

Ligne directrice pour la prise en charge des syndromes myasthéniques

Heinz Wiendl* , Angela Abicht, Andrew Chan, Adela Della Marina, Tim Hagenacker, Khosro Hekmat, Sarah Hoffmann, Hans-Stefan Hoffmann, Sebastian Jander, Christian Keller, Alexander Marx, Arthur Melms, Nico Melzer, Wolfgang Müller-Felber, Marc Pawlitzki , Jens-Carsten Rückert, Christiane Schneider-Gold , Benedikt Schoser , Bettina Schreiner, Michael Schroeter , Bettina Schubert, Jörn-Peter Sieb, Fritz Zimprich et Andreas Meisel* 

Résumé : La myasthénie grave (MG), le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS) et les syndromes myasthéniques congénitaux (CMS) représentent un groupe étiologiquement hétérogène de maladies chroniques (très) rares. La MG et le LEMS ont une étiologie à médiation auto-immune, tandis que les CMS sont des troubles génétiques. Une faiblesse musculaire (dépendante de la tension) due à un trouble de la transmission neuromusculaire est une caractéristique courante. La MG généralisée nécessite des stratégies thérapeutiques de plus en plus différenciées qui tiennent compte des énormes développements thérapeutiques de ces dernières années. Pour inclure les recommandations thérapeutiques les plus récentes, une mise à jour complète de la directive en langue allemande disponible « Diagnostic et thérapie des syndromes myasthéniques » a été publiée par la société neurologique allemande avec l'aide d'un groupe d'experts interdisciplinaire. Cet article est une traduction adaptée de la directive thérapeutique mise à jour et en partie nouvellement développée. Il définit la réalisation rapide d' un contrôle complet de la maladie chez les patients myasthéniques comme un objectif central du traitement. L' utilisation de thérapies standards, ainsi que d' immunothérapies modernes, est soumise à un schéma thérapeutique par étapes qui prend en compte le statut des auto-anticorps et l' activité de la maladie. Avec l' avènement des immunomodulateurs modernes à action rapide, l' évaluation de l' activité de la maladie est devenue cruciale et nécessite une évaluation de l' évolution clinique, y compris la gravité et les traitements requis. L'application de scores et de classifications spécifiques à la MG, tels que Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, Quantitative Myasthenia Gravis et Myasthenia Gravis Foundation of America, permet de différencier les maladies légères/modérées et (très) actives (y compris réfractaires).

Les décisions thérapeutiques doivent tenir compte de l' âge, de la pathologie thymique, du statut en anticorps et de l' activité de la maladie. Les glucocorticostéroïdes et les immunosuppresseurs classiques (principalement l'azathioprine) sont les immunothérapeutiques de base pour traiter la MG généralisée légère/modérée à (hautement) active/la MG jeune et la MG oculaire. La thymectomie est indiquée comme traitement de la MG associée au thymome et de la MG généralisée avec un statut positif aux anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (AChR-Ab). Dans la MG généralisée (hautement) active, les inhibiteurs du complément (actuellement l'écilizumab et le ravulizumab) ou les modulateurs néonataux des récepteurs Fc (actuellement l'efgartigimod) sont recommandés pour le statut AChR-Ab-positif et le rituximab pour le récepteur tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK) -Ab-positif. statut. Le traitement spécifique des crises myasthéniques nécessite la plasmaphérèse, l'immunoabsorption ou l'IVIg. Des aspects spécifiques de la myasthénie oculaire, juvénile et congénitale sont mis en évidence. La ligne directrice sera développée davantage sur la base de nouveaux résultats d' études sur d' autres immunomodulateurs et biomarqueurs qui facilitent la mesure précise de l' activité de la maladie.

Mots clés : syndromes myasthéniques congénitaux, traitement de fond, syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, myasthénie grave, syndromes myasthéniques, directive thérapeutique

Reçu : 26 mai 2023 ; manuscrit révisé accepté : 23 octobre 2023.

Ther Adv Neurol Trouble

2023, Vol. 16 : 1-31

DOI : 10.1177/
17562864231213240

© Le(s) Auteur(s), 2023.

Directives de réutilisation des
articles : sagepub.com/
journals-permissions

Correspondance à :
Heinz Wiendl

Département de neurologie de
l'Institut de
neurologie translationnelle,
hôpital universitaire de
Münster, Albert-
Schweitzer-Campus 1,
bâtiment A1, Münster
48149, Allemagne
heinz.wiendl@
ukmuenster.de

Christian Keller
Département de neurologie de
l'Institut de
Neurologie translationnelle,
Hôpital universitaire
Münster, Münster,
Allemagne

Angela Abicht
Benedikt Schoser
Friedrich-Baur-Institut an der
Neurologischen
Klinik et Poliklinik, LMU
Munich, Munich, Allemagne

Andrew Chan
Clinique universitaire pour
Neurologie, Inselspital
Berne, Berne, Suisse

Adela Della Marina
Clinique pour les écoles maternelles
Moi, Universitätsklinikum
Essen, Essen, Allemagne

Tim Hagenacker
Clinique de neurologie,
Clinique universitaire
Essen, Essen, Allemagne

Khosro Hekmat
Herzzentrum, Uniklinik
Cologne, Cologne,
Allemagne

Sarah Hoffmann
Andreas Meisel
Charité –
Université de médecine de Berlin,
Clinique de neurologie
avec expérimentateurs
Neurologie, Berlin,
Allemagne

Hans-Stefan Hofmann
Clinique de chirurgie thoracique,
Krankenhaus Barmherzige
Brüder, Ratisbonne,
Allemagne

Sébastien Jander

Clinique de Neurologie,
Hôpital Marien
Düsseldorf, Düsseldorf,
Allemagne

Alexandre Marx

Institut pathologique,
Clinique universitaire
Mannheim, Mannheim,
Allemagne

Arthur Melms

Facharztpraxis für
Neurologie et
Psychiatrie, Stuttgart,
Allemagne

Nicolas Meizer

Marc Pawlitzki
Clinique de Neurologie,
Clinique universitaire
Düsseldorf, Düsseldorf,
AllemagneWolfgang Müller-Felber
Kinderklinik etKinderpoliklinik chez
Dr. von Haunerschen

Kinderspital, LMU

Munich, Munich, Allemagne

Jens-Carsten Rückert

Chirurgical
Clinique, Charité –
Médecine universitaire

Berlin, Berlin, Allemagne

Christiane Schneider-
OrNeurologie, Katholisches
Clinique de Bochum,
Bochum, Allemagne

Bettina Schreiner

Clinique de neurologie,
Hôpital universitaire de Zurich,
Zurich, Suisse

Michael Schröter

Clinique et Poliklinik pour
Neurologie, Uniklinik
Cologne, Cologne,
Allemagne

Bettina Schubert

Deutsche Myasthenie
Gesellschaft eV,
Brême, Allemagne

Jörn-Peter Sieb

Helios Hanseklínium
Stralsund, Stralsund,
Allemagne

Fritz Zimprich

Clinique universitaire pour
Neurologie, AKH-Wien,
Vienne, Autriche

*Correspondance partagée

Introduction

La directive en langue allemande pour le diagnostic et le traitement des syndromes myasthéniques a été mise à jour par un groupe d'experts dans le cadre d'un processus qui a débuté en 2019 et s'est achevé en 2022.¹ Toutes les disciplines impliquées dans la prise en charge des syndromes myasthéniques (par exemple neurologues, pédiatres, cardiologues, chirurgiens thoraciques, généticiens, neuropathologistes) étaient représentés. Les recommandations de ce guide thérapeutique ont été élaborées sur la base d'une procédure de consensus avec différents niveaux de recommandation (doit/ne doit pas, devrait/ne devrait pas, peut être considéré/renoncé) et forces de consensus (accord fort, accord, consentement majoritaire, pas de consentement majoritaire).

Les modifications essentielles apportées à la version précédente des lignes directrices sont brièvement résumées ci-dessous.

Quoi de neuf?

- L'objectif thérapeutique est de mieux contrôler la maladie tout en rétablissant la qualité de vie du patient. Le contrôle des maladies peut être divisé en quatre niveaux :

- (1) contrôle total de la maladie sans activité de la maladie, sans symptômes résiduels, absence d'activité de la maladie ;
- (2) contrôle total de la maladie sans activité détectable, mais avec des symptômes résiduels minimes et une stabilité (rémission incomplète) ;
- (3) contrôle incomplet de la maladie avec activité de la maladie : instabilité, détérioration, fluctuation avec symptômes résiduels et symptômes nouveaux ou en développement continus, ± fluctuations, ± crises;
- (4) aucun contrôle de la maladie avec une activité élevée de la maladie [y compris la myasthénie grave (MG) « réfractaire »] : symptômes continus avec ou sans crises ou détériorations de type crise, résistance au traitement.

- Pour les décisions thérapeutiques et thérapeutiques, l'évaluation de l'activité et de la progression de la maladie devient de plus en plus importante. En plus de la classification de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), cette évaluation est basée sur la gravité (actuelle) de la maladie, qui fait la différence entre une maladie légère/modérée et une maladie (très) active. Ce dernier inclut également le terme « MG généralisée réfractaire (gMG) ».

L'activité de la maladie est déterminée par la gravité des symptômes cliniques, leur durée et leur tendance à régresser, ainsi que par les résidus cliniques et la présence ou le nombre d'exacerbations/crises de type crise.

- En plus de l'activité de la maladie, le traitement de la MG repose de plus en plus sur le statut en anticorps (Ab) avec un sous-typage en récepteur de l'acétylcholine (AChR), récepteur tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK) ou protéine liée aux lipoprotéines 4 (LRP4) positive. et MG séronégative. Alors que l'AChR-Ab appartient à la sous-classe G1 des immunoglobulines (Ig) se liant au complément et provoque ainsi la destruction dépendante du complément de la plaque terminale neuromusculaire, MuSK-Ab appartient à la sous-classe des IgG4 qui ne se lient pas au complément, de sorte que les inhibiteurs du complément sont inefficaces contre cette forme.
- L'essai de phase III MGTX a fourni des preuves de grade 1 de l'amélioration clinique à long terme et de l'effet d'épargne des stéroïdes de la thymectomie chez les patients âgés de 18 à 65 ans atteints de gMG AChR-Ab-positif jusqu'à 5 ans après le premier diagnostic de confirmation.^{2,3}
- Avec l'écilizumab, un IgG-Ab monoclonal humanisé, le premier inhibiteur du complément C5 a été introduit comme traitement pour la MG en 2017. Les résultats de l'essai de phase III REGAIN ont fourni des preuves de classe 1 menant à l'approbation du traitement dans la gMG réfractaire AChR-Ac-positif. ⁴ Ravulizumab est un autre inhibiteur du complément C5 et a été approuvé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en septembre 2022 pour l'indication du gMG AChR-Ab-positif chez l'adulte en complément du traitement standard sur la base des résultats positifs de l'étude. essai CHAMPION de phase III.⁵
- Les récepteurs Fc néonataux (FcRns) ont été établis comme une nouvelle cible thérapeutique supplémentaire pour le traitement de la gMG. Le fragment Ab efgartigimod a démontré son innocuité et son efficacité dans le traitement de la gMG dans l'essai de phase III ADAPT, avec pour objectif principal une amélioration cliniquement significative des activités de la vie quotidienne dans la myasthénie grave (MG-ADL) dans la MG AChR-Ab-positif.⁶ Suite à un vote positif de l'EMA, l'UE a approuvé l'efgartigimod alfa en août 2022 comme complément au traitement standard dans le traitement des patients adultes atteints de gMG et AChR-Ab-positifs.⁷

- D'autres inhibiteurs du complément, comme le zilucoplan, et d'autres modulateurs du FcRn, comme le rozanolixizumab, ont été testés dans des essais de phase III, pour lesquels des résultats positifs sont désormais disponibles. Ces composés diffèrent principalement par le mode et la fréquence d'administration.^{6,8} Ils font partie d'un développement thérapeutique qui modifiera considérablement le traitement de la MG dans les années à venir.
- Un diagnostic différentiel important, bien que rare, des syndromes myasthéniques auto-immuns –non seulement chez les enfants mais aussi chez les adultes –est le syndrome myasthénique congénital (CMS). Les spécificités du SMC, son diagnostic et ses options thérapeutiques sont présentées séparément des syndromes myasthéniques auto-immuns.

Faits essentiels (1)

Les recommandations les plus importantes de la directive actuelle sont résumées ci-après.

- Le diagnostic de MG repose sur les antécédents et les signes physiques d'une faiblesse musculaire fatigable et fluctuante. Le diagnostic est confirmé par des résultats positifs lors du diagnostic auto-Ab et/ou de l'électrophysiologie et/ou des tests pharmacologiques.
- L'objectif thérapeutique est le meilleur contrôle possible de la maladie tout en restaurant ou en préservant la qualité de vie du patient.
- En plus de la classification MGFA, l'évaluation de l'évolution de la maladie au fil du temps doit être basée sur la gravité de la maladie et l'activité de la maladie classée en légère/modérée versus (fortement) active (y compris réfractaire).
- L'activité de la maladie doit être définie en fonction de la gravité des symptômes cliniques, de leur durée et de leur tendance à la régression, en tenant compte des résidus cliniques et de la présence ou du nombre d'exacerbations graves ou de crises myasthéniques potentiellement mortelles. Les fluctuations de la présentation clinique ou les signes résiduels de maladie doivent également être inclus.
- Pour une évaluation continue de l'activité, de la gravité et de la réponse aux médicaments spécifiques à la MG, des examens cliniques, y compris les scores cliniques spécifiques à la MG, doivent être effectués à intervalles réguliers et doivent prendre en compte l'auto-évaluation du patient. A cet effet, le Quantitatif

Le score de myasthénie grave (QMG), le MG-ADL, le MG-Quality of Life 15 (MG-QoL15r) et le statut MGFA actuel doivent être appliqués.

