

ANNEE 2021

N°

**EVALUATION DES PATIENTS TRAITES PAR IMMUNOSUPPRESSEURS POUR UNE
MYASTHENIE AUTO-IMMUNE AU CHU DE DIJON**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 11 Octobre 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Catherine LEONETTI

Née le 12 Mai 1992

A Marseille

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors 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.

ANNEE 2021

N°

**EVALUATION DES PATIENTS TRAITES PAR IMMUNOSUPPRESSEURS POUR UNE
MYASTHENIE AUTO-IMMUNE AU CHU DE DIJON**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 11 Octobre 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Catherine LEONETTI

Née le 12 Mai 1992

A Marseille

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	BOUHEMAD	Anesthésiologie- réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie- virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romaric	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)			
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
(Disponibilité du 16/11/2020 au 15/11/2021)			
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Sécolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/12/2021)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Jacques	BEAURAIN	Neurochirurgie
----	---------	-----------------	----------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	---------------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Pr Bernard BONNOTTE, service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU de Dijon

Membres hospitalo-universitaires :

Pr Yannick BEJOT, service de Neurologie, CHU de Dijon

Pr Sylvain AUDIA, service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU de Dijon

Directrice de thèse :

Pr Agnès JACQUIN-PIQUES, service de Neurophysiologie Clinique, CHU de Dijon

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

Remerciements aux membres du jury :

A Monsieur le Pr Bernard BONNOTTE, Président du jury.

Je vous remercie avant tout d'avoir accepté de présider mon jury. Merci pour votre encadrement tout au long de mon cursus d'interne dans cette spécialité riche qu'est la médecine interne. Votre expérience médicale, votre savoir et votre pédagogie m'ont enseigné les fondements de cette spécialité. J'espère pouvoir continuer à collaborer avec vous.

A Madame la Pr Agnès JACQUIN-PIQUES, Directrice de thèse.

Je vous remercie de m'avoir accompagnée dans ce projet de thèse qui me tenait particulièrement à cœur associant la médecine interne et la neurologie. Votre bienveillance et votre patience m'ont été d'une grande aide ces dernières semaines. Je n'aurais pas trouvé plus qualifiée dans ce domaine au vu de vos compétences cliniques et en neurophysiologie. Merci encore.

A Monsieur le Pr Sylvain AUDIA, membre du jury.

Je vous remercie de votre enseignement, de vos conseils et de votre rigueur en matière de travail. Cela m'a permis de beaucoup progresser lors de mon passage en médecine interne. Je ne peux qu'être admirative de votre travail et honorée que vous fassiez partie de mon jury de thèse.

A Monsieur le Pr Yannick BEJOT, membre du jury.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Il ne faisait nul doute dans mon esprit que vous deviez faire partie de mon jury au vu de vos compétences dans le domaine neurologique. Je n'ai pas encore eu la chance de travailler avec vous mais je serai plus qu'honorée d'une future collaboration.

Remerciements aux membres de ma famille :

A mes parents,

Merci pour votre soutien tout au long de ces années et l'on sait à quel point je peux être difficile à supporter par moments. Sans vous, tout aurait été beaucoup plus difficile et votre présence à mes côtés malgré les kilomètres ne peut que me rendre plus forte. Je pense qu'il est difficile de rêver meilleurs parents que vous.

A ma sœur,

Malgré nos chamailleries d'enfance tu as toujours été là pour moi. Je ne peux que te remercier pour cela et te dire à quel point je suis admirative de ta force d'esprit et de ton caractère aventureux. J'espère que l'on partagera de nouvelles expériences très vite ! (Et merci aussi pour ton aide administrative très précieuse !!!)

A mon frère,

Merci pour ton calme interplanétaire. J'admire ta sérénité bien que je sois venue la troubler l'année dernière et tu sauras de quel moment je parle. Y penser me fait toujours autant rire ! Il était quand même temps que je finisse, au moment où j'écris ces lignes tu seras peut-être diplômé avant moi.

A Quentin,

Déjà quatre ans que tu fais partie intégrante de ma vie et que notre nid se construit petit à petit. Toujours aux petits soins pour moi tu as tout fait pour que je me sente bien et que ces derniers mois soient plus supportables. Il me tarde de continuer à vieillir avec toi et de t'avoir toujours près de moi.

A mes grands-parents paternels,

Pour nos vacances d'été au bateau, nos nombreuses parties de belote, nos fous rires. Je suis toujours enthousiaste à l'idée de passer du temps avec vous. Merci d'avoir été là et de m'avoir soutenue durant ces années.

A Mamo,

Aux souvenirs d'enfance au village, aux balades pour voir les biches et les fous, aux campements sur la terrasse du balcon où il fallait absolument que tu dormes avec nous. Je pense que tu n'as pas conscience de ta force et je sais que Babo est très fier de toi et qu'il est avec nous aujourd'hui.

A mon parrain,

Merci pour tes conseils et ta présence dans tous ces moments importants de ma vie. On se retrouve bientôt à Erbalunga pour d'autres bons moments maintenant que j'aurai plus de temps pour en profiter.

A mes tantes et oncles,

Merci pour votre soutien et tous les bons souvenirs que vous m'avez laissé ces dernières années surtout ceux au village! En espérant vous voir très vite !

A mes cousins et cousines,

A tous ces bons moments que l'on a passés ensemble et je l'espère aux futurs qui arrivent.

A Angèle et Paul-Louis, A mon arrière-grand-mère,

Merci aussi pour tous ces moments passés en famille que ce soit à Erbalunga ou Borgo. Je sais qu'il y en aura d'autres.

A Isabelle, Didier et Mathieu, merci de m'avoir accueillie dans votre famille et d'avoir fait tout de suite en sorte que je me sente bien parmi vous. J'espère que nous pourrons vite nous réunir pour des vacances en Corse. J'ai bon espoir que vous vous sentiez comme chez vous sur notre petite île.

Remerciements aux collègues et amis,

A Anaïs, je ne sais pas si tu pourras être présente le jour de ma thèse avec ton gros bidou mais saches que c'est un honneur d'être ton amie et que je suis très fière que tu deviennes maman. Je suis sûre que tu seras formidable. A nos heures passées à jouer à Resident Evil (enfants terribles que nous étions). J'espère que ta fille aura plus de chance que moi avec sa photo de classe.

A tous mes amis Corses, FA, JN, Joey, Pauline, Ange, Sarah, Alexia, Manue et les autres, merci d'être à mes côtés depuis des années maintenant !! Je sais que le déplacement à Dijon n'est pas facile mais je compte bien sur une petite beuverie à mon retour pour fêter ça !

A Astrid, alias Astridou. Merci d'être le petit démon sur mon épaule qui m'encourage toujours à faire des bêtises !! Merci pour être toujours la première à écouter mes potins, d'être toujours enthousiaste pour une petite sortie et surtout merci à toi d'être devenue l'amie que tu es aujourd'hui. Il n'y en a pas beaucoup comme toi (attention à tes chevilles).

A Amélie, alias Mam, merci d'être toujours une oreille attentive et bienveillante. Merci également pour tous ces bons moments passés ensemble que ce soit à Mâcon ou à Dijon.

Aux Gégés's Angels, merci pour tous ces fous rires et délires dont je ne me lasse pas. Il y en aurait tellement à citer !! A nos conversations quotidiennes, à nos petits apéros au Bureau ou au King's Tavern, à tous nos Escape game que nous avons réussis avec succès !

A Floduche et Jean, cela fait quelques temps maintenant que l'on se connaît et c'est toujours un plaisir de vous voir. Merci pour ces soirées passées à rigoler.

A Marine et Camille, à nos petites soirées entre voisins et copains, à nos vies de maman et papa chats. Je ne me lasse pas de ces moments et j'espère qu'ils seront encore nombreux.

A Baptou, François et Kilian, (alias les autres Ducs de la coloc) merci de m'avoir supportée pendant mes incrustes à la coloc et d'avoir toléré un peu de présence féminine dans cette grande garçonnière !

A tous les macônnaï et en particulier Manu et Olivier. Merci pour tous les bons souvenirs de ce premier semestre à Mâcon sans qui mon arrivée en Bourgogne n'aurait pas eu la même saveur.

Aux collègues de rhumatologie, Flo, Inès, Gégé, Manu, Anthony, Hugo, merci pour ce semestre dans la bonne humeur. Je me rappellerai toujours de mon premier jour de stage à manger seule à l'USIR et à me demander où j'étais tombée !

