendant l'externat.

Merci à mes amis de la fac, à grosse ambiance.

Merci à **Mathilde**, pour ton soutien tout au long de mon externat et cette super colloc'.

Merci à **Lorraine**, depuis la maternelle tu es toujours à mes côtés.

Merci à **Margaux**, même quand tu es de l'autre côté de l'Atlantique, tu es un soutien indéfectible, une amitié en or. Merci d'être là.

A toute ma famille,

Merci à vous de m'avoir toujours soutenue et encouragée, merci d'avoir cru en moi. Merci à mon Papi qui m'appelait Doc avant même que je ne sache ce qu'était un anticorps. Merci à Anaïs pour mes débuts en médecine.

A Julie,

Merci pour tout. Merci de toujours être là, même quand on est loin. Merci de toujours croire en moi. Et merci d'avoir relu ma thèse, je sais à quel point ce n'était pas une partie de plaisir pour toi mais tu l'as fait pour moi.

A mes parents,

Je vous dois tout. Merci pour tout. Merci de m'avoir toujours poussée, encouragée, soutenue. De m'avoir consolée et d'avoir toujours su trouver les mots dans les moments difficiles, de la PACES, à l'ECN jusqu'à l'internat. Merci pour les thés, les balades dans les champs et les sessions VTT quand je n'y arrivais plus, les repas à 12h pile pendant les révisions et *pas trop de bruit s'il-vous-plait*. Merci pour votre soutien, merci pour votre amour.

A Henry,

Je n'ai pas de mots pour décrire le bonheur et la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés chaque jour. Tu as été d'un immense soutien pendant ces années d'études que ce soit pour les révisions de l'ECN ou pour l'écriture de ma thèse, que tu as même relu. Merci pour ta patience, ta bonté et ta tendresse. Merci de toujours savoir comment me changer les idées et de me faire passer les meilleurs moments. A tous nos moments passés ensemble et à tous ceux à venir.

Je dédie cette thèse à Gérard, Maria, Marc et Isabelle.

Abréviations

RACh : Récepteur de l'acétylcholine

MuSK : *Muscle Specific Kinase*, Récepteur à tyrosine kinase spécifique du muscle

LES : Lupus érythémateux disséminé

PR : Polyarthrite rhumatoïde

AQP4 : Récepteur de l'Aquaporine 4

JNM : Jonction neuro-musculaire

ACh : Acétylcholine

AChE : Acétylcholinestérase

PPM : Potentiel de la plaque motrice

ACE : Anticholinestérasiques

ENMG : Electroneuromyogramme

SNR : Stimulations nerveuses répétitives

FU : Etude en fibre unique

SMLE : Syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton

AMM : Autorisation de mise sur le marché

IgIV : Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

EP : Echanges plasmatiques

LEMP : Leucoencéphalopathie multifocale progressive

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

CAM : Complexe d'attaque membranaire

IS : Immunosuppresseur

RTX : Rituximab

IV : Intraveineux

SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil

PIS : Post Intervention Status

TAP : Taux annualisé de poussée

EIM : Effet indésirable médicamenteux

Table des matières

I. Introduction	21
A. La myasthénie auto-immune	21
1. Généralités	21
2. Epidémiologie	21
3. Physiopathologie	23
4. Présentation clinique.....	29
5. Diagnostic paraclinique	30
6. Diagnostics différentiels	34
7. Scores d'évaluation	35
8. Histoire naturelle et pronostic	37
B. Prise en charge thérapeutique.....	39
1. Traitement symptomatique	39
2. Thymectomie.....	40
3. Traitements des poussées	41
4. Traitements de fond : Première ligne	44
5. Traitements de fond : Seconde ligne.....	47
6. Place du Rituximab	55
C. Objectifs de l'étude	58
II. Méthodes	59
A. Population de l'étude.....	59
B. Recueil de données	61
C. Formation de groupes d'analyse.....	65
D. Analyses statistiques.....	67
III. Résultats	69
A. Population de l'étude.....	69
B. Description des caractéristiques démographiques.....	71
C. Description des facteurs de recours au Rituximab	75
D. Description de la prescription de Rituximab.....	77
E. Efficacité du Rituximab.....	80
F. Comparaison de l'efficacité du Rituximab aux immunosuppresseurs conventionnels.....	89
G. Sécurité	100
IV. Discussion	104
V. Conclusion	118
Annexes	120
Bibliographie	124

Table des tableaux

Tableau 1. Résumé de l'AMM et du remboursement des nouvelles biothérapies en France en juillet 2023.....	54
Tableau 2. Caractéristiques démographiques des patients	74
Tableau 3. Facteurs de recours au traitement par Rituximab au cours de la maladie.....	76
Tableau 4. Description de la prescription du Rituximab.....	79
Tableau 5. Efficacité du Rituximab.....	81
Tableau 6. Efficacité du Rituximab - Comparaison avant/après.....	85
Tableau 7. Efficacité du Rituximab - Analyses en sous-groupe	88
Tableau 8. Comparaison des caractéristiques des patients traités par Rituximab versus immunosuppresseurs conventionnels seuls au cours de l'histoire de la maladie.....	91
Tableau 9. Comparaison de l'efficacité du Rituximab versus Immunosuppresseurs conventionnels seuls sur l'ensemble de l'histoire de la maladie. Analyses univariées.....	96
Tableau 10. Comparaison de l'efficacité Rituximab versus Immunosuppresseurs conventionnels seuls au cours de l'histoire de la maladie. Analyses multivariées.	99
Tableau 11. Comparaison de la sécurité d'utilisation du Rituximab par rapport aux autres immunosuppresseurs conventionnels au cours de l'histoire de la maladie.....	103

Table des figures

Figure 1. Fonctionnement de la jonction neuromusculaire	25
Figure 2. Différents mécanismes d'action des anticorps	27
Figure 3. Implication du thymus et mécanismes auto-immuns	28
Figure 4. Exemple de décrétement significatif sur 2 couples nerf/muscles chez un patient de 15 ans présentant un ptosis et une diplopie fluctuante.	33
Figure 5. Mécanisme d'action des immunoglobulines polyvalentes.....	43
Figure 6. Mécanismes d'action du Rituximab	51
Figure 7. Diagramme de flux de l'étude.....	70
Figure 8. Répartition du score MGFA ≤ 2 selon les groupes.....	73
Figure 9. Répartition des anticorps selon les groupes.....	73
Figure 10. Comparaison du score myasthénique médian à l'introduction du Rituximab (avant) et à 6 mois (après).....	83
Figure 11. Comparaison du score MGFA au diagnostic et à la fin du suivi après traitement par Rituximab	83
Figure 12. Comparaison du taux annualisé de poussées moyen avant et après la mise sous Rituximab	84
Figure 13. Amélioration et rémission clinique selon l'anticorps.....	87
Figure 14. Comparaison de la durée médiane sous traitement par IS conventionnel versus Rituximab	94
Figure 15. Comparaison du délai diagnostic/rémission au délai introduction du traitement par Rituximab ou Immunosuppresseur conventionnel/rémission	94
Figure 16. Comparaison de l'amélioration et de la rémission clinique entre le groupe IS conventionnel seul et le groupe Rituximab.	95
Figure 17. Comparaison de l'amélioration en fin de suivi en fonction du traitement, de l'âge à l'introduction du traitement, de sexe et du recours à la thymectomie en excluant les patients anti-MuSK positifs.	98

Figure 18. Comparaison de la rémission clinique en fin de suivi en fonction du traitement et du recours à la thymectomie en excluant les patients anti-MuSK positifs.....	98
Figure 19. Survenue d'un effet indésirable lié au traitement immunosuppresseur en fonction de la prise en compte des infections à SARS-CoV2.....	102
Figure 20. Survenue d'une infection liée au traitement immunosuppresseur en fonction de la prise en compte des infections à SARS-CoV2.....	102

I. Introduction

A. La myasthénie auto-immune

1. Généralités

La myasthénie auto-immune, aussi appelée *myasthenia gravis*, est une pathologie auto-immune atteignant la jonction neuro-musculaire par le biais de différents anticorps et qui provoque une fatigabilité à l'effort de différents groupes musculaires.

Elle a été décrite pour la première fois en 1672 par Thomas Willis (1), mais c'est seulement dans les années 1960 que son caractère auto-immun a pu être mis en évidence par J. Simpson (2) et W. L. Nastuk (3) devant l'observation d'une association avec des pathologies impliquant le thymus et d'autres pathologies auto-immunes (4), entre autres. Par la suite, la découverte des anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (anticorps anti-RACH) en 1973 par l'équipe de J. M. Lindstrom (5) puis la découverte des anticorps dirigés contre le récepteur à tyrosine kinase spécifique du muscle (anticorps anti-MuSK) en 2001 par l'équipe de W. Hoch (6) ont permis une évolution des connaissances physiopathologiques et l'avènement de nouvelles thérapies immunosuppressives (1).

2. Epidémiologie

Sur le plan épidémiologique, bien que les données varient en fonction des études et de la localisation géographique, l'incidence serait comprise entre 1,7 et 21,3 nouveaux cas par million

d'habitants par an avec une incidence globale à 5,3 nouveaux cas par million d'habitants par an (7,8). La prévalence est quant à elle estimée entre 15 et 179 cas par million d'habitants (7,8).

Concernant l'âge de survenue, il existe deux pics de survenue de la maladie : un premier entre 20 et 40 ans avec une prédominance féminine pour un sex ratio de 3 femmes pour 1 homme, et un second après 50 ans avec une incidence masculine plus élevée entre 50 et 70 ans (7,9).

Enfin concernant la répartition géographique, d'après Bubuio et al, il semblerait que l'incidence soit plus élevée chez les populations afro-américaines que chez les caucasiens, et que la survenue de la maladie à un âge jeune soit plus fréquente chez les populations asiatiques (7).

La myasthénie auto-immune est fréquemment associée à la survenue d'autres pathologies auto-immunes qui sont présentes chez 15 % des patients atteints de myasthénie (10). Au premier rang figure la thyroïdite (Maladie de Basedow ou d'Hashimoto) qui est présente chez 10 % des patients (7,10). Suivent le lupus érythémateux disséminé (LES) et la polyarthrite rhumatoïde (PR) qui représenteraient d'après Nacu et al respectivement 8 % et 4 % des patients (10). Ensuite, on retrouve également une association avec le Syndrome de Gougerot-Sjögren, la maladie d'Addison, les dermato-polymyosites, la maladie de Biermer, les anémies hémolytiques, le vitiligo mais aussi les pemphigus et les maladies de Raynaud. Plus récemment, une association avec la neuromyéélite optique à anticorps anti-AQP4 a été suggérée dans plusieurs études (11,12) même si la prévalence de cette association demeure inconnue.

Concernant les pathologies thymiques, l'hyperplasie thymique est retrouvée chez 60 % des patients (13) et serait associée à un début précoce de la maladie (14). Quant au thymome, il est retrouvé chez 10 à 15 % des patients myasthéniques selon les séries (10,14). D'après Gilhus et al, 30 % des patients ayant un thymome développent une myasthénie, et parmi ces patients, dans

le cas où un anticorps serait identifié dans le sérum, il s'agit d'un anticorps anti-RACH dans 100 % des cas (14).

Pour finir, il existe une association entre la myasthénie auto-immune et certains HLA qui varient en fonction du genre, de l'origine géographique, de l'âge, de la présence ou non d'un thymome ou encore de l'anticorps. Nous citerons le HLA-B8-DR3 qui est associé à la forme oculaire pure, à un début précoce de la maladie ainsi qu'à la présence d'une hyperplasie thymique (7,9,10), ou encore le HLA-DQ5 qui est associé aux anticorps anti-MuSK (7).

3. Physiopathologie

La physiopathologie de la myasthénie repose sur l'atteinte de la jonction neuro-musculaire (JNM) par différents anticorps spécifiquement dirigés contre différentes cibles moléculaires permettant son fonctionnement.

La jonction neuro-musculaire est le lieu de contact entre les terminaisons nerveuses de l'axone du motoneurone périphérique - issu de la moelle épinière ou bien du tronc cérébral pour les formes bulbaires et oculaires -, et des fibres musculaires striées. Les terminaisons nerveuses se terminent par des boutons pré-synaptiques dans lequel sont présentes des vésicules contenant un neurotransmetteur : l'acétylcholine (ACh). Ces boutons présynaptiques sont séparés d'une cellule musculaire par une synapse.

L'arrivée de l'influx nerveux au niveau du bouton présynaptique provoque la dépolarisation des canaux calciques voltage-dépendants, entraînant le relâchement de calcium dans le bouton qui déclenche la fusion des vésicules contenant l'ACh avec la membrane. L'ACh se retrouve libérée dans la fente synaptique. Elle va alors se fixer à un récepteur transmembranaire présent au niveau de la membrane musculaire post-synaptique, le récepteur à l'Acétylcholine ou RACH. La

fixation de l'ACh au RACH provoque l'ouverture des canaux sodiques post-synaptiques présents dans les replis de la cellule musculaire, entraînant une dépolarisation qui génère le potentiel de la plaque motrice (PPM) (4). Lorsque le PPM est supérieur à un certain seuil, il déclenche l'ouverture des canaux sodiques au niveau du sarcoplasme, ce qui va entraîner une dépolarisation en son sein, constituant le potentiel d'action musculaire, qui en se déplaçant de proche en proche va provoquer la contraction musculaire (15). D'après Conti-Fine et al, l'intensité du PPM est médiée par la quantité d'ACh libérée dans la fente synaptique, par la densité des RACH post-synaptiques, et par l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) qui dégrade l'ACh dans la fente synaptique (4).

Par ailleurs, l'agrégation des RACH au niveau de la membrane post-synaptique, aussi appelée *clustering*, est médiée par le complexe Agrine/MuSK ou plus précisément Agrine/LRP4/MuSK (6,16). En effet le LRP4 ou *LDLR Related Protein 4* est une protéine transmembranaire qui joue le rôle de récepteur de l'agrine, une protéine sécrétée par le motoneurone et qui joue un rôle important dans le fonctionnement de la jonction neuromusculaire. L'interaction de l'agrine avec le LRP4 active le MuSK, provoquant ainsi une réorganisation post-synaptique avec l'agrégation des RACH au niveau de la membrane post-synaptique (**Figure 1**).

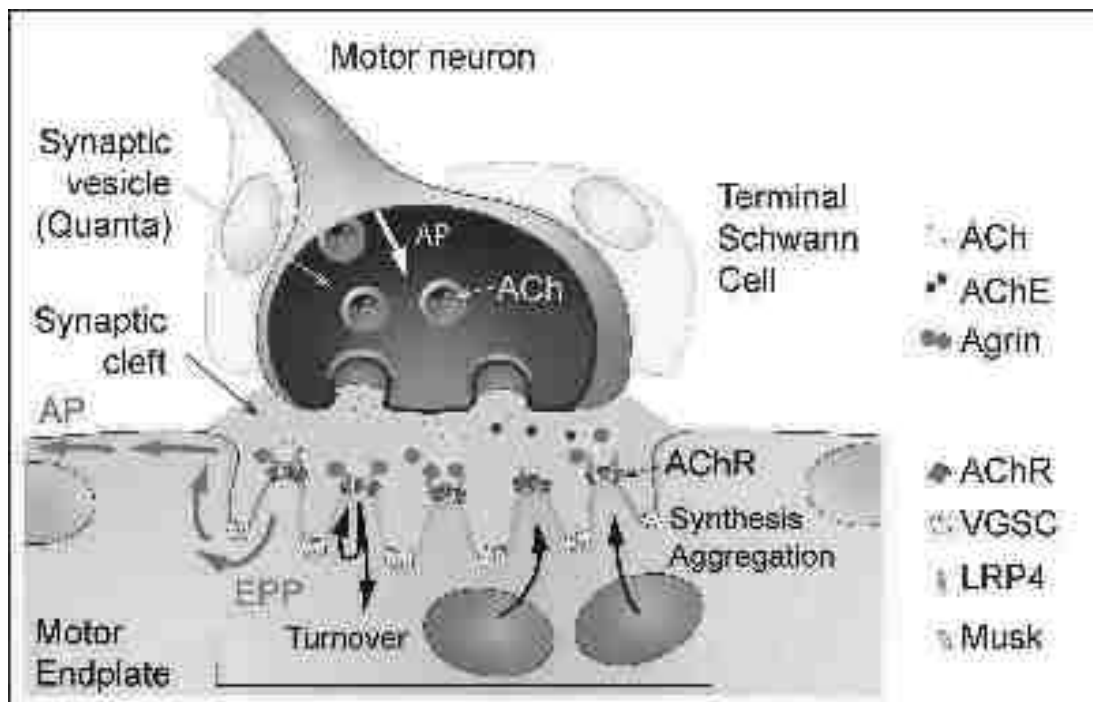


Figure 1. Fonctionnement de la jonction neuromusculaire. Reproduit d'après Castets P. et al, *The TOR Pathway at the Neuromuscular Junction: More Than a Metabolic Player?* *Frontiers in Molecular Neuroscience* [Internet]. 2020 [cité 1 juill 2023];13

EPP : End plate potential. AP : Action potential. VGSC : Voltage-Gate sodium channels

Dans la myasthénie, il existe une auto-immunité humorale médiée par des anticorps dirigés contre les composants de la jonction neuro-musculaire.

Le mécanisme le plus connu et le plus fréquent est médié par l'anticorps anti-RACH qui en se liant au RACH va entraîner une diminution de la propagation de l'influx musculaire par différents mécanismes. Les trois mécanismes connus à ce jour sont : un blocage du fonctionnement du récepteur par l'anticorps qui empêche l'ACh de s'y fixer ; une attaque du RACH par le complexe d'attaque membranaire résultant de l'activation du complément par l'anticorps ; et une internalisation du RACH qui est ensuite dégradé dans les lysosomes (4). Quant aux anticorps anti-MuSK, anti-LRP4 ou encore anti-Agrine, ils vont bloquer le complexe Agrine/LRP4/MuSK et ainsi empêcher le *clustering* des RACH, entravant ainsi la genèse d'un PPM (6,16) (**Figure 2**).

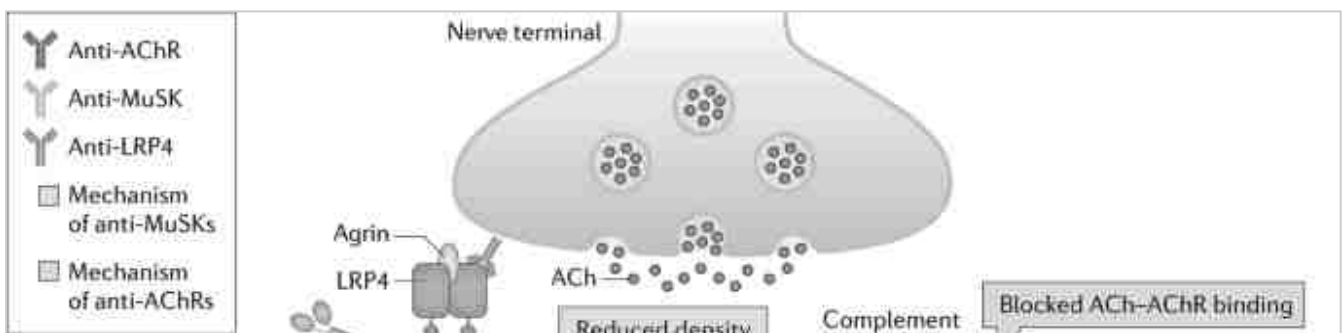
Il existe d'autres anticorps ayant été identifiés dans la myasthénie auto-immune comme les anti-Agrine, les anti-Cortactine ou encore les anti-Titine mais dont l'implication physiopathologique est moins claire et qui ne sont pas spécifiques à la myasthénie auto-immune d'après Catar et al. Les anti-Titine sont davantage un marqueur de thymome lorsqu'ils sont associés aux anticorps anti-RACH (17).

La diminution de la stimulation des RACH directement via les anticorps anti-RACH ou indirectement via les autres anticorps, va mener à une diminution du PPM. Si le PPM est inférieur au seuil nécessaire au déclenchement du potentiel d'action musculaire, alors ce dernier ne sera pas généré au sein de la fibre musculaire et sa contraction n'aura pas lieu. De plus, lors d'une activité répétée, la quantité d'ACh libérée dans la fente synaptique diminue au fur et à mesure de l'effort, ce qui participe à la diminution du PPM et donc entrave la contraction de la fibre musculaire. C'est pourquoi la fatigabilité musculaire s'exprime préférentiellement à l'effort dans la myasthénie.

Le développement de l'auto-immunité dans la myasthénie est le fait d'une interaction entre facteurs environnementaux et génétiques.

Le thymus y joue cependant un rôle central. Si les mécanismes ne sont pas entièrement connus, il semblerait qu'il existe chez les patients myasthéniques, et ce bien avant le début de l'expression clinique de la maladie, une inflammation au sein du thymus propice au développement d'une hyperplasie thymique au lieu de l'involution physiologiquement attendue. Le thymus est alors le siège d'une dérégulation des mécanismes de l'immunotolérance impliquant notamment les cellules épithéliales thymiques, qui vont surexprimer certains antigènes dont le RACH, aboutissant au développement de lymphocytes auto-réactifs reconnaissant les RACH. Il s'agit majoritairement de lymphocytes T qui mûrissent dans le thymus mais également de lymphocytes B qui se divisent et se différencient en plasmablastes qui à leur tour vont se différencier en plasmocytes produisant les anticorps anti-RACH (18,19) (**Figure 3**). Le mécanisme pourrait être similaire chez les patients ayant un thymome avec la prolifération de cellules épithéliales thymiques (9). L'hypothèse avancée par l'équipe de Cufi et al, est que la survenue d'une infection virale provoquerait une inflammation au sein du thymus par le biais de la sécrétion de cytokines et autres molécules pro-inflammatoires (20). Un rôle du virus EBV a été évoqué (21) mais son implication demeure controversée (22).

En revanche, les anticorps anti-MuSK ne sont pas associés aux pathologies thymiques, et donc il existe une importante part de la genèse des processus auto-immuns qui demeure inexplicée.



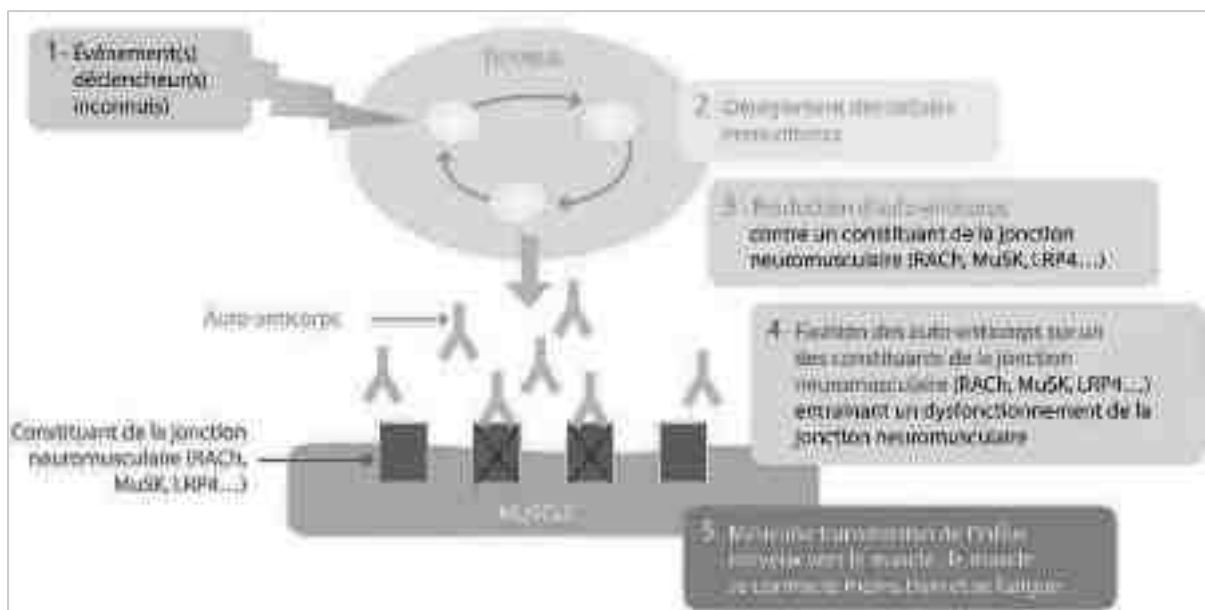


Figure 3. Implication du thymus et mécanismes auto-immuns. Reproduit d'après Myoinfo, Département d'information sur les maladies neuromusculaires de l'AFM-Téléthon, Évry

4. Présentation clinique

Sur le plan clinique, la myasthénie se manifeste par une fatigabilité de la musculature striée consistant en une faiblesse musculaire transitoire et fluctuante apparaissant principalement à l'effort, en fin de journée et aggravée par la chaleur. Les déficits musculaires constatés ne sont alors pas systématisables en termes d'atteinte neurologique centrale ou périphérique.

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont liés à une fatigabilité de la musculature oculaire pouvant se manifester par un ptosis, une diplopie ou encore une occlusion palpébrale incomplète et qui d'après Sommer et al (23), sont présents chez 90 % des patients et représentent la moitié des manifestations initiales. Dans environ 15 à 20 % des cas (14,23), les patients conservent une symptomatologie confinée aux muscles oculaires aussi appelée forme oculaire pure. Près de 80% des patients vont présenter une généralisation des symptômes qui survient majoritairement dans les 2 années suivant les premiers symptômes (24) et la myasthénie est dans ce cas dite généralisée. La fatigabilité musculaire peut alors atteindre les muscles segmentaires (déficit d'un membre), axiaux (chute de la tête ou du tronc), bulbaires (troubles de l'élocution, de la mastication ou de la déglutition, voix nasonnée, faiblesse de la motricité linguale, paralysie faciale) ou respiratoires (dyspnée voire détresse respiratoire aigüe). Il est important d'insister sur le caractère fluctuant de ces manifestations qui est au cœur du diagnostic clinique de la myasthénie et permettra d'écarter certains diagnostics différentiels.

Rarement, et dans le cas d'une longue évolution de la maladie, certains patients peuvent présenter des amyotrophies pouvant entraîner une faiblesse musculaire permanente. Elles sont en revanche relativement fréquentes et peuvent être précoces au niveau de la langue ou des masséters dans les formes à anti-MuSK.

5. Diagnostic paraclinique

Dans le cas de symptômes cliniques évocateurs, le diagnostic devra être confirmé par des examens complémentaires.

Le test aux anticholinestérasiques (ACE) est pratiqué depuis de nombreuses années. Il consiste en l'administration d'un anticholinestérasique par voie intra-veineuse (Edrophonium, Néostigmine) mais aussi sous-cutanée ou intramusculaire (Néostigmine), et est positif en cas d'amélioration de la symptomatologie et des signes cliniques par la suite. L'amélioration clinique peut se constater dès 30 secondes et jusqu'à 5 minutes après l'administration d'Edrophonium, et dès 15 minutes après l'injection de Néostigmine dont l'effet est plus lent, avec un effet optimal 30 minutes après l'injection (9,25). Ces tests doivent être réalisés en milieu hospitalier, avec monitoring de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle en raison des risques de crise cholinergique, avec une ampoule d'Atropine préparée au préalable à disposition. Les anticholinestérasiques peuvent également être administrés plusieurs semaines par voie orale, ce qui permet de s'affranchir du test en milieu hospitalier et peut être utile également en cas de contre-indication au test. La positivité du test anticholinergique conforte le diagnostic de myasthénie quand sa négativité le rend moins probable (25). Toutefois ce test peut être pris à défaut, notamment en l'absence de faiblesse musculaire observée, d'où l'intérêt de le réaliser chez des patients présentant des signes cliniquement objectivables.