- Une gMG (hautement) active (y compris la « MG réfractaire ») peut être définie comme
 - (1) Statut MGFA modéré/élevé (MGFA IIb) et/ou au moins deux exacerbations sévères/crises myasthéniques récurrentes avec nécessité d'une intervention thérapeutique (IVIg, PE et IA) dans l'année suivant le diagnostic malgré une maladie adéquate -Thérapie modificatrice et symptomatique.
- ou
- (2) Symptômes persistants liés à la vie quotidienne (MGFA IIa) et exacerbation/crise myasthénique sévère au cours de la dernière année civile malgré un traitement de fond et symptomatique adéquat.
- ou
- (3) Symptômes persistants pertinents pour la vie quotidienne, même de type léger/modéré (MGFA IIa), pendant plus de 2 ans malgré un traitement de fond et symptomatique adéquat.
- Le traitement doit être basé sur l'âge, la pathologie thymique, le statut en anticorps (AChR-Ab-, MuSK-Ab-, LRP4-Ab-positif ainsi que MG séronégatif) et l'activité de la maladie.
- Pour le traitement symptomatique de la MG, des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE-I), principalement la pyridostigmine, doivent être utilisés.
- Les glucocorticostéroïdes oraux (GKS) doivent être utilisés pour traiter la gMG/MG juvénile (jMG) et la MG oculaire (oMG) actives légères/modérées à (hautement) comme immunothérapeutiques de base à des doses adaptées à la gravité de la maladie sur la période la plus courte possible. de temps, en tenant compte des comorbidités, des contre-indications et des effets secondaires.
- Pour les gMG/jMG séronégatifs AChR-Ab-positifs, LRP4-Ab-positifs et d'activité légère/modérée, le GKS et/ou l'aza-thioprine (AZA ; ± thymectomie) doivent être utilisés comme traitement de premier choix pour la dis- faciliter la modification du traitement en complément du traitement symptomatique.
- Comme alternative à l'AZA, le mycophénolate mofétil (MMF), la ciclosporine A (CSA), le tac-rolimus ou le méthotrexate (MTX) peuvent être

envisagé pour le traitement de deuxième choix de la gMG (à utiliser si l' AZA s' avère inefficace, n' est pas toléré ou est contre-indiqué).

Pour le traitement de deuxième choix par jMG, le MMF ou le tacrolimus peuvent être envisagés comme alternative à l'AZA.

- Pour l'oMG, le GKS±AZA oral doit être utilisé comme traitement de fond en plus du traitement symptomatique. Comme alternative à l'AZA, l'utilisation du MMF, du CSA, du tacrolimus ou du MTX peut être envisagée.
- Le traitement symptomatique de la MG (haute) active, y compris « réfractaire au traitement », doit être complété par les traitements de fond suivants : En cas d'AChR-Ab-positif, les inhibiteurs du complément (éculizumab, ravulizumab) ou les modulateurs du FcRn (efgartigimod) ±thymectomie doit être sélectionnée. Dans AChR-Ab-positif, LRP4-

Un statut Ab-positif ou séronégatif, une déplétion en anticorps CD20 (rituximab) ± thymectomie peuvent être envisagés comme traitement de premier choix pour modifier l'évolution de la maladie.
Les traitements de deuxième choix sont les IgIV et la plasmaphérèse (abréviations courantes : PLEX et PE ; PE sera utilisée ci-après)/ immunoadsorption (IA). Pour la JMG généralisée, les IgIV/EP doivent être sélectionnées comme thérapies de premier choix, et le rituximab et l'éculizumab comme thérapies de deuxième choix.
L'efgartigimod et le ravulizumab peuvent être considérés comme des traitements de deuxième choix pour les JMG AChR-Ab-positives.
- En cas de crise myasthénique imminente et manifeste, une admission et un traitement rapides doivent être assurés dans une unité de surveillance ou de soins intensifs expérimentée dans les maladies neuromusculaires. IVIG ou PE/IA doivent être sélectionnés comme traitement dans cette situation.
- Pour les MG MuSK-Ab-positives avec légère/activité modérée, le traitement symptomatique par AChE-I doit être complété par GKS ± AZA comme traitement de premier choix pour la modification de l'évolution de la maladie. Le rituximab doit être sélectionné chez les patients présentant une évolution (très) active de la maladie (y compris « réfractaire au traitement »). Les thérapies de deuxième choix doivent être sélectionnées de manière analogue à la MG AChR-Ab-positive, tandis que les modulateurs du FcRn (efgartigimod) peuvent également être envisagés.
- Les gMG et oMG juvéniles doivent être traités avec des médicaments de la même manière que les MG adultes –en fonction du sous-type Ab et de l'activité de la maladie. Chez les enfants prépubères, spontané

des rémissions doivent être envisagées. Le traitement par rituximab et éculizumab chez les gMG juvéniles doit également être discuté individuellement en tant qu'option hors AMM. En cas de crise, la PE/IA peut être envisagée, ainsi que l'administration d'IgIV.

- Chaque patient MG doit être évalué pour détecter la présence d'un thymome à l'aide d'une tomographie par ordinateur thoracique (TDM) ou d'une imagerie par résonance magnétique. Si un thymome est suspecté, le thymus, y compris le thymome, doit être retiré chirurgicalement aussi complètement que possible. En fonction des résultats histopathologiques, d'autres thérapies telles que la radiothérapie et/ou la chimiothérapie peuvent être nécessaires. Même chez les enfants et les adolescents, un thymome –malgré sa rareté –doit être exclu en fonction de la morphologie de l' image.
- Pour la MG non associée au thymome, les règles suivantes s'appliquent en ce qui concerne la thymectomie :
 - (1) Chez les patients atteints de gMG AChR-Ab-positifs âgés de 18 à 65 ans, une thymectomie (transsternale ou mini-invasive) doit être réalisée le plus tôt possible dans les 2 ans et au plus tard 5 ans après la confirmation du diagnostic.
 - (2) La thymectomie peut également être envisagée dans les gMG séronégatifs et les gMG LRP4-Ab-positifs avec une activité élevée de la maladie au cours des 2 premières années de la maladie, si possible.
 - (3) Les patients MG MuSK-Ab-positifs ne doivent pas subir de thymectomie.
 - (4) La thymectomie peut également être envisagée dans les jMG généralisées AChR-Ab-positives et décidée sur une base individuelle.
 - (5) Chez les enfants et adolescents âgés de 5 à 12 ans, la thymectomie ne doit être réalisée qu'après échec du traitement médicamenteux (AChE-I, GKS). Chez les adolescents âgés de 13 ans et plus, la procédure doit être poursuivie comme indiqué en (1).
- Les vaccins, y compris les vaccins contre le COVID-19, doivent être administrés comme d'habitude dans MG, y compris JMG, conformément aux recommandations des autorités nationales compétentes. Cela s'applique particulièrement aux vaccinations vivantes et à l'indication de vaccination dans le jMG. Avant le traitement par inhibiteurs du complément, vaccination contre les sérogroupes méningococciques A, C, Y, W135 (1 × Menveo®) et B (2 × Bexsero®

4 semaines d'intervalle) doivent être effectués. En direct

les vaccins ne doivent pas être administrés pendant l'immunothérapie. Si le temps le permet, les vaccinations requises doivent être effectuées au moins 4 semaines avant le début de l'immunothérapie. Dans le cas d'un traitement par rituximab, les vaccins doivent être administrés 1 mois avant une administration prévue ou au moins 1 mois après le traitement par rituximab ou avant l'administration suivante.

- En cas de grossesse et de désir d'avoir des enfants, une consultation spécifique doit être faite dans un centre spécialisé en myasthénie.
- Dans le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS), le traitement symptomatique doit reposer sur l'amifampridine (3,4-diaminopyridine, 3,4-DAP) et la pyridostigmine. Dans le LEMS paranéoplasique (pLEMS), le traitement tumoral doit être effectué comme d'habitude. GKS doit être utilisé pour le traitement du LEMS comme agent immunothérapeutique de base à une posologie adaptée à la gravité de la maladie pendant une période aussi courte que possible, en tenant compte des comorbidités, des contre-indications,

et les effets secondaires. L'AZA doit être utilisé pour un traitement d'épargne stéroïdienne. Comme alternative à l'AZA, l'utilisation du MMF, du CSA, du tacrolimus ou du rituximab peut être envisagée. Le MTX doit être évité, en particulier dans les pLEMS. Les IgIV ou, si nécessaire, la plasmaphérèse doivent être utilisées pour traiter une détérioration de type crise.

- Dans la myasthénie Ab-négative, le diagnostic différentiel de CMS doit être envisagé en fonction de la réponse à l'immunothérapie. Si une CMS est suspectée, un diagnostic génétique moléculaire doit être effectué pour confirmer le diagnostic et planifier le traitement.
- Le traitement multimodal (pharmacologique et non pharmacologique) (y compris la thymectomie) des syndromes myasthéniques doit être effectué dans ou en étroite coordination avec les centres de myasthénie.

Recommandations essentielles (2)

Dans cette section, toutes les recommandations sont présentées avec de brèves explications ou justifications.

Évaluation de la gravité, de l'activité et de la progression de la maladie (2.1)

Recommandation 2.1a

L'objectif thérapeutique de la MG doit être le meilleur contrôle possible de la maladie avec la meilleure préservation ou restauration possible de la qualité de vie.

La réussite du contrôle de la maladie doit être évaluée selon les quatre niveaux suivants :

- (1) Contrôle total de la maladie, sans activité de la maladie et sans symptômes résiduels.
- (2) Contrôle total de la maladie sans activité détectable de la maladie, mais symptômes résiduels minimes avec stabilité (rémission incomplète).
- (3) Contrôle incomplet de la maladie avec activité de la maladie : instabilité, détérioration, fluctuation avec symptômes résiduels et symptômes nouveaux ou en développement continu, ± fluctuations, ± crises.
- (4) Pas de contrôle de la maladie avec une activité élevée de la maladie (y compris la MG réfractaire) : symptômes continus avec ou sans crises ou détériorations de type crise, résistance au traitement.

L'évaluation de la progression de la maladie doit être basée sur la gravité de la maladie et l'activité de la maladie, classées en légère/modérée versus (hautement) active (y compris la MG réfractaire), en plus de la classification des MGFA.

La définition de l'activité de la maladie doit être basée sur la gravité des symptômes cliniques/la durée/la tendance à régresser en conjonction avec les résidus cliniques et la présence ou le nombre d'exacerbations de type crise/ crises. Les fluctuations de la présentation clinique en termes de marqueurs de signes détectables ou résiduels de la maladie doivent également être incluses.

Un accord fort

La définition de l'activité MG repose sur :

- a. la gravité des symptômes myasthéniques
- b. l'évolution temporelle de MG, et
- c. la réponse à un traitement symptomatique et modificateur de l'inconfort, y compris la thymectomie (sauf MG MuSK-positive).

Les biomarqueurs valides ne sont pas encore disponibles. Par exemple, une récente revue systématique de la littérature a révélé une corrélation variable ou limitée entre les niveaux d'auto-anticorps et l'activité de la maladie chez les patients atteints de MG. Cependant, la qualité des études disponibles est insuffisante pour tirer des conclusions définitives.

Par conséquent, l'utilisation clinique courante des auto-anticorps

les tests visant à déterminer l'activité de la maladie ne peuvent pas être recommandés.⁹ Par conséquent, les décisions relatives à la pratique thérapeutique, en particulier le choix du traitement modificateur de la maladie, sont basées sur l'activité de la maladie. Ci-après, une distinction est faite entre la MG légère/modérée et la MG (hautement) active et réfractaire. Une revue de la littérature pertinente combinée à une discussion d'experts a abouti à la définition suivante de la « MG (hautement) active » (qui inclut également la MG réfractaire) :

(1) Symptômes persistants pertinents pour la vie quotidienne (MGFA IIb) et/ou au moins deux exacerbations sévères/crises myasthéniques récurrentes avec nécessité d'une intervention thérapeutique (IgIV, PE et IA) dans l'année suivant le diagnostic malgré une intervention thérapeutique adéquate. thérapie modificatrice de la maladie et symptomatique.

ou

(2) Symptômes persistants liés à la vie quotidienne (MGFA IIa) et exacerbation/crise myasthénique sévère au cours de l'année écoulée malgré un traitement de fond et symptomatique adéquat.

ou

(3) Symptômes légers/modérés persistants liés à la vie quotidienne (MGFA IIa) pendant plus de 2 ans malgré un traitement symptomatique et modificateur de la maladie adéquat.

Remarque : L'évaluation de la gravité est basée sur la classification MGFA. Cependant, le statut MGFA utilisé ici ne prend en compte que la gravité au moment de l' évaluation clinique et non la gravité la plus élevée jamais atteinte au cours de l' évolution de la maladie.

Chez environ 10 % des patients atteints de MG, une réponse thérapeutique satisfaisante n'est pas obtenue.^{10,11} Pour ce groupe, le terme « myasthénie réfractaire » a été inventé, ce qui dans la pratique clinique est difficile et utilisé de manière plutôt incohérente, mais a été officiellement mis en œuvre notamment dans le cadre du texte d'approbation du traitement par l'éculizumab (« gMG réfractaire AChR-Ab-positif »).¹² Les définitions de la myasthénie réfractaire incluent les aspects suivants : myasthénie sévère, échec de réponse à une immunothérapie d'une dose et d'une durée suffisantes, arrêt du traitement. de traitement en raison des effets secondaires des médicaments, de la mise en œuvre de mesures thérapeutiques intensifiées telles que l'administration d'IgIV et/ou de la nécessité de soins intensifs (crise myasthénique).^{13,14}

La gravité, la progression, l'activité et la réponse aux thérapies modificatrices de la maladie sont déterminées par des examens en fonction de l'expression des symptômes au moins une fois tous les 6 mois à l'aide d'échelles et de scores (Tableau supplémentaire 1). En principe, les classifications ne sont pas nécessairement catégoriques ou statiques et nécessitent un examen et une surveillance continue.

Recommandation 2.1b

Pour une évaluation continue de l'activité et de la gravité de la maladie ainsi que de la réponse aux médicaments spécifiques à la MG, des examens médicaux cliniques, y compris la collecte de scores cliniques, doivent être effectués à intervalles réguliers et doivent prendre en compte l'auto-évaluation du patient (par exemple, score QMG, MG-ADL). , MG-QoLr).