A Thomas, ce semestre en médecine 1 en valait la peine juste pour apprendre à te connaître ! Merci aussi à Okan pour tous ces petits apéros sympas et pour tes talents culinaires !!

A Gwendoline, Audrey, Wafa. Merci les filles pour ce super stage où j'ai vraiment rencontré des personnes formidables et de véritables amies. A nos futurs petits apéros et restos entre filles !

A mes autres co-internes de médecine interne, merci d'avoir partagé ces années de galère.
C'est enfin fini (ou presque)!!

A Jean, Gauthier, Ségo et Nono, merci pour ce semestre à Chalon et toutes ces bonnes parties de rigolade. Nos petits déjeuners interminables et la pause chocolat à midi me manquent beaucoup !

A *Leo et Ciccio*, merci aux copains italiens de m'avoir invitée le premier jour à Dijon à manger des pâtes maison et à passer un super moment !

A *Chloé et Laura*, que je connais depuis peu mais avec qui le courant est passé tout de suite. Merci pour ces petits moments et repas entre amies (en particulier à Laura sans qui nous serions tous morts de faim).

A Pierre, merci pour ton aide précieuse et tes compétences dans le domaine des statistiques qui tu l'auras compris sont loin d'être mon fort !!

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DES FIGURES	15
INTRODUCTION.....	17
RATIONNEL DE L'ETUDE	17
OBJECTIFS DE L'ETUDE	18
MATERIEL ET METHODES	19
DESIGN DE L'ETUDE	19
METHODE ET SELECTION DES PATIENTS	19
RECUEIL DE DONNEES	20
CRITERES DE JUGEMENT	20
ANALYSES STATISTIQUES.....	20
RESULTATS	22
SELECTION DES PATIENTS.....	22
CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA COHORTE.....	22
EFFICACITE DU TRAITEMENT PAR IS A 1 AN DE SA MISE EN PLACE.....	23
CRITERES PREDICTIFS DE BONNE REPONSE AUX IS	24
DISCUSSION	25
REFERENCES	30
ANNEXES	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 35

Caractéristiques des 128 patients [n (%) pour les variables qualitatives, moyenne $\pm$ écart type ou médiane (intervalle interquartile) pour les variables quantitatives] de la cohorte et leur comparaison en fonction de la prise ou non de traitement par immunosuppresseurs.

Tableau 2 37

Description et comparaison à 1 an du score moyen de Garches, de la dose moyenne de corticoïdes et du nombre de : passages en réanimation, décès, recours aux IgIV et infections sévères, selon la présence ou non d'un traitement immunosuppresseur [n (%) pour les variables qualitatives, moyenne $\pm$ écart type ou médiane (intervalle interquartile) pour les variables quantitatives].

Tableau 338

Caractéristiques des patients répartis selon deux groupes en fonction de la réponse ou non au traitement immunosuppresseur [n (%) pour les variables qualitatives, moyenne $\pm$ écart type ou médiane (intervalle interquartile) pour les variables quantitatives].

Tableau 440

Analyses bivariée et multivariée de régression logistique de comparaison des principaux facteurs potentiellement prédictifs de bonne réponse au traitement immunosuppresseur chez les 28 patients traités.

LISTE DES FIGURES

Figure 1	32
-----------------------	-----------

Flowchart de l'étude.

Figure 2	33
-----------------------	-----------

Répartition des formes cliniques de la cohorte.

Figure 3	33
-----------------------	-----------

Répartition des statuts sérologiques de la cohorte.

Figure 4	34
-----------------------	-----------

Comparaison du score de Garches/Osserman (force musculaire) avant et après traitement immunosuppresseur.

Figure 5	34
-----------------------	-----------

Comparaison des doses de corticoïdes avant et après traitement immunosuppresseur.

ABREVIATIONS

Anti-RAC_h : Anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine

Anti-MuSK : Anticorps dirigés contre la Tyrosine Kinase Spécifique sur Muscle

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

EP : Echanges plasmatiques

ENMG : Electroneuromyogramme

IgIV : Immunoglobulines intraveineuses

IS : Immunosuppresseurs

mg : Milligramme

MGFA : Classification Myasthenia Gravis Foundation of America

MMF : Mycophénolate Mofétil

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

INTRODUCTION

RATIONNEL DE L'ETUDE

La myasthenia gravis est une pathologie de la jonction neuromusculaire à médiation immunitaire, liée à la présence d'auto-anticorps, principalement dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (anti-RACH). Elle induit une altération de la transmission neuromusculaire dont il résulte une faiblesse des muscles squelettiques à l'effort et aux activités répétées. L'arsenal thérapeutique est large s'étendant du traitement symptomatique par les anticholinestérases^{1,2}, aux traitements des poussées par immunoglobulines intraveineuses (IgIV)^{3,4} et échanges plasmatiques (EP)⁵, jusqu'aux immunosuppresseurs (IS)^{6,7}.

Avec l'émergence de nouveaux traitements, le pronostic de cette maladie s'est considérablement amélioré⁸. Le taux de mortalité actuel est estimé entre 0,06 et 0,89 décès par million de personne-année alors que le taux de décès était de 70% dans les années 1900 principalement à cause d'une défaillance respiratoire⁹. Malgré ces avancées en matière d'innovation thérapeutique, le taux de rechute de la myasthénie est estimé à 38% sur l'ensemble des patients traités ces trente dernières années et environ un patient sur cinq présentera une crise myasthénique durant l'évolution de sa maladie, particulièrement au cours des deux premières années¹⁰. Les facteurs influençant l'évolution sous traitement et les facteurs de bonne réponse thérapeutique au traitement immunosuppresseur (IS) sont mal connus et peu décrits dans la littérature.

Plusieurs études se sont intéressées aux myasthénies réfractaires¹¹. Dans leur étude, Suh et al. ont montré que les patients qui étaient réfractaires au traitement avaient un âge d'entrée plus jeune dans la maladie et étaient plus souvent des femmes. Ils étaient également plus susceptibles d'avoir des anticorps dirigés contre la tyrosine kinase spécifique du muscle (anti-MuSK), un thymome et d'avoir eu une thymectomie. Les formes anti MuSK étaient associées à des formes plus graves et à un taux de rémission plus faible dans l'étude de Baggi et al¹². En 1991, Beghi E. et al. démontrent dans un essai multicentrique composé de 844 patients qu'un début précoce de la maladie, une gravité moindre et un délai diagnostique plus court étaient des facteurs associés à une rémission complète à au moins un an d'arrêt du traitement¹³. En ce qui concerne spécifiquement le traitement par azathioprine (AZA), la présence d'un haplotype ABCC6 semble associée à une bonne réponse au traitement mais nécessite des investigations complémentaires¹⁴.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude est d'analyser l'efficacité à un an d'un traitement immunosuppresseur chez des patients ayant une myasthénie auto-immune, lorsque ce traitement est introduit dans l'année qui suit le diagnostic.

L'objectif secondaire est d'évaluer, chez ces mêmes patients, les facteurs présents à la mise en route du traitement et prédictifs d'une bonne réponse au traitement immunosuppresseur à un an.

MATERIEL ET METHODES

DESIGN DE L'ETUDE

Cette étude observationnelle rétrospective monocentrique a été réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Dijon.

Le diagnostic de myasthénie auto-immune était réalisé par le médecin en charge du patient et vérifié par l'investigateur de l'étude. Le diagnostic était retenu devant un ensemble d'arguments comprenant un contexte clinique évocateur, à savoir une fatigabilité musculaire à l'effort et/ou aggravée au cours de la journée, la présence d'auto-anticorps dans le sérum (anti-RACH et anti-MuSK) et/ou un électroneuromyogramme (ENMG) mettant en évidence un décrétement supérieur ou égal à 10% aux stimulations répétitives à 3 cycles/seconde réalisées sur au moins 2 couples nerf/muscle. Une étude en fibre unique stimulée en faveur d'un allongement du jitter des fibres musculaires pouvait également aider au diagnostic.

Les patients suivis au CHU de Dijon entre les 01/01/2000 et le 01/12/2020 ont été recensés.

METHODE ET SELECTION DES PATIENTS

Les patients inclus dans l'étude étaient les patients majeurs atteints de myasthénie auto-immune dont le suivi était effectué en totalité au CHU de Dijon ou conjointement avec un neurologue libéral.