Le test au glaçon peut également être réalisé en cas de ptosis, avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité, sous réserve de la présence d'un ptosis (26).

Les explorations électrophysiologiques par électroneuromyogramme (ENMG) ont une place centrale dans le diagnostic positif, mais également pour écarter des diagnostics

différentiels notamment un syndrome de Lambert-Eaton où l'atteinte de la JNM est présynaptique, ou encore certaines myopathies. Il existe deux techniques permettant de mettre en évidence une fatigabilité musculaire : la première est celle des stimulations répétitives à basse fréquence à 3Hz et la deuxième est celle de l'étude en fibre unique (9).

La technique des stimulations nerveuses répétitives (SNR) consiste à appliquer une stimulation au niveau d'un couple nerf/muscle avec une fréquence qui doit être comprise en 2 et 5Hz. La survenue d'un décrétement significatif d'au moins 10 % entre la 2^{ème} et la 5^{ème} onde (27) et portant sur au moins 2 couples nerf/muscles (9) témoigne d'une fatigabilité musculaire post-synaptique (**Figure 4**). La SNR est plus rentable si elle réalisée au niveau des muscles cliniquement atteints et des muscles proximaux et devrait ainsi idéalement porter sur 8 couples nerf/muscles (28).

La seconde technique, plus invasive et techniquement plus exigeante est celle de l'étude en Fibre Unique (FU) qui consiste à recueillir à l'aide d'une électrode-aiguille les potentiels d'action musculaires de deux fibres musculaires appartenant à la même unité motrice et d'évaluer le *jitter* qui est l'intervalle de temps séparant le recueil des deux potentiels et dont l'allongement est témoin d'une atteinte de la JNM (29).

L'étude en FU est plus sensible que la SNR avec une sensibilité évaluée à 92 % par l'équipe de Oh et al, quand celle de la SNR est à 77 % (30). D'après Witoonpanich et al, la sensibilité en FU peut même aller jusqu'à 99 % dans les formes oculaires pures quand celle de la SNR est seulement à 62 % (31). Toutefois, l'étude en SNR est plus facile de réalisation, plus simple d'accès, moins invasive et a une meilleure spécificité que la FU qui peut être positive dans certaines myopathies (27). Néanmoins, la sensibilité de 62 % de la SNR dans les formes oculaires montre que cet examen peut être pris à défaut dans plus d'un tiers des cas en cas de forme oculaire, qui reste la forme la plus fréquente au diagnostic. Par conséquent, l'absence de décrétement significatif lors

d'un l'ENMG n'élimine pas le diagnostic de myasthénie auto-immune, et l'examen peut être répété ultérieurement.

Enfin, la mise en évidence de la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum permet dans la plupart des cas de confirmer le diagnostic de myasthénie.

C'est le cas des anticorps anti-RACH, identifiés dans 50 % des formes oculaires de myasthénie et dans 80 % des formes généralisées, mais aussi des anticorps anti-MuSK présents dans 5 % des myasthénies (17). D'après Catar et al, ces anticorps sont spécifiques de la myasthénie et leur présence associée à une clinique évocatrice seule suffit au diagnostic. Il existe d'autres anticorps comme les anti-LRP4 qui seraient présents dans 5 % des myasthénies mais qui ne sont pas totalement spécifiques et peuvent être retrouvés dans d'autres pathologies neuromusculaires (17). Enfin, 10 à 20 % des myasthénies selon les séries sont séronégatives, c'est-à-dire sans anticorps identifié. Toutefois, des anticorps anti-RACH de faible affinité non détectés par les techniques standards d'immunoprécipitation (type ELISA) mais détectés par des techniques de transfert cellulaire ont été mis en évidence en 2008 par l'équipe de Leite et al (32), et pourraient représenter plus d'un quart des myasthénies séronégatives (17). Il existe également d'autres anticorps (Anti-Agrine, anti-Cortactine) mais dont la spécificité n'est pas claire et qui ne sont pas dosés en pratique.

Dans le cas d'une myasthénie séronégative où aucun anticorps n'a pu être mis en évidence, il est conseillé de redoser les anticorps dans le sérum dans 6 à 12 mois (9,17,33). En l'absence d'anticorps, Catar et al proposent de retenir le diagnostic de myasthénie uniquement en présence d'une étude SNR ou FU pathologique à l'EMG et/ou d'une réponse positive lors du test aux ACE (17), ce qui permet de ne pas considérer comme myasthéniques des patients présentant un diagnostic différentiel.

Une fois le diagnostic suspecté, devant l'association fréquente de la myasthénie avec des anomalies thymiques, avec la possibilité de thymomes invasifs menaçant le pronostic vital et l'efficacité de la thymectomie, il convient de rechercher la présence d'un reliquat thymique voire d'un thymome par le biais d'un scanner thoracique non injecté (9).

Enfin, il convient de rechercher les pathologies dysimmunitaires associées (thyroïdite, anémie de Biermer, connectivites, polyarthrite rhumatoïde...) qui peuvent modifier le pronostic fonctionnel, nécessiter des traitements spécifiques mais également modifier la prise en charge thérapeutique de la myasthénie (9,14).

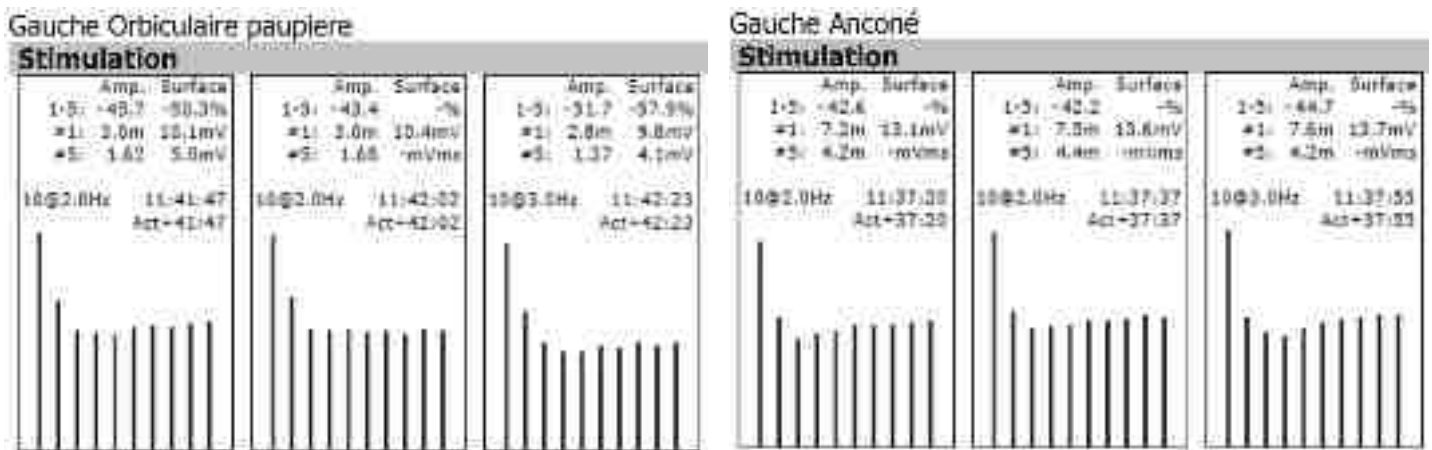


Figure 4. Exemple de décrément significatif sur 2 couples nerf/muscles chez un patient de 15 ans présentant un ptosis et une diplopie fluctuante.

6. Diagnostics différentiels

Le principal diagnostic différentiel à évoquer est le Syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton (SMLE) du fait de la présentation clinique comprenant une faiblesse motrice fluctuante. En effet, tout comme la myasthénie, il est lié à une atteinte de la jonction neuromusculaire. Toutefois, le mécanisme est cette fois présynaptique avec la présence d'anticorps dirigés contre les canaux calciques voltages-dépendants, qui vont entraîner une diminution de la quantité de calcium relâché dans le bouton présynaptique, et ainsi réduire la quantité d'ACh relâchée dans la fente synaptique, menant à une diminution du PPM. Cette différence physiopathologique se manifeste cliniquement par une amélioration de la faiblesse motrice à l'effort et électrophysiologiquement par un incrément à l'effort ou à la stimulation à haute fréquence, expliqué par une augmentation de la quantité de calcium relâché dans le bouton présynaptique à l'effort. Cliniquement, il se distingue également par une atteinte préférentielle aux muscles proximaux des membres inférieurs et une possible diminution des réflexes ostéotendineux (34). L'origine la plus fréquemment retrouvée est paranéoplasique avec au premier plan le cancer pulmonaire à petites cellules qu'il convient de rechercher.

Il existe également des syndromes myasthéniques dit congénitaux liés à des mutations génétiques entravant le fonctionnement de la jonction neuromusculaire. La faiblesse musculaire apparaît alors aggravée à l'effort comme dans la myasthénie (35). Toutefois les déficits musculaires tendent à devenir permanents, masquant progressivement le caractère fluctuant. D'après Catar el al, la présence de déficits musculaires permanents avec de surcroît des rétractions tendineuses, mais également une élévation des CPK ou encore un tracé myogène à l'ENMG doit faire évoquer ce diagnostic (17) plutôt que la myasthénie auto-immune qui ne

présente pas de signes d'attente myogène, hormis au bout d'une longue évolution de la maladie ce qui demeure toutefois rare.

Enfin, plusieurs pathologies occasionnant une atteinte motrice peuvent représenter des diagnostics différentiels. C'est le cas des myopathies, d'autant plus lorsqu'elles atteignent la musculature oculaire ou bulbaire comme la Dystrophie Musculaire Oculopharyngée ou certaines myopathies mitochondriales. Les intoxications aux curares ou à la toxine botulique miment également les symptômes de la myasthénie auto-immune en bloquant les RACH. Enfin, les polyradiculonévrites aiguës comme Syndrome de Guillain-Barré qui a une présentation bulbaire fréquente ou le Syndrome de Miller-Fischer qui a une présentation oculaire, ou encore les scléroses latérales amyotrophiques comportant fréquemment des symptômes bulbaires ou axiaux qui peuvent porter à confusion avec un diagnostic de myasthénie. Toutefois, dans l'ensemble de ces pathologies, les symptômes ne sont pas fluctuants mais d'installation progressive la plupart du temps ou au mieux stables, ce qui est un élément majeur dans la démarche diagnostique.

7. Scores d'évaluation

Il existe différents scores permettant d'évaluer la myasthénie. Ils peuvent porter sur la sévérité de la symptomatologie, sur la qualité de vie ou les limitations fonctionnelles, ou encore permettent d'évaluer l'efficacité thérapeutique.

Le score le plus utilisé dans la littérature pour évaluer la sévérité de la symptomatologie est le score MGFA développé par le conseil médical consultatif de la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (**Annexe 1**) (36). Il existe également d'autres scores moins utilisés actuellement comme

le score d'Osserman qui suit le même principe à savoir la séparation des formes oculaires et généralisées, avec une augmentation du score reflétant la sévérité des symptômes.

En France, le score myasthénique - aussi appelé score de Garches - (**Annexe 2**), est largement utilisé pour coter la sévérité en pratique courante. Toutefois il a comme limite de ne pas prendre en compte la fluctuation des symptômes et de les évaluer à un moment donné. Il n'est pas ou très peu utilisé dans la littérature.

Enfin, il existe le score QMG ou *Quantitative Myasthenia Gravis* (**Annexe 3**) qui est quantitatif alors que les autres scores sont qualitatifs, ce qui permet d'augmenter la précision et de diminuer la variabilité inter-évaluateurs. Il est fréquemment utilisé dans la littérature anglophone. Toutefois tout comme le score myasthénique, il ne prend pas en compte la fluctuation des symptômes, alors que le score MGFA est plus global bien que moins précis et plus subjectif.

Ensuite, il existe des scores permettant d'évaluer les aspects fonctionnels ou la qualité de vie spécifiquement élaborés pour la myasthénie auto-immune comme le score MG-ADL, *Activities of Daily Living* (37) ou le score MG-QOL-15, *Quality Of Life 15 items* (38).

Concernant la réponse au traitement, le score MGFA-PIS, *Post-intervention Status* (**Annexe 4**) (36), permet d'évaluer l'état clinique après la mise en place d'un traitement, en prenant en compte le type de traitement (anticholinestérasiques, corticoïdes, immunosuppresseurs, échanges plasmatiques, immunoglobulines polyvalentes). Il est fréquemment utilisé dans les études comme critère de jugement principal pour l'efficacité.

8. Histoire naturelle et pronostic

Il s'agit d'une maladie chronique évoluant par poussées, entrecoupées ou non de rémissions. Les poussées consistent en l'aggravation ou la réapparition de symptômes myasthéniques entre des périodes d'amélioration. Pendant ces périodes, les patients peuvent garder une fatigabilité musculaire se manifestant principalement en fin de journée ou au cours d'un effort prolongé, ou bien être en rémission. Dans ce dernier cas, la poussée constitue une rechute.

Les rémissions sont définies comme la disparition des symptômes myasthéniques. Elles peuvent être transitoires d'une durée de plusieurs mois voire années avant une rechute, ou définitives, et peuvent être liées à l'introduction d'un traitement ou spontanées. Le taux de rémission complète - soit la disparition de tout symptôme myasthénique persistant 1 an après l'arrêt de tout traitement - pourrait aller jusqu'à 21% à 10 ans dans la forme généralisée d'après l'équipe de Behgi et al (39) et jusqu'à 30 % à 10 ans dans la forme oculaire d'après Wakata et al (40). Les facteurs qui sont associés à la survenue d'une rémission sont : un âge inférieur à 40 ans au diagnostic, un délai au diagnostic court (39,41), une thymectomie précoce (40) ainsi qu'une sévérité moindre des symptômes au diagnostic et à l'acmé de la maladie (39).

Quant aux rechutes, elles sont définies par l'équipe de Wang et al (41) comme la réapparition de symptômes ou bien de signes cliniques myasthéniques d'une durée d'au moins 24 heures chez un patient considéré en rémission depuis plus d'un mois. Les facteurs associés à un risque de rechute plus important sont l'existence d'une maladie auto-immune associée (41) ou d'une hyperplasie thymique (40). L'âge, le genre et la présence d'un thymome ne seraient pas associés à un risque de rechute plus important (41).

L'évolution peut être marquée par la survenue de crises myasthéniques, caractérisées par la survenue rapide et durable (plusieurs heures) de troubles respiratoires (essoufflement, toux inefficace, parole entrecoupée) ou bulbaires (fausses routes) qui menacent le pronostic vital à court terme. Elles impliquent une hospitalisation avec la mise en place d'un traitement de crise aussi appelé *rescue therapy* par immunoglobulines polyvalentes ou échanges plasmatiques, et nécessitent la plupart du temps un passage en réanimation en raison de la nécessité d'une intubation orotrachéale.

Concernant les formes à anticorps anti-MuSK, d'après Guptill et al, elles sont plus fréquemment associées à des troubles bulbaires et une sévérité des symptômes plus importante au diagnostic. Dans leur série de 110 patients ayant un anticorps anti-MuSK, 85 % des patients avaient un score MGFA supérieur à III au diagnostic, et 28 % ont présenté une crise myasthénique (42). La réponse aux immunoglobulines polyvalentes apparaît moins bonne que dans les formes à anticorps anti-RACH alors que la réponse aux échanges plasmatiques serait meilleure. Toutefois, le pronostic à long terme rejoindrait celui des formes à anti-RACH (42).

B. Prise en charge thérapeutique

1. Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique de la myasthénie repose sur l'utilisation d'anticholinestérasiques par voie orale. Il existe deux traitements ayant l'AMM, la Pyridostigmine - qui peut être sous forme à libération immédiate ou libération prolongée -, et l'Ambémonium. Ils permettent d'augmenter la quantité d'ACh présente dans la fente synaptique et ainsi d'améliorer la transmission de l'influx nerveux à la cellule musculaire via l'augmentation du PPM. Leur effet se manifeste par une diminution de la faiblesse musculaire voire la disparition de certains symptômes ou signes cliniques. Il dure environ 4h pour la Pyridostigmine et il est légèrement plus long pour l'Ambémonium.

La Pyridostigmine se prescrit sous forme de comprimés de 60 mg, initialement prescrits à raison de 2 comprimés par jour avec une posologie maximale de 8 comprimés par jour en 3 ou 4 prises séparées de 4h (43). Sa forme LP n'est disponible qu'en comprimé de 180 mg à prendre au coucher en cas de symptômes matinaux gênants. Quant à l'Ambémonium, il se prescrit sous forme de comprimés de 10 mg avec une posologie maximale de 10 comprimés par jour répartis en 3 à 4 prises.

Les effets indésirables sont liés soit à la stimulation des récepteurs muscariniques de l'ACh : douleurs abdominales, diarrhées, nausées et vomissements, hypersalivation, hypersudation, larmoiement, augmentation des sécrétions bronchiques, mais aussi bradycardie ; soit liés à la stimulation des récepteurs nicotiniques : fasciculations et crampes musculaires au premier plan (43). Un surdosage peut provoquer la survenue d'une crise cholinergique pouvant mettre en jeu le pronostic vital notamment via les troubles de conduction cardiaque, la bradycardie ou encore

l'aggravation de la faiblesse musculaire respiratoire paradoxale. Son traitement consiste en l'administration d'une ampoule d'Atropine. En cas d'effets indésirables, il convient de diminuer la posologie. Ils peuvent parfois être corrélés à un bon contrôle des symptômes de la maladie.

2. Thymectomie

La thymectomie doit être réalisée à titre systématique en présence d'un thymome, indépendamment de la sévérité de la myasthénie et de l'âge, en raison du risque d'évolutivité et de forme invasives (thymome malin) (9,44–46).

En l'absence de thymome, l'indication d'une thymectomie est plus controversée car sa supériorité n'a pas pu être clairement démontrée par des études de haut niveau de preuve. Toutefois elle est recommandée à titre optionnel par l'équipe de Gronseth et al (44). En effet plusieurs études ont montré une probabilité plus forte d'amélioration ou de rémission clinique après thymectomie chez des patients n'ayant pas de thymome (44,45,47). Elle permettrait également de diminuer le recours aux traitements immunosuppresseurs, ainsi que de diminuer leur durée d'utilisation et leur posologie dans le cas où ils sont prescrits d'après Sanders et al (46).

Elle est recommandée chez les patients ayant une forme généralisée et dont l'âge est inférieur à 45 ans (9) et dans l'idéal dans la première année suivant le diagnostic (45). En revanche elle n'est pas recommandée dans les formes à anticorps anti-MuSK en raison de l'absence d'amélioration constatée dans les études (9,45). Néanmoins, d'après Skeie et al, l'efficacité semble similaire entre les formes séronégatives à anti-RACH et anti-MuSK et les formes à anti-RACH (45).

3. Traitements des poussées

Il existe deux traitements immunomodulateurs qui sont indiqués à court terme en cas d'aggravation de la symptomatologie : les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) et les échanges plasmatiques (EP), ils sont aussi appelés *rescue therapy*. Leur principe repose sur la régulation de l'activité des auto-anticorps afin de limiter leur effet pathogène.

Les mécanismes immunomodulateurs des IgIV sont multiples bien qu'ils soient encore imparfaitement connus. D'après Collongues et al, ils permettraient la neutralisation des anticorps et l'accélération de leur clairance, mais aussi la diminution de l'activation du complexe immunitaire, la diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires, la modulation de la voie du complément et la régulation de la prolifération des lymphocytes T CD4+ et B (48) (**Figure 5**). Les EP quant à eux utilisent les techniques d'hémodialyse qui permettent de séparer le plasma des cellules sanguines, puis de le filtrer pour permettre l'élimination des anticorps présents dans le sérum (49).

Leurs indications sont similaires et l'indication principale est l'exacerbation des symptômes myasthéniques - ou poussée - comprenant entre autres la crise myasthénique. Ils peuvent aussi être utilisés au moment de l'introduction d'un traitement immunosuppresseur afin de prévenir l'aggravation de la symptomatologie pouvant s'ensuivre, ou avant une chirurgie de thymectomie (9,45,46,50). Les IgIV peuvent également être prescrites pendant la grossesse à l'occasion d'une poussée ou au moment de l'accouchement pour prévenir une poussée au moment du post-partum (50).

L'effet durerait environ 4 semaines pour les IgIV (50) et jusqu'à 3 mois pour les EP (45) mais d'après plusieurs études, leur efficacité est jugée similaire (45,46,51). Il y a toutefois une

exception pour les formes à anticorps anti-MuSK où les EP seraient plus efficaces en raison d'une moins bonne réponse aux IgIV (42,46).

L'utilisation d'un traitement plutôt que de l'autre dépend de leurs modalités d'utilisation : les IgIV sont plus faciles d'utilisation et plus rapidement disponibles mais il peut y avoir des ruptures de stocks. Elle dépend aussi des contre-indications : les EP sont contre-indiqués en cas d'infection et les IgIV en cas d'insuffisance rénale. Concernant la posologie, elle est de 1 à 2 g/kg sur 1 à 2 jours pour les IgIV, sans supériorité démontrée de la dose la plus forte (52).

Les deux traitements sont relativement bien tolérés, avec possibilité de survenue de céphalées voire de méningites aseptiques avec les IgIV (9,46).

Concernant l'utilisation à long terme de ces traitements, si elle est fréquemment réalisée en pratique et est pourvoyeuse d'amélioration clinique en cas de contre-indication, de refus d'un traitement de fond, ou encore de forme réfractaire, le niveau de preuve est considéré comme insuffisant (49,50,53).

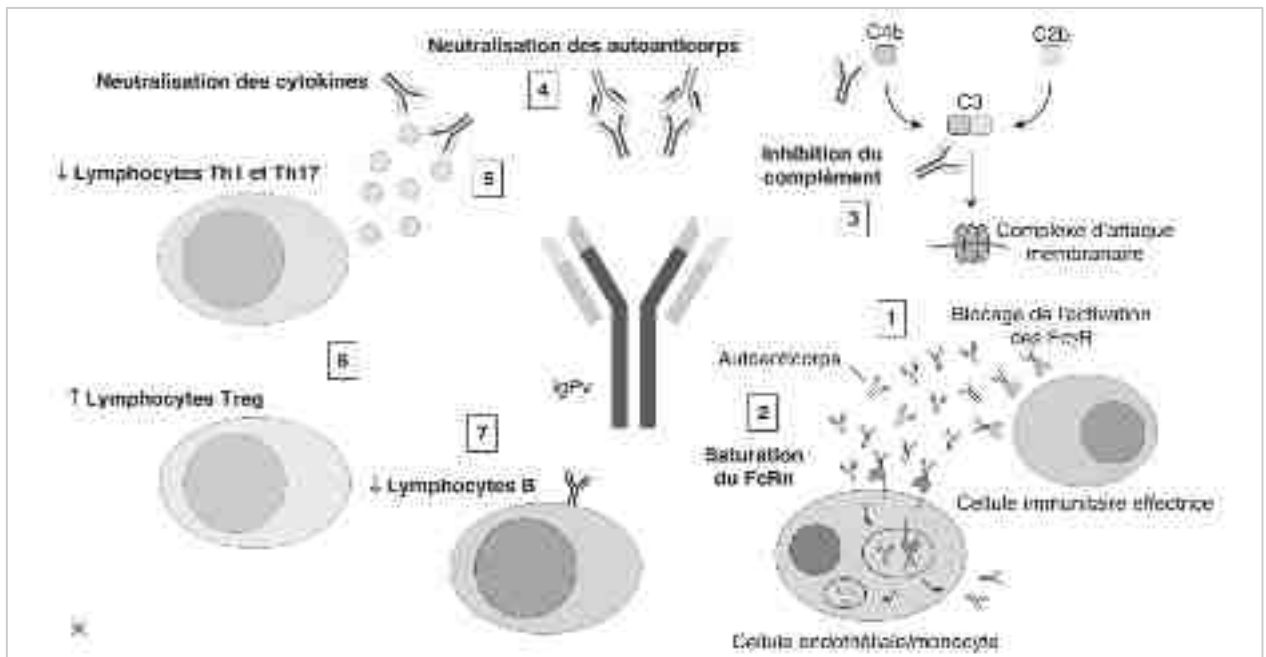


Figure 5. Mécanisme d'action des immunoglobulines polyvalentes. Reproduit d'après Collongues N, Felten R, De Seze J, Bigaut K. EM-Consulte. [cité 8 juill 2023]. Gestion des biothérapies à l'usage des neurologues. (48)

4. Traitements de fond : Première ligne

Lorsque les symptômes myasthéniques persistent malgré une utilisation optimale des anticholinestérasiques oraux, il convient d'introduire un traitement de fond immunosuppresseur visant à empêcher la production des auto-anticorps responsables d'un dysfonctionnement post-synaptique de la JNM (9,46).

Les traitements à utiliser en première ligne sont les corticoïdes per os (Prednisone, Prednisolone) ou l'Azathioprine, un immunosuppresseur non stéroïdien (9,14,45,46). De manière plus controversée, le Mycophénolate Mofétil peut être utilisé comme alternative à l'Azathioprine en première ligne, bien que son efficacité n'ait pas été validée par des études de niveau de preuve suffisant (14,46,54). La Ciclosporine, le Tacrolimus ou encore le Méthotrexate peuvent être utilisés en tant qu'immunosuppresseurs dans la myasthénie d'après le consensus international (46) mais ne sont pas recommandés en première ligne (9,14,45).

Il est possible de débiter le traitement par des corticoïdes seuls ou d'associer les corticoïdes avec l'Azathioprine (9,45). Un essai clinique randomisé a toutefois démontré une diminution du risque de rechute, de la dose de corticoïdes et des effets indésirables cortisoniques en cas d'association d'emblée avec l'Azathioprine (55). Les recommandations établies par Skeie et al conseillent d'associer systématiquement l'Azathioprine en cas de nécessité d'une immunosuppression à long terme à visée d'épargne cortisonique (45).

D'après le consensus international, l'Azathioprine peut être utilisée seule en cas de contre-indication à la corticothérapie, de refus du patient, ou bien en cas de risque élevé d'effets indésirables liés à la corticothérapie (46). Dans le cas d'un traitement débutant par une corticothérapie orale seule, le traitement immunosuppresseur non stéroïdien doit être ajouté en

cas de mauvaise réponse aux corticoïdes, d'effets indésirables gênants pour permettre de diminuer la posologie des corticoïdes ou en cas de corticodépendance avec rechute de la symptomatologie à chaque essai de décroissance des corticoïdes (46).

Corticoïdes per os

La posologie cible à atteindre à l'initiation du traitement est de 1 mg/kg/jour. Devant un risque d'aggravation des symptômes plus important dans les deux semaines suivant son introduction, il convient soit d'augmenter les posologies de manière progressive sur 2 à 4 semaines, soit de débiter à la posologie cible sous couvert d'un traitement immunomodulateur par IgIV ou EP (9,14,45). Le délai d'action du traitement est de 2 à 4 semaines (9). Après obtention d'une rémission clinique pendant au moins 4 mois, il convient de diminuer progressivement les posologies jusqu'à la dose minimale efficace (45).

Les effets indésirables sont fréquents, comprenant notamment une prise de poids voire un syndrome de Cushing, diabète cortico-induit, insuffisance surrénalienne voire atrophie, hypokaliémie, rétention hydrosodée, atrophie cutanée, acné, hypertrichose, ostéoporose, ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, cataracte, glaucome, troubles de l'humeur, agitation, insomnie, susceptibilité accrue aux infections, entre autres (56). Skeie et al proposent de prescrire le traitement en alternance un jour sur deux afin de limiter les effets indésirables (45).