Un accord fort

Thérapie (2.2)

Recommandation 2.2a

Le traitement doit être basé sur l'âge, la pathologie thymique, le statut Ab (AChR-Ab-, MuSK-Ab-, LRP4-Ab-positif ainsi que MG séronégatif) et l'activité de la maladie.

Un accord fort

En plus du traitement symptomatique, les patients diagnostiqués avec une MG doivent se voir proposer une (immuno)thérapie modificatrice de la maladie (Figure 1), à condition que le soutien thérapeutique soit apporté par (i) une infrastructure adéquate, (ii) une évaluation adéquate de la maladie, (iii) un suivi de la maladie mais aussi

la thérapie, et (iv) la connaissance, la reconnaissance ainsi que le traitement des effets secondaires thérapeutiques.

La sélection du traitement de fond optimal, basée sur la connaissance du mécanisme d'action respectif, suit deux traitements principaux

	Oculaire	Généralisé			
		AChR-Ab positif &		MuSK-Ab positif	
		1. Choix	2. Choix	1. Choix	2. Choix
I	• Glucocorticoïdes et/ou • Azathioprine • Mycophénolate- Mofétil c • Ciclosporine A • Méthotrexate	• Glucocorticoïdes et/ou • Azathioprine • Thymectomyb	• Glucocorticoïdes et/ou • Mycophénolate- Mofétil c • Ciclosporine A • Méthotrexate • Tacrolimus	• Glucocorticoïdes et/ou • Azathioprine	• Glucocorticoïdes et/ou • Mycophénolat- Mofétil c • Ciclosporine A • Méthotrexat • Tacrolimus
		+/- Glucocorticoïdes et/ou une option de traitement supplémentaire en cas d'activité légère/modérée de la maladie			
	• Chirurgie	• Inhibiteurs du complément (éculizumabd, ravulizumabd) • Modulateurs FcRn (efgartigimode) • Anticorps CD20 (c'est-à- dire rituximab) • Thymectomyb	• IgIVf • Plasmaphérèse/ Immunoadsorption • AHSCT, bortézomib, cyclophosphamidh	• Anticorps CD20 (c'est-à-dire rituximab)	• IgIVf • FcRn- modulateurs (efgartigimode) • Plasmaphérèse/ immunoadsorption • AHSCT, bortézomib, cyclophosphamidh
		• IgIVf • Plasmaphérèse/immunoadsorption • Thérapie par impulsions stéroïdesg			

Figure 1. Schéma de traitement de fond de la MG (schéma thérapeutique).

: Une MG généralisée (hautement) active (y compris la MG « réfractaire au traitement ») peut être définie comme

(a). score MGFA modéré/élevé (MGFA IIb) et/ou au moins deux exacerbations sévères/crises myasthéniques récessives nécessitant une intervention thérapeutique (IVIG, PLEX et IA) dans l'année suivant le premier diagnostic et malgré un traitement de fond et symptomatique adéquat

ou

(b). symptômes persistants pertinents pour la vie quotidienne (MGFA IIa) et une exacerbation/crise myasthénique sévère au cours des 12 derniers mois malgré un traitement de fond et symptomatique adéquat

ou

(c). symptômes persistants pertinents pour la vie quotidienne (MGFA IIa) présents dans les MG d'évolution légère/modérée de la maladie malgré traitement de fond et symptomatique adéquat pendant plus de 2 ans.

Remarque : La gravité de la maladie est évaluée selon la classification MGFA. Cependant, le statut MGFA utilisé ici ne prend en compte que la gravité au moment de l'évaluation clinique et non le score le plus élevé jamais évalué au cours de la maladie.

& : Les MG séronégatives et positives aux anticorps LRP4 sont généralement traitées comme les MG AChR-Ab-positives.

En italique : Thérapies hors AMM

(un). Les stéroïdes ne sont pas indiqués comme traitement à long terme (au moins au-dessus du seuil de Cushing, par exemple pour la prednisolone 7,5 mg/jour); Des stratégies d'épargne des stéroïdes doivent être appliquées à un stade précoce.

(b). Tenir compte de l'âge (généralement entre 18 et 65 ans) et de la durée de la maladie (généralement < 5 ans); obligatoire en cas de suspicion de thymome.

(c). L'utilisation hors AMM du MMF est remboursable en tant que traitement de deuxième choix en Allemagne.

(d). L'éculizumab est indiqué sur l'étiquette pour le traitement des gMG réfractaires AChR-Ab-positifs, le ravulizumab est approuvé en complément. traitement pour les gMG AChR-Ab-positifs. (e).

L'efgartigimod est approuvé comme traitement d'appoint pour les gMG AChR-Ab-positives. (F). Les IgIV

sont remboursables lorsqu'elles sont utilisées comme traitement hors AMM pour les exacerbations myasthéniques sévères; Les SCIG peuvent être utilisés à la place des IVIG dans des cas exceptionnels, mais le remboursement n'est pas réglementé pour cette indication en Allemagne. (g).

Grotte : Trempage de

stéroïdes. (h). Justifiable en tant qu'accès élargi/utilisation compassionnelle.

Source : propre illustration.

Ab, anticorps; AChR, récepteur de l'acétylcholine; gMG, MG généralisée; MG, myasthénie grave; MGFA, Fondation américaine pour la myasthénie grave; LRP4, protéine 4 liée aux lipoprotéines; MMF, mycophénolate mofétil; SCIG, Ig sous-cutanée.

approches. Ils sont basés sur l'évaluation du risque de progression ultérieure de la MG et des risques par rapport à l'efficacité des thérapies modificatrices de la maladie.

La distinction est faite entre

(1) Commencer un traitement avec des médicaments de faible puissance présentant des profils de risque établis de longue date et relativement sûrs. Passage à des médicaments plus puissants en cas de maladie supplémentaire

une activité est détectée. Il s'agit actuellement de l'approche la plus courante dans le traitement de la myasthénie et elle est recommandée pour les cas légers/ MG modérée.

- (2) Commencer le traitement avec un médicament plus efficace, recommandé pour les évolutions (très) actives de la maladie, tôt après le diagnostic si nécessaire.

Dans le traitement de premier choix, le statut auto-Ab n' a jusqu' à présent aucune influence sur les décisions thérapeutiques médicamenteuses. Ainsi, dans la MG légère à modérée, un régime par étapes avec AChE-I, GKS et AZA est initialement recommandé. En cas de contrôle incomplet de la maladie après un traitement de premier choix ou de MG déjà initialement (hautement) active, les concepts de traitement spécifiques aux Ab sont de plus en plus utilisés et également appliqués plus tôt –dans des cas individuels également comme thérapie de premier choix.

Chez les enfants et adolescents atteints de jMG, les spécificités d'âge et d'évolution doivent être prises en compte dans les décisions thérapeutiques. Cela concerne des taux de rémission plus élevés (15 à 39 %) et des formes oculaires fréquemment isolées chez les enfants prépubères (26 à 38 %).15-17

Problèmes liés à une utilisation hors AMM . Seule une sélection de produits pharmaceutiques utilisés avec succès dans la pratique depuis de nombreuses années est officiellement autorisée.

pour la thérapie MG. Ces restrictions au libre choix thérapeutique ne doivent pas avoir pour conséquence de priver les patients d'une thérapie potentiellement efficace.

Selon la jurisprudence actuelle, les patients doivent être informés de l'utilisation non conforme d'un médicament avant le traitement et de la nécessité d'obtenir l'approbation du payeur. Il est donc conseillé d'enregistrer par écrit toutes les informations sur les indications et les effets secondaires typiques des médicaments non approuvés et d'obtenir la signature du patient. L'utilisation de médicaments hors AMM peut être justifiée par le fait que la MG est une maladie chronique rare et grave qui altère de façon permanente la qualité de vie avec des exacerbations potentiellement mortelles, et que l'efficacité des options thérapeutiques hors AMM a été testée dans des études scientifiques. -des études scientifiques, qu'il n'existe pas de thérapie alternative et qu'il existe une perspective raisonnable de succès du traitement avec les préparations utilisées sur la base des données disponibles [décision du Tribunal social fédéral (Affaire n° B1KR7/05R)] . Une utilisation hors AMM dans le MG est plausible sous deux conditions principales :

- (1) Contre-indications ou intolérances aux substances autorisées (prednisolone, AZA).
- (2) Réponse inadéquate à l'AZA et/ou besoins à long terme en stéroïdes supérieurs à 7,5 mg d'équivalent prednisolone/jour (d) (« Le seuil de Cushing »).

Thérapie symptomatique (2.3)

Recommandation 2.3a

Pour le traitement symptomatique de la MG, l'AChE-I, principalement la pyridostigmine, doit être utilisée. La pyridostigmine doit être utilisée comme traitement symptomatique pour toutes les formes de MG sous forme à libération immédiate et/ou à libération prolongée en fonction de la gravité de la maladie, des maladies concomitantes, des effets secondaires et des doses thérapeutiques individuelles allant jusqu'à 720 mg. Des doses supérieures à 720 mg po ne sont tolérées que dans des cas exceptionnels. Chez l'enfant et l'adolescent, il faut veiller à une dose adaptée au poids.

Accord

Recommandation 2.3b

L'administration d'ambénonium, de néostigmine ou de distigmine peut être envisagée chez les patients présentant une intolérance ou une inefficacité de la pyridostigmine.

Un accord fort

L'AChE-I représente la thérapie symptomatique la plus importante. L'efficacité de ces substances a été prouvée par des études électrophysiologiques. Cependant, seule une petite proportion de patients (<20 %) atteints de gMG sont cliniquement stables

à long terme avec un traitement purement symptomatique.18 Le 3,4-DAP est principalement utilisé dans le LEMS. À l'exception d'un essai négatif contrôlé par placebo sur l'utilisation du 3,4-DAP chez les enfants et les adolescents, aucune donnée systématique n'existe sur son efficacité dans la MG auto-immune.

Il est donc réservé aux patients qui ne répondent pas adéquatement aux autres thérapies symptomatiques mais dont l'état s'améliore sous ce régime. Cela s'applique, entre autres, aux MG MuSK-Ab-positives (Tableau supplémentaire 2).

Immunothérapie (2.4)

La GKS et/ou l'immunothérapie doivent être utilisées chez tous les patients atteints de myasthénie qui ne sont pas suffisamment traités malgré un essai adéquat avec la pyridostigmine.¹⁹ Plusieurs études de cohorte rétrospectives suggèrent que les patients atteints de myasthénie oculaire initialement pure sont moins susceptibles de développer une progression vers la gMG sous immunothérapie.^{20–22} L'expérience basée sur les études et les paramètres pronostiques pour l'arrêt de l'immunothérapie sont rares.²³ Après plusieurs années de rémission stable, une tentative d'arrêt prolongée peut être faite.

L'arrêt brutal de l'immunothérapie dans un état insuffisamment stabilisé est risqué et doit être évité car cela peut entraîner la récurrence des symptômes myasthéniques et dégénérer en crise myasthénique.^{23,24} La réalisation d'une thymectomie réduit la dose requise d'immunothérapies au fil du temps et cela augmente ainsi les chances que les immunothérapeutiques puissent être supprimées à long terme.^{2,3}

Les infections opportunistes, notamment la leucoencéphalopathie multifocale progressive, sont plus probables avec l'augmentation de la durée de l'immunothérapie. Les risques des différentes immunothérapies varient et doivent être pris en compte en conséquence. Des tumeurs malignes peuvent également survenir, c'est pourquoi un traitement par AZA pendant plus de 10 ans doit généralement être évité et la dose maximale des agents cumulatifs (par exemple cyclophosphamide) ne doit pas être dépassée. La surveillance et l'ajustement de ce traitement doivent être effectués en consultation avec une clinique externe spécialisée. L'objectif est une rémission complète ou étendue, qui ne peut souvent être obtenue qu'avec une immunothérapie continue. Par conséquent, en fonction de l'activité de la MG, des changements thérapeutiques appropriés sont nécessaires. Les contre-indications à la procréation et à la grossesse doivent être prises en compte. Si des décisions individuelles s'écartant de cette approche sont prises pour des raisons cliniques impérieuses, il est recommandé de les documenter par écrit. En outre, une explication standardisée de l'utilisation hors AMM –tenant également compte de l'âge –ainsi que des risques et des bénéfices de l'immunothérapie concernée doit être fournie et une déclaration écrite de consentement doit être obtenue du patient avant le début du traitement. Il est important d'évaluer les antécédents vaccinaux avant de commencer un traitement immunothérapeutique prolongé et de compléter si possible les vaccinations en suspens.

Thérapie pour la MG légère/modérée (2.4.1)

Recommandation 2.4.1a

Le GKS oral en tant qu'immunothérapie de base doit être utilisé pour traiter les gMG/jMG et oMG légères/modérées à (hautement) actives à des doses adaptées à la gravité de la maladie sur la période la plus courte possible, en tenant compte des comorbidités, des contre-indications et des effets secondaires.

Un accord fort

Recommandation 2.4.1b

Pour les gMG/jMG* AChR-Ac-positifs, LRP4-Ab-positifs et séronégatifs d'activité légère/modérée, le GKS et/ou l'AZA (± thymectomie) doivent être utilisés comme traitement de fond de premier choix en plus du traitement symptomatique.

En alternative à l'AZA, le traitement par MMF, CSA, tacrolimus ou MTX peut être envisagé en deuxième choix pour la gMG (à utiliser en cas d'inefficacité, de manque de tolérance et de contre-indications).

En alternative à l'AZA, le traitement par MMF ou tacrolimus peut être envisagé en deuxième choix pour le jMG.

*Pour les MG MuSK-Ab-positives, voir recommandation 2.4.4a

Un accord fort

Recommandation 2.4.1c

Pour l'oMG, GKS ± AZA doit être utilisé comme traitement de fond en plus du traitement symptomatique. Alternative à l'AZA, l'utilisation du MMF, du MTX, du tacrolimus ainsi que du CSA peut être envisagée.

Un accord fort

Les GKS en monothérapie ou en association avec l' AZA sont des agents de premier choix en immunothérapie.²⁵

D'autres immunothérapies doivent être envisagées comme traitement de deuxième choix pour la MG avec une activité accrue de la maladie et peuvent être utilisées en cas de contre-indications, d'intolérance ou de réponse inadéquate à des doses adéquates de traitement standard.