Les critères d'exclusion étaient un suivi inférieur à un an et la présence de toute autre atteinte de la jonction neuromusculaire (syndrome de Lambert-Eaton, myasthénie congénitale, botulisme, intoxications aux organophosphorés).

Les patients ont été screenés grâce au Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) de l'établissement permettant d'identifier ceux présentant une « affection de la jonction neuromusculaire » au sein du CHU de Dijon.

Un total de 583 patients a été identifié sur la période du 01/01/2000 au 01/12/2020. Après analyse des dossiers médicaux, 173 patients étaient suivis pour une myasthénie auto-immune. Concernant les 410 patients exclus, trois présentaient une autre atteinte de la jonction neuromusculaire (deux myasthénies congénitales et un syndrome de Lambert-Eaton). Les autres patients exclus étaient essentiellement des erreurs de codage dont principalement des neuromyopathies de réanimation. Parmi les 173 myasthénies auto-immunes, les données et/ou le suivi étaient incomplets chez 45 patients.

Nous avons ensuite séparé notre échantillon en deux groupes, en fonction de l'initiation ou non d'un traitement immunosuppresseur (azathioprine ou MMF) dans l'année suivant le diagnostic de myasthénie auto-immune.

RECUEIL DE DONNEES

Le recueil des données a été effectué au sein des dossiers médicaux des patients myasthéniques précédemment identifiés par le PMSI. Parmi les caractéristiques cliniques recueillies figuraient le sexe, l'âge au diagnostic, les comorbidités, les symptômes initiaux, le score de Garches initial, la réalisation d'examens complémentaires, les thérapeutiques antérieures et/ou associées et notamment la réalisation d'immunoglobulines intraveineuses dans les six mois précédant l'instauration du traitement immunosuppresseur.

CRITERES DE JUGEMENT

L'efficacité du traitement immunosuppresseur à 1 an, a été définie par l'amélioration du score de Garches (Annexe 1), parfois associée à une diminution de la posologie de corticoïdes si le patient bénéficiait de ce traitement.

La bonne réponse au traitement immunosuppresseur à un an a été définie par l'absence de: décès, passage en réanimation en lien direct avec la pathologie neuromusculaire, nouvelle poussée nécessitant le recours aux immunoglobulines intraveineuses et/ou échanges plasmatiques, nouvelle poussée nécessitant une augmentation des doses de corticoïdes.

ANALYSES STATISTIQUES

Les caractéristiques des patients sont présentées sous forme d'effectifs et fréquences (%) pour les variables qualitatives et sous forme de moyennes (et écart-type) ou médianes (et écart interquartile) pour les variables quantitatives.

Les comparaisons des différentes variables caractéristiques des patients entre chaque groupe (patients avec et sans IS) ont été effectuées à l'aide de test du Chi-2 ou de test exact de Fisher (si un des effectifs théoriques était inférieur à 5) pour les variables qualitatives, et à l'aide de tests non paramétriques de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Pour évaluer l'efficacité du traitement IS à 1 an, un modèle d'analyse de variance à 2 facteurs a été réalisé, afin de tester l'effet traitement (avec IS versus sans IS) et l'effet temps (Score de Garches initial vs à 1 an). En cas de significativité du modèle, les analyses deux à deux seront effectuées par des tests non paramétriques de Mann-Whitney (sur mesures appariées si nécessaire).

Les caractéristiques des patients ont été comparées entre les deux groupes définis par l'échec ou la présence d'une réponse thérapeutique à un an. Les analyses bivariées puis multivariées (pour les variables ayant un $p < 0,15$ en analyses bivariées) ont été effectuées par régression logistique.

Un $p < 0.05$ était considéré significatif.

Tous les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel R version 4.0.5 et du logiciel SAS 9.2.

RESULTATS

SELECTION DES PATIENTS

Nous avons évalué pour éligibilité les dossiers des 583 patients identifiés « affections de la jonction neuromusculaire » par le PMSI. Après analyse, 410 patients n'avaient pas de myasthénie auto-immune. Deux patients étaient suivis pour des myasthénies congénitales, un pour un syndrome de Lambert-Eaton et les autres patients présentaient essentiellement des neuromyopathies de réanimation ou présentaient une erreur de codage. Parmi les 173 myasthénies auto-immunes, 45 présentaient des critères d'exclusion en lien avec un manque de données. Concernant les 128 patients, pour 28 d'entre eux un traitement immunosuppresseur a été introduit. Il a été observé 6 échecs de traitement à un an selon la précédente définition (Figure 1).

CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA COHORTE

Sur les 128 patients inclus, 49% (n=63) étaient des hommes. L'âge moyen au diagnostic était de 59 ans (± 20) ; 55% avaient plus de 60 ans au moment du diagnostic. Une thymectomie a été réalisée chez 20% des malades (n=26), comprenant 12 thymomes, 8 thymomes malins et 6 reliquats thymiques après examen anatomopathologique.

Un ENMG a été réalisé chez 90% (n=115) des patients avec présence d'un décrétement dans 70% (n=80) des cas. D'autre part, 20% (n=26) des patients ont bénéficié d'une analyse en fibre unique qui s'est révélée positive chez 20 d'entre eux. Un test à la prostigmine a été réalisé chez 22% (n=28) des patients, le résultat était pathologique chez 24 d'entre eux.

La gravité initiale était mesurée à l'aide du score de Garches qui était en moyenne de 81 points ($\pm 16,6$). Une hospitalisation en réanimation au moment de la découverte de la maladie a été nécessaire chez 8,6% (n=11) des patients.

Un total de 66% (n=85) présentait une forme généralisée tandis que 22% (n=28) avaient une forme oculaire pure, 6% (n=8) avaient une forme bulbaire et 6% (n=7) avaient une forme oculobulbaire (Figure 2).

Le statut sérologique mettait en évidence des anticorps anti-RACH à 77% (n=98) tandis que les anticorps anti-MuSK étaient retrouvés dans 2,3% (n=3) des cas et correspondaient uniquement à des formes généralisées. Les formes séronégatives représentaient 20% (n=25) des cas (Figure 3).

Il y avait 28 patients (21,87%) dans le groupe IS et 100 patients (78,13%) dans le groupe sans IS. Les patients sous IS étaient exclusivement traités par Azathioprine ou Mycophénolate Mofétil.

En comparaison aux patients sans IS, les patients avec IS étaient principalement des hommes (68% contre 44%, $p<0,026$), plus âgés, 75% ($n=21$) ayant un âge supérieur à 60 ans au diagnostic ($p=0,015$).

Le score de Garches moyen au diagnostic était plus faible chez les patients IS (73 versus 83, $p<0,01$). La répartition des formes cliniques était comparable entre les deux groupes. Les symptômes à type de troubles de la déglutition, troubles phonatoires et hypotonie cervicale étaient plus fréquents dans le groupe IS (respectivement : $p<0,01$, $p<0,001$, $p=0,04$).

Concernant le statut immunologique, les anticorps anti-RACH étaient plus fréquemment positifs dans le groupe IS (96% vs 71%, $p<0,01$) tandis que le groupe sans IS comportait plus de formes séronégatives ($p=0,016$).

Les patients du groupe IS présentaient plus fréquemment un décrétement à l'ENMG (96% vs 63%, $p<0,01$), plus souvent un décrétement oculobulbaire ($p<0,001$) et un décrétement plus important que les patients sans IS ($p<0,1$). La présence d'une anomalie thymique, les résultats des tests à la prostigmine et de la fibre unique n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes.

On observait un nombre plus important de passage initial en réanimation chez les patients mis sous immunosuppresseurs ($p=0,014$). Les doses moyennes d'anticholinestérasiques avant traitement étaient significativement plus élevées dans le groupe sous IS (5,89 comprimés vs 4,67 comprimés, $p<0,01$) de même que les doses de corticostéroïdes (52,7 mg vs 31 mg, $p<0,01$). L'ensemble de ces données sont présentées dans le tableau 1.

EFFICACITE DU TRAITEMENT PAR IS A 1 AN DE SA MISE EN PLACE

Le modèle d'analyse de variance à 2 facteurs a mis en évidence un effet temps significatif [$F(1,1)=42.04$; $p<0.0001$] et l'absence d'effet traitement [$F(1,1)=3.09$; $p=0.07$] concernant le score de Garches à un an post-traitement IS.