Azathioprine

L'Azathioprine est un immunosuppresseur non stéroïdien qui inhibe la synthèse des purines, provoquant la diminution de la prolifération des lymphocytes T mais aussi B (14). Le délai d'action va de 3 à 12 mois et serait optimal à 6 mois (9,45).

La posologie est de 50 à 250 mg par jour en 1 à 3 prises (14) et le traitement nécessite une surveillance biologique régulière de la NFS, du bilan hépatique et pancréatique ainsi qu'une surveillance cutanée régulière (9).

En effet les principaux effets indésirables liés au traitement sont une augmentation du risque d'infections - dont de rares cas de Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) liés à une infection par JC virus -, une augmentation du risque néoplasique avec au premier plan les cancers cutanés, des cytopénies au premier rang desquelles figure la leucopénie, des troubles digestifs allant de douleurs abdominales aux diarrhées voire à des pancréatites, ou encore des cholestases ou cytolyses hépatiques (57). Il convient de mesurer l'activité de la Thiopurine méthyltransférase (TPMT), une enzyme métabolisant l'Azathioprine, car il existe environ 10 % de métaboliseurs lents chez qui le risque de toxicité hépatique sera accru et chez qui il convient de diminuer la posologie (14). Le traitement est contre-indiqué en cas d'infection évolutive, notamment la Tuberculose, ou en cas de cancer évolutif.

Mycophénolate Mofétil

Le mécanisme d'action du Mycophénolate Mofétil est similaire à celui de l'Azathioprine.

La posologie est de 1 à 2 g par jour en 2 prises (14).

Les effets indésirables sont globalement similaires à ceux de l'Azathioprine bien que moins fréquents, et dominés par les troubles digestifs. Comme l'Azathioprine, il est contre-indiqué en cas d'infection ou de néoplasie évolutive, mais également chez la femme en âge de procréer et en cas de grossesse en raison du risque tératogène (58).

5. Traitements de fond : Seconde ligne

Les traitements de seconde ligne sont indiqués en cas de mauvaise tolérance des traitements de première ligne ou bien en cas de myasthénie réfractaire, c'est-à-dire insuffisamment contrôlée par les corticoïdes oraux ou l'Azathioprine, voire le Mycophénolate Mofétil. Un mauvais contrôle de la maladie peut se manifester par l'absence d'amélioration de la symptomatologie ou bien la survenue de multiples rechutes ou exacerbations.

L'introduction d'un traitement de seconde ligne requiert l'avis d'un centre expert (9,46). En effet, aucun de ces traitements n'a démontré sa supériorité par rapports aux autres, par conséquent le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) juge que le choix d'un traitement plutôt que d'un autre sera à évaluer au cas par cas (9).

D'après les différentes recommandations de bonnes pratiques, figurent parmi les traitements de seconde ligne : la Ciclosporine, le Tacrolimus, et le Méthotrexate ; les IgIV ou les EP au long cours évoqués précédemment ; le Cyclophosphamide ; le Rituximab ; et plus récemment les nouvelles biothérapies dont certaines sont encore en cours d'évaluation (9,45,46).

Ciclosporine, Tacrolimus et Méthotrexate

La Ciclosporine et le Tacrolimus sont des inhibiteurs de la calcineurine, et inhibent ainsi la prolifération des lymphocytes T. D'après Skeie et al, plusieurs études de faible niveau de preuve suggèrent un effet dans la myasthénie. Le Tacrolimus aurait une action spécifique sur le récepteur à Ryanodine, facilitant ainsi la contraction musculaire, ce qui suggère un intérêt particulier dans les formes à anticorps anti-Récepteur à la Ryanodine (45), cependant ces anticorps ne sont actuellement pas dosés en pratique courante.

Ces traitements ont de nombreux effets secondaires parmi lesquels figurent hypertension artérielle, dyslipidémie, risque accru d'infections ou de néoplasie, insuffisance rénale, leucopénies, troubles digestifs (59). Ils nécessitent une surveillance clinique et biologique régulière.

Concernant le Méthotrexate, il s'agit d'un inhibiteur de la dihydrofolate réductase, provoquant une inhibition de la synthèse des acides nucléiques, lui conférant un rôle antinéoplasique mais également immunosuppresseur. Son efficacité n'a pas été démontrée dans la myasthénie avec notamment l'absence d'effet sur la diminution de la posologie des corticoïdes (45,60). Il peut cependant être utilisé dans les myasthénies réfractaires d'après certaines recommandations (45). Il peut être intéressant dans le cas de comorbidités répondant bien à ce traitement comme la Polyarthrite Rhumatoïde par exemple. Ses effets indésirables sont multiples, il peut provoquer entre autres une aplasie médullaire, une toxicité hépatique, pulmonaire, rénale ou encore neurologique. Il nécessite une surveillance biologique régulière.

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un agent alkylant, jouant un rôle antinéoplasique mais également immunosuppresseur en inhibant la production de lymphocytes T et B et en diminuant la production d'anticorps (14,45). Un essai randomisé a montré son efficacité par rapport au placebo en termes de réduction de la posologie des corticoïdes oraux, et d'amélioration clinique à 12 mois (61). Aussi différents groupes de recommandations le proposent en cas de myasthénie réfractaire (9,45,46).

Il se prescrit à raison d'une perfusion tous les mois, et la posologie recommandée varie selon les études.

Néanmoins sa toxicité est importante avec un risque d'infections opportunistes important, un risque de toxicité hématologique allant de la leucopénie, fréquente, jusqu'à l'aplasie médullaire, un risque accru de néoplasies notamment vésicales, ou encore une neurotoxicité. C'est pourquoi il est réservé aux formes de myasthénies réfractaires ne répondant pas aux immunosuppresseurs plus conventionnels (9,45).

Rituximab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, c'est-à-dire dirigé contre le récepteur membranaire CD20 présent à la surface des lymphocytes B matures.

Les anticorps anti-CD20 provoquent la destruction du lymphocyte B par le biais de différents mécanismes : la destruction médiée par les anticorps qui en se fixant au CD20 déclenchent des signaux apoptotiques au sein de la cellule ; la lyse cellulaire médiée par le complément, il est en effet activé par l'anticorps qui déclenche la formation du complexe d'attaque membranaire ; et enfin la destruction médiée par les cellules immunitaires, soit par des *Natural Killers* libérant des molécules provoquant la lyse des lymphocytes B, soit par des macrophages réalisant une phagocytose (48,62) (**Figure 6**). La diminution du pool de lymphocytes B, précurseurs des plasmocytes, entraîne une diminution indirecte du nombre de plasmocytes sécréteurs d'auto-anticorps, avec une atteinte préférentielle des plasmocytes de courte durée de vie d'après les recherches menées par Huang et al (63).

Le CD20 n'est pas présent à la surface des lymphocytes B pré-matures ni des plasmocytes qui ne sont donc pas affectés directement par les anti-CD20. De plus, certains lymphocytes mémoires seraient résistants au Rituximab de par la perte de l'expression du récepteur CD20 à leur surface (64). Les anticorps monoclonaux anti-CD20 joueraient également un rôle sur les lymphocytes T : ils favoriseraient l'augmentation du nombre de Lymphocytes T régulateurs et diminueraient

indirectement l'activation des lymphocytes T via la diminution de la fonction présentatrice d'antigènes des lymphocytes B (65).

Si le Rituximab a l'AMM dans différentes pathologies à savoir le Lymphome Non Hodgkinien – pour lequel il a été développé initialement -, la Leucémie Lymphoïde Chronique, la Polyarthrite Rhumatoïde, les vascularites à ANCA, et le Pemphigus, il est utilisé dans de nombreuses autres pathologies systémiques et neurologiques comme la Myasthénie mais aussi la Sclérose en Plaques, les neuropathies à anti-MAG ou les myopathies d'après Collongues et al (48). Cependant il n'a pas l'AMM dans ces dernières indications faute d'études de niveau de preuve suffisant ayant validé son efficacité.

D'après le PNDP, son administration se fait par voie intraveineuse, soit à raison d'une perfusion de 375 mg/m² répétée à 1 semaine d'intervalle sur 4 semaines – schéma utilisé en hématologie – soit par perfusion de 1000 mg avec une induction consistant en 2 perfusions rapprochées de 2 semaines. La fréquence d'administration dépend de la situation clinique et peut se faire au long cours ou à la demande, il n'y a pas de consensus à ce sujet (9). Le délai d'action est d'environ 3 mois et l'effet persiste jusqu'à 6 à 12 mois après la dernière perfusion (66,67).

Le Rituximab est contre-indiqué en cas d'infection évolutive ou de déficit immunitaire sévère. Ses principaux effets indésirables sont des réactions à la perfusion (fièvre, céphalée, asthénie), des réactions anaphylactiques, une susceptibilité accrue aux infections bactériennes mais aussi virales avec un risque élevé d'infections graves liées à SARS-CoV2, des infections opportunistes à JC Virus avec des cas de LEMPS décrits – mais d'après le PNDP, aucun cas n'a été rapporté dans la myasthénie à ce jour (9) -, ou encore une hypogammaglobulinémie (48,68). Afin de prévenir le risque allergique ou les réactions à la perfusion qui surviennent fréquemment, le traitement

nécessite une surveillance hospitalière et une prémédication par méthylprednisolone et antihistaminiques (9,48).

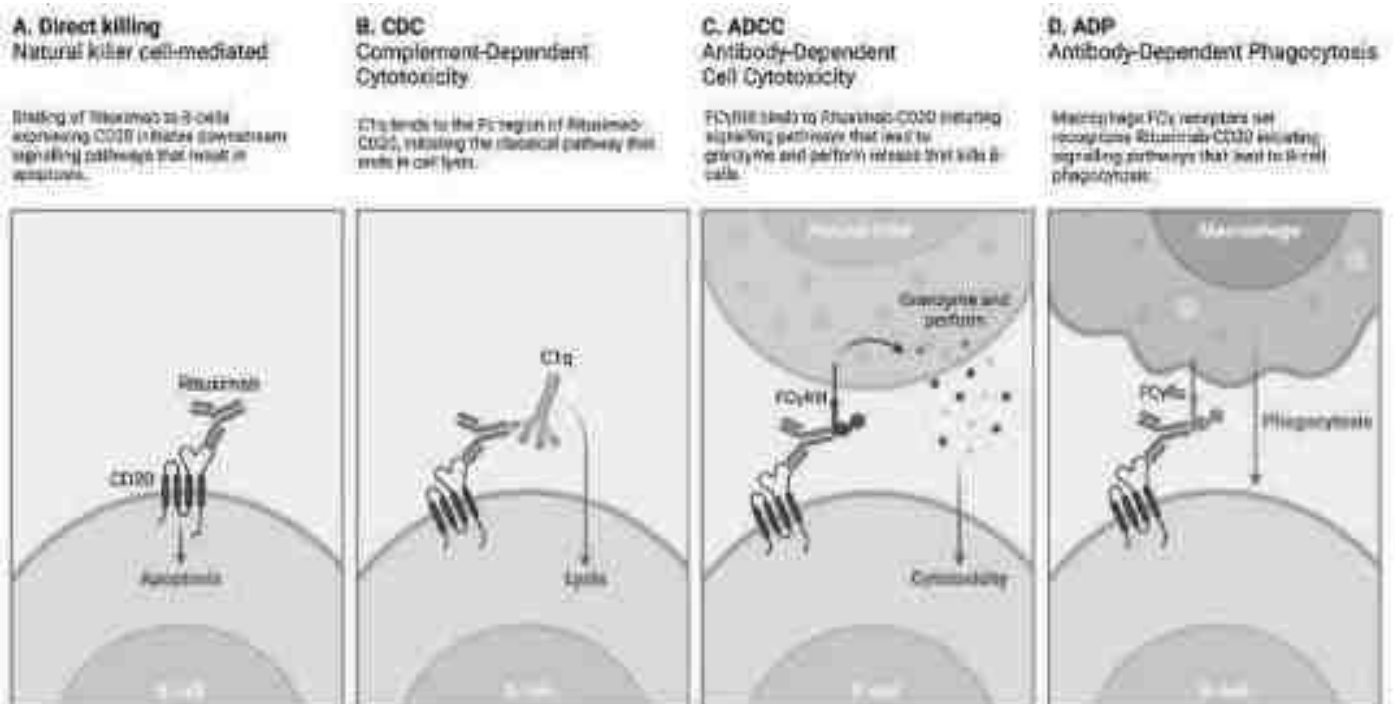


Figure 6. Mécanismes d'action du Rituximab. D'après BioRender (2020), consultable <https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/all/t-5fc96beef5874d00a7152e81-rituximab-mono-clonal-antibody-mechanisms-of-action-against-b>

Nouvelles biothérapies

Plus récemment, de nouvelles thérapeutiques ont été développées dans la myasthénie et elles ont en commun d'être des biothérapies ciblées contre différentes molécules impliquées dans la physiopathologie de la myasthénie. Le Rituximab fait partie de ces biothérapies ciblées mais il est présenté à part car il est utilisé depuis près de 15 ans dans la myasthénie (67).

Nous citerons tout d'abord les inhibiteurs de la fraction C5 du complément qui en inhibant le clivage de la fraction C5 en C5a et C5b, vont empêcher la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) et ainsi empêcher la lyse cellulaire médiée par le complément. L'Eculizumab est un anticorps monoclonal anti-C5. Il a fait la preuve de son efficacité dans la myasthénie avec l'étude de phase III REGAIN publiée en 2017 - efficacité par rapport au placebo sur les critères de jugement secondaires - (67,69), et a l'AMM en France comme traitement dans la myasthénie généralisée réfractaire à anticorps anti-RACH depuis 2018 (70). Toutefois, cette spécialité n'est pas remboursée pour la myasthénie en France, faute de demande de remboursement de la part du laboratoire dans cette indication. Il s'administre sous forme de perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines à la phase d'entretien.

Le Ravulizumab est un autre anticorps monoclonal anti-C5. Il a également fait la preuve de son efficacité dans la myasthénie dans l'étude de phase III CHAMPION (71) et a l'AMM en France depuis 2023, en addition à un traitement de première ligne dans la myasthénie généralisée réfractaire à anti-RACH. Toutefois, il est utilisable en monothérapie dans cette même indication dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce. Il est sur les listes des médicaments remboursables (70). Il s'administre en perfusion intraveineuse tous les 2 mois (48).

Enfin, plus récemment, le Zilucoplan, un peptide empêchant le clivage de la fraction C5 a été développé et a montré son efficacité sur l'amélioration des scores QMG et MG-ADL dans une étude de phase II (72). Il est en autorisation d'accès précoce sur la marché français depuis début

2023 dans la myasthénie généralisée réfractaire à anticorps anti-RACH, de stade MGFA III ou IV, mais il n'est pas inscrit sur la liste des spécialités remboursables à l'heure actuelle, (73). Il s'administre de manière quotidienne par voie sous-cutanée.

Leurs principaux effets indésirables sont la survenue de diarrhées mais surtout un risque accru d'infections au premier rang desquelles figure la méningite à méningocoque. Une vaccination est nécessaire avant de débiter le traitement et une antibioprophylaxie par Pénicilline M ou Macrolide devra être administrée toute la durée du traitement (48).

Il existe également des anticorps dirigés contre le FcRn. Il s'agit du fragment constant néonatal présent sur les immunoglobulines, et leur permettant de lier l'albumine ce qui empêche leur dégradation par les lysosomes et augmente ainsi leur durée de vie (67). La fixation d'un anticorps reconnaissant spécifiquement le FcRn va ainsi entraver la protection de l'immunoglobuline qui sera alors dégradée.

L'Efgartigimod est un anticorps monoclonal anti-FcRn qui a également fait la preuve de son efficacité versus placebo dans l'étude de phase III ADAPT (74). Il a une autorisation d'accès précoce en France depuis début 2023 en addition à un traitement de première ligne dans la myasthénie réfractaire à anti-RACH et la demande de remboursement a été acceptée (75).

Le Rosanolixizumab est un autre anticorps monoclonal dirigé contre le FcRn qui n'a pas fait la preuve de son efficacité dans une étude de phase II (76) mais pour lequel une étude de phase III est en cours (48).

Les principaux effets indésirables des anticorps anti-FcRn rapportés à ce jour sont des céphalées, des myalgies ainsi que des infections urinaires ou respiratoires (77).

Enfin il existe de nombreuses autres biothérapies ciblées en cours d'investigation d'après Schneider-Gold et al (67), notamment l'Inebilizumab, un anticorps anti-CD19 qui, contrairement aux anti-CD20, a une action sur les plasmablastes et plasmocytes. Une étude de phase III intitulée

MINT est en cours (78). La greffe de cellules souches hématopoïétiques est également à l'étude dans la myasthénie (48,67).

Toutefois, si de nombreuses molécules ont vu le jour dans la myasthénie et apparaissent prometteuses, les études coût-efficacité manquent et semblent primordiales chez ces molécules ayant un coût important pour la société (14,67).

Tableau 1. Résumé de l'AMM et du remboursement des nouvelles biothérapies en France en juillet 2023

Spécialité	Autorisation de prescription dans la myasthénie réfractaire généralisée à anticorps anti-RACH	Remboursement en France
Eculizumab	AMM	Non
Ravulizumab	AMM en addition au traitement de 1 ^{ère} ligne, AAP en monothérapie	Oui (AMM)
Efgartigimod	AAP en addition au traitement de 1 ^{ère} ligne	Oui (AAP)
Zilucoplan	AAP en addition au traitement de 1 ^{ère} ligne, MGFA stade III et IV	Non

AMM : Autorisation de mise sur le marché. AAP : Autorisation d'accès précoce.

6. Place du Rituximab

A l'heure où de nouvelles biothérapies ciblées ayant une efficacité prouvée dans la myasthénie voient le jour, la place du Rituximab dans le traitement de la myasthénie demeure imparfaitement définie.

Comme nous l'avons vu précédemment, il est indiqué dans les formes réfractaires d'après les différentes recommandations, qu'elles viennent du PNDS (9), des recommandations du consensus international (46) ou encore des recommandations européennes (45). Toutefois, son efficacité par rapport au placebo ou aux traitements de première ligne dans la myasthénie réfractaire n'a pas été démontrée par des études de haut niveau de preuve.

Il existe une étude de phase II randomisée contre placebo qui a étudié l'efficacité du Rituximab par rapport à un placebo dans la myasthénie réfractaire, l'étude BeatMG (79). Cependant elle n'est pas parvenue à montrer un effet significatif du Rituximab sur la diminution des doses de corticoïdes oraux par rapport au placebo. Il existe toutefois des limites à cette étude, notamment sa faible puissance, le fait que les patients avaient majoritairement une forme peu sévère de myasthénie ou encore que le score QMG était plus élevé dans le groupe Rituximab.

Les autres études suggérant une efficacité du Rituximab dans la myasthénie réfractaire sont des études observationnelles de faible niveau de preuve et non comparatives. Nous citerons l'étude menée par Tandan et al qui suggère une réduction du nombre de rechutes après mise sous Rituximab et une augmentation de la proportion de patients en rémission clinique, sans moyen de comparaison toutefois (66). Plusieurs revues de la littérature ont été réalisées, comme celle de Young, McGill et al en 2021 rapportant les résultats d'un méta-analyse de Li et al (80) et de 9 études observationnelles, et qui suggère une augmentation du pourcentage de patients en

amélioration après Rituximab, une diminution de la dose quotidienne de corticoïdes et un arrêt des immunosuppresseurs dans plus de la moitié des cas (81). Il n'y avait toutefois pas de comparaison à d'autres traitements mais uniquement une comparaison avant-après. Enfin, une autre revue de la littérature menée par Iorio et al retrouve un taux de réponse au Rituximab de plus de 80 % (65).

Par ailleurs, le Rituximab apparaît comme une molécule de choix dans les myasthénies à anticorps anti-MuSK. En effet plusieurs études dont celles de Díaz-Manera et al en 2012 (82) ou encore l'étude Hehir et al en 2017 (83) ont montré une meilleure réponse au Rituximab dans les formes à anti-MuSK. Elles ont mis en évidence une augmentation de la proportion de patients en rémission clinique plus forte chez les patients anti-MuSK positifs, ainsi qu'une diminution plus importante des posologies des corticoïdes per os et un arrêt des autres immunosuppresseurs dans la majorité des cas par rapport aux formes sans anticorps anti-MuSK. Ce sont toutefois des études observationnelles en vie réelle et non comparatives.

Enfin, plus récemment, des études ont suggéré un intérêt du Rituximab dans les myasthénies sévères à la phase précoce de la maladie, c'est-à-dire dans la première année suivant le diagnostic. L'étude RINOMAX menée par Piehl et al et publiée en 2022 (84) est une étude randomisée comparant l'efficacité du Rituximab par rapport au placebo chez des patients diagnostiqués il y a moins de 12 mois avec un score MGFA supérieur ou égal à 2, pouvant être traités par de faibles doses de corticoïdes. La proportion de patients atteignant un score QMG inférieur à 4 au bout de 4 mois était supérieure dans le groupe traité par Rituximab. Brauner et al ont quant à eux mené une étude observationnelle comparant le délai à la rémission entre les patients chez qui le Rituximab était introduit dans les 12 mois suivant le diagnostic et ceux chez

qui il était introduit plus tard. Le délai apparaissait alors plus court quand le Rituximab était introduit dans les 12 mois. Ils ont également comparé le délai à la rémission quand les patients étaient traités par Rituximab ou bien par un autre traitement immunosuppresseur à la phase précoce, et le délai apparaissait plus court chez les patients traités par Rituximab (85). Le principe du traitement à la phase précoce repose sur le fait qu'il existerait des plasmocytes à longue durée de vie qui pérenniseraient l'auto-immunité et qui ne sont pas sensibles à l'action du Rituximab n'ayant pas de récepteur CD20 à leur surface. Cela expliquerait la survenue de rechutes dans les myasthénies traitées par Rituximab. L'hypothèse avancée est que l'administration précoce de Rituximab préviendrait la formation de ce pool de plasmocytes à longue durée de vie (84,85). Ces études restent peu nombreuses et de niveau de preuve insuffisant pour tirer des conclusions à plus large échelle.

Il existe donc un intérêt du Rituximab dans la myasthénie, dont l'efficacité est suggérée par de nombreuses études. Cela justifie son utilisation en pratique courante avec de bons résultats en termes d'efficacité et de sécurité dans les myasthénies réfractaires et les formes à anti-MuSK. Son rôle à la phase précoce de la maladie reste quant à lui plus débattu. Toutefois, comme abordé précédemment, ces études n'ont pas un niveau de preuve suffisant pour permettre d'affirmer sa supériorité par rapport aux autres traitements disponibles de première ligne, et il n'y a aucune étude le comparant aux traitements de seconde ligne. C'est pourquoi à ce jour, aucun consensus n'a pu être établi concernant à sa place dans la stratégie thérapeutique ni ses modalités d'utilisation (46) et que le Rituximab n'a pas l'AMM dans la myasthénie après 15 ans d'utilisation.

C. Objectifs de l'étude

Notre étude a pour but d'étudier l'utilisation du Rituximab dans une cohorte strasbourgeoise ainsi que d'évaluer son efficacité et son profil de tolérance.

Dans un premier temps, nous tâcherons de décrire l'utilisation du Rituximab dans notre cohorte en étudiant ses modalités de prescription ainsi que les facteurs associés à son recours.

Dans un second temps, nous évaluerons son efficacité en comparant les caractéristiques de la maladie chez les patients avant et après traitement par Rituximab.

Enfin, nous tenterons de comparer son efficacité et sa sécurité d'utilisation par rapport aux autres traitements immunosuppresseurs dits conventionnels chez des patients myasthéniques ayant un profil similaire.

II. Méthodes

A. Population de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, rétrospective, monocentrique.

Afin de créer notre cohorte, nous avons utilisé le registre BaMaRa (Banque des Maladies Rares) de la BNDMR (86) recensant les patients atteints de myasthénie auto-immune. Nous avons extrait les patients ayant eu au moins une consultation avec un neurologue du CHRU de Strasbourg puis nous avons consulté les dossiers de chaque patient afin de remplir notre base de données. L'inclusion des patients dans l'étude s'étend du mois de mars 1994 au 31 janvier 2023.

Afin d'être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir plus de 18 ans au moment de l'inclusion, avoir un diagnostic de myasthénie auto-immune défini et bénéficier d'un suivi au CHRU de Strasbourg.

Le diagnostic de myasthénie auto-immune était considéré comme défini dans notre étude devant l'association d'un tableau clinique caractéristique comprenant : un déficit moteur caractérisé par une fluctuation de la symptomatologie dans le temps avec un caractère réversible, une fatigabilité à l'effort et l'absence de systématisation à un territoire neurologique central ou périphérique seul ; associé à la présence dans le sérum d'au moins un anticorps connu pour être responsable de myasthénie auto-immune : un anticorps anti-RACH, anti-RACH de faible affinité ou anti-MuSK - considérés comme spécifiques d'après Catar et al (17) -, ou bien un anticorps anti-LRP4 non complètement spécifique (17) mais retenu comme responsable d'une myasthénie en cas d'association à une clinique caractéristique. Dans les cas où il existait un tableau clinique caractéristique en l'absence d'un anticorps dosable dans le sérum – ce qui

correspond à la définition d'une myasthénie séronégative –, le patient devait présenter soit un décrétement significatif de plus de 10 % sur au moins un couple nerf/muscle à l'ENMG, soit une amélioration d'au moins 5 points sur le score myasthénique – ou score de Garches (9) - après administration d'un anticholinestérasique par voie intraveineuse (Néostigmine, Edrophonium) ou par voie orale pendant plus de 2 semaines consécutives (Pyridostigmine, Ambémonium).

Les patients n'étaient pas inclus s'ils avaient un diagnostic de syndrome myasthénique congénital ; syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton ; syndrome myasthéniforme dit somatomorphe ou psychogène entrant dans le cadre d'un Trouble Neurologique Fonctionnel ; Cytopathie mitochondriale ; Dystrophie Musculaire Oculopharyngée ou tout autre diagnostic différentiel de myasthénie.

Les patients étaient exclus de l'étude s'ils étaient considérés comme perdus de vue avec moins de deux consultations de suivi ou bien une durée de suivi totale inférieure à une année, le suivi de l'efficacité du traitement et de l'évolution de la maladie étant jugé non réalisable dans ce cas. De même, les patients qui ne disposaient d'aucun dossier électronique consultable étaient exclus pour les mêmes raisons évoquées ci-dessus.

B. Recueil de données

Les données ont été recueillies d'après les différents courriers de consultation, comptes-rendus d'hospitalisation, résultats biologiques ou encore résultats d'examens complémentaires présents dans les dossiers électroniques. Le recueil a été fait de manière prospective au cours du suivi des patients par leurs praticiens respectifs.

Nous avons recueilli les données démographiques telles que l'âge du patient au diagnostic et le sexe. Nous avons recueilli les antécédents et comorbidités des patients comme la présence d'une pathologie thymique - en précisant s'il s'agissait d'une hyperplasie ou d'un thymome -, d'une dysthyroïdie - en précisant s'il s'agissait d'une thyroïdite auto-immune -, les autres pathologies auto-immunes, les antécédents familiaux de maladies auto-immunes, la présence d'une maladie inflammatoire chronique, d'une néoplasie, d'une hémopathie ou encore la présence d'un SAOS.