Les agents de deuxième choix comprennent, par ordre alphabétique, le CSA²⁶, le MTX²⁷, le MMF^{19,28,29} et le tacrolimus³⁰. Les données comparant l'efficacité des divers agents immunothérapeutiques sont rares. Les latences souvent longues entre le début du traitement et le début de l'action clinique doivent être prises en compte.

Azathioprine. L'AZA est l'agent immunothérapeutique le plus fréquemment utilisé dans le traitement de la MG, outre le GKS³¹⁻³⁴, et est approuvé à cette fin en Allemagne depuis 2004 sur la base d'un essai contrôlé randomisé positif.²⁵

En raison de la lenteur d'action, le succès thérapeutique en monothérapie n'est pas attendu avant plusieurs mois. Le traitement doit être débuté avec 25 à 50 mg par jour au cours de la première semaine, puis augmenté progressivement sur 3 à 4 semaines sous contrôle régulier de laboratoire.

Alternativement, après une dose d'essai (par exemple 50 mg par jour pendant 3 jours), une dose cible de 2 à 3 mg/kg de poids corporel par jour peut être démarrée plus rapidement. Un nombre absolu de lymphocytes de 600 à 1 000/ μ l est ciblé pendant le traitement.

Ciclosporine A. Le CSA s'est révélé efficace dans une étude contrôlée par placebo portant sur des preuves de classe 1.²⁶ Contrairement au schéma thérapeutique de l'étude (CSA en monothérapie, dose élevée de 6 mg/kg de poids corporel), le CSA est désormais utilisé soit en association avec le GKS, soit, en cas de des contre-indications au GKS (telles que le diabète sucré), à une dose plus faible (initialement à 3-4 mg/kg de poids corporel, puis ultérieurement

immédiatement à raison de 2 à 2,5 mg/kg de poids corporel, répartis en deux doses quotidiennes).

Méthotrexate. Une étude comparative avec le MTX (17,5 mg/semaine) chez 24 patients atteints de gMG a produit le même effet d'épargne stéroïdienne que l'AZA (2,5 mg/kgpc/jour) sur une période d'observation de 2 ans.²⁷ En revanche, une étude contrôlée par placebo l'étude sur 12 mois n'a pas réussi à démontrer un effet d'épargne des stéroïdes de 20 mg de MTX (po).³⁵ Le MTX peut être administré comme médicament de réserve, en concordance avec son utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde, dans une plage posologique de 7,5 à 25 mg sc. /iv/im une fois par semaine avec un apport d'acide folique (5 mg) 24 à 48 heures après l'administration de MTX.

Mycophénolate mofétil. Dans deux études de phase III, ni un avantage du MMF par rapport à la monothérapie avec la prednisone comme traitement initial²⁹ ni un effet d'épargne des stéroïdes sur une période de 12 et 36 semaines, respectivement,^{29,36} n'ont pu être observés. Les données de suivi ouvert à long terme ont mis en évidence un effet positif du MMF sur l'évolution clinique ainsi qu'un effet d'épargne des stéroïdes.²⁸ En Allemagne, le MMF est prescrit hors AMM pour le MG comme agent de deuxième choix.

Tacrolimus. Le profil des effets secondaires est comparable à celui du CSA et dépend fortement de la dose. Le tacrolimus a été développé au Japon et y est approuvé pour le traitement de la MG.^{37,38} Deux essais contrôlés n'ont pas pu confirmer un effet d'épargne des stéroïdes du tacrolimus après 6 et 12 mois, mais une analyse post hoc des résultats a suggéré un bénéfice dans termes d'amélioration des scores quantitatifs de myasthénie.^{30,39}

Toutes les options de traitement pour la MG légère/modérée et toutes les options de traitement intensifié sont résumées dans le tableau supplémentaire 3.

Thérapie intensifiée (2.4.2)

Recommandation 2.4.2a	Nouveau [2022]
Le traitement symptomatique des MG (très) actives, y compris les MG réfractaires, doit être complété par les traitements de fond suivants : • En cas d'AChR-Ab-positif, les inhibiteurs du complément (éculizumabi, ravulizumabi,vi) ou modulateurs FcRn (efgartigimodii,vi)±thymectomie doit être utilisée. • Dans les MG avec un statut LRP4-Ab-positifiii ou séronégatifiii, des inhibiteurs du complément ou des modulateurs du FcRn (efgartigimodii) ± thymectomie peuvent être envisagés. • En cas de statut AChR-Ab-positif, LRP4-Ab-positif ou séronégatif, déplétion en anticorps CD20 (rituximab)iv±thymectomie peut être envisagée comme traitement de premier choix pour la modification de la maladie. L'utilisation d'inhibiteurs du complément n'est justifiée qu'en présence de preuves de progression avec un mécanisme dépendant du complément. Les médicaments de deuxième choix devraient être les IgIV et la PE/IA. Dans des cas individuels, d'autres agents ou procédures tels que la thérapie par cellules souches hématopoïétiques autologues (AHSCT), le bortézomib et le cyclophosphamide peuvent également être envisagés. Dans le jMGv, les IgIV/EP doivent être utilisées comme thérapies de premier choix et le rituximab et l'éculizumab comme thérapies de deuxième choix. L'efgartigimodvi et le ravulizumabvi peuvent être considérés comme des thérapies de deuxième choix. i L'éculizumab est approuvé uniquement pour les gMG AChR-Ab-positives réfractaires, tandis que le ravulizumab est approuvé comme traitement d'appoint pour les gMG AChR-Ab-positives. iiEfgartigimod est approuvé comme traitement d'appoint uniquement pour les gMG AChR-Ab-positifs. iiiL'éculizumab, l'efgartigimod et le ravulizumab sont hors AMM dans cette indication. ivRituximab est hors AMM dans cette indication. vEculizumab, efgartigimod, ravulizumab et rituximab sont hors AMM dans cette indication. viInterdit en Suisse.	
Un accord fort	

Rituximab. Le rituximab est un Ac chimérique monoclonal qui se lie spécifiquement au marqueur CD20 présent sur la membrane des lymphocytes B pré-B et matures et provoque une déplétion transitoire des lymphocytes B (généralement pendant 3 à 9 mois). Dans de rares cas, une déplétion prolongée des cellules B en circulation peut survenir pendant un an ou plus. Il n' existe actuellement aucune approbation pour le traitement de la MG. Cependant, il existe un grand nombre de séries de cas indépendantes qui rapportent une utilisation réussie du rituximab chez les patients atteints de MG, en particulier de MG MuSK-Ab-positives (preuves de niveau IV).40,41 Dans une étude prospective ouverte de Chez 22 patients atteints de MG réfractaire traités par ritux-imab, le délai médian avant l'obtention d'une amélioration clinique a été de 7 mois. Au total, 14 patients prenant davantage de prednisone ont pu réduire la dose quotidienne médiane de prednisone de 25 à 7 mg après le traitement par rituximab (suivi médian de 29 mois).42

Sur la base de ces données, deux essais cliniques prospectifs ont été lancés pour étudier plus en détail l'effet de la déplétion thérapeutique des lymphocytes B. Dans l'essai de phase II BeatMG terminé, 52 patients présentant un gMG AChR-Ab-positif (1:1) ont été randomisés dans un groupe de traitement rituximab ou placebo.43 La majorité des patients prenaient initialement des stéroïdes seuls,

un tiers prenant une thérapie combinée composée de prednisone et d'un autre agent immunothérapeutique. Selon les données préliminaires, le critère d'évaluation principal de l'étude –défini comme une réduction d'au moins 75 % de la dose moyenne de stéroïdes entre les semaines 4 et 52 après le traitement par rituximab –n'a pas été atteint (réduction de 60 % avec le rituximab versus Réduction de 56 % avec le traitement placebo [rapport de cotes (OR) unilatéral : 1,14, IC à 90 % : 0–2,41]. La réduction étonnamment élevée des stéroïdes dans le groupe pla-cebo et les deux seules doses de rituximab administrées ont été considérées comme problématiques.44 L'étude manquait de puissance et le critère d'évaluation principal n'était pas sensible.45 L'essai de phase III randomisé et contrôlé, RINOMAX, récemment achevé, a démontré que les patients présentant une gMG AChR-Ab-positive d'apparition récente sous un régime de rituximab à faible dose (une perfusion de 500 mg) étaient significativement plus susceptibles d'atteindre le critère d'évaluation principal de manifestation minimale de la maladie à 16 semaines que les patients traités par placebo.46

Le rituximab est bien toléré par la plupart des patients. Des réactions à la perfusion et des réactions anaphylactiques graves, parfois potentiellement mortelles, peuvent survenir et une prémédication est nécessaire. Il faudrait donc

être utilisé uniquement dans un centre possédant l'expérience appropriée. Pour les thérapies combinées à plus long terme (> 6 mois) (par exemple rituximab + un autre immunothérapeutique et/ou + stéroïdes), la prophylaxie de la pneumonie à pneumocystis (par exemple avec cotrimoxazole 3 semaines) doit être envisagée. Compte tenu de la tolérance et des risques mentionnés ci-dessus, l'indication de la poursuite du traitement par rituximab doit être soigneusement réévaluée dans le cadre d'examens de contrôle réguliers et les possibilités d'allongement des intervalles de traitement doivent être envisagées. être exploité.

Inhibiteurs du complément. Éculizumab. L'éculi-zumab est un IgG-Ab monoclonal humanisé qui se lie à la protéine C5 du système du complément et est conçu pour empêcher la formation du complexe d'attaque membranaire induit par C5b et ainsi les dommages à la plaque motrice neuromusculaire.

Sur la base des données disponibles à ce jour sur les complications potentielles avec des infections parfois potentiellement mortelles, et compte tenu de l'absence de données comparatives et à long terme, et d'un point de vue économique, l'éculizumab ne doit être envisagé que pour le traitement de patients sélectionnés atteints de gMG réfractaire AChR-Ab-positive.

La principale base d'approbation repose sur les résultats d'une première étude de phase II et de l'étude REGAIN.^{4,47} Dans l'étude de phase III REGAIN multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, 62 patients ont été traités par l'éculizumab en complément du traitement de base en cours, et 63 patients ont été traités par un placebo. Le critère d'évaluation principal de l'étude (amélioration des activités de la vie quotidienne mesurée par l'analyse ANCOVA dite du pire classement) n'a pas été atteint ; cependant, presque tous les critères d'évaluation secondaires (activités de la vie quotidienne, qualité de vie et échelles de force musculaire mesurées par des tests de comparaison statistique « classiques ») ont montré un bénéfice significatif de l'éculizumab, dès les 4 premières semaines de traitement et maintenu pendant 6 mois. De plus, par rapport à ceux sous placebo, les patients du groupe éculizumab étaient significativement moins susceptibles de présenter une aggravation clinique et moins susceptibles de nécessiter un traitement de « secours » avec PE ou IgIV. Dans l'étude d'extension ouverte de REGAIN, 117 patients ont été traités avec 1 200 mg d'éculizumab toutes les 2 semaines pendant une durée pouvant aller jusqu'à 3 ans (médiane : 23 mois). Le taux d'exacerbation en phase d'extension était inférieur de 75 % au taux de référence à un an avant l'entrée dans l'étude (25 contre 102 événements pour 100 années-patients).⁴⁸ Une étude observationnelle rétrospective montre que l'utilisation de l'éculizumab (20 patients) est sûre et potentiellement

supérieur au rituximab (57 patients) en termes d'efficacité (évolution du score QMG à 12 mois) chez les patients réfractaires.⁴⁹

L'éculizumab est administré par perfusion intraveineuse débutée au moins 2 semaines après la vaccination contre le méningocoque. Si l'efficacité du vaccin ne peut être attendue ou si le succès du vaccin ne peut être assuré en raison de l'immunothérapie, une antibiothérapie prophylactique doit être instaurée en plus de la vaccination. Les quinolones pouvant aggraver la MG50,51, peuvent être envisagées : rifampicine 600 mg po toutes les 12 h en tenant compte des interactions, ou bien ceftriaxone 2 g iv toutes les 24 h en cas d'intolérance. Les quatre premières administrations d'éculizumab sont à la dose de 900 mg une fois par semaine.

Ceci est suivi par l'administration de 1 200 mg d'éculizumab toutes les 2 semaines à partir de la semaine 5. Chez les enfants et adolescents pesant moins de 40 kg, la dose doit être ajustée en conséquence. Le succès du traitement peut être supposé si le score MG-ADL est réduit d'au moins trois points et le QMG d'environ 2 points. On ne sait pas encore avec certitude combien de temps le traitement par éculizumab doit être poursuivi chez les répondeurs. En principe, il n'existe aucun argument immunobiologique ou problème de sécurité lié à une utilisation antérieure à long terme de l'éculizumab qui plaide contre la poursuite du traitement. Il est intéressant de noter que des améliorations tardives des symptômes de MG semblent survenir chez certains patients soumis à un traitement prolongé, reflétant peut-être des mécanismes de réparation plus tardifs au niveau de la synapse neuromusculaire. La mesure dans laquelle il est possible d'allonger les intervalles entre les perfusions ou même de suspendre le traitement lorsque le patient est stabilisé n'est actuellement pas étayée par des données. Si aucune amélioration clinique n'est observée après un essai thérapeutique de 3 mois, l'arrêt du traitement doit être envisagé.^{4,48} Cependant, les données à long terme disponibles de la cohorte REGAIN suggèrent que la proportion de répondeurs augmente d'environ 67 % (<12 semaines) à 85 % (12 semaines).⁵²

L'éculizumab est associé à un effet de 1 000 à 2 000

Le risque d'infection à méningocoque est multiplié par deux en raison de son mécanisme d'action.⁵³ Par conséquent, en plus de la vaccination, les patients doivent avoir sur eux une carte de patient d'éculizumab et contacter immédiatement leur médecin traitant ou un service d'urgence et prendre un antibiotique (tel que 600 mg de rifampicine po, ciprofloxacine po) si des symptômes d'infection à méningocoque apparaissent. Dans l'étude d'extension REGAIN, 19 % des patients ont développé une infection « d'intérêt particulier » sur 2 ans, dont cinq cas de sepsis ou de choc septique et un

cas chacun avec une infection à aspergillus, à cytomégalovirus et à pseudomonas.⁴⁸ En outre, des infections gonococciques disséminées peuvent survenir.⁵⁴

Un suivi d'au moins 3 mois doit également être effectué après la fin du traitement.