En analyses post-hoc deux à deux, le score de Garches moyen à un an n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes IS versus pas d'IS ($p=0,24$), et on observait une amélioration significative du score de Garches moyen avant et après traitement immunosuppresseur (delta moyen de 23,5 points, $p<0,0001$). Cette amélioration significative du score de Garches à un an était cependant également retrouvée dans le groupe de patients sans IS ($p<0,0001$), à un degré moindre (delta moyen de 10 points) (Figure 4).

Il existait une amélioration significative de la dose moyenne de corticostéroïdes avant et après traitement immunosuppresseur (delta moyen de -46,6 mg, $p < 0,001$) (Figure 5).

Le nombre de décès, de poussées avec recours aux immunoglobulines intraveineuses, le nombre d'infections sévères, la dose moyenne de corticostéroïdes n'étaient pas statistiquement différents à un an entre les deux groupes de patients IS versus sans IS. Le nombre de passages en réanimation dans l'année était significativement augmenté dans le groupe sous immunosuppresseurs ($p = 0,025$) (Tableau 2).

CRITERES PREDICTIFS DE BONNE REPONSE AUX IS

Parmi les 28 patients sous IS, il existait des critères d'échec de traitement chez 21% ($n = 6$) des patients. Cela correspondait à 17 évènements (un décès, quatre passages en réanimation, six poussées avec recours aux immunoglobulines intraveineuses, quatre nécessités de remonter les doses de corticostéroïdes et deux infections sévères). Trois patients ont présenté plus de deux évènements. Ces évènements sont survenus dans les six mois après instauration du traitement sauf une infection sévère tardive et une augmentation de dose de corticostéroïdes. Le tableau 3 présente les caractéristiques des patients répondeurs et non répondeurs à un an.

En analyses bivariées, l'absence d'hospitalisation en réanimation lors de la découverte de la maladie était un facteur prédictif de bonne réponse au traitement IS : OR=0,05 [0,005-0,47], $p = 0,0086$. De même, le fait d'être un homme était un facteur prédictif de bonne réponse au traitement qui tendait à être significatif : OR=6,8 [0,95-48,68] ; $p = 0,05$. Aucune autre relation n'a été notée significative.

En analyse multivariée incluant les variables non confondantes ayant un $p < 0,15$, seule l'absence d'hospitalisation en réanimation lors de la découverte de la maladie était un facteur prédictif indépendant de bonne réponse au traitement IS : OR=0,07 [0,007-0,75] ; $p = 0,03$.

Les résultats des analyses bivariée et multivariée sont présentés dans le tableau 4.

DISCUSSION

Les traitements immunosuppresseurs dans la myasthénie auto-immune font maintenant partie intégrante de la prise en charge thérapeutique après échec du traitement symptomatique et/ou des corticoïdes. Notre étude rétrospective a permis de comparer l'évolution à un an des patients myasthéniques suivis au CHU de Dijon ayant nécessité l'instauration d'un traitement IS dans l'année suivant le diagnostic à celle des patients myasthéniques sans IS. Elle a également permis d'évaluer s'il existait des facteurs de bonne réponse au traitement IS, ces données étant peu décrites dans la littérature.

En comparant nos deux populations à un an, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes de patients (avec et sans IS) pour la plupart des critères d'évaluation (score de Garches moyen, doses moyennes de corticostéroïdes, décès, poussée avec recours aux immunoglobulines intraveineuses). Il est intéressant d'observer qu'en dépit d'une amélioration significative du score de Garches, il est observé un taux significatif persistant de passage en réanimation à un an sans augmentation significative du nombre de décès et de recours à un traitement de secours comparativement aux patients sans IS. Sous IS, il existait en outre une diminution des doses de corticoïdes de 46,6 mg en moyenne après un an de traitement. Parmi les 28 patients sous IS, le taux de rechute à un an était de 21%.

Chez les 28 patients traités par immunosuppresseurs, en analyses bivariées, l'absence d'hospitalisation initiale en réanimation, voire le fait d'être un homme, étaient deux facteurs associés à une bonne réponse au traitement immunosuppresseur. Après analyse multivariée, seule l'absence d'hospitalisation initiale en réanimation restait un facteur indépendamment associé à une bonne réponse au traitement immunosuppresseur.

La cohorte comprenait 128 patients. Il est difficile d'affirmer la représentativité de la population par rapport aux patients issus de la population générale, l'ensemble des patients étant potentiellement plus graves car ayant déjà nécessité une hospitalisation pour 94% d'entre eux. Néanmoins, le taux de myasthénie oculaire à 22% semble similaire à celui de l'étude de Grob et al. qui mettait en évidence un taux à 25,4%. Le taux de myasthénies généralisées à 66% est légèrement inférieur à celui de cette étude qui était de 74%. De même, le taux d'anticorps anti-RACH semble comparable à cette étude (77% vs 79%). Dans notre étude, le taux d'anti-MuSK est de 2,3%, la littérature décrivant des taux entre 1 et 10%. De plus, notre population comportait 12% de comorbidités auto-immunes ce qui semble similaire à la littérature^{15,16}.

L'évolution des patients sous IS est encourageante puisqu'il n'a été observé qu'un taux de 21% d'échecs à un an ce qui correspondait à six patients sur vingt-huit. Ces taux sont similaires à l'étude de Wang et al. Dans leur étude, les auteurs ont analysé le nombre de rechutes en fonction du délai de survenue par rapport aux premiers symptômes de la maladie en séparant les patients en trois catégories (≤ 6 mois, 7 à 12 mois, >12 mois). Le taux

de rechute à un an était de 20,5%. A 24 mois, sur les 83 patients inclus, 34% avaient présenté une rechute¹⁷. L'étude de Dube et al. avait un taux de rémission similaire à 17% sur un suivi médian de 54 mois¹⁸. Une étude rétrospective publiée en juillet 2020 démontrait que la réponse au traitement au cours des deux premières années de la maladie aidait à prédire le résultat à long terme¹⁹. Grob et al. montraient également dans leur étude que la plupart des rémissions surviennent au cours de la première année du diagnostic. L'intervalle moyen de rémission dans leur étude était de 4 ans²⁰. Il aurait été intéressant de poursuivre le suivi au delà d'un an afin de vérifier ces hypothèses.

L'évolution du score de Garches avant et après traitement ne peut pas être comparée à ceux des études similaires, ceux-ci n'ayant pas utilisé le même score d'évaluation de gravité (classification Myasthenia Gravis Foundation of America ou MGFA). Ce qui fait suite à un problème d'harmonisation des critères de gravité mais surtout des critères définissant une rechute ou les myasthénies réfractaires. En 2018, Mantegazza et al. définissent les patients réfractaires comme ceux dont la maladie ne répond pas à l'approche thérapeutique progressive, qui sont intolérants au traitement ou qui nécessitent des mesures de secours chroniques malgré un traitement en cours. Ils proposent d'ailleurs dans leur étude un algorithme de traitement modifié¹¹.

Notre étude a permis de mettre en évidence que l'hospitalisation initiale en réanimation était un facteur de mauvaise réponse au traitement par IS. En fait, il s'agit surtout d'un facteur de gravité de la maladie myasthénique, probablement indépendamment du traitement. Il est donc tout à fait évident que les patients les plus graves répondront, à long terme, moins bien au traitement. Les autres facteurs, que ce soit la présentation clinique, le statut sérologique ou bien la présence d'anomalies thymiques comme l'on pourrait s'y attendre au vu des précédentes études, n'apparaissent pas significatifs. Ces résultats peuvent être dus à un manque de puissance. En effet, dans l'étude de Wang et al. le nombre de patients dans le groupe en rechute était de 26 alors que celui de cette étude comporte seulement un faible nombre de patients en rechute (n=6) ce qui rend difficile l'interprétation des résultats¹⁷. D'autres études avaient mis en évidence que la présence de troubles de déglutition était un facteur de risque d'échec du traitement²¹, ce qui rejoint les facteurs de gravité de la maladie.