Nous avons recueilli les caractéristiques de la myasthénie au diagnostic comprenant l'année et l'âge au diagnostic, le score myasthénique, le score MGFA (**Annexe 1**) (36), la présence d'un anticorps (Anti-RACH, anti-RACH de faible affinité, anti-MuSK, anti-LRP4, anti-Titine), la présence d'un décrétement significatif à l'ENMG, l'amélioration du score myasthénique après administration d'un anticholinestérasique en intraveineux ou bien per os pendant au moins 2 semaines, ainsi que le tableau clinique au diagnostic en précisant s'il s'agissait de formes oculaires pures, respiratoires ou bulbaires.

Au cours du suivi, nous avons recueilli pour tous les patients : la durée du suivi, la survenue d'une thymectomie, ainsi que les différents traitements symptomatiques et traitements de fonds reçus par les patients : les anticholinestérasiques ; les corticoïdes per os ;

le Rituximab ; les immunosuppresseurs non stéroïdiens considérés dans notre étude comme conventionnels par rapport au Rituximab soit l'Azathioprine, le Mycophénolate Mofétil, mais aussi la Ciclosporine, le Tacrolimus, le Méthotrexate ; les nouvelles biothérapies en cours d'investigation soit l'Efgartigimod, l'Eculizumab, le Ravulizumab, le Rosanolixizumab, le Zilucoplan ou encore l'Inebilizumab ; les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses en traitement de crise en précisant le nombre ou en traitement de fond en précisant le nombre et la fréquence des cures ; les échanges plasmatiques en traitement de crise ou en traitement de fond.

Afin de pouvoir décrire l'utilisation du Rituximab, nous avons recueilli l'âge et l'année à l'introduction du traitement, la durée du traitement, le nombre de cures reçues, le schéma d'administration à la demande ou au long cours en précisant dans ce cas la fréquence d'administration des cures, et la posologie. Nous avons recueilli les motifs ayant justifié l'introduction du traitement comme la présence de troubles bulbaires ou respiratoires, la survenue d'une crise myasthénique, d'une mauvaise tolérance des immunosuppresseurs conventionnels, d'une corticodépendance, d'une visée d'épargne cortisonique ou encore d'une repopulation des lymphocytes CD19+. Nous avons précisé si le traitement était introduit en seconde ligne après un traitement bien mené par corticoïdes per os et/ou immunosuppresseurs conventionnels tels que l'Azathioprine ou le Mycophénolate Mofétil (formes réfractaires) ou s'il était introduit en première ligne, et s'il était introduit à la phase précoce, soit dans la première année suivant le diagnostic. Enfin nous avons recueilli les causes d'arrêt du Rituximab.

Concernant les critères d'efficacité des traitements, pour tous les patients, nous avons recueilli à la fin du suivi : le score MGFA et le score MGFA-PIS (**Annexes 4**) (36) ; la présence d'une amélioration ou la présence d'une rémission clinique ; le délai à la rémission depuis le diagnostic

et depuis la mise sous traitement immunosuppresseur ; le tableau clinique à la fin du suivi ; l'arrêt de l'immunosuppresseur conventionnel ; l'arrêt des corticoïdes ou une diminution de la posologie inférieure ou égale à 10 mg/jour d'équivalent prednisone ; le nombre de poussées traitées par immunoglobulines polyvalentes IV ou échanges plasmatiques ; la survenue d'une rechute après la mise sous traitement ; le nombre de traitements reçus au total.

L'amélioration est définie dans notre étude d'après Chuquilin et al (87) qui la définissent par un score MGFA-PIS CSR, PR, MM ou I, c'est-à-dire par l'amélioration de la symptomatologie présentée par le patient par rapport à son état antérieur à la mise sous traitement, la réduction durable des traitements reçus ou bien par la rémission clinique. La rémission clinique est quant à elle définie également d'après Chuquilin et al (87) par un score MGFA-PIS CSR, PR ou MM, c'est-à-dire par l'absence de symptômes ou de limitation fonctionnelle, avec ou sans faiblesse musculaire constatable à l'examen clinique, avec ou sans traitement immunosuppresseur ou symptomatique reçu. Enfin la rechute est définie d'après Wang et al comme la réapparition de symptômes ou de signes myasthéniques durant plus de 24h chez un patient en rémission clinique depuis au moins 1 mois (41) .

Pour les patients traités par Rituximab, nous avons recueilli de manière supplémentaire le score myasthénique à l'introduction du traitement et à 6 mois ; la présence d'un taux de lymphocytes CD19+ inférieur à 1% à la fin du suivi ; nous avons précisé le nombre de poussées traitées par immunoglobulines polyvalentes IV ou échanges plasmatiques avant et après la mise sous Rituximab.

Concernant les critères de sécurité, nous avons recueilli la présence d'effets indésirables en lien avec les traitements, et ceux plus spécifiquement attribués aux traitements immunosuppresseurs à savoir la survenue de leucoencéphalopathie multifocale progressive

(LEMP), d'une hypogammaglobulinémie, d'une cytopénie, d'une réaction allergique, de manifestations cutanées, d'une infection en précisant la survenue d'infections graves - définies comme pouvant entraîner le décès, la mise en jeu du pronostic vital, ou une atteinte fonctionnelle (88) - , la survenue de perturbations cliniques ou biologiques hépatiques ou pancréatiques.

C. Formation de groupes d'analyse

Dans le but de pouvoir répondre aux différentes problématiques de cette étude, nous avons isolé différentes cohortes.

Premièrement, afin d'analyser les facteurs de recours au Rituximab, nous avons isolé parmi les patients traités par Rituximab ceux dont le diagnostic a été fait à partir de la première année de dispensation de Rituximab au CHRU de Strasbourg, soit l'année 2008, afin que tous les patients aient la même possibilité d'être traités ou non. Nous avons ainsi exclu les patients diagnostiqués avant que ce traitement ne puisse être dispensé.

Deuxièmement, dans le but de décrire l'utilisation du Rituximab et d'évaluer son efficacité chez un même patient, nous avons étudié la cohorte de l'ensemble des patients myasthéniques traités par Rituximab afin d'augmenter la puissance des analyses.

Enfin, dans le but de comparer l'efficacité du Rituximab aux autres traitements immunosuppresseurs, nous avons tout d'abord choisi d'isoler les patients ayant une forme généralisée de myasthénie afin de ne pas prendre en compte les formes oculaires pures dont l'évolution et le pronostic sont connus pour être plus favorables que ceux des formes généralisées. Parmi les patients n'étant pas traités par Rituximab, nous avons créé un groupe « contrôle » en isolant les patients bénéficiant d'un traitement immunosuppresseur « conventionnel » par Azathioprine, Mycophénolate Mofétil, Ciclosporine, Tacrolimus ou Méthotrexate et qui n'ont pas été traités par Rituximab. Nous avons donc exclu de ce groupe contrôle les patients uniquement traités par anticholinestérasiques ou corticoïdes per os ainsi que les patients traités par des nouvelles biothérapies dont la majorité sont utilisées au sein du CHRU de Strasbourg dans le cadre de protocoles de recherche. Les patients du groupe

Rituximab pouvaient en revanche avoir été traités par des immunosuppresseurs conventionnels ou des corticoïdes oraux seuls avant l'introduction de l'anti-CD20.

Etant donné que les critères d'efficacité ont été recueillis à la fin du suivi des patients et que la présence de plusieurs immunosuppresseurs chez un même patient rend difficile la comparaison de ces critères sur un mode « avant/après traitement » comme nous avons pu le faire pour le Rituximab, nous avons réalisé une comparaison des critères d'efficacité et de sécurité sur l'ensemble de l'histoire de la maladie, soit du diagnostic à la fin du suivi.

D. Analyses statistiques

L'intégralité des analyses statistiques a été réalisée à l'aide du logiciel en ligne pvalue.io, Medistica (89). Les variables catégorielles ont été représentées par le nombre de cas et la proportion observée correspondante. Les variables continues ont été analysées en termes de moyenne et d'écart-type, ou de médiane et d'intervalles interquartiles. Le risque de première espèce alpha est défini à 5% soit un seuil de significativité à $p=0,05$. Nous n'avons pas utilisé de techniques permettant un contrôle de l'inflation du risque alpha dans notre étude.

En raison d'un nombre parfois important de données manquantes pour une même variable, nous n'avons pas prévu de remplacement des données manquantes afin de ne pas biaiser les résultats, excepté pour le score myasthénique à 6 mois où nous avons utilisé la méthode du *Near Available Observation* (NAO) en ne prenant en compte que les données renseignées 1 mois avant ou 1 mois après le recueil prévu à 6 mois. Dans les autres cas, les données n'ont pas été analysées dans le cas où elles n'étaient pas renseignées.

Concernant les analyses univariées, les variables qualitatives ont été comparées entre les différents groupes à l'aide d'un test de Chi², d'un test exact de Fisher ou bien d'un test de McNemar. Concernant les variables continues, dans le cas de variables ne suivant pas la loi normale nous avons utilisé les tests non paramétriques de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. Dans le cas de variables suivant la loi normale, nous avons utilisé le test de Student ou le test de Welch.

Concernant les analyses multivariées, les variables d'ajustement potentielles ont été sélectionnées afin qu'il y ait moins de 20% de patients ayant une donnée manquante sur l'ensemble de l'analyse et qu'il y ait moins de 5% de données manquantes sur une même

variable. Les variables d'ajustement potentielles ont été introduites dans un modèle de régression pénalisée de type LASSO (89). D'après la littérature et notamment l'article de Tandan et al (66), les variables fréquemment utilisées pour l'ajustement des critères d'efficacité dans la myasthénie sont le sexe, l'âge au diagnostic, la durée d'évolution de la myasthénie à l'introduction du traitement, la sévérité au diagnostic, l'anticorps, la présence d'un thymome ou d'une thymectomie. Dans notre étude nous n'avons pu ajuster que sur l'âge au diagnostic, le sexe et de le recours à la thymectomie pour la comparaison du pourcentage d'amélioration, et uniquement sur la thymectomie pour la comparaison du pourcentage de rémission clinique en raison d'un nombre de données insuffisant. Les analyses n'ont pas pu être ajustées sur la présence ou non d'un anticorps anti-MuSK en raison du faible nombre de patients concernés et de leur distribution exclusive dans le groupe Rituximab. Afin de pouvoir prendre en compte cette variable et d'éviter un biais de confusion majeur, nous avons effectué les mêmes analyses ajustées précédemment décrites en excluant les patients ayant une forme à anti-MuSK.

Nous avons censuré le recueil des données dans plusieurs cas. Chez les patients recevant un traitement par Rituximab et qui a été arrêté pour être remplacé par un autre traitement immunosuppresseur, nous avons censuré le recueil de données au moment de l'arrêt du Rituximab, afin de ne pas confondre l'évolution clinique sous Rituximab de l'évolution sous un autre traitement en fin de suivi. Enfin nous avons censuré le recueil lors de la survenue d'un décès, et lorsque les patients étaient considérés comme perdus de vue – c'est-à-dire lorsqu'il n'y avait plus aucun élément de suivi chez des patients ayant initialement bénéficié d'au moins 1 an de suivi et de 2 consultations.

III. Résultats

A. Population de l'étude

Il y avait 259 patients inscrits dans le registre BaMaRa de la myasthénie auto-immune. Sur ces 259 patients, 200 ont rempli les critères d'inclusion de l'étude. Parmi les 59 patients qui n'ont pas été inclus, 40 patients ne remplissaient pas les critères de myasthénie auto-immune définie - détaillés dans la partie **Méthodes - A. Population de l'étude** - et 19 patients avaient un diagnostic différentiel (**Figure 7**). Sur les 200 patients inclus, 26 patients ont été exclus soit parce qu'ils étaient considérés comme perdus de vue (18 patients soit 9 % des patients inclus), soit parce qu'il n'y avait pas de dossier électronique permettant un suivi.

Finalement, nous avons inclus 174 patients dans notre étude. Parmi ces patients, 44 ont bénéficié d'un traitement par Rituximab et 130 ont été traités par d'autres traitements.

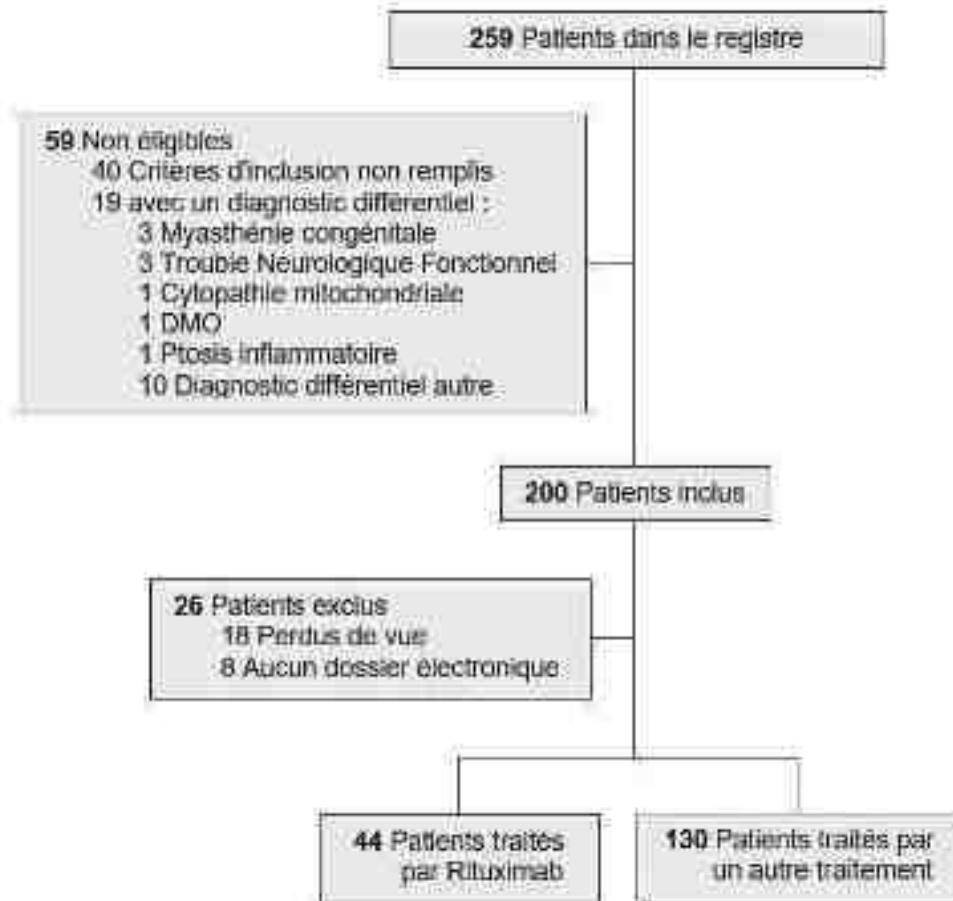


Figure 7. Diagramme de flux de l'étude
DMO : dystrophie musculaire oculopharyngée.

B. Description des caractéristiques démographiques

Parmi les patients inclus dans l'étude, le sex ratio est de 1.2 avec 55% d'hommes, et l'âge moyen au diagnostic est de 53 ans. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes concernant l'âge, le sexe et la durée du suivi. Concernant les antécédents des patients, il y a dans le groupe Rituximab un nombre significativement plus élevé de patients ayant un antécédent de maladie inflammatoire chronique – comprenant entre autres les antécédents d'asthme, d'eczéma ou de psoriasis. Il n'y a pas de différence significative concernant les autres antécédents relevés, hormis une tendance à une plus forte proportion de patients ayant une pathologie thymique dans le groupe Rituximab.

Concernant la sévérité de la myasthénie, il y a une proportion significativement plus élevée ($p=0.034$) de patients ayant un score MGFA inférieur ou égal à 2 au diagnostic – soit une faiblesse des muscles oculomoteurs ou une faiblesse légère des autres muscles – dans le groupe sans Rituximab avec 80 patients (62%) contre 19 (43%) dans le groupe Rituximab (**Figure 8**). Le score myasthénique est comparable entre les deux groupes.

Il existe un nombre significativement plus bas ($p=0.012$) de patients ayant une forme oculaire pure dans le groupe Rituximab avec 2.3% de patients contre 17% de patients dans le groupe sans Rituximab. Les formes bulbaires et respiratoires ont tendance à être plus représentées dans le groupe Rituximab.

Enfin, il existe une différence significative ($p<0.001$) concernant la distribution des patients ayant une forme à anticorps anti-MuSK. La totalité des patients ayant un anticorps anti-MuSK ont été traités à un moment donné par Rituximab (**Figure 9**), et ils représentent 11% des patients de ce groupe.

Pour terminer, un nombre significativement plus important de patients ($p < 0.01$) ont eu recours à une thymectomie dans le groupe Rituximab avec 55% de patients contre 32% de patients dans le groupe sans Rituximab.

Les données démographiques et les caractéristiques des patients sont décrites dans le **Tableau 2.**

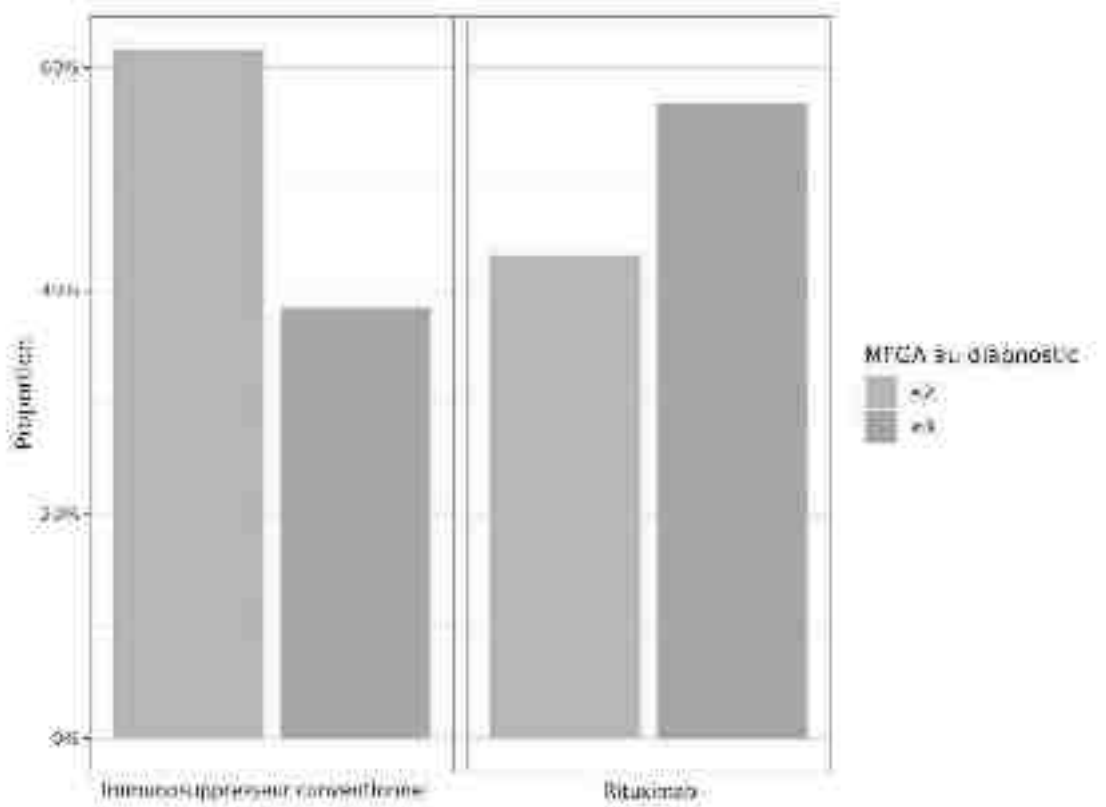


Figure 8. Répartition du score MGFA ≤ 2 selon les groupes

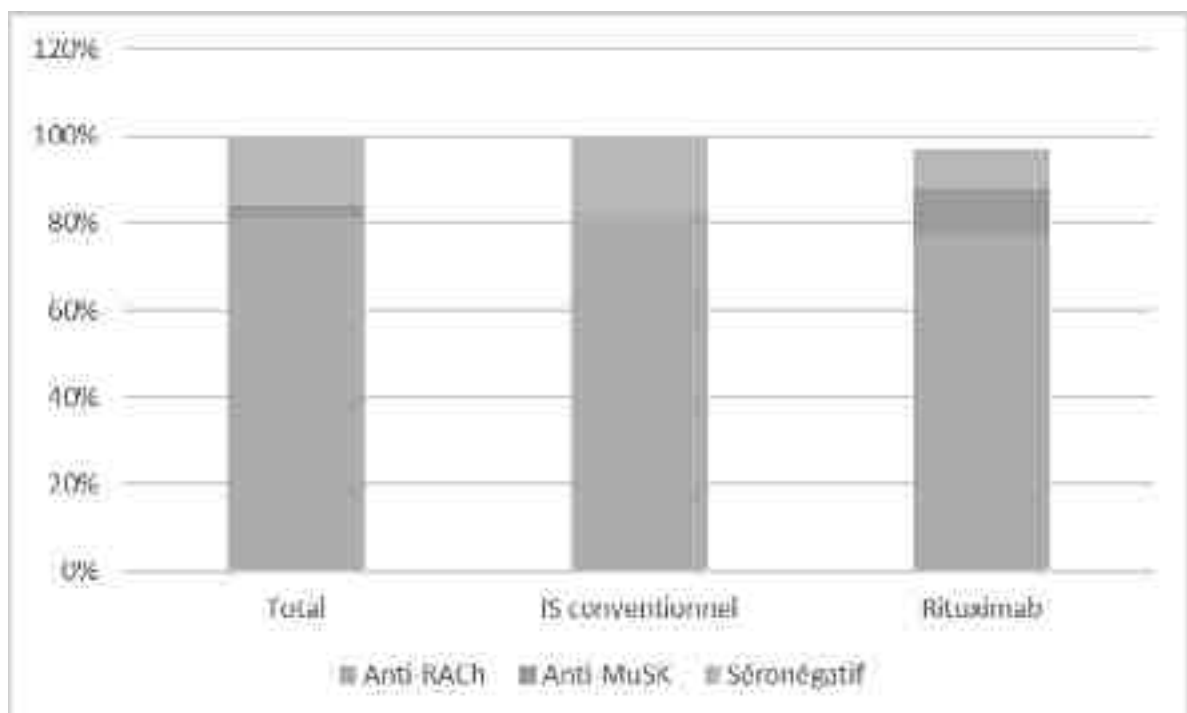


Figure 9. Répartition des anticorps selon les groupes

IS : immunosuppresseur

Tableau 2. Caractéristiques démographiques des patients

	n=174	Sans Rituximab n=130 (75%)	Rituximab n=44 (25%)	p
Démographie				
Sexe féminin, n (%)	78	60 (46%)	18 (41%)	0,55
Âge au diagnostic, ans, moyenne (écart-type)	174	53.3 (20.3)	52.9 (16.5)	0,89
Antécédents				
Pathologie thymique, n (%)	57	38 (29%)	19 (43%)	0,088
Dont thymome	24	15 (12%)	9 (20%)	0,14
Dysthyroïdie, n (%)	22	15 (12%)	7 (16%)	0,45
Dont thyroïdite	17	12 (9%)	5 (11%)	0,77
Maladie auto-immune, n (%)	32	24 (18%)	8 (18%)	0,97
Dont LES	3	3 (2.3%)	0 (0%)	0,57
Dont PR	3	2 (1.5%)	1 (2.3%)	1
Dont GS	2	1 (0.77%)	1 (2.3%)	0,44
Dont Biermer	4	3 (2.3%)	1 (2.3%)	1
Antécédent familial de MAI, n (%)	11	10 (7.7%)	1 (2.3%)	0,29
Maladie inflammatoire chronique, n (%)	18	9 (6.9%)	9 (20%)	0,019
Dont psoriasis	2	1 (0.77%)	1 (2.3%)	0,44
Dont Eczéma	4	2 (1.6%)	2 (4.5%)	0,27
Néoplasie solide, n (%)	43	31 (24%)	12 (27%)	0,65
Hémopathie, n (%)	12	9 (6.9%)	3 (6.8%)	1
SAOS, n (%)	23	14 (11%)	9 (20%)	0,1
Caractéristiques au diagnostic				
Score myasthénique au diagnostic, médiane [Q25-75]	101	70.0 [55.0; 84.0]	65.5 [49.8; 82.8]	0,5
Score MGFA ≤2 au diagnostic, n (%)	174	80 (62%)	19 (43%)	0,034
Anticorps, n (%)				
Anti-RACH	141	107 (82%)	34 (77%)	0,46
Anti-MuSK	5	0 (0%)	5 (11%)	<0,001
Anti-LRP4	0	0 (0%)	0 (0%)	-
Anti-Titine	2	1 (0,8%)	1 (2%)	0,46
Séronégative	27	23 (18%)	4 (9.1%)	0,17
Décément à l'EMG, n (%)	88	66 (66%)	22 (81%)	0,12
Amélioration sous ACE, n (%)	67	53 (72%)	14 (93%)	0,1
Clinique au diagnostic				
Oculaire pure, n (%)	23	22 (17%)	1 (2.3%)	0,012
Forme respiratoire, n (%)	41	26 (20%)	15 (34%)	0,064
Forme bulbaire, n (%)	109	76 (59%)	33 (75%)	0,063
Au cours du suivi				
Thymectomie, n (%)	65	41 (32%)	24 (55%)	<0,01
Durée de suivi, moyenne (écart-type)	174	9.92 (7.98)	11.8 (10.2)	0,47

LES : Lupus érythémateux systémique. PR : polyarthrite rhumatoïde. MAI : maladie auto-immune. SAOS : Syndrome d'apnées du sommeil. EMG : électromyogramme. ACE : anticholinestérasiques.

C. Description des facteurs de recours au Rituximab

La cohorte de patients ayant permis une analyse des facteurs de recours au Rituximab comprend 136 patients dont le diagnostic a été posé après 2008, dont 31 traités par Rituximab et 105 traités par un autre traitement. L'ensemble des résultats concernant les facteurs de recours au Rituximab sont détaillés dans le **Tableau 3**.

Les facteurs présents au diagnostic et associés de manière significative à un recours au Rituximab au cours du suivi sont la présence d'un anticorps anti-MuSK ($p=0.011$), une forme généralisée de myasthénie ($p<0.01$), la présence de troubles bulbaires ($p=0.022$) ou respiratoires ($p=0.019$) ainsi que la survenue d'une thymectomie ($p<0.01$).

La présence d'un décrétement à l'ENMG – présent chez 84 % des patients ayant été mis sous Rituximab contre 67 % des patients mis sous un autre traitement - ou d'un test positif aux anticholinestérasiques – positif chez 89 % des patients mis sous Rituximab contre 65 % chez les patients mis sous un autre traitement - semblent également plus associés à un recours au Rituximab, sans que nous ayons pu obtenir des résultats significatifs.

Enfin, les patients ayant une pathologie thymique (hyperplasie thymique ou thymome) semblent plus à même d'être traités par Rituximab, sans pour autant pouvoir conclure à une association significative dans cette étude.