Dans les études réalisées à ce jour, l'écilizumab est utilisé en complément de l'immunothérapie continue. Ce traitement d'appoint est logique d'un point de vue pathogénétique, dans la mesure où l'écilizumab n'affecte pas le mécanisme auto-immun sous-jacent (c'est-à-dire la production d'auto-Ac) lui-même. Les médicaments qui peuvent être le mieux associés à l'écilizumab restent actuellement une décision au cas par cas, car aucune donnée solide n'est disponible.

Ravulizumab. Un autre développement de l'écili-zumab est le ravulizumab, un inhibiteur du facteur 5 du complément, dans lequel la fréquence de perfusion du traitement d'entretien est de 8 semaines au lieu de deux. Dans l'essai de phase III CHAMPION, 26 semaines après le début du traitement, le critère d'évaluation principal (amélioration du MG-ADL par rapport au départ) était significativement meilleur dans le groupe ravulizumab que dans le groupe placebo.

Les données de la phase d'extension ouverte de l'étude CHAMPION confirment la sécurité et l'efficacité du ravulizumab.⁵⁵ Le ravulizumab a été approuvé par la Commission européenne le 23 septembre 2022.⁵ Le traitement par perfusion est adapté au poids corporel (40 à 60 kg, 60 à 100 kg, >100 kg) le jour 1 ainsi que le jour 15 aux doses de 2 400, 2 700 ou 3 000 mg et toutes les 8 semaines par la suite aux doses de 3 000, 3 300 ou 3 600 mg.

Précautions de sécurité liées au méningocoque

la vaccination et le traitement, si nécessaire, sont les mêmes que ceux de l'écilizumab.

Un autre inhibiteur du facteur 5 du complément est le zilucoplan, qui a été testé avec succès dans un essai de phase III RAISE dans l'indication MG.⁵⁶

Inhibiteur du FcRn : Efgartigimod. Efgartigi-mod est un fragment d'IgG1-Ab humain conçu pour empêcher la liaison des Ac (pathogènes) au FcRn, qui est important pour le recyclage des IgG. L'efgartigimod peut abaisser la concentration d'auto-Ac dirigés contre l'AChR et réduire l'activité de la maladie (étude de phase III ADAPT57, étude d'extension : ADAPT-Plus ; phases I et II^{58,59}). Dans l'étude de phase III ADAPT, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, le critère d'évaluation principal de l'étude a été atteint. L'efgartigimod a été administré par voie intraveineuse à raison de quatre doses par cycle à intervalles hebdomadaires. Le critère d'évaluation principal était une amélioration cliniquement significative (d'environ 2 points du score MG-ADL pendant une durée d'au moins 4 semaines après la dernière perfusion). De manière significative, davantage de patients atteints de myasthénie AChR-Ab-positive se sont améliorés sous efgartigimod que sous placebo (score MG-ADL ; 67,7 % contre 29,7 %). L'Efgartigimod a reçu l'autorisation aux États-Unis le 18 décembre 2021. L'autorisation dans l'UE a suivi le 10 août 2022.⁷ L'autorisation est toujours en attente en Suisse.

Le rozanolixizumab, un autre modulateur du FcRn, a été testé avec succès très récemment dans l'essai de phase III MycarinG.⁶⁰

Thérapie des détériorations, exacerbations et crises de type crise (2.4.3)

Recommandation 2.4.3a

En cas de crise myasthénique imminente et manifeste, une admission et un traitement rapides doivent être assurés dans une unité de surveillance ou de soins intensifs expérimentée dans les maladies neuromusculaires. IVIG ou PE/IA doivent être utilisés dans cette situation.

Un accord fort

Dans le traitement des exacerbations myasthéniques, l'EP et l'IgIV sont considérées comme équivalentes.^{19,61,62} Une étude comparative portant sur 84 patients atteints de MG modérée à sévère (QMG>10,5) et d'exacerbation clinique a montré une efficacité comparable de l'IgIV et de l'EP en ce qui concerne le critère principal de réduction du score QMG (69 % pour les IgIV et 65 % pour l'EP) et la durée de la crise, ainsi que les critères secondaires cliniques et électrophysiologiques

sur une période d'observation de 60 jours.⁶³ Par conséquent, la décision entre le traitement par PE ou par IgIV dépendra de facteurs individuels du patient, tels que les maladies concomitantes, en plus de la disponibilité locale.

Par exemple, l'EP est contre-indiquée en cas de sepsis et les IgIV en cas d'hypercoagulabilité, d'insuffisance rénale ou d'hypersensibilité existante aux Ig.¹⁹ L'utilisation des IgIV comme traitement de « transition » (par exemple chez les patients dont le diabète est mal contrôlé ou chez les patients chez qui

les stéroïdes ne peuvent pas être réduits avec succès) est préféré par certains experts à l'EP mensuelle pour des raisons pratiques.¹⁹

Immunoglobuline intraveineuse. Traitement à court terme : les IgIV doivent être administrées à raison de 0,4 g/kg de poids corporel pendant cinq jours consécutifs⁶⁴, ou bien 1 g/kg de poids corporel. kg de poids corporel pendant 2 jours.^{65–67} Dans des cas individuels, une dose totale inférieure de 1 g/kg de poids corporel peut être suffisante. Les IgIV ont réduit la durée du besoin ventilatoire en cas de crise myasthénique.

De même, les IgIV peuvent être utiles pour stabiliser des conditions instables avant une intervention chirurgicale (y compris la thymectomie) ou avant de commencer une thérapie stéroïdienne à haute dose en cas de myasthénie sévère.

Traitement d'entretien : Aucune donnée n'est disponible provenant d'essais cliniques randomisés sur la valeur clinique des IgIV comme traitement d'entretien –que ce soit seul ou en complément d'un médicament d'immunothérapie existant. Sur la base des connaissances des experts, les IgIV peuvent être utilisées pour un traitement d'entretien au fil du temps dans des cas individuels (initialement 5 g/kg $\times$ 0,4 g/kg de poids corporel sous forme d'impulsion, puis 1 g/kg $\times$ 0,4 g/kg de poids corporel toutes les 4 à 8 semaines ou plus). (doses si cela est cliniquement nécessaire) en dehors de l'indication d'exacerbation aiguë ou de crise myasthénique.^{68–72} Deux essais contrôlés évaluent l'efficacité des IgIV dans le traitement de la myasthénie chronique et comme thérapie d'épargne stéroïdienne sur une période de 12 mois (phase II : NCT02473952, NCT02473965).

Les études sont terminées et les résultats peuvent être consultés dans l'entrée du registre. Une publication avec une analyse détaillée des données n'est pas disponible.

L'essai de phase III multicentrique, prospectif, bien qu'ouvert et non contrôlé, GT11305, plaide en faveur de l'innocuité des IgIV-C (2 g/kg de poids corporel) dans le traitement des patients présentant des exacerbations aiguës sévères de MG ou une crise myasthénique.⁷³ Son utilisation comme un traitement continu chez les patients atteints de MG qui présentent une contre-indication (relative) à l'immunothérapie classique, soit en raison d'une comorbidité (par exemple, ostéoporose sévère préexistante, infections récurrentes à germes résistants, sepsis, âge avancé), d'une grossesse ou de réactions d'intolérance multiples semble mériter d'être envisagée.

Ig sous-cutanée (SCIG) : Les SCIG présentent l'avantage potentiel de taux sériques plus constants par rapport aux IVIG, ce qui entraîne une réduction des effets d'usure à la fin du cycle de traitement. Une étude prospective et ouverte de phase III chez des patients atteints de myasthénie légère à modérément sévère

exacerbation (augmentation des MGFA de I à II ou III, ou de II à III) a démontré qu'une SCIG hebdomadaire à une dose équivalente à l'administration d'IVIG pourrait améliorer les scores de MG.^{74,75} Le traitement pourrait être une alternative pour les patients atteints de MGFA. comorbidités ou mauvaises conditions veineuses. La question de savoir si l'efficacité des SCIG et des IVIG est comparable pour maintenir la rémission n'a pas encore été étudiée.

Plasmaphérèse. Traitement à court terme : l'EP élimine de manière non sélective les composants sanguins non corpusculaires via des centrifugeuses sanguines ou des séparateurs de plasma avec accès vasculaire via des cathéters veineux périphériques ou centraux à grand volume. L'indication est une crise myasthénique. De plus, l'EP peut être utilisée dans d'autres traitements réfractaires pour stabiliser des conditions instables avant une intervention chirurgicale (y compris la thymectomie) ou avant le début d'une corticothérapie à haute dose pour la myasthénie sévère. En règle générale, 5 à 10 traitements sont administrés (initialement quotidiennement ; généralement une à une fois et demie le volume de plasma tous les deux jours) jusqu'à ce qu'une stabilisation clinique soit obtenue. Sans immunothérapie concomitante, l'effet clinique est limité à quelques semaines.^{76,77} La substitution par de l'albumine humaine (ou de l'albumine PP (polypropylène) pour le jMG) est souvent mais pas toujours effectuée après chaque traitement. Dans le syndrome de déficit secondaire en Ab (IgG < 150 mg/dl), une substitution par des IgG polyvalentes est recommandée. Une déplétion transitoire en facteurs de coagulation limite la fréquence de remplacement et doit être envisagée lorsqu'une anticoagulation est indiquée ailleurs. Les patients âgés multimorbides, en particulier ceux souffrant d'une maladie cardiaque, courent un risque de surcharge volumique.

Thérapie d'entretien : les résultats des études sur l'influence de l'EP par rapport à l'immunothérapie sur l'évolution à long terme de la myasthénie font défaut.⁷⁸

Immunoadsorption. L'IA est désormais largement pratiquée à la place de l'EP classique et est considérée comme tout aussi efficace dans la myasthénie.^{79,80} Une efficacité comparable dans le traitement de la crise myasthénique a été démontrée dans un essai randomisé et contrôlé.⁸¹ Les exigences logistiques et techniques correspondent à celles de l'EPS. Dans cette procédure, soit les IgG sont éliminées de manière semi-sélective avec une matrice de gel tryptophane-polyvinyle⁷⁷, soit des colonnes de protéine A très coûteuses⁶², soit les IgG des sous-classes IgG 1, 2 et 4 sont éliminées sélectivement par liaison à la protéine A. sépharose.⁸² Avantages de

L'IA comprend l'absence de nécessité de substitution des protéines plasmatiques par l'administration de plasma frais congelé ou d'albumine humaine, une faible perturbation des taux de coagulation et la possibilité de volumes d'échange beaucoup plus élevés sans fluctuations de volume critiques et sans charge circulatoire réduite.

Par rapport à l'EP, l'IA présente des avantages décisifs chez les patientes enceintes et circulatoires instables ; de plus, la durée du traitement est généralement plus courte qu'avec l'EP.

Caractéristiques thérapeutiques spécifiques aux anticorps (2.4.4)

Recommandation 2.4.4a

Pour la myasthénie MuSK-Ab-positive avec une activité légère/modérée, un traitement symptomatique par AChE-I doit être complété par GKS±AZA comme traitement de premier choix pour la modification de l'évolution de la maladie. Le rituximab doit être utilisé chez les patients présentant une évolution (très) active (y compris réfractaire au traitement). Les thérapies de deuxième choix doivent être sélectionnées de manière analogue à la MG AChR-Ab-positive, tandis que les modulateurs du FcRn (efgartigimod*) peuvent également être sélectionnés.

*Le rituximab et l'efgartigimod sont hors AMM dans ces indications.

Un accord fort

En plus de la classification MGFA et de l'activité actuelle de la maladie [MG légère/modérée versus MG (hautement) active], les résultats des auto-Abs sont de plus en plus déterminants pour l'approche thérapeutique. Pour la MG AChR-Ab-positive, la situation des données est la meilleure en raison de la prévalence relative au sein de la MG. L'utilisation de l'écuzumab est approuvée (uniquement) pour la MG AChR-Ab-positive. L'efficacité de la thymectomie en termes de probabilité d'obtenir une rémission de la maladie ou de sauver l'immunothérapie est également mieux démontrée ici. En particulier pour la MG MuSK-Ab-positive, le traitement par l'écuzumab n'est pas approuvé et n'est pas non plus raisonnable sur le plan immunopathogénétique en raison du sous-type d'anticorps IgG4. Ici, le traitement au rituximab est devenu le choix établi.

Pour la MG LRP4-Ab-positive, le bénéfice de la thymectomie n'est actuellement pas clair. Le traitement par l'écuzumab n'est pas approuvé, mais il est utile sur le plan immunopathobiologique. Les formes de myasthénie actuellement classées comme séronégatives sont traitées comme la MG AChR-Ab-positive. Il n'existe aucune approbation pour le traitement par l'écuzumab.

Au-delà de la MG AChR-Ab-positive, la plupart sont connues sur la MG MuSK-Ab-positive. C'est

pathogénétiquement distinct de la MG AChR-Ab-positive. Elle est principalement médiée par les auto-Ac de la sous-classe des IgG4 qui ne se lient pas au complément^{83,84}, de sorte que les médicaments bloquant le C5 (par exemple l'écuzumab, le ravulizumab, le zilucoplan) n'ont pas de cible ici. Les patients atteints de MG MuSK-Ab-positive peuvent mal répondre à l'AChE-I et plus souvent la tolérer mal.^{85,86} Ils semblent également mieux répondre à la PE/IA qu'aux IgIV, bien que les études comparatives manquent en raison de la rareté de la maladie. Des séries de cas suggèrent que le traitement par rituximab visant à éliminer les lymphocytes B est efficace, en particulier dans la myasthénie MuSK, et devrait donc être également envisagé dès le début comme option thérapeutique de premier choix.¹⁹ Dans la myasthénie MuSK, le rituximab pourrait induire une rémission à long terme chez certains patients sans avoir besoin de doses supplémentaires. Les thymomes et autres pathologies thymiques sont très rarement associés à la myasthénie MuSK. La thymectomie n'est donc pas indiquée chez les patients atteints de myasthénie MuSK selon les données actuelles, pas plus que le traitement par inhibiteurs du complément.