Cette étude comporte plusieurs limites. Son caractère rétrospectif nous exposait à des biais importants de sélection et d'information. Plusieurs patients atteints de myasthénie auto-immune ont pu ne pas être sélectionnés en raison d'erreurs de codage. Afin de limiter ces biais, de nombreux patients suivis en totalité ou en partie dans d'autres centres ont été exclus. Pour la même raison, notre étude se basait sur un suivi à court terme afin de limiter les pertes de données. Néanmoins, le recueil de données pour les patients inclus dans l'étude a été aussi exhaustif que possible avec peu de perte d'informations quant aux caractéristiques démographiques, cliniques, statut sérologique et données électromyographiques. La taille de l'échantillon a pu induire un biais de puissance mais un

échantillon de 128 patients n'est pas négligeable pour une étude monocentrique concernant une maladie rare. D'autre part, les groupes de patients inclus étaient assez hétérogènes, puisque certains patients, mais pas tous, étaient traités aussi par corticothérapie, à posologies variables, aussi bien dans le groupe IS que dans le groupe de patients sans IS. La dose de corticoïdes prescrite en début de suivi n'était d'ailleurs pas connue chez les patients non traités par IS. Enfin, le délai d'action de l'Azathioprine ou du MMF n'est pas immédiat et en cas de réponse thérapeutique, des rechutes peuvent survenir ultérieurement ce qui a pu sous-estimer nos résultats. De même, les effets secondaires à long terme des IS n'ont pas pu être pris en compte dans cette étude évaluant l'efficacité du traitement à 1 an.

THESE SOUTENUE PAR Mme LEONETTI Catherine

CONCLUSIONS

L'Azathioprine et le Mycophénolate Mofétil sont les agents immunosuppresseurs les plus utilisés dans le traitement de la myasthénie auto-immune ; leur bénéfice thérapeutique clinique et sur l'épargne cortisonique semble manifeste en pratique courante, malgré l'absence de consensus clair quant à leur modalité d'instauration et d'usage dans cette pathologie. Plusieurs patients restent cependant réfractaires à ces traitements conventionnels.

Nous avons analysé au CHU de Dijon, l'efficacité à un an d'un traitement immunosuppresseur instauré dans la première année du diagnostic chez les patients suivis pour une myasthénie auto-immune, comparativement aux patients n'ayant pas de traitement immunosuppresseur. Nous avons également recherché des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement immunosuppresseur à un an chez les patients traités.

L'instauration d'un traitement immunosuppresseur semble être favorable concernant le profil évolutif des patients ayant une myasthénie auto-immune pour deux raisons : d'une part, le score de Garches moyen augmente significativement (delta moyen de 23 points) et d'autre part, la dose moyenne de corticostéroïdes diminue significativement (delta moyen de -46,6 mg) après un an de traitement immunosuppresseur. Cependant, le nombre d'hospitalisations en réanimation était malgré cela supérieur dans le groupe de patients avec immunosuppresseurs. En outre, le score de Garches moyen augmentait également significativement dans le groupe sans immunosuppresseur, certes, à un moindre degré (delta moyen de 10 points).

Chez les 28 patients traités par immunosuppresseurs, six d'entre eux évoluaient défavorablement (21%). Seule l'hospitalisation initiale en réanimation était un facteur indépendant de mauvaise réponse au traitement par immunosuppresseur à 1 an.

Ainsi, le traitement immunosuppresseur semble être un peu plus efficace sur l'évolution clinique des patients à un an du diagnostic de myasthénie auto-immune par rapport à un traitement symptomatique associé ou non aux corticoïdes (hausse du score clinique de Garches et épargne cortisonique non négligeable). Cependant, cette efficacité semble imparfaite, puisque les patients traités par immunosuppresseurs ont un risque significativement plus élevé d'être hospitalisés en réanimation par rapport aux patients sans immunosuppresseurs, chez des patients certes initialement plus graves.

Ces résultats confirment la nécessité d'utiliser et de développer d'autres molécules afin d'améliorer la prise en charge de ces patients ayant une myasthénie auto-immune. D'autres

études seraient nécessaires, afin d'évaluer, entre autres, l'efficacité du Rituximab en traitement précoce de la myasthénie auto-immune, en alternative thérapeutique aux immunosuppresseurs type Azathioprine ou Mycophénolate Mofétil.

Le Président du jury,
Dijon, le 14/09/2021

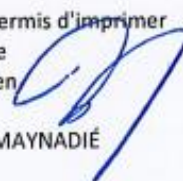
Pr. B. BONNOTTE

Professeur B. BONNOTTE
Centre Hospitalier Universitaire
Hôpital du Bocage
21079 DIJON Cedex
Médecine Interne et Immunologie Clinique
03 80 29 34 32



Vu et permis d'imprimer
Dijon, le
Le Doyen

Pr. M. MAYNADIÉ



REFERENCES

1. Osserman, K. E. STUDIES IN MYASTHENIA GRAVIS: PRELIMINARY REPORT ON THERAPY WITH MESTINON BROMIDE. *J. Am. Med. Assoc.* **155**, 961 (1954).
2. Maggi, L. & Mantegazza, R. Treatment of Myasthenia Gravis: Focus on Pyridostigmine. *Clin. Drug Investig.* **31**, 691–701 (2011).
3. Eienbröcker, C. *et al.* Intravenous immunoglobulin maintenance treatment in myasthenia gravis: a randomized, controlled trial sample size simulation. *Muscle Nerve* **50**, 999–1004 (2014).
4. Zinman, L., Ng, E. & Bril, V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial. *Neurology* **68**, 837–841 (2007).
5. Kornfeld, P., Ambinder, E. P., Papatestas, A. E., Bender, A. N. & Genkins, G. Plasmapheresis in myasthenia gravis: controlled study. *Lancet Lond. Engl.* **2**, 629 (1979).
6. Yoshikawa, H. Recent clinical trials on treatment of myasthenia gravis. *Rinsho Shinkeigaku* **52**, 832–835 (2012).
7. Iani, C. *et al.* The treatment of severe forms of myasthenia gravis. *Funct. Neurol.* **13**, 231–237 (1998).
8. Beghi, E. *et al.* Prognosis of myasthenia gravis: A multicenter follow-up study of 844 patients. *J. Neurol. Sci.* **106**, 213–220 (1991).
9. Carr, A. S., Cardwell, C. R., McCarron, P. O. & McConville, J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol.* **10**, 46 (2010).
10. 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.* **105**, 75–77 (2003).
11. Mantegazza, R. & Antozzi, C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **11**, 1756285617749134 (2018).

12. Baggi, F. *et al.* Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis. *Neurology* **80**, 188–195 (2013).
13. Beghi, E. *et al.* Prognosis of myasthenia gravis: A multicenter follow-up study of 844 patients. *J. Neurol. Sci.* **106**, 213–220 (1991).
14. Colleoni, L. *et al.* A novel ABCC6 haplotype is associated with azathioprine drug response in myasthenia gravis. *Pharmacogenet. Genomics* **27**, 51–56 (2017).
15. Nacu, A., Andersen, J. B., Lisnic, V., Owe, J. F. & Gilhus, N. E. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity* **48**, 362–368 (2015).
16. Gilhus, N. E., Nacu, A., Andersen, J. B. & Owe, J. F. Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *Eur. J. Neurol.* **22**, 17–23 (2015).
17. Wang, L., Zhang, Y. & He, M. Clinical predictors for the prognosis of myasthenia gravis. *BMC Neurol.* **17**, 77 (2017).
18. Dube, M., Sodani, A. & Chouksey, D. Outcome of Myasthenia gravis treated with high-dose prednisolone and azathioprine: A single centre ambispective study from India. *Acta Neurol. Taiwanica* **26(3)**, 106–119 (2017).
19. Tomschik, M. *et al.* Subgroup stratification and outcome in recently diagnosed generalized myasthenia gravis. *Neurology* **95**, e1426–e1436 (2020).
20. Grob, D., Brunner, N., Namba, T. & Pagala, M. Lifetime course of myasthenia gravis: Course of Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve* **37**, 141–149 (2008).
21. Yoshimoto, Y., Ishida, S., Hosokawa, T. & Arawaka, S. Assessment of clinical factors affecting outcome of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **64**, 90–94 (2021).

Figure 1 : Flowchart de l'étude.