Tableau 3. Facteurs de recours au traitement par Rituximab au cours de la maladie

	n = 136	Autre traitement n=105	Rituximab n=31	p
Caractéristiques démographiques				
Âge du diagnostic, ans, médiane [Q25-75]	136	61.0 [41.0; 72.0]	58.0 [44.5; 71.0]	0.66
Sexe féminin, n (%)	60	47 (45%)	13 (42%)	0.78
Score de sévérité				
MFGA ≤ 2 au diagnostic, n (%)	74	61 (58%)	13 (42%)	0.11
Score myasthénique au diagnostic, médiane [Q25-75]	88	70.0 [54.8; 85.0]	63.0 [46.8; 82.8]	0.41
Thymectomie, n (%)	49	31 (30%)	18 (58%)	<0.01
Antécédents				
Pathologie thymique, n (%)	43	29 (28%)	14 (45%)	0.065
Dont Hyperplasie thymique	24	16 (15%)	8 (26%)	0.18
Dont Thymome	19	13 (12%)	6 (19%)	0.38
Maladie auto-immune, n (%)	23	18 (17%)	5 (16%)	0.89
Dont LES	3	3 (2.9%)	0 (0%)	1
Dont PR	3	2 (1.9%)	1 (3.2%)	0.54
Dont dysthyroïdie	14	10 (9.5%)	4 (13%)	0.74
Dont anémie de Biermer	4	3 (2.9%)	1 (3.2%)	1
Dont Vitiligo	2	1 (0.95%)	1 (3.2%)	0.41
Dont Gougerot-Sjögren	2	1 (0.95%)	1 (3.2%)	0.41
Maladie inflammatoire chronique, n (%)	11	7 (6.7%)	4 (13%)	0,27
Hémopathie, n (%)	11	8 (7.6%)	3 (9.7%)	0.71
Néoplasie, n (%)	33	25 (24%)	8 (26%)	0.82
Antécédents familiaux de MAI, n (%)	9	8 (7.6%)	1 (3.2%)	0.68
SAOS, n (%)	17	11 (10%)	6 (19%)	0.22
Anticorps				
Anti-RACH, n (%)	120	93 (89%)	27 (87%)	0.76
Anti-MuSK, n (%)	3	0 (0%)	3 (9.7%)	0.011
Anti-titine, n (%)	2	1 (0.99%)	1 (3.2%)	0.42
Séronégative, n (%)	13	12 (11%)	1 (3.2%)	0.3
Clinique				
Diplopie, n (%)	85	63 (60%)	22 (71%)	0.27
Ptosis, n (%)	99	76 (72%)	23 (74%)	0.84
Oculaire pure, n (%)	19	19 (18%)	0 (0%)	<0.01
Troubles bulbaires, n (%)	86	61 (58%)	25 (81%)	0.022
Dont élocution	29	18 (17%)	11 (35%)	0.028
Dont déglutition	68	48 (46%)	20 (65%)	0.066
Dont face	12	10 (9.5%)	2 (6.5%)	0.73
Dont mastication	32	22 (21%)	10 (32%)	0.19
Dont phonation	54	38 (36%)	16 (52%)	0.065
Troubles respiratoires, n (%)	35	22 (21%)	13 (42%)	0.019
Atteinte segmentaire, n (%)	61	45 (43%)	16 (52%)	0.39
Paraclinique				
Décément à l'EMG, n (%)	71	55 (67%)	16 (84%)	0.14
Test aux ACE, n (%)	44	36 (65%)	8 (89%)	0.25

LES : Lupus érythémateux systémique. PR : polyarthrite rhumatoïde. MAI : maladie auto-immune. SAOS : Syndrome d'apnées du sommeil. EMG : électromyogramme. ACE : anticholinestérasiques.

D. Description de la prescription de Rituximab

Parmi nos 44 patients traités par Rituximab, le délai d'introduction moyen du traitement est de 7.6 ans, la durée moyenne de traitement est de 4 ans environ. La description de la prescription de Rituximab est détaillée dans le **Tableau 4**.

Le schéma d'administration se fait majoritairement sur le mode d'une induction avec deux injections de 1000 mg séparées de deux semaines chez 82 % des patients. Concernant le mode de traitement, un peu plus de la moitié des patients (59 %) bénéficient de cures au long cours avec une fréquence médiane à 6 mois. Le nombre moyen de cures est de 8.

L'indication principale motivant l'introduction de Rituximab est la présence d'une myasthénie réfractaire aux traitements de première ligne avec 78 % des patients concernés. Une faible proportion de patients (8 patients soit 18 %) a démarré le traitement à la phase précoce de la maladie – c'est-à-dire dans la première année, après échec d'un traitement de première ligne ou non. Près de la moitié (46 %) des patients débutaient le traitement à la suite de la survenue d'une crise myasthénique, et un tiers d'entre eux (34 %) en raison d'une mauvaise tolérance aux immunosuppresseurs ou aux corticoïdes. Les patients étaient tous traités par anticholinestérasiques, et presque tous par corticoïdes per os à l'introduction du traitement. Près de deux tiers (61%) étaient traités par immunosuppresseurs conventionnels lorsque la décision d'introduire le traitement a été prise.

Le Rituximab a été arrêté dans plus d'un tiers des cas (41 %) et la cause principale de l'arrêt était l'obtention d'une amélioration de la symptomatologie. 4 patients ont arrêté le traitement en raison d'une absence d'efficacité, et 1 patient a cessé le traitement en raison d'un

effet indésirable, à savoir une pneumopathie hypoxémiante à SARS-CoV2 ayant occasionné un séjour en réanimation. Il n'y a eu aucun décès directement lié à la prise de Rituximab enregistré.

Les critères de sécurités sont détaillés ultérieurement au paragraphe **G. Sécurité**.

Tableau 4. Description de la prescription du Rituximab

Délai d'introduction au diagnostic , moyenne (écart-type), ans	7.6 (10)
Schéma d'administration	
Posologie de 1000 mg , n (%)	36 (82 %)
Au long cours	26 (59 %)
Fréquence médiane, mois	6
Nombre de cures , moyenne (écart-type)	8 (8)
Indication	
Réfractaire , n (%)	35 (78 %)
Phase précoce , n (%)	8 (18%)
Crise myasthénique , n (%)	20 (46 %)
Mauvaise tolérance IS/CT , n (%)	15 (34 %)
Cortico-dépendance , n (%)	8 (18 %)
Clinique à l'introduction du traitement	
Bulbaire , n (%)	40 (91 %)
Respiratoire , n (%)	22 (50 %)
Traitements présents à l'introduction du RTX	
ACE , n (%)	44 (100 %)
Corticoïdes , n (%)	42 (95 %)
IS conventionnel , n (%)	27 (61 %)
Ig IV en traitement de fond , n (%)	5 (11 %)
EP en traitement de fond , n (%)	5 (11 %)
Suivi	
Durée du suivi total , moyenne (écart-type), ans	11,8 (10,2)
Durée du traitement , moyenne (écart-type), ans	4,10 (3,5)
Arrêt du Rituximab , n (%)	18 (41 %)
Amélioration	12/18 (67 %)
Dont absence d'efficacité	4/18 (22 %)
Mauvaise tolérance	1/18 (6 %)
Décès	0/18 (0%)

IS: immunosuppresseur conventionnel. *CT*: corticoïdes per os. *ACE*: anticholinestérasiques. *Ig IV*: immunoglobulines polyvalentes. *EP*: échanges plasmatiques. *RTX*: Rituximab.

E. Efficacité du Rituximab

A la fin du suivi des patients traités par Rituximab, 35 patients (80 %) remplissaient les critères d'amélioration et 18 patients (41 %) étaient considérés en rémission clinique. Le délai moyen d'obtention d'une rémission à la suite de l'introduction de Rituximab était de 3 ans.

Par ailleurs, parmi les 42 patients de la cohorte traités par corticoïdes, 36 d'entre eux ont pu les arrêter après l'introduction du Rituximab, soit un taux d'arrêt des corticoïdes de 96 %.

Concernant les 27 patients traités par immunosuppresseurs conventionnels, ils ont pu être arrêtés chez 26 d'entre eux, soit un taux d'arrêt des immunosuppresseurs de 85 %. Ces résultats sont détaillés dans le **Tableau 5**.

Tableau 5. Efficacité du Rituximab

Efficacité du Rituximab	
Taux de CD19 <1% à la fin du suivi, n (%)	30 (68 %)
Amélioration, n (%)	35 (80 %)
Rémission clinique, n (%)	18 (41 %)
Délai diagnostic-rémission, ans, moyenne (écart-type)	10,9 (10,6)
Délai RTX-rémission, ans, moyenne (écart-type)	3 (2,5)
Arrêt corticoïdes, n (%)	36/42 (85 %)
Arrêt IS, n (%)	26/27 (96 %)

IS : immunosuppresseur conventionnel. CT : corticoïdes per os. ACE : anticholinestérasiques. Ig IV : immunoglobulines polyvalentes. EP : échanges plasmatiques. RTX : Rituximab.

Comparaisons avant/après

Dans la cohorte des patients traités par Rituximab (n=44), nous avons réalisé des comparaisons avant/après traitement par Rituximab, dont les résultats sont détaillés dans le

Tableau 6.

Lorsque l'on compare le score myasthénique au moment de la première cure et 6 mois après (**Figure 10**), on obtient une amélioration significative ($p<0,001$) du score qui passe d'un score médian de 60 à un score médian de 81 soit plus de 20 points de différence. De plus, on constate une augmentation significative ($p<0,001$) de la proportion de patients ayant un score MGFA ≤ 2 à la fin du suivi par rapport au diagnostic, avec 19 (43 %) patients au diagnostic contre 39 patients (89 %) en fin de suivi sous Rituximab (**Figure 11**).

Il existe également une diminution significative du nombre de patients ayant des troubles bulbaires ou respiratoires à la fin du suivi par rapport à l'introduction du traitement, avec une réduction de 58 % des troubles bulbaires et de 72 % des troubles respiratoires.

Enfin nous avons comparé le taux annualisé de poussée (TAP) entre la période allant du diagnostic à la mise sous Rituximab et la période allant de l'introduction du Rituximab à la fin du suivi, et nous avons mis en évidence une diminution significative ($p<0,001$) du TAP avec une réduction de 75 % du nombre de poussés par année passée sous Rituximab (**Figure 12**).

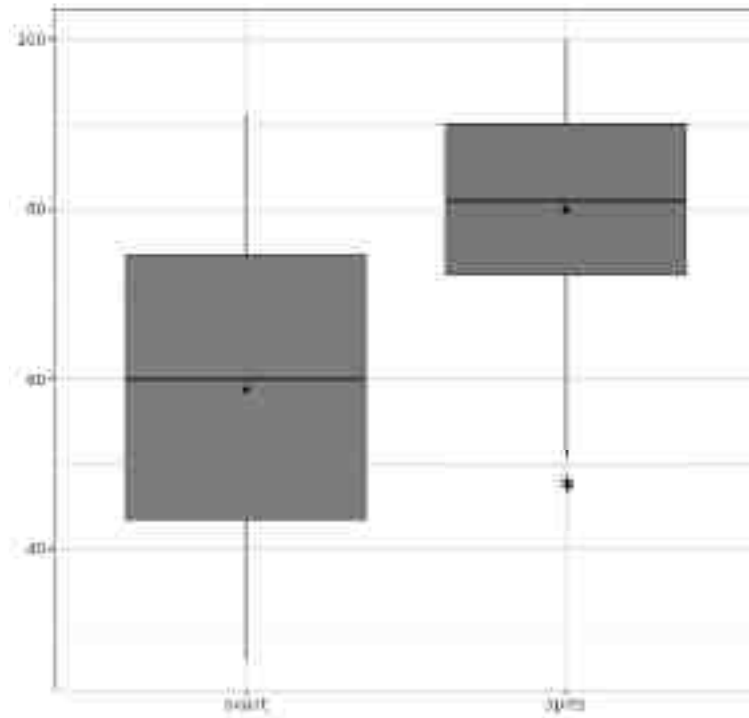


Figure 10. Comparaison du score myasthénique médian à l'introduction du Rituximab (avant) et à 6 mois (après)

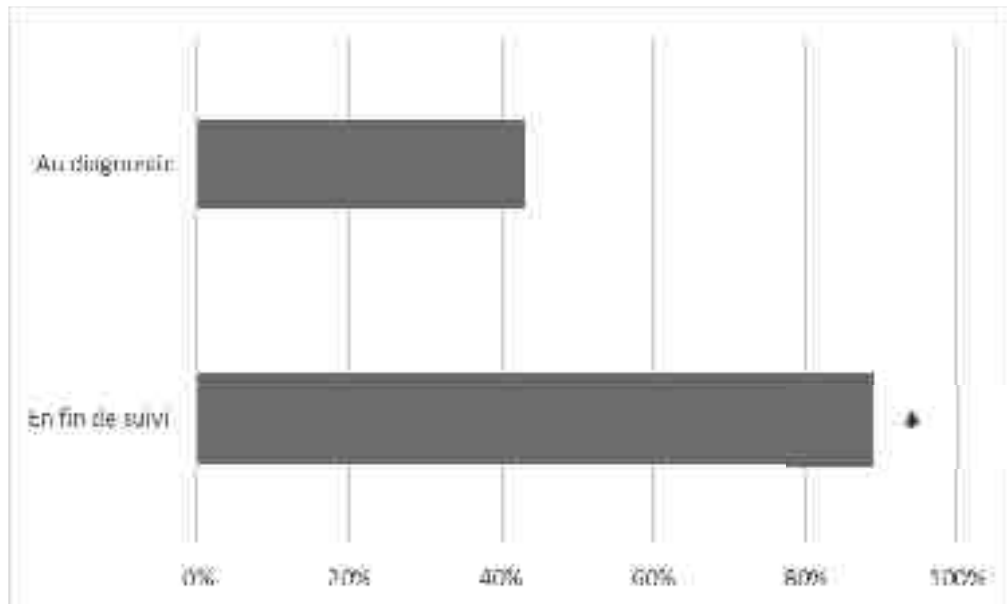


Figure 11. Comparaison du score MGFA au diagnostic et à la fin du suivi après traitement par Rituximab

** différence significative*

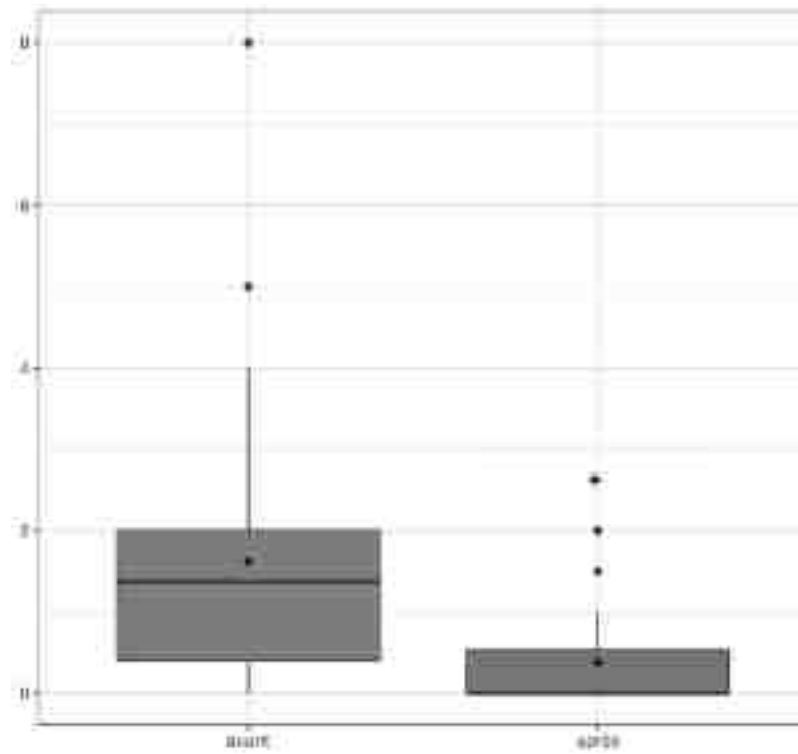


Figure 122. Comparaison du taux annualisé de poussées moyen avant et après la mise sous Rituximab

** différence significative*

Tableau 6. Efficacité du Rituximab - Comparaison avant/après

		Avant	Après		
	n	A l'introduction du RTX	A 6 mois	Δ	p
Score myasthénique, médiane, [Q25-75]	24	60.0 [43.5; 74.5]	81.0 [72.2; 90.0]	21,3	<0.001
		Avant l'introduction du RTX	A la fin du suivi sous RTX		
TAP, moyenne (écart-type)	44	1.6 (1.6)	0.4 (0.6)	1,24	<0.001
Proportion de troubles bulbaires, n (%)	44	40 (91%)	17 (39%)		<0.001
Proportion de troubles respiratoires, n (%)	44	22 (50%)	6 (14%)		<0.01
		Au diagnostic	A la fin du suivi sous RTX		
Score MGFA ≤2, n (%)	44	19 (43%)	39 (89%)		<0.001

TAP : Taux annualisé de poussées

Analyses en sous-groupe

Nous avons également réalisé des analyses en sous-groupe, détaillées dans le **Tableau 7**.

Concernant l'anticorps, bien qu'il n'y ait aucun résultat significatif, on observe une tendance à une plus grande efficacité chez les formes avec anticorps anti-MuSK. En effet on observe que la totalité des patients ayant un anticorps anti-MuSK ont un score MGFA ≤ 2 et une amélioration en fin de suivi, et il existe un plus grand pourcentage de patients en rémission clinique (60%) à la fin du suivi dans ce groupe (**Figure 13**). On note que la proportion de patients ayant des troubles bulbaires ou respiratoires en fin du suivi est plus faible dans le groupe à anticorps anti-MuSK.

Concernant la période d'instauration du traitement – en phase précoce ou plus tardive -, il est difficile de dégager une tendance. On observe une proportion plus importante de patients ayant un faible score MGFA ou une amélioration à la fin du suivi dans le groupe d'introduction à la phase précoce, mais on observe également que plus de patients présentent des troubles bulbaires en fin de suivi dans ce groupe, à savoir 62% contre 33% dans le groupe d'introduction plus tardive.

Enfin concernant le mode de prescription des cures de Rituximab – au long cours ou à la demande -, on observe une légère augmentation de la proportion de patients ayant un score MGFA ≤ 2 en fin de suivi dans le groupe de cures au long cours par rapport aux cures à la demande. Toutefois la proportion de patients en rémission clinique à la fin du suivi apparaît plus élevée dans le groupe de cures à la demande, et on observe moins de troubles bulbaires en fin de suivi dans ce groupe (5 patients) que dans le groupe des cures au long cours (12 patients).

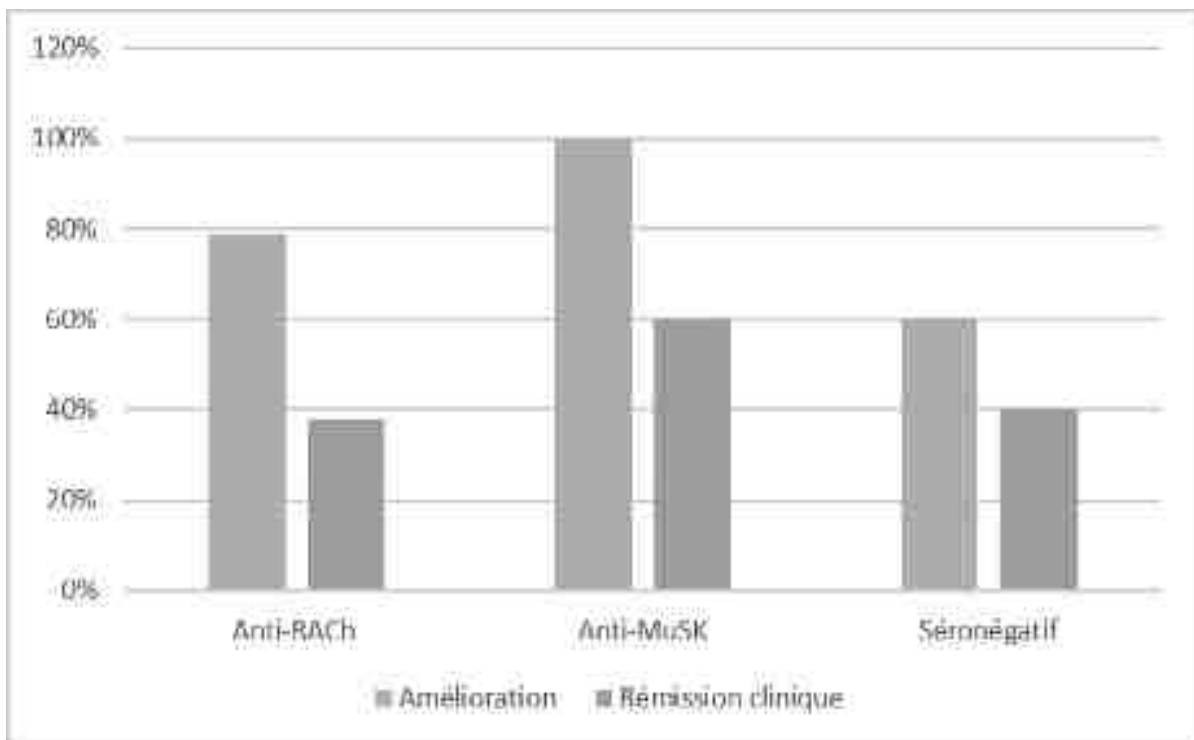


Figure 13. Amélioration et rémission clinique selon l'anticorps

Tableau 7. Efficacité du Rituximab - Analyses en sous-groupe

Anticorps					
	n	Anti-RACH (n = 34)	Anti-MuSK (n = 5)	Séronégatif (n = 5)	p
Score myasthénique à 6 mois, médiane, [Q25-75]	24	80.0 [69.0; 88.0]	90.0 [81.5; 95.0]	89.5 [84.2; 94.8]	0.4
MGFA ≤2 en fin de suivi, n (%)	39	30 (88%)	5 (100%)	4 (80%)	0.74
Taux annualisé de poussées, moyenne (écart-type)	44	0.4 (0.6)	0.1 (0.2)	0.6 (0.9)	0.83
Amélioration, n (%)	35	27 (79%)	5 (100%)	3 (60%)	0.37
Rémission clinique, n (%)	18	13 (38%)	3 (60%)	2 (40%)	0.86
Troubles bulbaires en fin de suivi, n (%)	17	15 (44%)	1 (20%)	1 (20%)	0.5
Troubles respiratoires en fin de suivi, n (%)	6	5 (15%)	0 (0%)	1 (25%)	0.55
Délai d'introduction du traitement					
	n	≤ 12 mois après le diagnostic (n=8)	> 12 mois après le diagnostic (n=36)		p
Score myasthénique à 6 mois, médiane, [Q25-75]	24	74.5 [68.5; 83.5]	84.5 [76.0; 90.0]		0.51
MGFA ≤2 en fin de suivi, n (%)	39	8 (100%)	31 (86%)		0.57
Taux annualisé de poussées, moyenne (écart-type)	44	0.4 [0; 0.6]	0 [0; 0.4]		0.32
Amélioration, n (%)	35	7 (88%)	28 (78%)		1
Rémission clinique, n (%)	18	3 (38%)	15 (42%)		1
Troubles bulbaires en fin de suivi, n (%)	17	5 (62%)	12 (33%)		0.23
Troubles respiratoires en fin de suivi, n (%)	6	1 (12%)	5 (14%)		1
Schémas d'administration					
		Au long cours (n=26)	A la demande (n=18)		p
Score myasthénique à 6 mois, médiane, [Q25-75]	24	79.0 [70.0; 87.0]	87.0 [79.5; 90.5]		0.49
MGFA ≤2 en fin de suivi, n (%)	39	24 (92%)	15 (83%)		0.39
Taux annualisé de poussées, moyenne (écart-type)	44	0.3 (0.6)	0.4 (0.7)		0.97
Amélioration, n (%)	35	6 (23%)	3 (17%)		0.72
Rémission clinique, n (%)	18	8 (31%)	10 (56%)		0.1
Troubles bulbaires en fin de suivi, n (%)	17	12 (46%)	5 (28%)		0.22
Troubles respiratoires en fin de suivi, n (%)	6	4 (16%)	2 (11%)		1

F. Comparaison de l'efficacité du Rituximab aux immunosuppresseurs conventionnels

Afin de comparer le traitement par Rituximab aux autres traitements immunosuppresseurs dits « conventionnels », nous avons isolé un groupe « Rituximab » de 43 patients ayant une myasthénie généralisée et traités par Rituximab. Un patient a été exclu du groupe Rituximab initial car il présentait une forme oculaire pure.

Puis nous avons isolé un second groupe « IS conventionnel seul » de 109 patients ayant une myasthénie généralisée et ayant eu au moins un traitement immunosuppresseur parmi ceux détaillés précédemment à la partie **Méthodes – F. Formation de groupes d'analyse**. Dans ce second groupe, 48 patients (73 %) ont été traités par Azathioprine, 34 patients (52 %) par Mycophénolate Mofétil, 4 patients (6 %) par Méthotrexate et 1 patient (2 %) par Ciclosporine.

Comparaison des caractéristiques des patients

En comparant les caractéristiques des patients des deux groupes, détaillées dans le **Tableau 8**, nous n'observons pas de différence concernant le sexe, l'âge au diagnostic et à l'introduction du traitement, le score myasthénique et le score MGFA à l'introduction du traitement ainsi que la durée moyenne de suivi. En revanche, il existe une différence significative concernant le délai à l'introduction du traitement ($p < 0,001$) qui est de 7,6 ans dans le groupe Rituximab contre 1,8 ans dans le groupe IS conventionnel seul.

A propos des tests diagnostic paracliniques, la proportion de patients ayant un décrétement à l'ENMG est globalement similaire entre les groupes, et il existe une tendance à ce que la positivité du test aux anticholinestérasiques soit plus importante dans le groupe Rituximab.

De manière concordante avec les résultats évoqués précédemment, les anticorps sont inégalement répartis entre les groupes, et ce de manière significative ($p=0,017$) avec 12% de patients ayant un anticorps anti-MuSK dans le groupe Rituximab contre aucun patient dans l'autre groupe.

Enfin, si l'on se penche sur les différents traitements reçus par les patients dans chaque groupe, le nombre moyen de traitements de fond par patient sur l'ensemble de l'histoire de la maladie est significativement plus élevé ($p<0,001$) dans le groupe Rituximab, avec une tendance à un nombre plus élevé de patients ayant reçu des corticoïdes et un nombre significativement plus élevé de patients ayant eu des échanges plasmatiques en traitement de fond. La totalité des patients a été traitée par anticholinestérasiques.

Concernant les nouvelles biothérapies, 2 patients ont été traités par Efgartigimod dans le groupe Rituximab - à noter que le recueil de données a été censuré au moment du changement de traitement. Dans le groupe de patients traités par immunosuppresseur conventionnel, 1 patient a été traité par Rosanolixizumab et 1 patient par Inebilizumab.

Tableau 8. Comparaison des caractéristiques des patients traités par Rituximab versus immunosuppresseurs conventionnels seuls au cours de l'histoire de la maladie.

	n=109	IS seul n=66	Rituximab n=43	p
Caractéristiques				
Sexe féminin, n (%)	48	30 (45%)	18 (42%)	0,51
Âge au diagnostic, ans, moyenne (écart-type)	109	55.7 (19.8)	53.0 (16.7)	0.43
Âge à l'introduction du traitement, ans, moyenne (écart-type)	109	57 (19.4)	61 (15.6)	0.33
Délai à l'introduction du traitement, ans, moyenne (écart-type)	97	1.8 (3.0)	7.6 (10.0)	<0.001
Score myasthénique au diagnostic, médiane [Q25-75]	63	60.5 [47.0; 80.0]	65.0 [49.5; 78.0]	0,82
MFGA ≤2 au diagnostic, n (%)	49	31 (47%)	18 (42%)	0,6
Thymectomie, n (%)	24	25 (38%)	24 (56%)	0,066
Forme clinique				
Forme bulbaire, n (%)	81	47 (72%)	33 (77%)	0,61
Forme respiratoire, n (%)	32	17 (26%)	15 (35%)	0,33
Paraclinique				
Décrément à l'EMG, n (%)	64	42 (82%)	22 (85%)	1
Test aux ACE positif, n (%)	39	26 (72%)	13 (93%)	0,15
Anticorps				
Anti-RACH, n (%)	90	56 (85%)	34 (79%)	0.017
Anti-MuSK, n (%)	3	0 (0%)	5 (12%)	-
Séronégatif, n (%)	14	10 (15%)	4 (9.3%)	-
Traitements au cours de l'histoire de la maladie				
Nombre de traitements par patient, moyenne (écart-type)	109	0,7 (1,1)	2.2 (1,3)	<0.001
ACE, n (%)	109	66 (100%)	43 (100%)	1
Corticoïdes, n (%)	97	56 (85%)	41 (95%)	0,12
EP en traitement de fond, n (%)	6	1 (1.5%)	5 (12%)	0,034
Ig IV en traitement de fond, n (%)	8	3 (4.5%)	5 (12%)	0,26
Nouvelles biothérapies, n (%)	4	2 (3%)	2 (4.7%)	0,65
Suivi				
Durée de suivi, moyenne (écart-type), ans	109	10,4 (8,51)	11,7 (10,3)	0,8

IS : immunosuppresseur conventionnel. EMG : électromyogramme. ACE : anticholinestérasiques. EP : échanges plasmatiques. Ig IV : immunoglobulines polyvalentes.