Thérapie chirurgicale (2.5)

Thymectomie (2.5.1)

Recommandation 2.5.1a

- (a) Chez les patients atteints de gMG AChR-Ab-positifs âgés de 18 à 65 ans, une thymectomie (transsternale ou mini-invasive) doit être réalisée le plus tôt possible dans les 2 ans et au plus tard 5 ans après la confirmation du diagnostic.
- (b) La thymectomie peut également être envisagée dans les gMG séronégatifs et les gMG LRP4-Ab-positifs avec une maladie élevée. activité pendant les 2 premières années de la maladie, si possible.
- (c) Les patients gMG positifs à MuSK-Ab ne doivent pas subir de thymectomie.
- (d) La thymectomie peut également être envisagée dans les jMG généralisées AChR-Ab-positives et décidée sur un individu base.
- (e) Chez les enfants et les adolescents âgés de 5 à 12 ans, la thymectomie ne doit être réalisée qu'après échec du thérapie médicamenteuse standard (AChE-I, GKS). Chez les adolescents âgés de 13 ans et plus, la procédure doit être poursuivie comme indiqué en (a).

Un accord fort

La valeur élevée de la thymectomie pour le traitement de la MG est étayée par les résultats de l'étude prospective randomisée MGTX. L'étude MGTX a inclus des patients atteints de myasthénie généralisée AChR-Ab-positive, âgés de 18 à 65 ans et dont la maladie n'avait pas duré plus de 5 ans. Il y avait un bénéfice significatif pour les patients thymectomisés en termes de symptômes myasthéniques, accompagné d'un effet d'épargne des stéroïdes et de l'immunothérapie qui se produit environ un an après la thymectomie et persiste au moins pendant 5 ans.^{2,3,87} Ainsi, comparé chez ceux traités par prednisolone seule, les patients ayant subi une thymectomie présentaient un score QMG significativement inférieur 3 ans après l'entrée dans l'étude (6,1 contre

9,0 ; $p < 0,001$), un besoin moyen plus faible en prednisone (tous les 2 jours 44 mg versus 60 mg, $p < 0,001$) avec un recours moins fréquent à l'immunosuppression au long cours par AZA (17 % versus 48 %, $p < 0,001$).³ La thymectomie est donc envisagée. la norme de soins pour le groupe de patients mentionné ci-dessus (preuve de classe 1).

La thymectomie doit généralement être réalisée comme une intervention chirurgicale élective chez les patients cliniquement stables. Si une amélioration est nécessaire en préopératoire, des options de traitement par GKS ou, en cas de crise, d'IgIV, d'EP ou d'IA sont disponibles.

Le bénéfice du traitement chirurgical de la MG a été démontré par des preuves de classe 1 uniquement pour le sous-groupe mentionné ci-dessus et la procédure chirurgicale de sternotomie médiane. Cependant, depuis lors, des résultats similaires d'amélioration fonctionnelle de la MG après thymectomie par voie mini-invasive

des techniques chirurgicales ont été observées. Dans une étude, bien que de conception non contrôlée, une amélioration étonnante allant jusqu'à 80 % de rémission stable complète (CSR) cumulée a été observée.⁸⁸

Grâce à l'innovation technique, la technique robotisée de thymectomie thoracoscopique peut offrir une alternative relativement douce pour les différents scénarios anatomiquement difficiles (beaucoup de tissu dans le médiastin antérieur, IMC élevé, jeunes enfants, aberrations anatomiques).

Cependant, en cas d'urgence, la nécessité d'une conversion vers une thoracotomie, voire vers une sternotomie, doit être envisagée.

Des données supplémentaires sont nécessaires pour évaluer le rôle de la thymectomie pour les sous-groupes non inclus dans l'étude MGTX. La décision de réaliser une thymectomie doit être individualisée et multidisciplinaire dans un centre spécialisé dans la myasthénie.

La chirurgie chez les patients âgés est une option basée sur de nouvelles preuves. En cas de MG d'apparition oculaire, la thymectomie peut aider à prévenir la généralisation. De plus, la thymectomie peut affecter positivement le paramètre CSR. Ceci est plus probable si la thymectomie est pratiquée lorsque les symptômes sont purement oculaires plutôt qu'après une généralisation.^{89,90}

En cas de MG séronégative (pour Ab contre AChR, MuSK et LRP4), après épuisement de toutes les mesures non chirurgicales, l'indication de thymectomie peut être justifiée dans des cas individuels d'un point de vue neurologique dans un concept thérapeutique individuel. Pour le sous-groupe des MG MuSK-Ab-positives, aucune indication de thymectomie n'est actuellement observée.⁹¹

Thymectomie en cas de suspicion de thymome (2.5.2)

Recommandation 2.5.2a

- (a) Chaque patient MG doit être évalué pour la présence d'un thymome. Les thymomes doivent être chirurgicalement retiré à tout âge, quelle que soit la gravité de la myasthénie. Dans des cas exceptionnels, en fonction des résultats de l'imagerie, un traitement complexe par chimiothérapie néoadjuvante ou radiochimiothérapie doit être réalisé. En fonction des constatations histopathologiques, une radiothérapie postopératoire adjuvante doit être effectuée.
- b) Si le patient n'est pas apte à la chirurgie et qu'un thymome est suspecté, une biopsie et, si nécessaire, un traitement conservateur (généralement une radiothérapie) doit être effectué.
- c) En fonction du bilan préopératoire et de l'expérience du chirurgien, des techniques chirurgicales mini-invasives peuvent être envisagées en complément des techniques chirurgicales transsternales.
- d) Même chez les enfants et les adolescents, un thymome –malgré sa rareté –doit être exclu sur la base de morphologie des images.

Un accord fort

Les thymomes et les carcinomes thymiques sont classés comme malins et présentent principalement une croissance infiltrante loco-régionale dans les structures anatomiques adjacentes directement environnantes.⁹² Lorsqu'un thymome est détecté, il existe une indication chirurgicale quelle que soit l'étendue de la MG. Dans tous les cas, après bilan histologique de la résection, le type histologique de thymome selon la classification de l'OMS⁹³, le stade tumoral selon la classification de Masaoka-Koga⁹⁴ et la classification des métastases ganglionnaires⁹⁵, et le statut de la résection (R0, R1, et R2) doivent être rapportés dans les résultats. L'obtention d'une pathologie de référence doit être envisagée.

Le traitement chirurgical des tumeurs du thymus doit toujours être adapté au stade dans le but d'obtenir une résection complète. Ainsi, une thymectomie radicale, y compris une thymomectomie, doit être réalisée en standard.

En cas d'infiltration d'organes adjacents (par exemple poumons, vaisseaux) au stade III, une résection en bloc de ces structures doit également être réalisée et, en fonction de l'étendue de l'infiltration tumorale, une résection chirurgicale doit être réalisée principalement ou après un traitement d'induction.^{96,97} Il n'existe pas à ce jour de données randomisées et contrôlées concernant le traitement néoadjuvant ou adjuvant. Une décision consensuelle doit être prise par une équipe interprofessionnelle composée de chirurgiens thoraciques, d'oncologues et de radiothérapeutes.

Les patients âgés et multimorbides peuvent être traités par radiothérapie palliative s'il existe une petite propagation tumorale, une progression lente du thymome et des symptômes myasthéniques bien compensés.

Principalement, les thymomes inopérables et les récives peuvent être traités de manière néoadjuvante avec Somatostatine⁹⁸. L'auto-efficacité des patients devrait être améliorée grâce à plus GKS si l'octréoscan est positif.^{98,99}

Thérapie des symptômes individuels (2.6)

Syndrome de fatigue. La prévalence du syndrome de fatigue dans la MG est augmentée par rapport à la population normale et varie entre 44 % et 82 %, les femmes étant plus souvent touchées que les hommes.^{66,69} La prévalence est en corrélation avec la gravité du syndrome myasthénique, mais environ un tiers des patients MG en rémission (pharmacologique) souffrent également du syndrome de fatigue.⁷⁰ La présence du syndrome de fatigue est associée à une qualité de vie inférieure et à des symptômes dépressifs (seules des études transversales sont disponibles ; par conséquent, aucune déclaration sur la causalité n'est possible).⁶⁹ Les données sur le traitement de la fatigue chez les patients MG sont limitées, en partie parce que la fatigue n'a pas été incluse comme paramètre de résultat dans les études d'intervention précédentes.

Des données récentes suggèrent de plus en plus qu'un traitement cohérent spécifique à la myasthénie peut également influencer positivement le syndrome de fatigue. Dans l'étude REGAIN, il y a eu une amélioration significative du syndrome de fatigue dans le groupe éculizumab par rapport au groupe placebo.⁷¹ Des effets similaires ont été démontrés pour les traitements aux corticostéroïdes, aux IgIV et à l'EP, bien que seules des études non contrôlées soient disponibles pour ces derniers.^{72,73} Si l'effet d'un médicament spécifique à la myasthénie est insuffisant, un essai thérapeutique avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, des antidépresseurs tricycliques ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine peut être tenté.⁷⁶ Cependant, il est essentiel d'informer les patients que le syndrome de fatigue fait partie du spectre clinique de la MG et peut survenir indépendamment de la fatigue musculaire. Les patients doivent être encouragés à ne pas se surprotéger ou à ne pas s'exercer au-delà des limites fixées par MG.⁷⁶

La modification des facteurs de style de vie, tels que la bonne

hygiène du sommeil, alimentation équilibrée, évitement de la consommation excessive d'alcool et pratique d'exercices aérobiques. Si nécessaire, un soutien psychologique supplémentaire peut être utile.⁷⁷

Thérapie de la myasthénie oculaire. La myasthénie oculaire est également traitée de manière symptomatique par la pyridostigmine, bien que souvent un effet satisfaisant ne puisse être obtenu. En utilisant des stéroïdes, un effet satisfaisant est souvent obtenu avec 0,5 à 1 mg/kg de poids corporel après 2 à 4 semaines. L'utilisation d'immunothérapies à long terme, sans stéroïdes, peut également être nécessaire dans la myasthénie oculaire. La thymectomie joue un rôle secondaire dans la symptomatologie purement oculaire et dans l'absence de preuve de thymome, faute de données d'études contrôlées. La thymectomie de l'oMG peut être envisagée sans signe de généralisation si d'autres critères MGTX sont présents,

surtout s'il existe des signes d'hyperplasie thymique à l'imagerie thoracique.

Pour corriger le ptosis, en complément des aides mécaniques (écarteur de paupière sur lunettes, ruban adhésif transparent), la rétraction permanente des paupières peut donner d'excellents résultats dans les cures réfractaires au traitement médical. Une vision double persistante doit d'abord être traitée de manière transitoire par une couverture alternative d'un œil. En l'absence de rémission sous traitement médical, la malposition oculaire se stabilise souvent, ce qui peut être traité par une correction prismatique (feuilles prismatiques pour verres de lunettes) dans le cas de petits angles de malposition, ou par une chirurgie de correction du louchement dans le cas d'angles de malposition plus importants.

Thérapie de jMG (2.7)

Recommandation 2.7a

Les gMG et oMG juvéniles doivent être traités avec des médicaments de la même manière que les MG adultes –en tenant compte du sous-type Ab et de l'activité de la maladie. Chez les enfants prépubères, des rémissions spontanées doivent être envisagées. Le traitement par rituximab et éculizumab chez les gMG juvéniles doit également être discuté individuellement en tant qu'option hors AMM. En cas de crise, une PE/IA peut être envisagée, ainsi que l'administration d'IgIV.

Un accord fort

Chez les enfants et adolescents atteints de jMG, les spécificités de l'âge et de l'évolution de la maladie doivent être prises en compte dans les décisions thérapeutiques. Cela concerne des taux de rémission plus élevés (15 à 39 %) et des formes oculaires fréquemment isolées chez les enfants prépubères (26 à 38 %).¹⁵ Chez les enfants et adolescents atteints de jMG, les preuves concernant l'immunothérapie et la thymectomie sont limitées et basées uniquement sur des études rétrospectives et l'expérience clinique. La recommandation a été résumée lors d'un récent atelier international.

Thymectomie. Des données rétrospectives montrent que même chez les patients atteints de jMG, la thymectomie réduit la dose requise d'agents immunothérapeutiques ou permet leur omission à long terme. L'indication de la thymectomie se fait en fonction de l'altération du développement de l'enfant en cas d'épuisement du traitement médicamenteux (par exemple retard de croissance).

En théorie, les enfants de moins de 5 ans peuvent également être opérés avec succès grâce à des techniques mini-invasives ; Des décisions interdisciplinaires sur des cas individuels sont nécessaires dans ce contexte. Des données sur le

Les conséquences immunologiques de la thymectomie dans les premières années de la vie proviennent principalement de la chirurgie cardiaque pour les cardiopathies congénitales. La thymectomie précoce peut être associée à une réduction des sous-populations de lymphocytes T et de la diversité des TCR, même à long terme.¹⁰⁰ Cependant, aucun effet tardif cliniquement pertinent sur le système immunitaire n'a été observé, en particulier chez les patients jMG thymectomisés.¹⁰¹

Thérapie symptomatique. Chez les enfants et les adolescents, la dose de pyridostigmine est calculée à 1 à 7 mg/kg de poids corporel/jour, la dose unique au début à 0,5 à 1 mg/kg de poids corporel ; une dose quotidienne maximale de 450 mg ne doit pas être dépassée.

Immunothérapie. Dans le cas du jMG, il convient de prêter attention aux effets à long terme d'une corticothérapie prolongée sur la vitesse de croissance et la densité osseuse. Par conséquent, après avoir atteint la dose initiale recommandée (0,5 à 1,5 mg/kg de poids corporel), il convient de viser une réduction de cette dose et la dose à long terme la plus faible possible, voire un arrêt.

Une thérapie d'épargne stéroïdienne par AZA est recommandée dans le traitement aux stéroïdes généralisés lorsque la thérapie aux stéroïdes ne parvient pas à obtenir un effet suffisant ou ne peut pas être poursuivie en raison d'une dépendance aux stéroïdes ou d'effets secondaires. En cas de contre-indication ou d'effets secondaires sous AZA, l'utilisation du MMF est raisonnable. Il existe également des résultats positifs pour l'utilisation du tacrolimus pour le jMG réfractaire.

jMG, avec principalement des effets positifs. Les données sur l'utilisation et l'effet du traitement par l'éculizumab chez les enfants ne sont pas disponibles ; une étude est actuellement en cours. MTX et CSA ne sont pas utilisés.