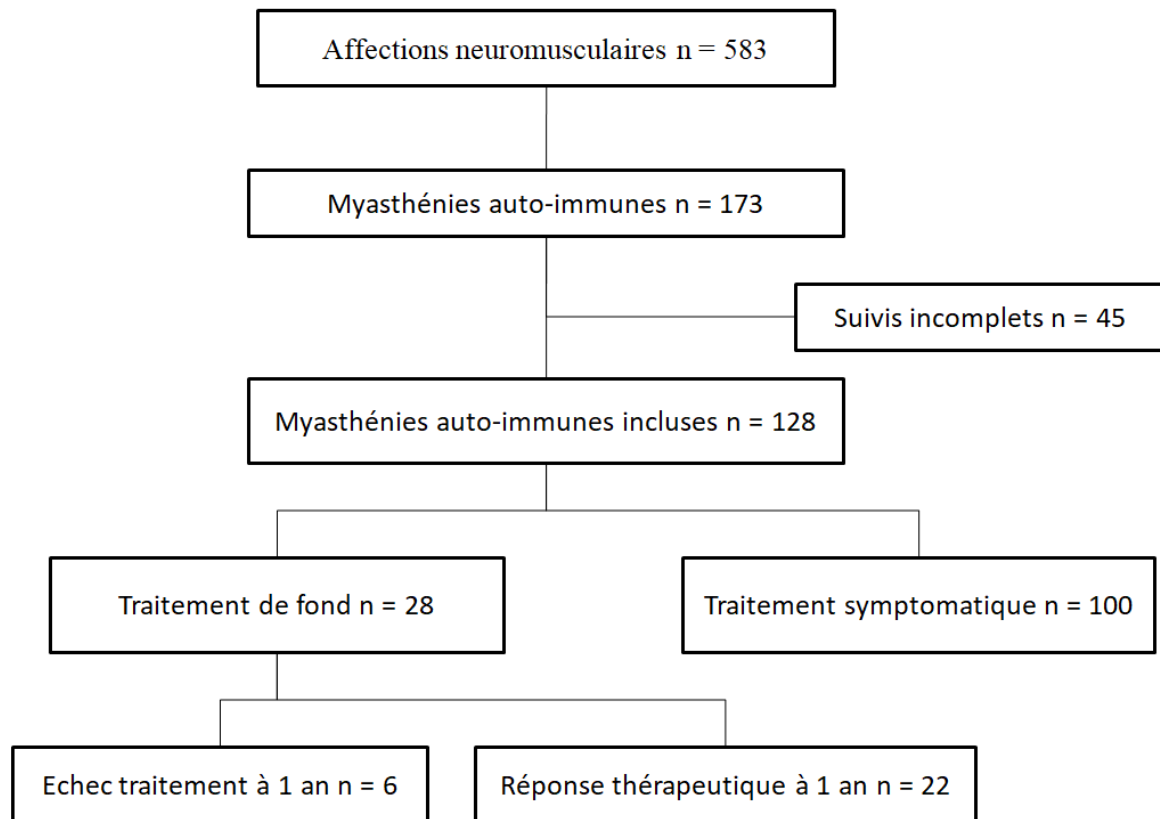


Figure 2 : Répartition des formes cliniques de la cohorte.

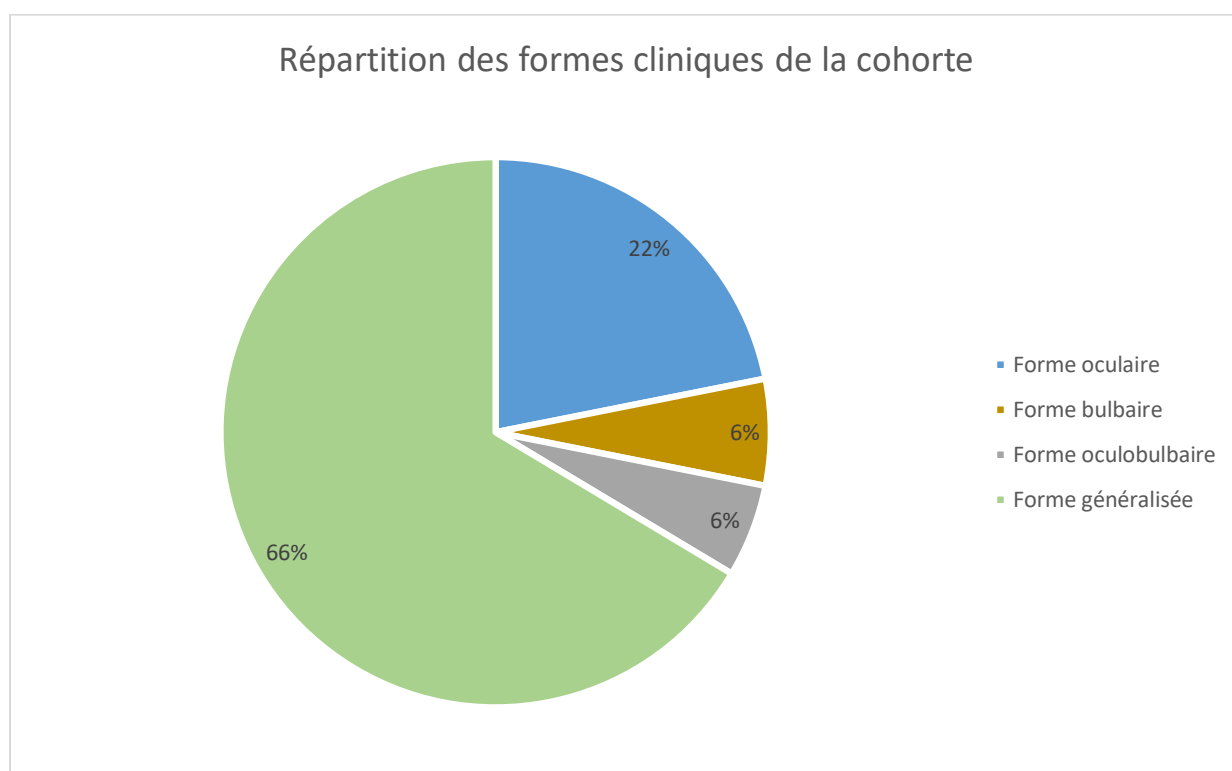


Figure 3 : Répartition des statuts sérologiques de la cohorte

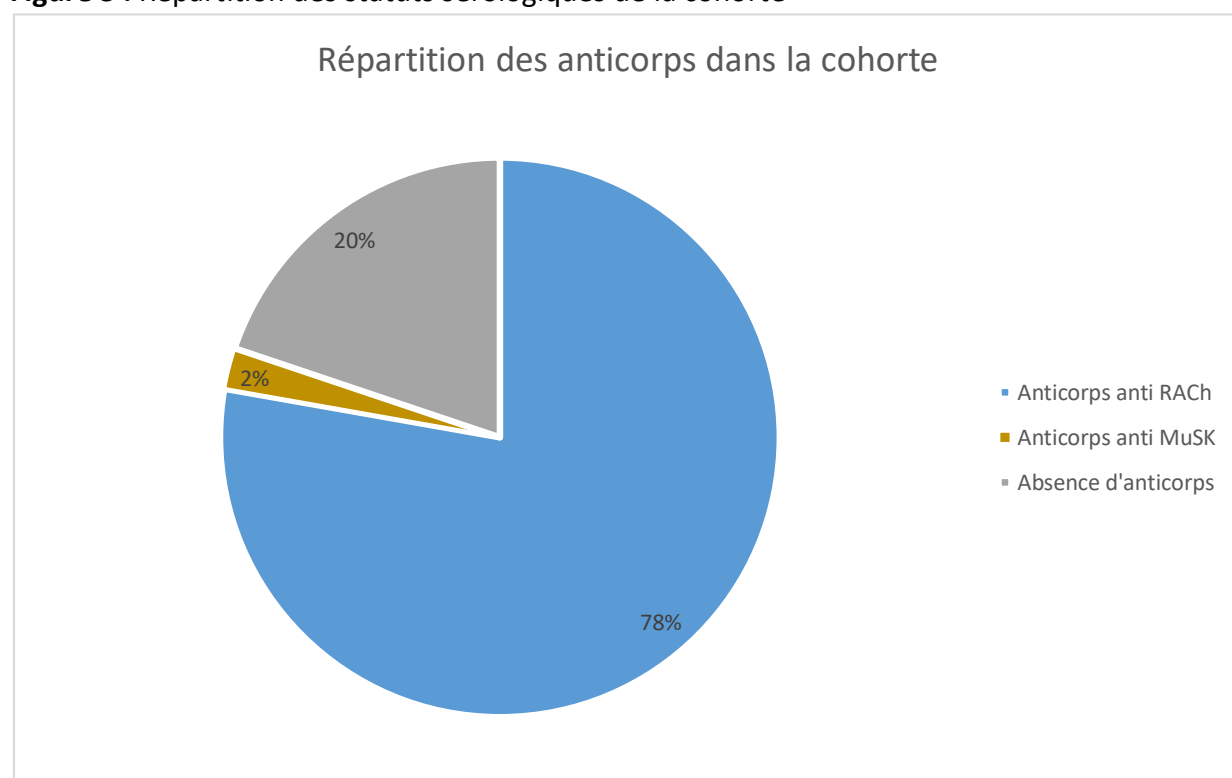


Figure 4 : Comparaison du score musculaire de Garches/Osserman avant et après traitement immunosuppresseur.