Analyses univariées

Nous avons effectué une comparaison des critères d'efficacité entre les patients traités par Rituximab et ceux traités par immunosuppresseurs conventionnels seuls sur l'ensemble de l'histoire de la maladie, c'est-à-dire du diagnostic à la fin du suivi dans l'étude. Les résultats sont détaillés dans le **Tableau 9**.

Premièrement, on remarque que la durée sous traitement immunosuppresseur est significativement plus basse ($p=0,015$) sous Rituximab que sous IS conventionnel seul avec une durée médiane de traitement par Rituximab de 3 ans contre 6 ans pour les autres traitements immunosuppresseurs (**Figure 14**). Lorsque l'on compare le délai entre la survenue d'une rémission et le diagnostic, et le délai entre la survenue d'une rémission et la mise sous traitement immunosuppresseur, on observe que si le délai rémission/diagnostic a tendance à être plus long dans le groupe Rituximab, le délai rémission/introduction du traitement est plus court dans ce groupe, bien que cela ne soit pas statistiquement significatif (**Figure 15**).

Deuxièmement concernant le nombre de poussées, le taux annualisé de poussées sur l'ensemble de l'histoire de la maladie est plus élevé, et ce de manière significative ($p=0,01$), dans le groupe Rituximab. Si l'on se focalise sur les rechutes en général, qui sont définies au paragraphe **B. Recueil de données**, on observe que le nombre de rechutes survenant après la mise sous traitement immunosuppresseur est significativement moins important ($p=0,01$) dans le groupe Rituximab (5 patients soit 12%) que dans le groupe IS conventionnel (22 patients soit 33%).

Enfin, il existe de manière significative une proportion plus importante de patients en amélioration ($p < 0,001$) ou en rémission clinique ($p < 0,001$) dans le groupe Rituximab (**Figure 16**) avec plus de trois quarts de patients en amélioration dans le groupe Rituximab contre moins d'un quart dans le second groupe, et un peu moins de la moitié de patients en rémission clinique dans le groupe Rituximab. On note une tendance à ce que la proportion de patients arrêtant les corticoïdes per os ou diminuant la posologie en-dessous de 10 mg/jour d'équivalent prednisone soit légèrement plus élevée dans le groupe Rituximab, toutefois nous ne sommes pas parvenus à mettre en évidence de différence significative. Il n'y a pas non plus de différence significative concernant le score MGFA en fin de suivi.

Afin de tester la robustesse de ces observations, nous avons exclu les patients ayant un anticorps anti-MuSK (5 patients dans le groupe Rituximab) qui ont tendance à mieux répondre au Rituximab comme illustré précédemment. Nous constatons alors que les observations concernant l'efficacité du Rituximab par rapport aux immunosuppresseurs conventionnels se maintiennent y compris lorsque l'on retire les patients à anticorps anti-MuSK. Toutefois, on remarque que le nombre de thymectomies devient alors significativement plus important ($p = 0,013$) dans le groupe Rituximab avec 24 thymectomies (63 % des patients) contre 25 (38 % des patients) dans l'autre groupe.

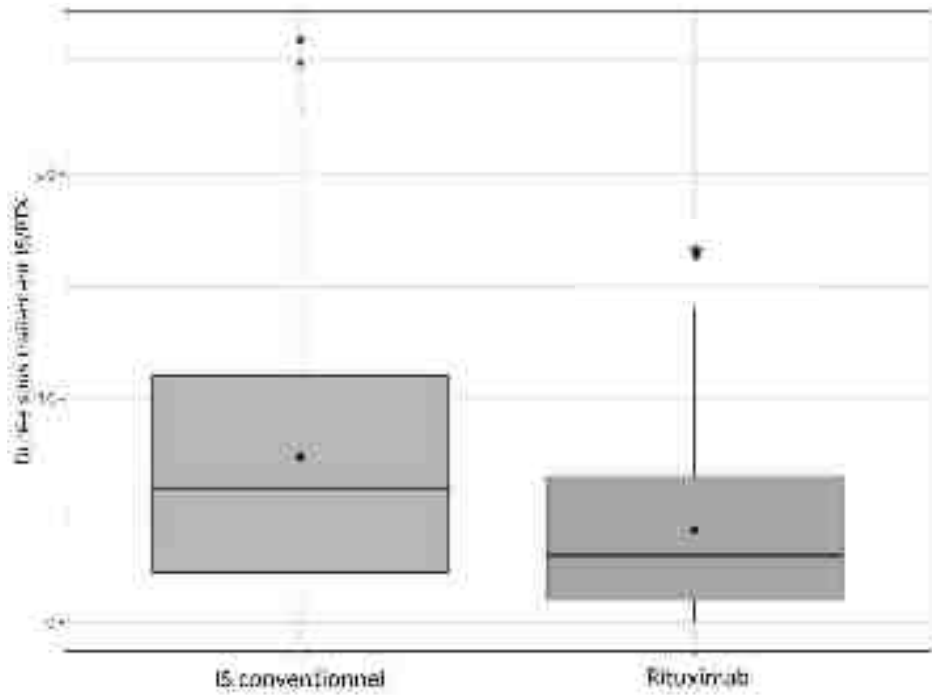


Figure 14. Comparaison de la durée médiane sous traitement par IS conventionnel versus Rituximab

* différence significative. IS : immunosuppresseur. RTX : Rituximab

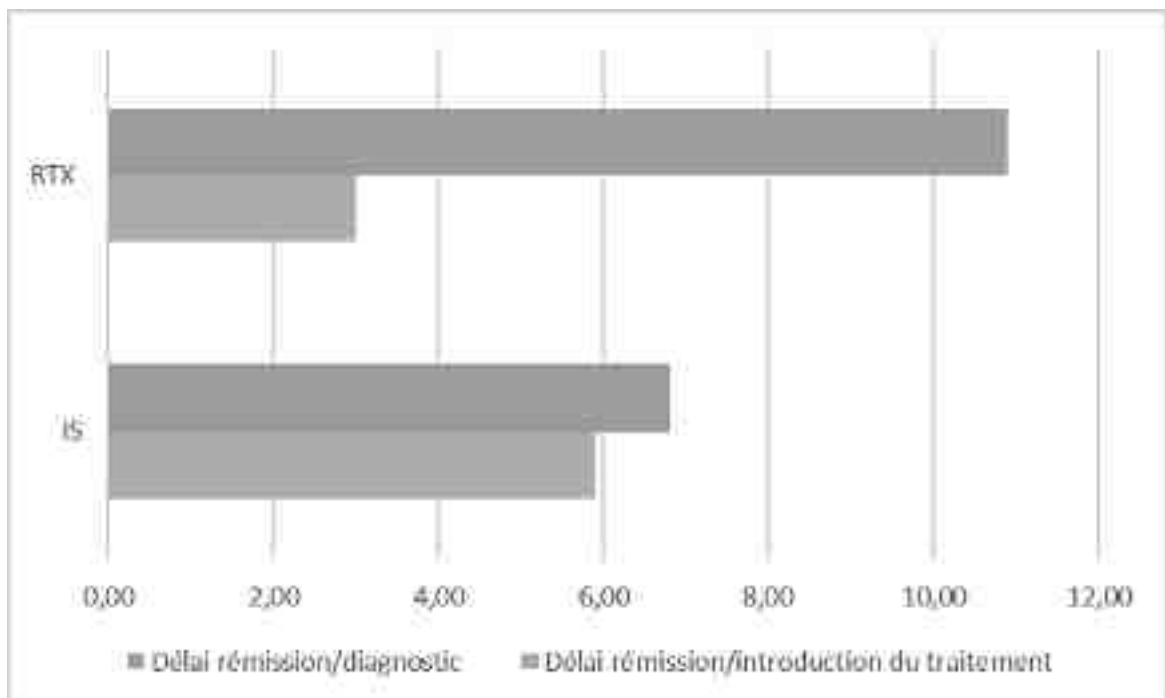


Figure 15. Comparaison du délai diagnostic/rémission au délai introduction du traitement par Rituximab ou Immunosuppresseur conventionnel/rémission

Délai en années. IS : immunosuppresseur conventionnel. RTX : Rituximab

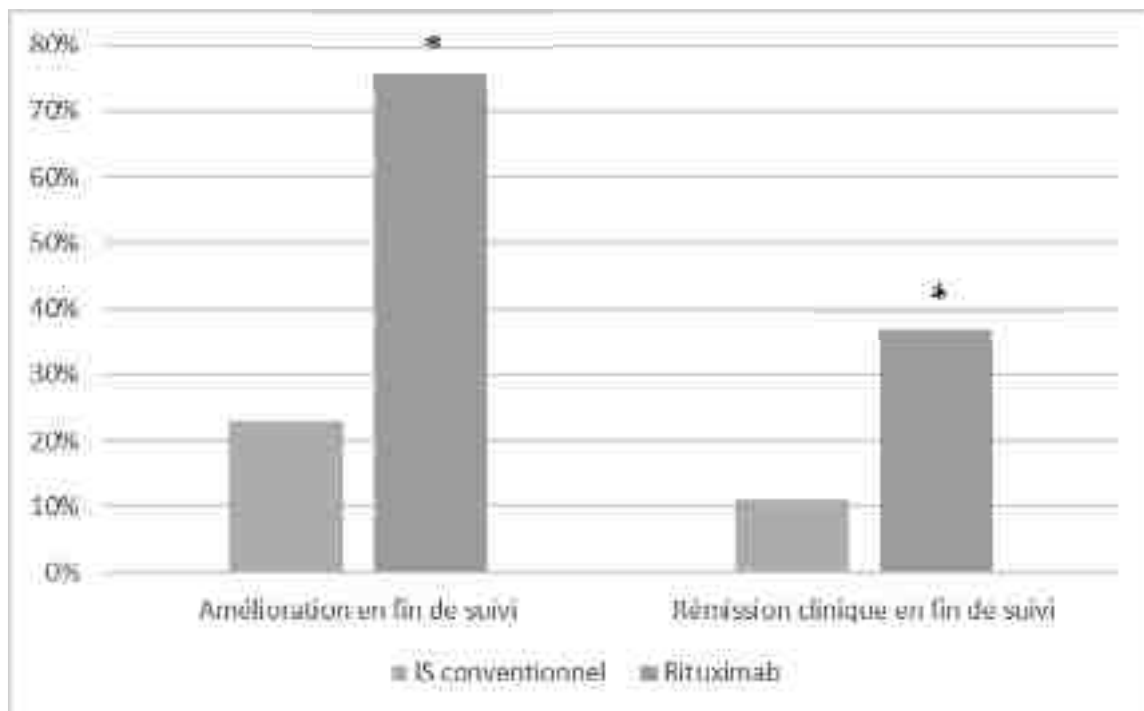


Figure 16. Comparaison de l'amélioration et de la rémission clinique entre le groupe IS conventionnel seul et le groupe Rituximab.

* différence significative. IS : immunosuppresseur.

Tableau 9. Comparaison de l'efficacité du Rituximab versus Immunosuppresseurs conventionnels seuls sur l'ensemble de l'histoire de la maladie. Analyses univariées.

Cohortes avec les formes à anti-MuSK.				
	n=109	IS seuls n=66	Rituximab n=43	p
Caractéristiques				
Thymectomie, n (%)	49	25 (38%)	24 (56%)	0.066
Efficacité				
Durée sous traitement IS/RTX, ans, médiane [Q25-75]	97	6.00 [2.25; 11.0]	3.00 [1.00; 6.50]	0,015
Délai diagnostic/rémission, moyenne (écart-type), ans	49	6.81 (6.41)	10.9 (10.6)	0,2
Délai traitement/rémission, moyenne (écart-type), ans	49	5.90 (5.91)	3.06 (2.65)	0,12
Taux annualisé de poussées, moyenne (écart-type)	109	0.4 (0.5)	0.7 (0.7)	0.01
Rechute après mise sous traitement, n (%)	27	22 (33%)	5 (12%)	0.01
Arrêt ou diminution CT, n (%)	77	42 (75%)	35 (85%)	0,21
MFGA ≤2 fin de suivi, n (%)	96	58 (88%)	38 (88%)	0.94
Amélioration en fin de suivi, n (%)	49	15 (23%)	34 (79%)	<0.001
Rémission clinique en fin de suivi, n (%)	24	7 (11%)	17 (40%)	<0.001
Cohortes sans les formes à anti-MuSK.				
	n=104	IS seuls n=66	Rituximab n=38	p
Caractéristiques				
Thymectomie, n (%)	49	25 (38%)	24 (63%)	0.013
Efficacité				
Durée sous traitement IS/RTX, ans, médiane [Q25-75]	92	6.00 [2.25; 11.0]	3.00 [1.00; 6.00]	0.013
Délai diagnostic/rémission, moyenne (écart-type), ans	46	6.81 (6.41)	10.3 (8.60)	0,17
Délai traitement/rémission, moyenne (écart-type), ans	46	5.90 (5.91)	3.40 (2.75)	0,056
Taux annualisé de poussées, moyenne (écart-type)	104	0.4 (0.5)	0.8 (0.8)	<0.01
Rechute après mise sous traitement, n (%)	26	22 (33%)	4 (11%)	<0.01
Arrêt ou diminution CT, n (%)	72	42 (75%)	30 (83%)	0.34
MFGA ≤2 fin de suivi, n (%)	90	58 (88%)	32 (86 %)	1
Amélioration en fin de suivi, n (%)	44	15 (23%)	29 (76%)	<0.001
Rémission clinique en fin de suivi, n (%)	21	7 (11%)	14 (37%)	<0.01

IS : immunosuppresseur conventionnel. RTX : Rituximab. CT : corticoïdes per os, diminution soit ≤ 10 mg/jour.

Analyses multivariées

Comme détaillé précédemment dans la partie **Méthodes – D. Analyses statistiques**, nous n'avons pas pu ajuster sur l'ensemble des variables habituellement utilisées pour l'ajustement dans la littérature en raison d'un manque de données. De même, la totalité des patients (5 patients) avec un anticorps anti-MuSK étant dans le groupe Rituximab, nous n'avons pas pu ajuster sur cette caractéristique. Nous avons donc effectué les analyses multivariées avec et sans les patients à anti-MuSK positifs. Ces analyses sont détaillées dans le **Tableau 10**.

Afin d'évaluer l'amélioration à la fin du suivi en fonction du traitement, nous avons ajusté sur l'âge à l'introduction du traitement, le sexe, et le recours à la thymectomie. Il existe une proportion significativement plus importante ($p < 0,001$) de patients en amélioration dans le groupe Rituximab, que l'on prenne en compte ou non les patients avec un anticorps anti-MuSK. L'Odds-Ratio est à 12,3, IC 95% [4.83 ; 34.6] en prenant en compte les patients avec un anti-MuSK positif et à 9,34, IC 95% [3.56 ; 26.7] lorsque nous excluons les patients avec un anticorps anti-MuSK (**Figure 17**).

Pour ce qui est de la proportion de patients en rémission clinique à la fin du suivi, nous n'avons pu ajuster que sur le recours à une thymectomie. Il existe également dans ce cas une proportion significativement plus élevée ($p < 0,01$) de patients en rémission clinique dans le groupe Rituximab que dans le groupe IS conventionnel, avec un Odds-Ratio à 6,20, IC 95% [2.30; 18.5] en prenant en compte les patients ayant un anticorps anti-MuSK, et à 5.54, IC 95% [1.96; 17.3] en excluant les patients à anti-MuSK positif (**Figure 18**).

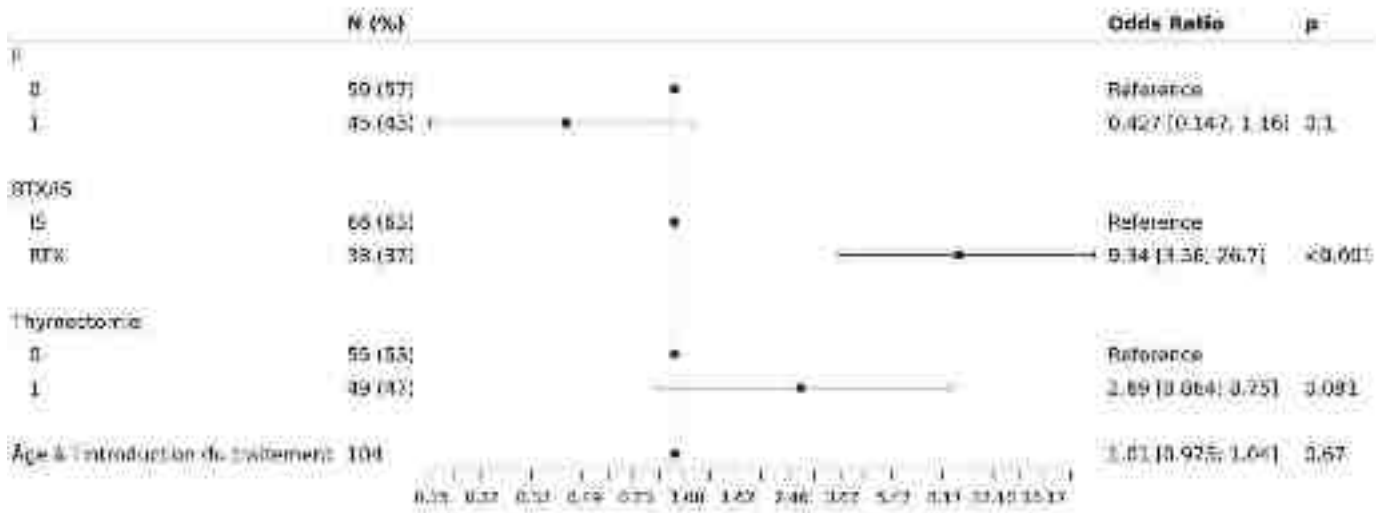


Figure 17. Comparaison de l'amélioration en fin de suivi en fonction du traitement, de l'âge à l'introduction du traitement, de sexe et du recours à la thymectomie en excluant les patients anti-MuSK positifs.
 RTX : Rituximab. IS : Immunosuppresseur conventionnel. F : sexe féminin.

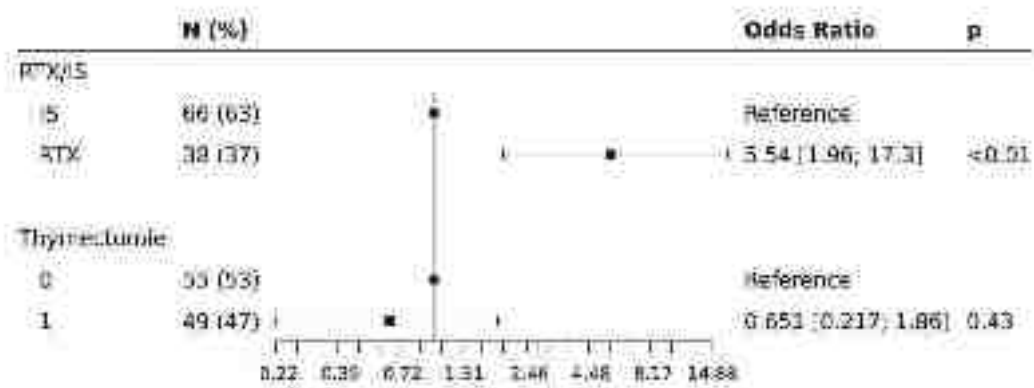


Figure 18. Comparaison de la rémission clinique en fin de suivi en fonction du traitement et du recours à la thymectomie en excluant les patients anti-MuSK positifs.
 RTX : Rituximab. IS : Immunosuppresseur conventionnel.

Tableau 10. Comparaison de l'efficacité Rituximab versus Immunosuppresseurs conventionnels seuls au cours de l'histoire de la maladie. Analyses multivariées.

	n	Odds-Ratio, IC 95%	p	n	Odds-Ratio, IC 95%	p
	Avec anti-MuSK			Sans anti-MuSK		
	Ajustement sur l'âge à l'introduction de traitement, le sexe et le recours à la thymectomie					
Amélioration	109	12.3 [4.83; 34.6]	<0.001	104	9.34 [3.56; 26.7]	<0.001
	Ajustement sur le recours à la thymectomie					
Rémission clinique	109	6.20 [2.30; 18.5]	<0.001	104	5.54 [1.96; 17.3]	<0.01

G. Sécurité

Afin d'évaluer la sécurité d'utilisation du Rituximab, nous avons comparé les effets indésirables au sein des cohortes utilisées pour l'évaluation de l'efficacité soit 43 patients sous Rituximab et 66 patients sous immunosuppresseurs dits conventionnel. Les résultats sont détaillés dans le **Tableau 11**.

Nous observons que la proportion de patients rapportant la survenue d'un effet indésirable lié au traitement immunosuppresseur, que ce soit le Rituximab ou un autre traitement immunosuppresseur, est comparable entre les deux groupes avec respectivement 37% et 42% d'effets indésirables. Lorsque l'on s'intéresse au type d'effet indésirable, on remarque qu'il y a significativement ($p=0,048$) plus d'infections survenant dans le groupe Rituximab avec 35% d'infections contre 18% dans le groupe IS conventionnel, avec une proportion plus importante mais non statistiquement significative ($p=0,2$) de patients faisant une infection grave dans le groupe Rituximab (23% contre 14% dans le groupe IS conventionnel). Par ailleurs, dans le groupe de patients traités par IS conventionnel, on observe davantage de cytopénies (14% des patients) et de perturbations hépatiques (15 % des patients) – effets indésirables fréquemment retrouvés chez les patients traités par Azathioprine – que chez les patients traités par Rituximab, sans que ces différences ne soient significatives.

Toutefois, cette étude a été marquée par l'épidémie de COVID-19 liée au virus SARS-CoV2 débutant en 2020. 10 patients sur l'ensemble des 2 groupes ont présenté une pneumopathie associée à ce virus (8 dans le groupe Rituximab et 2 dans le groupe IS seul), dont 6 patients ont

été hospitalisés en réanimation (5 dans le groupe Rituximab et un dans le groupe IS seul). Un patient est décédé dans le groupe IS conventionnel.

Etant donné que cela reflète un contexte épidémiologique particulier, nous avons comparé les critères de sécurité en excluant les 10 patients ayant eu une infection liée à SARS-CoV2. Nous observons alors que la proportion de patients ayant eu un effet indésirable lié au traitement immunosuppresseur devient significativement plus basse ($p=0,022$) dans le groupe Rituximab avec 19% de patients contre 39% de patients dans le groupe IS conventionnel (**Figure 19**). La proportion d'infections devient alors comparable entre les deux groupes ($p=0,87$) et la proportion d'infections graves a même tendance à être discrètement plus basse dans le groupe Rituximab avec 2 patients (5 %) présentant une infection grave contre 7 patients (11 %) dans le groupe IS conventionnel (**Figure 20**).

En dehors des infections graves liées à SARS-CoV2 détaillées précédemment, les autres infections graves sont représentées dans le groupe IS conventionnel par de 3 cas de pneumopathies dont une entraînant un sepsis, 1 cas de péritonite avec sepsis, 1 abcès tubo-ovarien, 1 cas de pyélonéphrite et 1 péricardite. Dans le groupe Rituximab, il y a eu 1 cas de pyélonéphrite et 1 cas de sepsis à point de départ indéterminé.

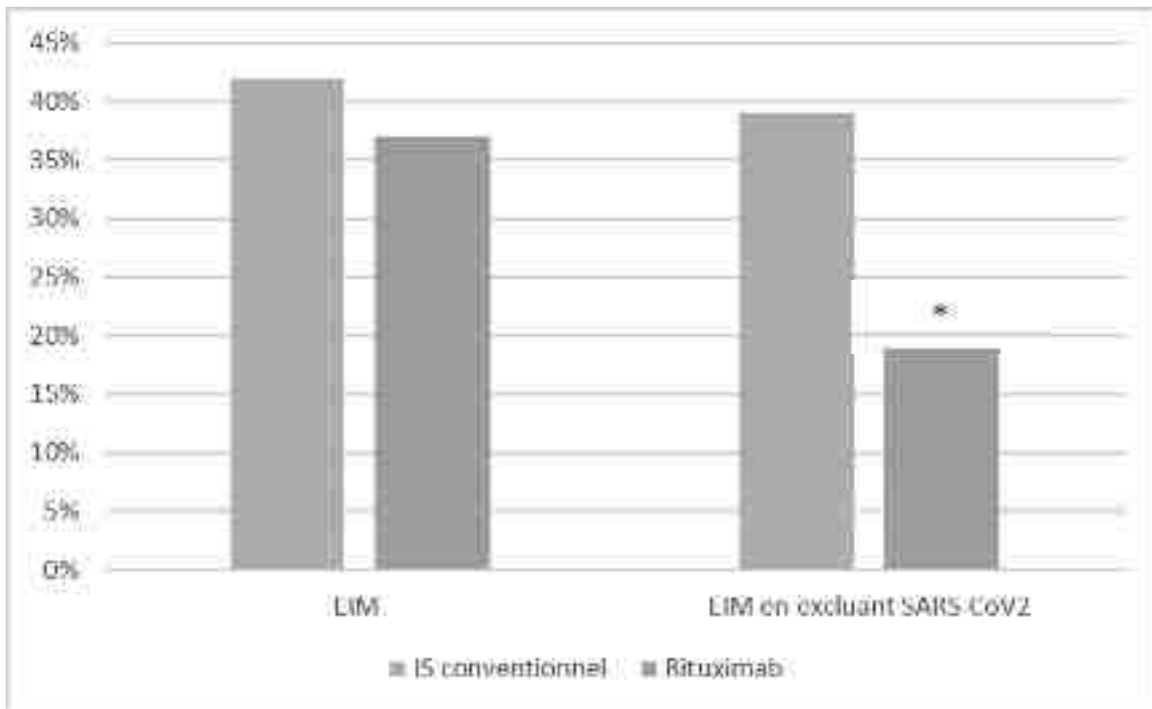


Figure 19. Survenue d'un effet indésirable lié au traitement immunosuppresseur en fonction de la prise en compte des infections à SARS-CoV2

* différence significative. EIM : effet indésirable médicamenteux. IS : Immunosuppresseur.