Dans la jMG, les IgIV peuvent également être utilisées comme traitement d'entretien toutes les 4 à 6 semaines si la stabilisation ne peut pas être obtenue par l'immunothérapie précédente.

Un traitement par rituximab (375 mg/m² de surface corporelle) a été rapporté chez quelques patients atteints de

Vaccinations avec MG (2,8)

Recommandation 2.8a

Les vaccinations, y compris les vaccinations contre le COVID-19, doivent être effectuées comme d'habitude dans les MG, y compris les jMG, conformément aux recommandations de l'Institut Robert-Koch. i Cela s'applique en particulier aux vaccinations vivantes et à l'indication de vaccination dans les jMG. Avant un traitement par inhibiteurs du complément, la vaccination contre les méningocoques des sérogroupes A, C, Y, W135 (1 × Menveo®) et B (2 × Bexsero® à 4 semaines d'intervalle) doit être administrée. ii Les vaccinations vivantes ne doivent pas être effectuées sous immunothérapie. Si le temps le permet, les vaccinations requises doivent être effectuées au moins 4 semaines avant le début de l'immunothérapie. Dans le cas d'un traitement par rituximab (RTX), les vaccins doivent être administrés 1 mois avant une dose programmée, ou au moins 1 mois après le traitement par RTXiii, ou avant la dose suivante. i L'autorité compétente pour la Suisse est l'Office fédéral de la santé publique. ii Si la vaccination jusqu'au début du traitement n'est pas possible ou si elle n'est pas possible du tout, une prophylaxie antibiotique doit être administrée jusqu'à 2 semaines après la vaccination ou pendant toute la durée du traitement. iii La période optimale serait de 4 à 6 mois. Des périodes plus courtes sont possibles, mais il faut supposer que la réponse immunitaire humorale est alors altérée.

Un accord fort

Des recommandations précises concernant l' intervalle de temps entre l' administration du rituximab et la vaccination ne sont pas possibles.

Aucune donnée suffisante n' est disponible pour MG. En général, plus l'intervalle entre l'administration du rituximab et la vaccination est long, plus le succès de la vaccination humorale est grand.

En général, 6 mois sont considérés comme suffisants, période pendant laquelle les lymphocytes B CD20 positifs se sont rétablis chez la plupart des patients. Les données provenant de patients atteints de sclérose en plaques pendant la pandémie de COVID-19 le confirment.102 Il faut toutefois garder à l' esprit que la réponse vaccinale cellulaire, qui joue un rôle essentiel dans la défense des agents pathogènes et la progression de la maladie, n' est pas ou seulement marginalement affectée. par le rituximab. Par conséquent, d' un risque–

Du point de vue des bénéfices, il faut décider si une vaccination plus précoce après l' administration du rituximab pourrait être plus bénéfique.

Les vaccinations doivent être administrées conformément aux recommandations nationales en matière de vaccination.103,104 En

Allemagne, la STIKO (Ständige Impfkommission ; Commission permanente de vaccination) du

L'Institut Robert-Koch (qui fait partie du ministère fédéral allemand de la Santé) recommande que les vaccinations soient renouvelées, si possible, chez tous les patients avant l'immunothérapie. Les patients traités par immunothérapie, en particulier, doivent bénéficier d'une protection vaccinale particulièrement bonne. Il n'existe pas de données suggérant que les recommandations générales du STIKO applicables aux patients immunodéprimés doivent être modifiées pour les patients myasthéniques traités par immunosuppresseurs. En principe, les vaccins inactivés peuvent être utilisés sous immunothérapie sans risque d' effets secondaires plus fréquents ou plus graves, mais le succès de la vaccination peut être réduit, voire inexistant. Par conséquent, si possible, les vaccins doivent être administrés avant le début de l' immunothérapie (les vaccins doivent être effectués au moins deux semaines, de préférence quatre semaines avant le traitement), ou à un moment où l' immunothérapie a le moins d' effet possible. Les vaccinations vivantes (par exemple contre la varicelle, deux doses à 4 semaines d'intervalle) sont contre-indiquées pendant l'immunothérapie et, si elles sont indiquées, doivent donc être complétées 4 à 6 semaines avant de commencer le traitement, si possible. Vaccination contre la fièvre jaune (à virus vivant

vaccin, taux de répllication relativement élevé du virus vaccinal) est également contre-indiqué après une thymectomie.

La vaccination contre le méningocoque avant un traitement par inhibiteur du complément constitue une situation particulière. Au moins 2 semaines avant la première administration des inhibiteurs du complément, la vaccination contre les sérogroupes méningococciques A, C, Y, W135 (1 × Menveo®) et B (2 × Bexsero® à 4 semaines d'intervalle) doit avoir été administrée. Si l'efficacité de la vaccination ne peut être attendue ou si un succès de la vaccination ne peut être présumé grâce à l'immunothérapie, une antibiothérapie prophylactique doit être instaurée en plus de la vaccination.

En raison de la déplétion des lymphocytes B sous rituximab avec une altération ultérieure confirmée de la réponse immunitaire à différents vaccins, il convient d'envisager la vaccination contre les sérogroupes méningococciques A, C, Y, W135 et B également avant un traitement planifié par rituximab. Bien que cela ne soit pas obligatoire, cela permet une conversion ultérieure en complément ciblé

inhibition (par exemple avec l'écilizumab) en cas de réponse thérapeutique inadéquate au rituximab.

Actuellement, les données disponibles indiquent un risque accru d'évolution sévère en cas d'infection au COVID-19 chez les patients MG.¹⁰⁵ Par conséquent, la vaccination contre le COVID-19 est recommandée pour les patients MG, en particulier en présence d'autres facteurs de risque spécifiques à la myasthénie, tels que symptomatologie bulbaire et/ou respiratoire et/ou traitement par rituximab.¹⁰⁶

Les vaccins à ARNm et à vecteurs actuellement disponibles ne sont pas des vaccins vivants. Par conséquent, aucun problème de sécurité spécifique ne se pose pour une utilisation chez les patients myasthéniques.

Les patients de moins de 18 ans doivent également être vaccinés contre *Haemophilus influenzae*.

[Aspects particuliers de la prise en charge des patients myasthéniques dans le cadre de la planification familiale \(2.9\)](#)

Recommandation 2.9a

Si la patiente souhaite avoir un enfant et qu'une grossesse est survenue, un conseil spécifique doit être prodigué dans un centre spécialisé dans la myasthénie.

Un accord fort

Recommandation 2.9b

En raison du risque de MG néonatale et de détérioration péripartum de la MG maternelle, l'accouchement doit être planifié dans un hôpital de soins intensifs, y compris dans un hôpital doté d'une expertise en néonatalogie et en neuropédiatrie et de capacités de surveillance en soins intensifs.

Accord

Médicaments pouvant aggraver la MG (2.10)

Dans la MG, une administration supplémentaire de médicaments peut être nécessaire en raison d'autres maladies ou conditions médicales. Il est important de garder les points suivants à l'esprit : Certains médicaments peuvent aggraver les symptômes de la MG ou provoquer une éruption de la MG. Alors que pour certains médicaments, cette suspicion est considérée comme scientifiquement confirmée, pour la majorité des médicaments

cela n'est actuellement pas confirmé scientifiquement.

De plus, la décision de traiter avec ces médicaments repose non seulement sur la MG mais également sur l'indication qui le justifie. Il est important de se demander s'il existe des médicaments alternatifs efficaces. Les substances et groupes de substances les plus importants sont répertoriés dans le tableau supplémentaire 4.

Syndromes myasthéniques congénitaux (2.11)

Recommandation 2.11a

Si une CMS est suspectée, un diagnostic génétique moléculaire doit être effectué pour confirmer le diagnostic et planifier le traitement.

Un accord fort

Recommandation 2.11b

Dans la myasthénie Ab-négative, en fonction de la réponse à l'immunothérapie, le diagnostic différentiel de CMS doit être envisagé et un diagnostic génétique doit être réalisé si nécessaire.

Un accord fort

Les CMS constituent un groupe de troubles génétiquement et phénotypiquement hétérogènes causés par une transmission neuromusculaire défectueuse ou altérée et caractérisés par les principaux symptômes de faiblesse musculaire et d'intolérance anormale à l'exercice (Tableau supplémentaire 5). La gravité peut varier énormément et dépend de la cause génétique sous-jacente ; cela va d'une déficience légère à des situations mettant la vie en danger pendant la période néonatale ou dans un contexte de détérioration de type crise chez les enfants plus âgés et les adolescents. Plus rarement, des manifestations initiales plus tard à l'âge adulte sont également possibles.

Une fatigue musculaire anormale peut affecter différents groupes musculaires : ceintures, distal, proximal, cervical/axial, respiratoire, oculaire, facial et bulbaire

muscles. Les muscles lisses et les muscles cardiaques ne sont généralement pas affectés.

Les symptômes se manifestent généralement à la naissance ou au cours des deux premières années de la vie. Néanmoins, des premières manifestations ont été décrites jusqu'à un âge avancé, bien que beaucoup moins fréquemment ; ils sont alors souvent diagnostiqués à tort comme MG séronégatifs (en particulier les mutations des gènes RAPSN, DOK7, GMPPB et CMS à canal lent).107–114

Les CMS sont globalement rares, avec une prévalence estimée entre 1 et 9/106. Aucune donnée n'est disponible pour les sous-types de CMS.114

Diagnostic et traitement du LEMS (3)

Recommandation 3a

- (a) Dans le LEMS, le traitement symptomatique doit être associant amifampridine ou 3,4-DAP et pyridostigmine. Pour pLEMS, le traitement de la tumeur doit être effectué comme d'habitude. GKS doit être utilisé pour le traitement du LEMS comme agent immunothérapeutique de base à une posologie adaptée à la gravité de la maladie pendant une période aussi courte que possible, en tenant compte des comorbidités, des contre-indications et des effets secondaires. L' AZA doit être utilisé pour un traitement d' épargne stéroïdienne.
- (b) Comme alternative à l'AZA, un traitement par MMF, CSA, tacrolimus ou RTX doit être envisagé si approprié. Le MTX doit être évité, en particulier dans le cas de pLEMS en Colombie-Britannique et de radiothérapie pulmonaire. Des IgIV ou, le cas échéant, PE/IA doivent être utilisées pour traiter l'aggravation de la crise.

Un accord fort

Définition et étiologie de la maladie. Le LEMS est une maladie neuromusculaire présynaptique rare causée par des auto-Ab contre le type P/Q du VGCC des nerfs périphériques. Ces Ac sont pathognomoniques et peuvent être détectés sérologiquement chez environ 85 % des patients atteints de LEMS.¹¹⁵

Le LEMS peut être idiopathique (iLEMS ; principalement chez les femmes de moins de 50 ans) ou, moins fréquemment –en particulier dans le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) –comme une maladie paranéoplasique (pLEMS ; principalement chez les fumeurs de longue date).¹¹⁶ Dans Le LEMS rare chez l'enfant, une association avec des troubles lymphoprolifératifs et un neuroblastome, est trouvé.¹¹⁷ Le stimulus antigénique du pLEMS provient du VGCC exprimé par le tissu tumoral¹¹⁸ ; dans iLEMS, le déclencheur de l' émergence de l' auto-Ab est inconnu. Il existe des rapports de cas isolés d'un processus immunitaire induit par un médicament dans le LEMS, comme dans le traitement par l'alemtuzumab ou par un inhibiteur de point de contrôle.^{119,120}

Cliniquement, une triade comprend :

- Faiblesse proximale liée à la charge (généralement sans atteinte de la musculature oculaire et bulbaire)
- Hyporeflexie (aréflexie) et
- Troubles autonomes tels que, entre autres, une transpiration accrue et une bouche sèche due à une diminution de la salivation due à une transmission cholinergique altérée.

La faiblesse se propage généralement de manière caucasienne (ceinture de hanche) à crânienne au fur et à mesure de sa progression. Si les troubles autonomes surviennent au cours de la première année de la maladie, cela indique une genèse paranéoplasique du LEMS.¹²¹

La neurophysiologie clinique révèle ce qu'on appelle

Triade de Lambert, composée de :

- Potentiels d'action à faible somme en neurographie motrice ; sur les muscles de la main, amplitude crête à crête fréquente inférieure à 2 mV.
- Diminution pathologique (environ 10 %) de la stimulation en série à basse fréquence (2 à 3 Hz), ne montrant généralement aucun rebond des amplitudes après le cinquième potentiel d'action de sommation.¹²²
- Augmentation pathologique (>60%). L'innervation volontaire maximale sur 10 s augmente de manière significative l'amplitude des potentiels d'action sommateurs moteurs.¹²³ Cette augmentation d'amplitude, l'incrément, s'explique par un afflux accru de calcium pendant l'innervation volontaire.

activité. Lors d'une tension musculaire prolongée, l'augmentation diminue rapidement. Dans le LEMS sans preuve sérologique d'Ab contre les canaux calciques de type P/Q, les anomalies électrophysiologiques sont souvent moins prononcées, de sorte que chez les patients séronégatifs, une augmentation de 60 % doit être considérée comme diagnostique.¹²⁴ Une augmentation peut également être visualisée via stimulation en série à haute fréquence mais très douloureuse avec des fréquences de stimulation supérieures à 20 Hz. Il s'agit d'une option de diagnostic uniquement, par exemple, en médecine de soins intensifs chez les patients suspectés de LEMS qui ne peuvent pas innover suffisamment à volonté.