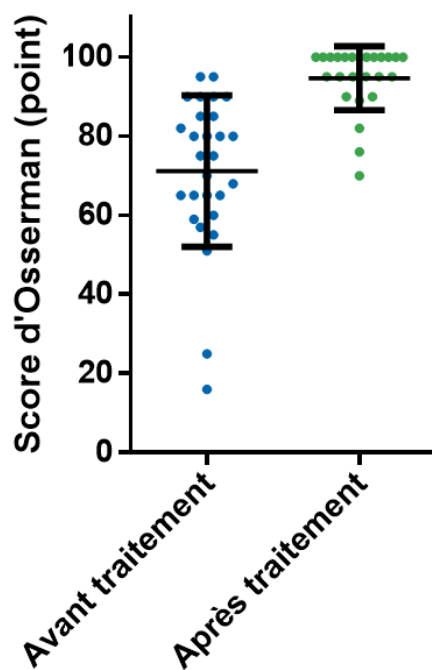


Figure 5 : Comparaison des doses de corticoïdes (en mg/jour) avant et après traitement immunosuppresseur.

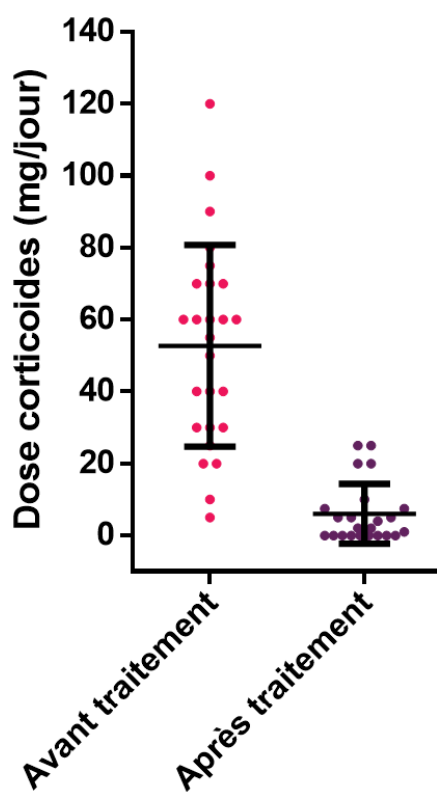


Tableau 1 : Caractéristiques des 128 patients [n (%) pour les variables qualitatives, moyenne $\pm$ écart type ou médiane (intervalle interquartile) pour les variables quantitatives] de la cohorte et leur comparaison en fonction de la prise ou non de traitement par immunosuppresseurs.

	Cohorte totale n=128	Groupe Immunosuppresseurs à 1 an n=28	Groupe sans Immunosuppresseur à 1 an n=100	p
Population				
Sexe masculin	63 (49)	19 (68)	44 (44)	0,026
Age > 60 ans au diagnostic	70 (55)	21 (75)	49 (49)	0,015
Age au diagnostic, années	58,8 $\pm$ 19,7	64,7 $\pm$ 15,4	57,2 $\pm$ 20,5	0,12
Présentation clinique				
Diplopie	78 (60,46)	14 (50)	64 (64)	0,18
Troubles oculomoteurs	14 (11)	6 (11)	8 (11)	0,91
Troubles masticatoires	20 (16)	4 (14)	16 (16)	1
Troubles phonatoires	44 (34)	17 (61)	27 (27)	<0,001
Troubles de la déglutition	43 (34)	16 (57)	27 (27)	<0,01
Troubles respiratoires	11 (8,6)	5 (18)	6 (6)	0,062
Faiblesse musculaire	19 (15)	4 (14)	23 (23)	0,32
Ptosis	84 (66)	18 (64)	66 (66)	0,87
Formes cliniques				0,1
Forme oculaire	28 (22)	3 (11)	25 (25)	
Forme bulbaire	8 (6)	4 (4)	4 (14)	
Forme oculobulbaire	7 (6)	6 (6)	1 (3,6)	
Forme généralisée	85 (66)	65 (65)	20 (71)	
Gravité initiale				
Score de Garches initial / 100	80,8 $\pm$ 16,6	73 $\pm$ 19,1	83 $\pm$ 15,3	<0,01

Passage initial en réanimation	11 (8,6)	6 (21)	5 (5)	0,014
Statut sérologique				
Anticorps anti-RACH	98 (78)	27 (96)	71 (71)	<0,01
Anticorps anti-MuSK	3 (2)	0 (0)	3 (3)	1
Forme séronégative	25 (20)	1 (3,6)	24 (24)	0,016
Thérapeutiques				
IgIV dans les six mois avant traitement IS	48 (61,4)	17 (61)	31 (31)	<0,01
Mestinon, <i>comprimés de 60 mg</i>	4,94 ± 2,04	5,89 ± 1,47	4,67 ± 2,10	<0,01
Traitement par Corticoïdes	82 (64)	28 (100)	54 (54)	<0,001
Dose Corticoïdes avant traitement, <i>mg</i>	40,7 ± 29,9 40,0 [20,0-60,0]	52,7 ± 28,0 57,5 [30,0-70,0]	28,7 ± 27,2 25,0 [0-58,8]	<0,01
Autres examens				
Anomalie thymique	26 (20)	6 (21)	20 (20)	0,87
Thymome	12 (9,4)	3 (11)	9 (9)	0,72
Thymome malin	8 (6,2)	2 (7,1)	6 (6)	1
Décrément à l'EMG ^a	80 (70)	23 (96)	57 (63)	<0,01
Décrément aux membres ^a	56 (51)	11 (46)	45 (52)	0,57
Décrément oculobulbaire ^a	61 (56)	23 (96)	38 (45)	<0,001
Décrément amplitude maximale en EMG	23,0 ± 20,9	32,9 ± 18,1	20 ± 20,9	<0,01
Test à la Prostigmine positif ^b	24 (86)	6 (100)	18 (82)	0,55
Fibre unique positive ^c	20 (77)	3 (100)	17 (74)	1

EMG : électromyogramme ; IgIV : Immunoglobulines intraveineuses. ^a : résultats sur les 115 patients ayant bénéficié d'un EMG (dont 24 sous immunosuppresseurs et 91 sans immunosuppresseur) ; ^b : résultats sur les 28 patients ayant bénéficié de ce test (dont 6 sous immunosuppresseurs et 22 sans immunosuppresseur) ; ^c : résultats sur les 26 patients ayant bénéficié de ce test (dont 3 sous immunosuppresseurs et 23 sans immunosuppresseur)

Tableau 2 : Description et comparaison à 1 an du score moyen de Garches, de la dose moyenne de corticoïdes et du nombre de : passages en réanimation, décès, recours aux IgIV et infections sévères, selon la présence ou non d'un traitement immunosuppresseur [n (%) pour les variables qualitatives, moyenne $\pm$ écart type ou médiane (intervalle interquartile) pour les variables quantitatives].

	Cohorte totale n=128	Groupe Immunosuppresseurs à 1 an n=28	Groupe sans Immunosuppresseur à 1 an n=100	p
Score de Garches à 1 an / 100	92,4 (10,7)	94,7 $\pm$ 8,07	91,8 $\pm$ 11,2	0,24
Passage en réanimation	9 (7,1)	5 (18)	4 (4,1)	0,025
Décès	3 (2,4)	1 (3,6)	2 (2)	0,53
Dose moyenne corticoïdes à 1 an, mg	5,77 $\pm$ 9,04	6,04 $\pm$ 8,32	5,64 $\pm$ 9,44	0,38
Recours aux IgIV/EP	29 (23)	6 (21)	23 (23)	0,82
Infections sévères	7 (5,6)	3 (11)	4 (4,1)	0,18

Ig IV : Immunoglobulines intraveineuses ; EP : échanges plasmatiques

Tableau 3 : Caractéristiques des patients répartis selon deux groupes en fonction de la réponse ou non au traitement immunosuppresseur [n (%) pour les variables qualitatives, moyenne $\pm$ écart type ou médiane (intervalle interquartile) pour les variables quantitatives].