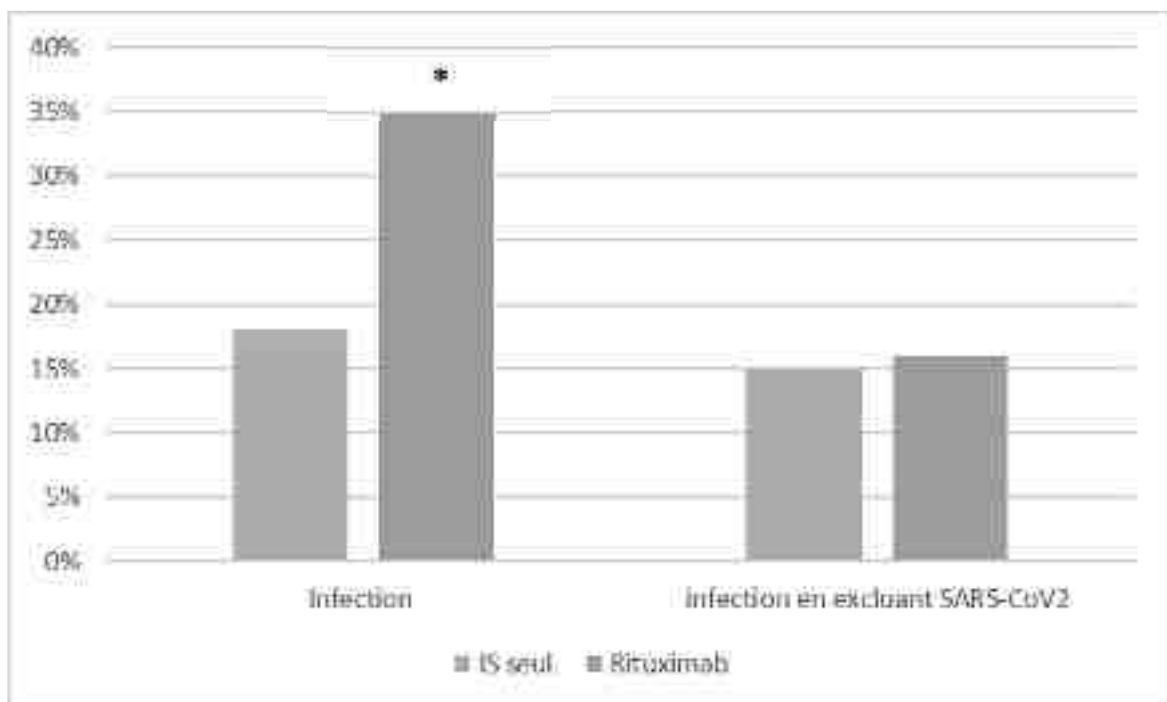


Figure 20. Survenue d'une infection liée au traitement immunosuppresseur en fonction de la prise en compte des infections à SARS-CoV2

* différence significative. IS : Immunosuppresseur.

Tableau 11. Comparaison de la sécurité d'utilisation du Rituximab par rapport aux autres immunosuppresseurs conventionnels au cours de l'histoire de la maladie.

	n	IS (n=66)	Rituximab (n=43)	p
Prise en compte de tout effet indésirable médicamenteux (n=109)				
EIM, n (%)	44	28 (42%)	16 (37%)	0.59
Infection	27	12 (18%)	15 (35%)	0.048
Infection grave	17	9 (14%)	10 (23%)	0.20
Cytopénie	11	9 (14%)	2 (5 %)	0.19
Hypogammaglobulinémie	2	0 (0%)	2 (5 %)	0.15
Perturbation hépatique	10	10 (15%)	0 (0%)	<0.01
Perturbation pancréatique	4	4 (6 %)	0 (0%)	0.15
Réaction allergique	1	1 (1.5 %)	0 (0%)	1
Manifestation cutanée	7	5 (8 %)	2 (5%)	0.7
Exclusion des infections à SARS-CoV2 (n=99)				
EIM, n (%)	34	26 (39%)	8 (19%)	0.022
Infection	17	10 (15%)	7 (16%)	0.87
Infection grave	9	7 (11%)	2 (5 %)	0.48

IS : immunosuppresseur conventionnel. EIM : effet indésirable médicamenteux.

IV. Discussion

Notre étude est une étude observationnelle rétrospective, qui a pour originalité d'étudier l'utilisation du Rituximab en pratique courante, sur une période de 15 ans. En outre, nous avons recueilli les données de l'ensemble des patients myasthéniques suivis au CHRU de Strasbourg sur près de 30 ans, qu'ils soient ou non traités par Rituximab, ce qui nous a permis de comparer le Rituximab avec d'autres traitements, notamment les immunosuppresseurs dits conventionnels majoritairement utilisés en première ligne dans notre étude mais également en seconde ligne pour certains. Ces traitements concernent des patients ayant des profils d'évolution de la myasthénie assez similaires à ceux traités par Rituximab, car non contrôlés par un traitement symptomatique par anticholinestérasiques ou par corticoïdes oraux seuls en traitement de fond, de plus ils partagent certains effets indésirables comme le risque infectieux entre autres. Nous avons pu le voir en introduction, les comparaisons du Rituximab aux autres traitements de première et de seconde ligne manquent dans la littérature et c'est là un autre intérêt majeur de notre étude. Enfin, ayant un nombre relativement conséquent de patients traités par Rituximab pour un même centre, avec un suivi régulier sur une durée moyenne d'environ 10 ans, nous avons pu comparer les changements chez un même patient avant et après l'introduction du Rituximab, ce qui permet d'obtenir des informations importantes quant à son efficacité pour modifier le cours de la maladie.

Utilisation du Rituximab

Concernant l'utilisation du Rituximab en pratique courante, on observe que la principale indication dans notre étude est la myasthénie réfractaire aux traitements de première ligne, conformément aux recommandations de bonne pratique en vigueur (9,45,46) et qui concerne

plus de la moitié des patients. Par ailleurs, près d'un tiers des patients ont débuté le traitement à la suite d'une mauvaise tolérance des traitements de première ligne. Son usage respecte donc celui d'un traitement de deuxième intention. Toutefois, on remarque que près de la moitié des patients (46%) ont débuté le traitement après la survenue d'une crise myasthénique, que la myasthénie soit de forme réfractaire ou non, ce qui reflète le choix fréquent du Rituximab dans les myasthénies de forme sévère. Les cures étaient principalement administrées au long cours avec une fréquence moyenne de 6 mois.

Concernant sa place dans la stratégie thérapeutique en pratique, on observe que la totalité des patients ayant été traités par Rituximab ont été préalablement traités par anticholinestérasiques et corticoïdes oraux et que plus de la moitié ont été traités par un immunosuppresseur conventionnel de première ligne. Dans notre étude, le délai moyen d'introduction du traitement par Rituximab est d'environ 7 ans après le diagnostic alors qu'il est inférieur à 2 ans pour les immunosuppresseurs conventionnels. De plus les patients ont reçu en moyenne 2 traitements de fond avant le Rituximab, soit près du double par rapport aux patients traités par immunosuppresseurs conventionnels seuls. Cela illustre bien l'introduction tardive du Rituximab dans l'histoire de la maladie par rapport aux autres traitements immunosuppresseurs qui sont introduits plus rapidement. Il y a plusieurs raisons pouvant expliquer cette introduction tardive, la principale étant que les immunosuppresseurs conventionnels sont majoritairement représentés par l'Azathioprine et le Mycophénolate Mofétil dans notre étude, indiqués en première ligne. On peut toutefois se demander si l'absence de consensus concernant le Rituximab - en dépit du fait qu'il soit recommandé par le PNDP (9) dans les formes réfractaires -, ainsi que la peur de ses effets indésirables éventuels, n'entraînent pas une réticence à le prescrire dès lors que la myasthénie apparaît comme réfractaire. Les résultats sont similaires dans l'étude de Tandan et al (66) où le Rituximab est introduit en moyenne 8 ans après le diagnostic.

Facteurs de recours au Rituximab

Dans notre étude, les patients les plus à-même de recourir à un traitement par Rituximab sont ceux qui ont une forme séropositive à anticorps anti-MuSK, qui ont présenté des troubles bulbaires ou respiratoires, ou encore qui ont bénéficié d'une thymectomie au cours de l'histoire de la maladie. En revanche les patients ayant une forme oculaire pure sont moins propices à recevoir un traitement par Rituximab. De même, sans que cela soit significatif, on observe que les patients ayant des scores d'évaluation (MGFA et score myasthénique) plus défavorables sont davantage traités par Rituximab. Ce sont donc les patients qui ont une forme plus sévère de la maladie qui sont les plus à-même de bénéficier d'un traitement par Rituximab. Nous pouvons expliquer cela de deux manières : l'efficacité du Rituximab dans ces formes, ou le fait qu'il soit recommandé dans les formes réfractaires qui sont la plupart du temps plus sévères. Toutefois une myasthénie peut être sévère d'emblée sans être considérée comme réfractaire, ce qui peut expliquer pourquoi le Rituximab a été introduit à la phase précoce chez 18% des patients traités. Concernant la forme séropositive à anticorps anti-MuSK, le recours au Rituximab peut également s'expliquer de deux façon : la première est que les formes à anti-MuSK sont connues pour être plus sévères avec notamment plus de troubles bulbaires (42) et nous avons vu que ces patients ont davantage recours au Rituximab ; la deuxième est que plusieurs études ont montré que le Rituximab était particulièrement efficace dans les formes à anti-MuSK (82,83), ce qui peut expliquer pourquoi ce traitement est privilégié par les praticiens, même en l'absence de consensus. Dans la littérature on retrouve des résultats similaires notamment dans l'étude de Tandan et al (66) où les patients traités par Rituximab ont majoritairement une forme sévère de la maladie.

Ensuite, on remarque que les patients ayant un SAOS ont plus tendance à être traités par Rituximab. On peut se poser la question d'un lien entre SAOS et les troubles respiratoires sans que cela puisse être affirmé dans notre étude.

Enfin, dans notre cohorte le Rituximab est davantage prescrit chez les patients ayant un décrétement à l'ENMG ou un test anticholinestérasique positif, nous pouvons dès lors nous interroger sur l'association possible entre une forme plus sévère de la maladie et la positivité de ces tests.

Efficacité du Rituximab

Une grande majorité de patients (80 %) est en amélioration après l'introduction du Rituximab. Cela concorde avec les données de la littérature, notamment la revue de littérature de Young et McGill en 2021 qui retrouve une amélioration allant de 77 % à 90 % des patients après mise sous Rituximab selon les études (81). Cela reflète ou bien une amélioration sur le plan de la symptomatologie, ou bien une diminution des traitements.

En effet, on remarque chez les patients traités par Rituximab un taux de diminution ou d'arrêt des corticoïdes élevé à 85 %, ce qui suggère un potentiel effet épargneur cortisonique. Ces résultats sont en contradiction avec ceux de l'étude BeatMG (79) qui ne retrouvait pas d'effet significatif sur la réduction de la posologie des corticoïdes par rapport au placebo, avec une réduction des posologies chez seulement 60 % des patients contre 56 % dans le groupe placebo. En revanche, l'étude rétrospective menée par Topakian et al (90) retrouve des données similaires avec 25,6 % des patients diminuant la posologie des corticoïdes et 59 % des patients les arrêtant après mise sous Rituximab. Dans la méta-analyse de Li et al (80), 70 % des patients diminuent la posologie ou arrêtent les corticoïdes après introduction du Rituximab.

Concernant les immunosuppresseurs conventionnels, ils ont pu être arrêtés chez la quasi-totalité des patients (96 %) dans notre étude, ce qui est supérieur aux données de la littérature, bien que de nombreuses études s'accordent à dire qu'il existe un effet épargneur des immunosuppresseurs avec le Rituximab (81). L'étude de Li et al (80) par exemple retrouve un taux d'arrêt des immunosuppresseurs de 66 % parmi les 260 patients étudiés. Toutefois, il est difficile d'affirmer si l'arrêt des immunosuppresseurs est synonyme d'efficacité. En effet, bien que son introduction soit liée dans la majorité des cas à une inefficacité des traitements de première ligne, nous avons vu que dans un tiers des cas, le Rituximab était introduit en raison d'une mauvaise tolérance des traitements de première ligne, ce qui ne signifie pas qu'ils étaient inefficaces pour autant.

Un peu moins de la moitié (41 %) des patients traités ont atteint le stade de rémission clinique après l'introduction du Rituximab avec une durée moyenne de 3 ans, ce qui n'est pas négligeable en pratique.

En comparant les caractéristiques des patients traités par Rituximab au moment de l'instauration du traitement et à la fin du suivi, nous avons mis en évidence une réduction du score myasthénique, une amélioration du score MGFA, et une réduction du pourcentage de patients avec des troubles bulbaires ou respiratoires, connus pour leur pronostic défavorable. Il existe donc une amélioration clinique substantielle chez les patients traités. Néanmoins, en l'absence de comparaison avec un placebo, nous ne pouvons écarter des changements liés à l'évolution naturelle de la maladie. Par ailleurs, le Rituximab permet un bon contrôle de la maladie avec une réduction du taux annualisé de poussées de 75 % lorsque l'on compare le nombre de poussées avant et après le traitement avec globalement un passage de 3 à 1 poussée tous les 2 ans, ce qui permet une réduction du nombre d'hospitalisations étant donné que les poussées relevées dans notre étude sont les poussées sévères nécessitant un traitement

immunomodulateur rapide – IgIV ou EP. Nous n’avons en revanche pas d’information concernant les poussées qui seraient jugées minimales et ne nécessiteraient pas de traitements immunomodulateurs.

Les analyses en sous-groupe suggèrent une supériorité de la proportion de patients améliorés par le Rituximab dans les formes à anticorps anti-MuSK, ce qui est conforme aux données de la littérature, notamment aux résultats des études de Hehir et al (83), Díaz-Manera et al (82) que nous avons déjà abordés en introduction, ainsi que dans la revue de littérature de Tandan et al où la proportion d’amélioration est plus importante dans les groupes avec anticorps anti-MuSK (66). Le manque de significativité peut s’expliquer par un manque de puissance étant donné qu’il n’y avait que 5 patients ayant des anticorps anti-MuSK dans notre étude, en gardant à l’esprit que ce faible nombre peut aussi mener à une surestimation de l’efficacité du Rituximab. Concernant l’introduction du traitement à la phase précoce, il semblerait que le taux d’amélioration soit plus important lorsque le traitement est introduit dans l’année suivant le diagnostic, sans pouvoir affirmer si l’absence de différence est liée à un manque de puissance – seulement 8 patients concernés - ou à une réelle absence d’efficacité. Récemment, des études ont suggéré une efficacité du Rituximab à la phase précoce (84,85) mais les critères de jugements choisis ne permettent pas une comparaison directe avec les données de notre étude. Enfin, les résultats sont plus difficilement interprétables concernant le schéma au long cours ou à la demande, avec peut-être une tendance à une meilleure réponse lorsque le schéma est à la demande mais cela est lié à un biais de sélection majeur car les patients ayant une évolution plus favorable de la maladie nécessitent moins de cures et donc sont plus à-même de recourir à des perfusions à la demande.

Comparaison du Rituximab aux immunosuppresseurs conventionnels

Afin de comparer le Rituximab aux immunosuppresseurs conventionnels, nous avons sélectionné les patients ayant une forme généralisée de myasthénie. Les formes oculaires qui ont un meilleur profil d'évolution de la maladie et ont significativement moins recours au Rituximab ont donc été exclues. Nous n'avons pas pu comparer les données avant et après la mise sous chaque traitement car les patients ont souvent eu plusieurs lignes de traitements immunosuppresseurs conventionnels, et ce même dans le groupe Rituximab. Nous avons donc choisi de faire une comparaison sur l'ensemble de l'histoire de la maladie, c'est-à-dire du diagnostic à la fin du suivi, en gardant en tête qu'il existe de ce fait un biais de sélection important, car les patients traités par Rituximab sont ceux chez la maladie est la plus sévère et dont l'évolution est la plus défavorable, aussi les groupes ne sont pas comparables en tout point.

Nous avons mis en évidence que la probabilité d'amélioration ou de rémission clinique est plus forte en cas de traitement par Rituximab par rapport aux immunosuppresseurs conventionnels, et ce malgré le fait que les patients traités par Rituximab aient une forme plus sévère de la maladie, ce qui augmente la robustesse de ces observations. La probabilité de présenter une rechute après l'obtention d'une rémission apparaît également plus faible sous traitement par Rituximab et donc le maintien de la rémission serait meilleur qu'avec un traitement par immunosuppresseur conventionnel. Les résultats sont similaires lorsque l'on exclut les formes à anticorps anti-MuSK qui répondent bien au Rituximab et auraient pu être responsables d'un biais de confusion. De même, en ajustant sur différents critères (âge au diagnostic, sexe et thymectomie pour l'amélioration ou seulement la thymectomie pour la rémission), les taux d'amélioration et de rémission demeurent plus élevés en cas de traitement par Rituximab. A propos du taux annualisé de poussées, celui-ci est significativement plus élevé chez les patients traités par Rituximab dans notre étude, ce qui est attendu puisque la comparaison porte sur

l'ensemble de l'histoire de la maladie et non sur la période suivant l'introduction du traitement, et que les patients qui ont été amenés à être traités par Rituximab avaient une forme plus sévère de la maladie avec un nombre plus important de poussées.

Si nous nous penchons sur la durée de traitement, elle apparaît significativement plus basse lorsque le patient est traité par Rituximab avec une réduction de la durée de 50 % par rapport aux immunosuppresseurs conventionnels, ce qui réduit par la même occasion le risque d'effets indésirables. Cela n'est toutefois pas synonyme d'efficacité et est à interpréter avec prudence puisque que l'arrêt du Rituximab n'est lié à une amélioration que dans deux tiers des cas. En revanche, il existe un résultat qui est plus pertinent en termes d'efficacité bien que non significatif dans notre étude, c'est le délai entre l'introduction du traitement et la rémission. En effet ce délai est quasiment réduit de moitié lorsque le traitement est le Rituximab. En revanche, le délai entre le diagnostic et la rémission est plus important chez les patients traités par Rituximab, alors qu'ils atteignent plus vite le stade de rémission après la mise sous traitement ; cela est lié au fait que le Rituximab est introduit plus tardivement que les immunosuppresseurs conventionnels. Ces résultats concordent avec ceux de Brauner et al (85) chez qui la rémission arrive au bout de 7 mois dans le groupe Rituximab par rapport à 11 mois dans le groupe immunosuppresseurs conventionnels. La comparaison reste prudente car dans l'étude de Brauner et al, il s'agit d'un suivi sur un an avec introduction à la phase précoce.

Sécurité d'emploi

Concernant la sécurité d'utilisation, aucun patient n'a présenté de LEMP au cours du suivi, qui est pourtant un des effets indésirables redoutés des anti-CD20. Nos résultats sont en accord avec la littérature, notamment le PNDS datant de 2015 d'après lequel aucun cas de LEMP n'a été

rapporté avec le Rituximab dans la myasthénie (9). D'après Bennett et al, le risque serait surtout présent dans les pathologies hématologiques (91).

Le nombre de patient ayant présenté un effet indésirable lié à son traitement immunosuppresseur est comparable chez les patients traités par Rituximab (37 %) ou par un autre immunosuppresseur conventionnel (42 %). Toutefois la présence d'infections est significativement plus importante dans le groupe de patient traités par Rituximab avec plus d'un tiers des patients concernés au cours du suivi (35 %), et avec un nombre supérieur d'infections graves. Toutefois, cette étude a été marquée par la survenue de la pandémie de COVID-19 de 2020 à 2022 pendant laquelle le virus SARS-CoV2 avait une prévalence très élevée en France avec de nombreuses formes d'infections graves, ce qui n'est plus d'actualité au moment où nous réalisons cette étude, et qui n'était pas d'actualité de 2008 à 2020. Nous avons donc réalisé les mêmes comparaisons en excluant les infections liées à SARS-CoV2, et nous observons alors que le nombre de patients ayant eu un effet indésirable médicamenteux apparaît plus faible dans le groupe Rituximab (19 %) et que la proportion d'infections devient comparable entre les groupes. On peut donc avancer que le Rituximab rend particulièrement vulnérable à la COVID-19 avec un nombre plus important de formes graves, et que son usage devrait être limité en cas de pandémie chez les patients les plus à risque.

Les principaux effets indésirables liés au Rituximab en dehors des infections sont des cytopénies, des hypogammaglobulinémies et des manifestations cutanées. Cela diverge légèrement des données issues de la revue de littérature de Young et McGill (81) qui rapportent sur leur cohorte de 260 patients traités par Rituximab 13 % d'infections - ce qui est comparable avec notre étude -, mais aussi 19,2 % de réactions à la perfusion, ce qui paraît cohérent, alors qu'aucune n'a été rapportée dans notre étude. Cela s'explique probablement par une sous-déclaration des réactions à la perfusion chez les patients de notre cohorte. En effet les réactions sont la plupart

du temps peu sévères et ne sont pas toujours reportées dans les dossiers des patients car elles surviennent principalement en hôpital de jour où elles sont de résolution rapide, de manière spontanée ou après prise d'antihistaminiques. De plus, ces réactions surviennent plus fréquemment à l'occasion des premières perfusions et ont tendance à être plus rares par la suite. Il n'y a eu qu'un seul patient dans notre étude qui a arrêté le Rituximab en raison d'une mauvaise tolérance et il s'agissait d'une infection grave à SARS-CoV2.

Afin d'apporter un moyen de comparaison, nous aborderons les effets indésirables liés à la corticothérapie. Dans notre étude ils étaient principalement représentés par la prise de poids, l'ostéoporose, le diabète cortico-induit ou les manifestations psychiatriques qui sont plus spécifiques de la corticothérapie, les autres effets indésirables (manifestations cutanées, infections ...) étant plus difficiles à attribuer aux corticoïdes seuls. Sur la totalité des patients myasthéniques suivis dans notre cohorte, 22 % ont présenté au moins un de ces effets indésirables, si ce n'est plusieurs. Mais si l'on se penche plus particulièrement sur la cohorte des patients traités par Rituximab, et qui ont souvent eu de fortes doses de corticoïdes avant le Rituximab, 39 % des patients rapportent avoir eu au moins un effet indésirable cortisonique.

On peut donc en conclure, bien qu'il existe un biais de déclaration, que le Rituximab est relativement bien toléré et que le principal effet indésirable est représenté par les infections avec une susceptibilité particulière aux infections graves liées à SARS-CoV2.

Limites et forces

Notre étude n'est pas sans limites. Sa principale limite réside dans sa nature rétrospective qui expose au risque de biais de sélection. En effet les groupes formés ne sont pas comparables en tous points ; les patients traités par Rituximab ont été sélectionnés en raison d'une forme plus sévère de la maladie. De plus, en raison du *design* rétrospectif de l'étude, le recueil des données

n'est pas exhaustif. Enfin, comme dans toutes les études de cohortes observationnelles, il existe un nombre non négligeable de données manquantes et de patients perdus de vue (9 % des patients initialement inclus). On peut également souligner qu'il existe un biais de mesure car certaines données étaient soumises à l'interprétation du praticien ou de l'investigateur, notamment les scores myasthéniques, MGFA et PIS qui ont servi à l'évaluation de l'efficacité des traitements.

Notre étude comporte en outre un risque de biais de confusion. En effet étant donné le nombre important de données manquantes, nous n'avons pas pu ajuster sur l'ensemble des potentiels facteurs de confusion, notamment la sévérité de la maladie. Toutefois cela rend d'autant plus robustes les résultats sur l'amélioration et la rémission clinique qui sont supérieurs chez les patients traités par Rituximab malgré la sévérité de la maladie plus importante dans ce groupe. Par ailleurs sur le plan statistique, notre étude ne comporte pas de techniques de contrôle de l'inflation du risque alpha.

En ce qui concerne la comparaison de l'efficacité du Rituximab aux immunosuppresseurs conventionnels, nous n'avons pas réalisé de comparaison des données avant et après les différents traitements mais une comparaison sur l'ensemble de l'histoire de la maladie ce qui nuit à l'interprétation de certaines données notamment le taux annualisé de poussées.

À propos de l'évaluation de la sécurité, il existe un biais de déclaration abordé précédemment, concernant notamment les effets indésirables liés aux perfusions de Rituximab. Toutefois, il existe également un risque de sous-estimation des effets indésirables liés aux immunosuppresseurs conventionnels car les effets indésirables liés à ces derniers n'ont pas été étudiés dans le groupe Rituximab bien que plus de la moitié des patients avaient bénéficié d'un tel traitement. Ils ont seulement été étudiés dans le groupe immunosuppresseurs conventionnels seuls.

Enfin, concernant l'extrapolabilité des données, celle-ci est limitée par l'effet centre inhérent aux études monocentriques. De plus, bon nombre de patients ont été inclus au milieu des années 1990 et au début des années 2000, où les pratiques étaient différentes de celles d'aujourd'hui et où le Rituximab n'était pas encore utilisé dans la myasthénie. En outre, certaines formes sont sous-représentées dans notre étude, notamment les formes oculaires. En effet elles sont souvent séronégatives (près de 50 % des cas) avec une sensibilité plus faible des tests paracliniques, et de nombreux patients présentant une forme oculaire n'ont pas rempli les critères d'inclusion utilisés dans notre étude. Or ce sont des formes d'évolution majoritairement favorables et rarement traitées par Rituximab, qui ont donc été exclues de la cohorte des patients non traités par Rituximab. Afin de compenser ce biais, nous avons comparé le Rituximab et les immunosuppresseurs conventionnels uniquement dans les formes de myasthénie généralisée.

Notre étude comporte tout de même des avantages, en plus des forces citées en début de discussion. En effet c'est une étude « en vie réelle » sur 30 ans qui étudie les pratiques courantes - c'est-à-dire qu'elle prend en compte les habitudes de prescription des différents neurologues, l'absence de standardisation du suivi, les changements de pratiques au fil des années - et qui sélectionne peu les patients à l'inclusion. La puissance est relativement élevée en ce qui concerne la cohorte des patients traités par Rituximab par rapport aux autres études de la littérature. En effet dans la revue de littérature de Young et McGill (81), sur 9 études observationnelles, 8 études ont moins de 40 patients traités par Rituximab inclus – le nombre de patients allant de 5 à 36 – et seulement une étude a 56 patients traités par Rituximab. Le biais de mémoire qui est fréquent dans les études rétrospectives est ici limité du fait du recueil prospectif des données. Enfin, le suivi est long avec une durée moyenne de suivi de 10 ans.

Approche pratique et ouverture

Le Rituximab apparaît donc particulièrement efficace dans les formes sévères de la maladie et les formes à anticorps anti-MuSK. Dans notre étude il semble favoriser un bon contrôle de la maladie avec une diminution du nombre de poussées, une augmentation de la probabilité d'amélioration et de rémission clinique, et un potentiel effet épargneur cortisonique. Il semble important de ne pas l'introduire trop tardivement car, même si nous n'avons pas de résultats concluant sur l'efficacité en cas d'introduction à la phase précoce, la rémission semble plus rapide avec ce traitement, et cela permet également de limiter les effets indésirables liés aux traitements de première ligne, notamment les corticoïdes oraux.

En revanche, il apparaît prudent d'éviter de traiter les patients à haut risque d'immunodépression en cas de circulation du virus SARS-CoV2 devant un risque d'infection et notamment d'infection grave plus important avec ce traitement.

Aujourd'hui, à l'heure où émergent de nouvelles biothérapies dont l'efficacité a été prouvée par des études de haut niveau de preuve, la place du Rituximab est d'autant plus questionnée. Pourquoi introduire un traitement par Rituximab, sachant qu'il n'y pas de consensus à son propos, alors que de nouveaux traitement efficaces et validés sont disponibles sur le marché et ont obtenu des autorisations dans les formes réfractaires ? C'est ici que la comparaison de ces traitements au Rituximab aurait toute son importance, en termes d'efficacité certes, mais également en termes de tolérance, et de coût. Il existe aujourd'hui plusieurs biosimilaires du traitement princeps du Rituximab, qui sont remboursés dans la myasthénie bien qu'ils n'aient pas l'AMM ; le coût d'une perfusion est d'environ 1000 €. En revanche, les nouvelles biothérapies disponibles ont un coût très élevé, et la seule biothérapie disposant de l'AMM en monothérapie dans la myasthénie réfractaire, l'Eculizumab, n'est pas remboursée par l'assurance maladie. Le Ravulizumab dispose d'une autorisation d'accès précoce en

monothérapie mais le remboursement n'est actuellement disponible qu'en association à un traitement de première ligne comme c'est le cas pour l'Efgartigimod, ce qui expose à un risque de cumulation des effets indésirables. En outre, ils ne sont indiqués que dans les formes généralisées à anticorps anti-RACh.

Il n'y a pas d'études à ce jour comparant le Rituximab à ces thérapeutiques, peut-être en raison d'un désintérêt des laboratoires envers une molécule dont le brevet est tombé dans le domaine public depuis 2017. Quoiqu'il en soit, les données actuelles ne permettent pas de positionner les nouvelles biothérapies par rapport au Rituximab (70,75). Des études de haut niveau de preuve comparant ces traitements, ainsi que des études coût-efficacité, apparaissent nécessaires pour permettre de définir la place du Rituximab dans la stratégie thérapeutique et pour pouvoir mettre en place des schémas d'escalade thérapeutique, comme on peut le voir dans d'autres pathologies neurologiques comme la Sclérose en plaques par exemple.

V. Conclusion

Le Rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 utilisé en pratique courante dans la myasthénie auto-immune depuis près de 15 ans, mais dont la place dans la stratégie thérapeutique est mal définie et qui n'a pas obtenu l'AMM, faute de validation de son efficacité par des études randomisées de haut niveau de preuve. L'objectif de notre étude est de décrire son utilisation dans une cohorte strasbourgeoise ainsi que d'évaluer son efficacité et sa sécurité d'emploi.

Notre étude a décrit une cohorte rétrospective regroupant 174 patients atteints de myasthénie auto-immune suivis au CHRU de Strasbourg, dont 44 ont bénéficié d'un traitement par Rituximab. Notre étude montre une tendance à ce que les patients ayant une forme plus sévère au diagnostic ou bien une forme réfractaire aux traitements de première ligne aient une plus forte probabilité d'être traités par Rituximab. Les facteurs significativement associés à un recours au Rituximab sont la présence d'anticorps anti-MuSK, la survenue de troubles bulbaires ou respiratoires, ou encore le fait de nécessiter d'une thymectomie au cours du suivi.

En comparant les patients avant la mise sous Rituximab et à la fin du traitement, nous avons mis en évidence une amélioration significative sur le plan clinique, une diminution de la corticothérapie per os, ainsi qu'une réduction du taux annualisé de poussées. Les analyses en sous-groupe suggèrent une supériorité de l'efficacité du Rituximab chez les patients ayant une forme à anticorps anti-MuSK, mais les résultats sont difficilement interprétables en raison d'un manque de puissance.

En comparant le traitement par Rituximab au traitement par immunosuppresseurs conventionnels seuls chez des patients ayant une myasthénie généralisée, nous observons une augmentation significative de la proportion de patients en amélioration et en rémission clinique

lorsqu'ils sont traités par Rituximab, ainsi qu'une plus faible proportion de rechutes et une réduction de la durée de traitement.

Concernant la sécurité d'emploi, il existe une proportion comparable d'effets indésirables entre les deux groupes. La présence d'infections est significativement plus importante dans le groupe traité par Rituximab avec plus d'un tiers des patients concernés mais il s'agit majoritairement d'infections liées à SARS-CoV2 survenant dans un contexte épidémiologique de pandémie.

En somme, notre étude a pour mérite d'évaluer l'utilisation et l'efficacité du Rituximab en pratique clinique courante et de le comparer aux autres immunosuppresseurs, sans pour autant suffire à définir sa place dans la stratégie thérapeutique. Elle suggère un réel intérêt du Rituximab dans les formes les plus sévères de myasthénie avec un effet épargneur cortisonique. De plus, le Rituximab étant un traitement à faible coût, d'utilisation relativement simple et ayant un bon profil de tolérance, sa place dans la stratégie thérapeutique gagnerait à être étayée par des études de plus haut niveau de preuve le comparant aux autres traitements comme les immunosuppresseurs conventionnels mais aussi les nouvelles biothérapies validées.

VU et approuvé
Strasbourg, le **07 JUIN 2023**
le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBLIA

VU
Strasbourg, le **16/06/23**
Le président du jury de thèse

Professeur Christine TRANCHANT



Dr Christine TRANCHANT
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Annexes

Annexe 1. Score MGFA. Source : MG United. Reproduit d'après Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America, et al. *Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards*. Neurology. 2000;55(1);16-23

Class I:	Any ocular muscle weakness; may have weakness of eye closure. All other muscle strength is normal.
Class II:	Mild weakness affecting muscles other than ocular muscles; may also have ocular muscle weakness of any severity.
A.	IIa. Predominantly affecting limb, axial muscles or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles.
B.	IIb. Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles or both.
Class III:	Moderate weakness affecting muscles other than ocular muscles; may also have ocular muscle weakness of any severity.
A.	IIIa. Predominantly affecting limb, axial muscles or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles.
B.	IIIb. Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles or both.
Class IV:	Severe weakness affecting muscles other than ocular muscles; may also have ocular muscle weakness of any severity.
A.	IVa. Predominantly affecting limb, axial muscles or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles.
B.	IVb. Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles or both.
Class V:	Defined as intubation, with or without mechanical ventilation, except when employed during routine postoperative management. The use of a feeding tube without intubation places the patient in class IVb.

Annexe 2. Score myasthénique. Reproduit d'après AFM Téléthon. *Myasthénie auto-immune : le suivi*. Fiche technique. 2013 sept; ISSN:1769-1850. Disponible sur https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/media/documents/myasthenie_autoimmune_le_suivi.pdf

TEST	SCORE	
Tenue des bras tendus (éprouve de Barré) 10 secondes = 1 point	150 secondes	15 points
Tenue des articles levés (éprouve de Mingazzini) 5 secondes = 1 point	75 secondes	15 points
Possibilité de soulever la tête du lit	Avec contrepression Seulement sans contrepression Non	10 points 5 points 0 point
Possibilité de se relever en décubitus sans aide des bras	Oui Non	10 points 0 point
Parésie oculomotrice	Normale Partiellement Ophtalmopégie	10 points 5 points 0 point
De l'asthénie palpébrale	Normale Diminuée Incomplète avec recouvrement cornéen Incomplète sans recouvrement cornéen	10 points 7 points 5 points 0 point
Mastication	Normale Faible Nulle	10 points 5 points 0 point
Déglutition	Normale Difficile Fausses routes	10 points 5 points 0 point
Pronation	Normale Nécessaire Impossible	10 points 5 points 0 point
Total		... / 100 points

Annexe 3. Score QMG. Reproduit d'après Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*. 1 avr &999;52(7):1487-1487.

Grade	0	1	2	3	Score
Double vision (lateral gaze) sec.	>60	11-60	1-10	Spontaneous	
Prosis (upward gaze) sec.	>60	11-60	1-10	Spontaneous	
Facial Muscles	Normal lid closure	Complete, weak, some resistance	Complete, without resistance	Incomplete	
Swallowing	Normal	Occasional choking	Consistent choking	Cannot swallow	
Head, lifted (45° supine) sec.	>120	>30-120	>0-30	0	
Right arm outstretched (90° standing) sec.	>240	>90-240	>10-90	0-10	
Left arm outstretched (90° standing) sec.	>240	>90-240	>10-90	0-10	
Speech following counting aloud from 1-50 (onset of dysarthria)	None at #50	Dysarthria at #30-49	Dysarthria at #10-29	Dysarthria at #9	
Right leg outstretched (45° supine) sec.	>100	31-100	1-30	0	
Left leg outstretched (45° supine) sec.	>100	31-100	1-30	0	
Vital capacity (l): male	>3.5	>2.5-3.5	1.5-2.5	<1.5	
female:	>2.5	>1.8-2.5	1.2-1.8	<1.2	
Rt hand grip (Kg force) male	>45	>15-45	5-15	<5	
female	>31	>10-30	5-10	<5	
Left hand grip (Kg force) male	>35	>15-35	5-15	<5	
female	>25	>10-25	5-10	<5	
Total score: _____					

Annexe 4. Score MGFA Post Intervention Status (MGFA-PIS). Source : MG United. Reproduit d'après Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America, et al. *Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards.* Neurology. 2000;55(1);16-23

Complete Stable Remission (CSR)	The patient has had no symptoms or signs of MG for at least 1 year and has received no therapy for MG during that time. There is no weakness of any muscle on careful examination by someone skilled in the evaluation of neuromuscular disease. Isolated weakness of eyelid closure is accepted.
Pharmacologic Remission (PR)	The same criteria as for CSR except that the patient continues to take some form of therapy for MG. Patients taking cholinesterase inhibitors are excluded from this category because their use suggests the presence of weakness.
Minimal Manifestations (MM)	The patient has no symptoms of functional limitations from MG but has some weakness on examination of some muscles. This class recognizes that some patients who otherwise meet the definition of CSR or PR do have weakness that is only detectable by careful examination.
MM-0	The patient has received no MG treatment for at least 1 year.
MM-1	The patient continues to receive some form of immunosuppression but no cholinesterase inhibitors or other symptomatic therapy.
MM-2	The patient has received only low-dose cholinesterase inhibitors (<120 mg pyridostigmine/day) for at least 1 year.
MM-3	The patient has received cholinesterase inhibitors or other symptomatic therapy and some form of immunosuppression during the past year.
Change in Status Improved (I)	A substantial decrease in pretreatment clinical manifestations or a sustained substantial reduction in MG medications as defined in the protocol. In prospective studies, this should be defined as a specific decrease in QMG score.
Unchanged (U)	No substantial change in pretreatment clinical manifestations or reduction in MG medications as defined in the protocol. In prospective studies, this should be defined in terms of a maximum change in QMG score.
Worse (W)	A substantial increase in pretreatment clinical manifestations or a substantial increase in MG medications as defined in the protocol. In prospective studies, this should be defined as a specific increase in QMG score.
Exacerbation (E)	Patients who have fulfilled criteria of CSR, PR or MM but subsequently developed clinical findings greater than permitted by these criteria.
Died of MG (D of MG)	Patients who died of MG, of complications of MG therapy or within 30 days after thymectomy.

Bibliographie

1. Deymeer F. History of Myasthenia Gravis Revisited. *Noro Psikiyatrs Ars.* juin 2021;58(2):154-62.
2. Simpson JA. Myasthenia Gravis: A New Hypothesis. *Scott Med J.* 1 oct 1960;5(10):419-36.
3. Nastuk WL, Strauss AJ, Osserman KE. Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. *Am J Med.* mars 1959;26(3):394-409.
4. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest.* 1 nov 2006;116(11):2843-54.
5. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology.* nov 1976;26(11):1054-9.
6. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med.* mars 2001;7(3):365-8.
7. Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life.* 2021;14(1):7-16.
8. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol.* 18 juin 2010;10:46.
9. PNDS - Myasthénie autoimmune. 2015;
10. Nacu A, Andersen JB, Lisnic V, Owe JF, Gilhus NE. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity.* 18 août 2015;48(6):362-8.
11. McKeon A, Lennon VA, Jacob A, Matiello M, Lucchinetti CF, Kale N, et al. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve.* janv 2009;39(1):87-90.
12. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, Mohammadianinejad SE, Sahraian MA, Azimi AR, et al. Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. *Mult Scler Relat Disord.* janv 2019;27:350-63.
13. Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. 2016 [cité 4 mars 2023]. Myasthénie. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/myasthenie>
14. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 29 déc 2016;375(26):2570-81.
15. Mécanismes de la contraction [Internet]. Institut de Myologie. [cité 1 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.institut-myologie.org/enseignement/connaissances-sur-le-muscle/mecanismes-de-la-contraction/>
16. Zong Y, Zhang B, Gu S, Lee K, Zhou J, Yao G, et al. Structural basis of agrin–LRP4–MuSK signaling. *Genes Dev.* 1 févr 2012;26(3):247-58.

17. Catar O, Aubé-Nathier AC, Nadaj-Pakleza A. Myasthénie auto-immune séronégative. *Med Sci (Paris)*. 1 nov 2017;33:34-8.
18. Le Panse R, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, Weiss JM, Cufi P, Dartevelle P, et al. Thymic remodeling associated with hyperplasia in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. août 2010;43(5-6):401-12.
19. Cron MA, Maillard S, Villegas J, Truffault F, Sudres M, Dragin N, et al. Thymus involvement in early-onset myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. janv 2018;1412(1):137-45.
20. Cufi P, Dragin N, Weiss JM, Martinez-Martinez P, De Baets MH, Roussin R, et al. Implication of double-stranded RNA signaling in the etiology of autoimmune myasthenia gravis. *Annals of Neurology*. 2013;73(2):281-93.
21. Cavalcante P, Bernasconi P, Mantegazza R. Autoimmune mechanisms in myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. oct 2012;25(5):621-9.
22. Meyer M, Höls AK, Liersch B, Leistner R, Gellert K, Schalke B, et al. Lack of evidence for Epstein-Barr virus infection in myasthenia gravis thymus. *Annals of Neurology*. 2011;70(3):515-8.
23. Sommer N, Melms A, Weller M, Dichgans J. Ocular myasthenia gravis. A critical review of clinical and pathophysiological aspects. *Doc Ophthalmol*. 1993;84(4):309-33.
24. Oosterhuis HJ. Observations of the Natural History of Myasthenia Gravis and the Effect of Thymectomy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1981;377(1):678-90.
25. Scherer K, Bedlack RS, Simel DL. Does This Patient Have Myasthenia Gravis? *JAMA*. 20 avr 2005;293(15):1906-14.
26. Lertchavanakul A, Gamnerdsiri P, Hirunwiwatkul P. Ice test for ocular myasthenia gravis. *J Med Assoc Thai*. juin 2001;84 Suppl 1:S131-136.
27. AAEM Quality Assurance Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*. sept 2001;24(9):1239-47.
28. Wang F. Stratégie d'exploration neurophysiologique de la myasthénie. *Lettre du Neurologue (La) : le Courrier du Spécialiste*. 1 janv 2012;
29. Masson E. EM-Consulte. [cité 2 juill 2023]. EMG de fibre unique. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1296092/emg-de-fibre-unique>
30. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Bradley RJ, Dwyer D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. juin 1992;15(6):720-4.
31. Witoonpanich R, Dejthevaporn C, Sriphrapadang A, Pulkes T. Electrophysiological and immunological study in myasthenia gravis: Diagnostic sensitivity and correlation. *Clinical Neurophysiology*. 1 sept 2011;122(9):1873-7.
32. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in « seronegative » myasthenia gravis. *Brain*. juill 2008;131(Pt 7):1940-52.

33. Sanders DB, Andrews PI, Howard JF, Massey JM. Seronegative myasthenia gravis. *Neurology*. 1 avr 1997;48(Suppl 5):40S-45S.
34. Newsom-Davis J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. févr 2004;160(2):177-80.
35. Masson E. EM-Consulte. [cité 2 juill 2023]. Syndromes myasthéniques congénitaux : difficultés diagnostiques, évolution et pronostic, thérapeutique L'expérience du réseau national « Syndromes Myasthéniques Congénitaux ». Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/791641/syndromes-myastheniques-congenitaux-difficultes-di>
36. America TF of the MSAB of the MGF of, Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. *Neurology*. 12 juill 2000;55(1):16-23.
37. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*. 1 avr 1999;52(7):1487-1487.
38. Ostovan VR, Fatehi F, Davoudi F, Nafissi S. Validation of the 15-item myasthenia gravis quality of life questionnaire (MG-QOL15) Persian version. *Muscle Nerve*. juin 2016;54(1):65-70.
39. Beghi E, Antozzi C, Batocchi AP, Cornelio F, Cosi V, Evoli A, et al. Prognosis of myasthenia gravis: a multicenter follow-up study of 844 patients. *J Neurol Sci*. déc 1991;106(2):213-20.
40. Wakata N, Iguchi H, Sugimoto H, Nomoto N, Kurihara T. Relapse of ocular symptoms after remission of myasthenia gravis--a comparison of relapsed and complete remission cases. *Clin Neurol Neurosurg*. avr 2003;105(2):75-7.
41. Wang L, Zhang Y, He M. Clinical predictors for the prognosis of myasthenia gravis. *BMC Neurol*. 19 avr 2017;17(1):77.
42. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve*. juill 2011;44(1):36-40.
43. Résumé des caractéristiques du produit - MESTINON 60 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67013510&typedoc=R>
44. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review) [RETIRED]: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 12 juill 2000;55(1):7-15.
45. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *European Journal of Neurology*. 2010;17(7):893-902.
46. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology*. 26 juill 2016;87(4):419-25.
47. Buckingham JM, Howard FM, Bernatz PE, Payne WS, Harrison EG, O'Brien PC, et al. The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study. *Ann Surg*. oct 1976;184(4):453-8.

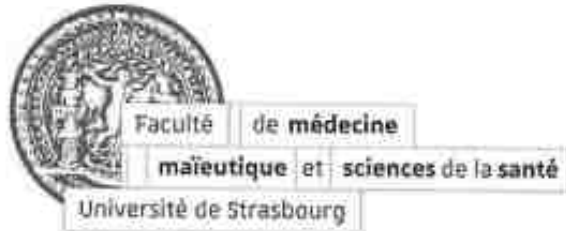
48. Collongues N, Felten R, De Seze J, Bigaut K. EM-Consulte. [cité 8 juill 2023]. Gestion des biothérapies à l'usage des neurologues. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1537593>
49. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2002(4):CD002275.
50. Elovaara I, Apostolski S, Van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *European Journal of Neurology.* 2008;15(9):893-908.
51. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 déc 2012;12(12):CD002277.
52. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol.* nov 2005;62(11):1689-93.
53. Gajdos P, Simon N, de Rohan-Chabot P, Raphael JC, Goulon M. [Long-term effects of plasma exchange in myasthenia. Results of a randomized study]. *Presse Med.* 2 avr 1983;12(15):939-42.
54. Cahoon WD, Kockler DR. Mycophenolate mofetil treatment of myasthenia gravis. *Ann Pharmacother.* févr 2006;40(2):295-8.
55. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology.* juin 1998;50(6):1778-83.
56. Résumé des caractéristiques du produit - SOLUPRED 20 mg, comprimé effervescent - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66871876&typedoc=R>
57. Résumé des caractéristiques du produit - AZATHIOPRINE EG 50 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62824288&typedoc=R>
58. Résumé des caractéristiques du produit - MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 250 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64833033&typedoc=R#RcpContreindications>
59. Résumé des caractéristiques du produit - NEORAL 100 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67194943&typedoc=R>
60. Pasnoor M, He J, Herbelin L, Burns TM, Nations S, Brill V, et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology.* 5 juill 2016;87(1):57-64.
61. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* juill 2002;26(1):31-6.
62. Pierpont TM, Limper CB, Richards KL. Past, Present, and Future of Rituximab-The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Front Oncol.* 2018;8:163.

63. Huang H, Benoist C, Mathis D. Rituximab specifically depletes short-lived autoreactive plasma cells in a mouse model of inflammatory arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 9 mars 2010;107(10):4658-63.
64. Crickx E, Chappert P, Sokal A, Weller S, Azzaoui I, Vandenberghe A, et al. Rituximab-resistant splenic memory B cells and newly engaged naive B cells fuel relapses in patients with immune thrombocytopenia. *Science Translational Medicine*. 14 avr 2021;13(589):eabc3961.
65. Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. mai 2015;262(5):1115-9.
66. Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve*. août 2017;56(2):185-96.
67. Schneider-Gold C, Gilhus NE. Advances and challenges in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*. 21 déc 2021;14:17562864211065406.
68. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65348481#>
69. Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. déc 2017;16(12):976-86.
70. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 2 juin 2023]. ULTOMIRIS (ravulizumab) - Myasthénie Acquise Généralisée (MAG). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419442/fr/ultomiris-ravulizumab-myasthenie-acquise-generalisee-mag
71. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Efficacy and Safety of Ravulizumab, a Long-acting Terminal Complement Inhibitor, in Adults with Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: Results from the Phase 3 CHAMPION MG Study (P1-1.Virtual). *Neurology* [Internet]. 3 mai 2022 [cité 14 juill 2023];98(18 Supplement). Disponible sur: https://n.neurology.org/content/98/18_Supplement/791
72. Howard JF, Nowak RJ, Wolfe GI, Freimer ML, Vu TH, Hinton JL, et al. Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 1 mai 2020;77(5):582-92.
73. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 juill 2023]. ZILUCOPLAN (zilucoplan) - Myasthénie. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/p_3420820/fr/zilucoplan-zilucoplan-myasthenie
74. Howard JF, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. juill 2021;20(7):526-36.
75. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 juill 2023]. VYVGART (efgartigimod alfa) - Myasthénie. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402357/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie
76. Bril V, Benatar M, Andersen H, Vissing J, Brock M, Greve B, et al. Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. *Neurology*. 9 févr 2021;96(6):e853-65.

77. VIDAL [Internet]. [cité 18 juill 2023]. VYVGART 20 mg/ml sol diluer p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/vyvgart-20-mg-ml-sol-diluer-p-perf-239605.html>
78. Myasthenia Gravis Inebilizumab Trial (MINT) > Clinical Trials > Yale Medicine [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.yalemedicine.org/clinical-trials/myasthenia-gravis-inebilizumab-trial-mint-1>
79. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, et al. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology*. 25 janv 2022;98(4):e376-89.
80. Li T, Zhang GQ, Li Y, Dong SA, Wang N, Yi M, et al. Efficacy and safety of different dosages of rituximab for refractory generalized AChR myasthenia gravis: A meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 1 mars 2021;85:6-12.
81. Young C, McGill SC. Rituximab for the Treatment of Myasthenia Gravis: A 2021 Update [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021 [cité 9 oct 2022]. (CADTH Health Technology Review). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571915/>
82. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology*. 17 janv 2012;78(3):189-93.
83. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology*. 5 sept 2017;89(10):1069-77.
84. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, et al. Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 19 sept 2022;
85. Brauner S, Eriksson-Dufva A, Hietala MA, Frisell T, Press R, Piehl F. Comparison Between Rituximab Treatment for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis and Refractory Generalized Myasthenia Gravis. *JAMA Neurology*. 1 août 2020;77(8):974-81.
86. Descriptif des recherches en cours ou réalisées à la BNDMR | Banque Nationale de Données Maladies Rares [Internet]. [cité 3 juin 2023]. Disponible sur: https://www.bndmr.fr/espace-patients/transparence/recherches_bndmr/
87. Chuquilin M, Barohn R. Rituximab in Newly Diagnosed Generalized Myasthenia Gravis: A New Treatment Paradigm? *JAMA Neurology* [Internet]. 19 sept 2022 [cité 9 oct 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2311>
88. Décret n° 2016-1606 du 25 novembre 2016 relatif à la déclaration des événements indésirables graves associés à des soins et aux structures régionales d'appui à la qualité des soins et à la sécurité des patients - Légifrance [Internet]. [cité 3 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033479591>
89. Medistica. pvalue.io, a Graphic User Interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications. [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.pvalue.io/fr>

90. Topakian R, Zimprich F, Iglseder S, Embacher N, Guger M, Stieglbauer K, et al. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria. *J Neurol.* mars 2019;266(3):699-706.
91. Bennett CL, Focosi D, Socal MP, Bian JC, Nabhan C, Hrushesky WJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions. *Lancet Haematol.* août 2021;8(8):e593-604.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : Paumier Prénom : Flavon

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L.335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète :

Signature originale :

Flavon Paumier

À Strasbourg le 05/06/2023

RÉSUMÉ :

Introduction - La place du Rituximab, un anticorps anti-CD20 utilisé en pratique courante dans le traitement de la myasthénie auto-immune, est imparfaitement codifiée, avec des études aux niveaux de preuve insuffisants et aux résultats parfois contradictoires. L'objectif de notre étude est de décrire son utilisation dans une cohorte strasbourgeoise ainsi que d'évaluer son efficacité et sa sécurité d'emploi.

Méthode - Nous avons analysé une cohorte rétrospective de patients suivis au CHRU de Strasbourg pour une myasthénie auto-immune définie, ayant plus de 18 ans à l'inclusion et dont les données ont été recueillies de manière prospective. Nous avons isolé un groupe de patients ayant bénéficié d'un traitement par Rituximab, ainsi qu'un groupe de patients ayant une forme généralisée de myasthénie et ayant bénéficié d'un traitement immunosuppresseur conventionnel seul afin de permettre une comparaison. Nous avons recueilli les caractéristiques des patients et de leur myasthénie à l'inclusion, puis nous avons recueilli les effets indésirables des différents traitements et les différents critères d'efficacité au cours de la maladie jusqu'à la fin de suivi dans l'étude.

Résultats – Nous avons inclus 174 patients suivis entre 1994 et 2022. 44 patients ont bénéficié d'un traitement par Rituximab dont 43 avec une myasthénie généralisée. 109 patients ayant une forme généralisée ont reçu un traitement par immunosuppresseur conventionnel seul. Les facteurs de recours à un traitement par Rituximab sont la présence d'anticorps anti-MuSK, la survenue de troubles bulbaires ou respiratoires, ou le besoin d'une thymectomie. La prescription de Rituximab se fait majoritairement au long cours et l'indication principale est la forme réfractaire. En comparant les caractéristiques avant la mise sous Rituximab et à la fin du traitement, l'étude met en évidence une amélioration significative des scores myasthénique et MGFA, une réduction du pourcentage de patients avec des troubles bulbaires ou respiratoires et une réduction du taux annualisé de poussées. Les analyses en sous-groupe montrent une efficacité supérieure du Rituximab dans les myasthénies séropositives à anti-MuSK. En comparant l'efficacité chez les patients ayant une forme généralisée du traitement par Rituximab ou par immunosuppresseurs conventionnels seuls, il existe dans le groupe Rituximab une proportion significativement plus élevée d'amélioration et de rémission clinique ainsi qu'une proportion plus faible de rechutes après la mise sous traitement. La survenue d'effets indésirables est comparable entre les groupes. Il existe un nombre significativement plus important d'infections sous Rituximab, alors qu'il devient comparable lorsque l'on ne prend pas en compte les infections liées à SARS-CoV2. Les groupes sont toutefois difficilement comparables sur certains aspects dans la mesure où le Rituximab est souvent réservé aux formes les plus sévères.

Conclusion – Cette étude suggère un intérêt du Rituximab en termes d'efficacité chez les formes les plus sévères de myasthénie, avec un profil de sécurité satisfaisant. Si sa place dans la stratégie thérapeutique mérite d'être étayée, cette étude fournit des pistes dans la sélection des patients à traiter par Rituximab et son mode d'utilisation.

Rubrique de classement : Médecine, Neurologie

Mots-clés : Myasthénie auto-immune, Rituximab, Etude de cohorte, Etude rétrospective

Président : Madame le Professeur Christine TRANCHANT

Asseseurs : Monsieur le Docteur Laurent KREMER

Asseseurs : Monsieur le Docteur Kévin BIGAUT

Asseseurs : Monsieur le Professeur Jérôme DE SEZE

Asseseurs : Madame le Docteur Aleksandra NADAJ-PAKLEZA

Adresse de l'auteur : 6 rue Guido Guersi, 67100 Strasbourg, France