	Echec du traitement à 1 an n=6	Réponse thérapeutique à 1 an n=22
Population		
Sexe masculin	17 (77)	2 (33)
Age > 60 ans au diagnostic	15 (68)	6 (100)
Age moyen au diagnostic, <i>années</i>	68,2 $\pm$ 10,3	63,7 $\pm$ 16,6
Gravité initiale		
Score de Garches initial moyen / 100	72,8 $\pm$ 11,6	73,1 $\pm$ 20,9
Score de Garches moyen à 1 an / 100	97,5 $\pm$ 3,56	83,6 $\pm$ 11,8
Passage initial en réanimation	2 (9,1)	4 (67)
Présentation clinique		
Forme oculaire	0 (0)	3 (14)
Forme bulbaire	1 (17)	3 (14)
Forme généralisée	5 (83)	15 (68)
Forme oculobulbaire	0 (0)	1 (45)
Statut sérologique		
Anti-RACH	21 (95)	6 (100)
Taux anti-RACH, <i>nmol/l</i>	23,5 $\pm$ 23,4	19,7 $\pm$ 10,5
Anti-MuSK	0	0
Forme séronégative	1 (4,5)	0 (0)

Autres examens		
Présence d'une anomalie thymique	4 (18%)	2 (33%)
Thymome malin	1 (4,5%)	1 (17%)
Décrément oculobulbaire	18 (82%)	5 (83%)
Décrément aux membres	1 (17%)	10 (45%)
Décrément amplitude maximale en EMG	36,0 ± 18,8	21,0 ± 8,51
Thérapeutiques		
IgIV dans les six mois avant traitement IS	13 (59%)	4 (67%)
Nombre moyen de Mestinon, <i>comprimés</i> de 60 mg	5,91 ± 1,69	4,33 ± 2,16
Dose corticostéroïdes avant traitement, <i>mg</i>	50,8 ± 26,5	59,2 ± 34,4
Dose corticostéroïdes à 1 an, <i>mg</i>	3,61 ± 5,21	14,8 ± 11,9

EMG : électromyogramme ; IgIV : Immunoglobulines intraveineuses

Tableau 4 : Analyses bivariée et multivariée de régression logistique de comparaison des principaux facteurs potentiellement prédictifs de bonne réponse au traitement immunosuppresseur chez les 28 patients traités.

	Bivariée			Multivariée		
Variables	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Age au diagnostic	0,98	[0,92-1,05]	0,53			
Sexe (homme vs femme)	6,8	[0,95-48,68]	0,05	3,56	[0,36-35,42]	0,29
Forme généralisée versus autre (oculaire ou oculobulbaire)	0,43	[0,04-4,39]	0,43			
Passage initial en réanimation	0,05	[0,005-0,47]	0,0086	0,07	[0,007-0,75]	0,03
Troubles phonatoires	0,24	[0,024-2,41]	0,23			
Troubles de la déglutition	0,20	[0,02-2,00]	0,17			
Score de Garches initial	1,00	[0,95-1,05]	0,98			
Présence d'une pathologie thymique	0,44	[0,06-3,33]	0,43			
Présence d'anti-RACH	NA	NA	0,98			
Présence d'un décrétement à l'ENMG	0,90	[0,08-9,97]	0,93			
Troubles respiratoires	0,32	[0,04-2,56]	0,28			
Troubles masticatoires	NA	NA	0,97			
Tête tombante	NA	NA	0,96			
Faiblesse motrice des membres	NA	NA	0,96			
Diplopie binoculaire	2,40	[0,36-15,94]	0,36			
Ptosis	2,14	[0,34-13,42]	0,42			

OR : Odds ratio ; IC : intervalle de confiance

ANNEXES

Annexe 1 : Score musculaire de Garches.

Membres supérieurs étendus à l'horizontale en antéroposition:

Pendant 150 secondes 15 points / Pendant 100 secondes 10 points / Pendant 50 secondes 5 points

Membres inférieurs, en décubitus dorsal, cuisses fléchies à 90° sur le bassin, jambes à 90° sur les cuisses :

Pendant 75 secondes 15 points / Pendant 50 secondes 10 points / Pendant 25 secondes 5 points

Flexion de la tête, le malade en décubitus dorsal :

Contre résistance 10 points / Sans résistance 5 points / Impossible 0 points

Passage de la position couchée à la position assise :

Sans l'aide des mains 10 points / Impossible 0 point

Oculomotricité extrinsèque :

Normale 10 points / Ptosis isolé 5 points / Diplopie 0 point

Occlusion palpébrale :

Complète 10 points / Incomplète 5 points / Nulle 0 point

Mastication :

Normale 10 points / Diminuée 5 points / Nulle 0 point

Déglutition :

Normale 10 points / Dysphagie sans fausse-route 5 points / Dysphagie avec fausse-route 0 point

Phonation :

Normale 10 points / Voix nasonnée 5 points / Aphonie 0 point

TITRE DE LA THESE : EVALUATION DES PATIENTS TRAITES PAR IMMUNOSUPPRESSEURS POUR UNE MYASTHENIE AUTO-IMMUNE AU CHU DE DIJON

AUTEUR : Catherine LEONETTI

RESUME :

Introduction : Le pronostic de la myasthénie auto-immune s'est considérablement amélioré. Malgré les progrès effectués suite à l'apparition de nouvelles thérapeutiques, le taux de rechute est estimé à 38% ces trente dernières années.

Objectifs de l'étude : L'objectif principal est d'analyser l'efficacité à un an d'un traitement immunosuppresseur précoce chez des patients ayant une myasthénie auto-immune. L'objectif secondaire est d'évaluer, chez ces mêmes patients, les facteurs initiaux prédictifs d'une bonne réponse au traitement immunosuppresseur à 1 an.

Méthodes : Notre étude rétrospective monocentrique a été menée sur 128 patients suivis pour une myasthénie auto-immune entre janvier 2000 et décembre 2020, les patients ayant été recensés avec l'aide du Programme de Médicalisation des systèmes d'Information.

Résultats : Concernant le score de Garches à 1 an post-traitement immunosuppresseur, un effet temps significatif et l'absence d'effet traitement ont été observés. Ainsi, le score de Garches moyen à 1 an n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes de patients ($p=0,24$), mais il était significativement amélioré avant et après traitement immunosuppresseur (delta moyen de 23,5 points, $p<0,0001$). Cette amélioration significative était cependant également présente dans le groupe de patients sans immunosuppresseurs ($p<0,0001$), à un degré moindre (delta moyen de 10 points). Il existait également une amélioration significative de la dose moyenne de corticoïdes avant et après traitement immunosuppresseur (delta moyen de -46,6 mg, $p<0,001$). Le nombre d'hospitalisations en réanimation était cependant significativement augmenté dans le groupe de patients avec immunosuppresseurs ($p=0,025$). Parmi les patients traités par immunosuppresseurs, 21% évoluaient défavorablement dans l'année suivant l'instauration du traitement. Une hospitalisation initiale en réanimation était un facteur prédictif indépendant d'évolution défavorable ($p=0,03$).

Conclusion : Ainsi, un traitement immunosuppresseur semble être un peu plus efficace sur l'évolution clinique des patients à 1 an du diagnostic de myasthénie auto-immune par rapport à un traitement symptomatique associé ou non aux corticoïdes (hausse du score clinique de Garches et épargne cortisonique non négligeable). Cependant, cette efficacité semble imparfaite, puisque les patients traités par immunosuppresseurs ont un risque significativement plus élevé d'être hospitalisés en réanimation par rapport aux patients sans immunosuppresseurs, chez des patients certes initialement plus graves. Ces résultats confirment la nécessité d'utiliser et de développer d'autres molécules afin d'améliorer la prise en charge de ces patients ayant une myasthénie auto-immune.

MOTS CLES : Myasthénie auto-immune, immunosuppresseurs, facteurs pronostiques, rechute.