Recherche de tumeur. La pLEMS touche principalement les fumeurs de longue date, bien que la maladie puisse également survenir plusieurs années après l'abstinence. Cliniquement, elle se caractérise par une progression rapide, avec des symptômes autonomes apparaissant au cours de la première année de la maladie.¹²¹ Le score LEMS Tumor Association Prediction (DELTA-P) néerlandais-anglais a été développé en tant que score clinique pour permettre la prédiction de la genèse paranéoplasique dans le LEMS.¹²⁵ Les critères suivants sont évalués avec un point chacun au départ ou dans les 3 mois suivant l'apparition de la maladie :

1. Dysarthrie, dysphagie, faiblesse musculaire du cou – participation bulbaire
2. Dysfonction érectile –dysfonction érectile chez les hommes
3. Perte de poids –perte de poids 5%
4. Tabac au début –fumer au moment de maladie
5. Âge –âge 50Jahre
6. Performance dans le score de Karnofsky 0–60 – Indice de Karnofsky <70

Avec un score de 3 points ou plus, le pLEMS était présent dans >90 %.

Les anti-SOX1-Ab sont retrouvés chez 65 % des patients atteints de pLEMS, alors qu'ils ne sont retrouvés que chez 5 % des patients atteints d'iLEMS. Par conséquent, ils peuvent être également utiles pour évaluer l' étiogenèse du LEMS.^{126,127}

La plupart des CPPC chez les patients atteints de LEMS sont détectés dans les 2 ans suivant l'apparition des symptômes neurologiques (généralement à un stade limité).^{128,129} Par conséquent, tous les patients atteints de LEMS, quel que soit leur risque individuel de CPPC, devraient subir une tomographie thoracique. et, si les résultats sont banals, un

Tomographie par émission de positons au 18F-fluorodésoxyglucose/CT.128,129 En raison de sa faible sensibilité, une radiographie pulmonaire ne convient pas à la détection d'une tumeur. En cas de résultats banals, un dépistage doit être effectué tous les 3 à 6 mois pendant au moins 2 ans, en fonction de la constellation de risque. De tels dépistages détectent 91 % de tous les CPPC en 3 mois et 96 % de tous les CPPC en 1 an.128,129 Par la suite, un dépistage basé sur une évaluation du risque individuel tous les 12 mois pendant trois années supplémentaires au maximum est raisonnable.130

Thérapie. Comme dans la MG, le traitement médicamenteux repose sur une approche symptomatique et immunothérapeutique. Pour le traitement symptomatique du LEMS, l'amifampridine (3,4-DAP), basée sur quatre petits essais contrôlés par placebo portant sur un total de 44 patients, est disponible131-135, qui, dans son développement ultérieur en phosphate d'amifampridine (3,4-

DAPP) a été approuvé pour le LEMS avec le statut de médicament orphelin en Europe depuis 2010. L'efficacité du phosphate d'amifampridine a été confirmée par une étude pivot de phase III.136 La dose initiale recommandée d'amifampridine est de 15 mg/jour et peut être augmentée de 5 mg tous les 4 à 5 jours à une dose quotidienne maximale généralement de 60 mg. L'amifampridine est généralement divisée en trois à quatre doses par jour avec les repas ; une dose unique ne doit pas dépasser 20 mg (tableau supplémentaire 6).

D'après les connaissances des experts, la pyridostigmine peut être administrée en association avec l'amifampridine.137 La pyridostigmine augmente également la production de salive, ce qui peut contribuer à améliorer la sécheresse buccale qui est souvent très gênante dans le LEMS.

En cas de réponse inadéquate à l'amifampridine, des traitements immunothérapeutiques doivent être utilisés. Comme avec

MG, sur la base des connaissances spécialisées, la recommandation est de commencer initialement une thérapie combinée de GKS et d'AZA.62,138,139 Les recommandations spécifiques pour la posologie et la surveillance du traitement sont analogues à celles de MG. Formellement, il existe des preuves positives en faveur de l'utilisation des IgIV dans le LEMS.67,135 Les IgIV devraient être recommandées comme étant utiles dans le traitement du LEMS sur cette base et sur la base de preuves d'experts, à la fois comme traitement à court et à long terme.68,135 Pour thérapie avec PE et IA, il n'existe que des rapports de cas uniques et de petites séries de cas. Peu de rapports de cas uniques et de connaissances spécialisées sur les traitements réussis avec le MMF, le CSA, le rituximab et le cyclophosphamide (en dehors du traitement des tumeurs) peuvent justifier leur utilisation dans le contexte d'essais curatifs individuels dans des centres expérimentés.

Les médicaments susceptibles d'aggraver la MG peuvent également avoir un impact défavorable sur le LEMS.

Thérapie tumorale dans LEMS. Le traitement du pLEMS se concentre principalement sur le traitement efficace de la tumeur au moyen d'une chimiothérapie (néo)adjuvante, d'une radiothérapie et, si nécessaire, d'une ablation chirurgicale. Un traitement symptomatique initié et efficace par l'amifampridine et, si nécessaire, la pyridostigmine doit être poursuivi. Les stéroïdes peuvent être utilisés sur la base des connaissances spécialisées du pLEMS ; l'utilisation d'immunothérapies est basée sur les symptômes cliniques après le traitement de la tumeur et sur le pronostic à long terme et peut être omise pendant la chimiothérapie.

La présence du LEMS est un facteur pronostique favorable en termes de survie dans le CPPC.140,141 L'expérience a montré que même avec un traitement tumoral réussi, le LEMS persiste.142

Coordination des soins dans les syndromes myasthéniques (4)

Recommandation 4a

Le traitement multimodal (pharmacologique et non pharmacologique) de la MG, y compris la thymectomie, doit être effectué dans ou en étroite coordination avec les centres de myasthénie.

Accord

Le diagnostic et le traitement de la MG et du LEMS peuvent être effectués principalement en ambulatoire si la présentation est claire. Des soins hospitaliers répétés sont nécessaires sur une base individuelle, comme dans le cas de difficultés de diagnostic différentiel. En cas de détérioration imminente de type crise ou de crise, soins hospitaliers avec expertise en soins intensifs et

l'accès à des stratégies d'escalade (administration d'IgIV et/ou procédures d'aphérese) est absolument nécessaire. Les patients présentant une évolution généralisée doivent être traités au moins une fois dans un centre de myasthénie expérimenté (clinique ou établissement ambulatoire spécialisé). Les formes infantiles et juvéniles de la maladie doivent être prises en charge dans un centre neuropédiatrique.

établissement ayant une expérience dans le domaine des maladies neuromusculaires. Lors de la transition vers l'âge adulte, ces patients doivent être pris en charge dans le cadre d'un processus de transition structuré. La nécessité d'une hospitalisation (critères du protocole d'évaluation allemand approprié) est généralement indiquée dans le cadre de cures sévères, en cas de crise imminente, ainsi que pour le début de thérapies anti-corps.

Commentaire final

La valeur des lignes directrices de pratique, en particulier dans le domaine des maladies neuromusculaires, dépend d'une diversité professionnelle suffisante des membres du comité des lignes directrices, y compris non seulement la connaissance des questions cliniques courantes de diagnostic et de thérapie, mais également des questions d'épidémiologie, de pathobiologie, les biomarqueurs et l'économie du traitement, ainsi que le point de vue du patient.¹⁴³ Les lignes directrices allemandes tiennent largement compte de cette approche. Par exemple, des experts en pathologie thymique et en chirurgie thoracique ont été inclus pour apporter leur contribution sur les problèmes pathobiologiques et thérapeutiques du thymus.

Une autre particularité de notre ligne directrice est la prise en compte de la CMS en tant que groupe important de maladies à diagnostic différentiel de la myasthénie séronégative, qui a été principalement élaborée par des experts en neuropédiatrie et en génétique humaine. Le point de vue vital du patient a été pris en compte par un représentant du conseil d'administration de l'organisation allemande des patients pour les syndromes myasthéniques au sein du groupe de pilotage de la commission de lignes directrices. La Société allemande de myasthénie représente plus de 3 500 patients myasthéniques en Allemagne.

Les possibilités thérapeutiques de la MG évoluent actuellement rapidement. Outre plusieurs études de phase III déjà réalisées avec succès, un grand nombre d'autres études de phase II et de phase III sont en cours. Cela pose certains défis à la pratique clinique, par exemple pour savoir quels patients doivent être traités avec des immunomodulateurs modernes.

La directive allemande a adopté une nouvelle approche en introduisant l'activité de la maladie comme critère de décision pour l'utilisation d'immunomodulateurs modernes. Cependant, il n'existe actuellement que des critères cliniques permettant de définir l'activité de la maladie. Le développement de marqueurs factuels de l'activité de la maladie, y compris des biomarqueurs, a été recommandé par le comité des lignes directrices comme une priorité de recherche clé. De même, davantage de données réelles devront être prises en compte à l'avenir pour mieux évaluer les avantages supplémentaires de

de nouveaux immunomodulateurs coûteux. En outre, il sera également nécessaire d'intégrer l'expertise en économie de la santé dans les travaux de lignes directrices. La directive allemande vise à rester à jour. Il est donc conçu comme une ligne directrice vivante pour intégrer les options de traitement actuellement en évolution rapide pour la myasthénie grave.

Déclarations

Approbation éthique et consentement à participer

N'est pas applicable.

Consentement à la publication

N'est pas applicable.

Contributions d'auteur

Heinz Wiendl : Conceptualisation ; Ressources; Surveillance; Visualisation; Rédaction —ébauche originale ; Rédaction —révision et édition.

Angela Abicht : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction —révision et édition.

Andrew Chan : conceptualisation ; Ressources; Rédaction —révision et édition.

Adela Della Marina : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction —révision et édition.

Tim Hagenacker : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction —révision et édition.

Khosro Hekmat : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction —révision et édition.

Sarah Hoffmann : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction —révision et édition.

Hans-Stefan Hofmann : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction —révision et édition.

Sebastian Jander : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction —révision et édition.

Christian Keller : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction —révision et édition.

Alexandre Marx : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction —révision et édition.

Arthur Melms : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction —révision et édition.

Nico Melzer : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction —révision et édition.

Wolfgang Mueller-Felber : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction —révision et édition.

Marc Pawlitzki : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction – révision et édition.

Jens-Carsten Rückert : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction –révision et édition.

Christiane Schneider-Gold : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction – révision et édition.

Benedikt Schoser : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction –révision et édition.

Bettina Schreiner : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction –révision et édition.

Michael Schroeter : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction –révision et édition.

Bettina Schubert : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction –révision et édition.

Joern-Peter Sieb : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction –révision et édition.

Fritz Zimprich : Conceptualisation ; Ressources; Rédaction – révision et édition.

Andreas Meisel : Conceptualisation ; Ressources; Surveillance; Visualisation; Rédaction –ébauche originale ; Rédaction – révision et édition.

Remerciements

Aucun.

Financement

Les auteurs n' ont reçu aucun soutien financier pour la recherche, la paternité et/ou la publication de cet article.

Des intérêts concurrents

Les informations sur la gestion des intérêts concurrents des auteurs, le cas échéant, sont détaillées dans la version allemande en ligne des lignes directrices sur la myasthénie <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-087>

Disponibilité des données et du matériel

N'est pas applicable.

ORCID identifiants

Heinz Wiendl  <https://orcid.org/0000-0003-4310-3432>

Tim Hagenacker  <https://orcid.org/0000-0002-3631-3450>

Marc Pawlitzki  <https://orcid.org/0000-0003-3080-2277>

Christiane Schneider-Gold  <https://orcid.org/0000-0002-9232-201X>

Benedikt Schoser  <https://orcid.org/0000-0002-2757-8131>

Michael Schroeter  <https://orcid.org/0000-0001-8441-4793>

Andreas Meisel  <https://orcid.org/0000-0001-7233-5342>

Matériel supplémentaire

Du matériel supplémentaire pour cet article est disponible en ligne.

Les références

1. Wiendl H, Meisel A, Abicht A et al. Diagnostic et thérapie du syndrome myasthénique, S2k-Leitlinie, https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030087_LL_Myasthenia_gravis_2023_V1.1_1679481482079.pdf (2022, consulté le 23 mai 2023).
2. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB et al. Effet à long terme de la thymectomie plus prednisone versus prednisone seule chez les patients atteints de myasthénie grave non thymomateuse : prolongation de 2 ans de l'essai randomisé MGTX. *Lancette Neurol* 2019 ; 18 : 259-268.
3. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB et al. Essai randomisé de thymectomie dans la myasthénie grave. *Nouveau Anglais J Med* 2016 ; 375 : 511-522.
4. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M et al. Sécurité et efficacité de l'écilizumab dans la myasthénie grave généralisée réfractaire positive aux anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (REGAIN) : une étude multicentrique de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. *Lancet Neurol* 2017 ; 16 : 976-986.
5. Narang P. Ultomiris approuvé en Europe pour le traitement des adultes atteints de myasthénie grave généralisée [Communiqué de presse]. AstraZeneca, <https://pharmashots.com/press-releases/ultomiris-approved-in-europe-for-the-treatment-of-adults-with-generalised-myasthenia-gravis> (2022, consulté le 23 septembre 2022).
6. Howard JF Jr, Bril V, Vu T et al. Innocuité, efficacité et tolérabilité de l'efgartigimod chez les patients atteints de myasthénie grave généralisée (ADAPT) : un essai de phase 3 multicentrique, randomisé et contrôlé par placebo. *Lancette Neurol* 2021 ; 20 : 526-536.
7. EMA Vyvgart (Efgartigimod alpha). Amsterdam : Agence européenne des médicaments, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyvgart/authorisation-details-section> (2022, consulté le 10 octobre 2022).

8. Howard JF, Nowak RJ, Wolfe GI et al. Effets cliniques de l'administration sous-cutanée auto-administrée zilucoplan, inhibiteur du complément, chez les patients atteints de myasthénie grave généralisée modérée à sévère : résultats d'un essai clinique multicentrique de phase 2, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. *JAMA Neurol* 2020 ; 77 : 582-592.
9. Meisel A, Baggi F, Behin A et al. Rôle des niveaux d'autoanticorps en tant que biomarqueurs dans la prise en charge des patients atteints de myasthénie grave : une revue systématique et une évaluation par des experts. *Eur J Neurol* 2023 ; 30 : 266-282.
10. Cortés-Vicente E, Á lvarez-Velasco R, Pla-Junca F et al. Myasthénie grave réfractaire aux médicaments : caractéristiques cliniques, traitements et résultats. *Ann Clin Transl Neurol* 2022 ; 9 : 122-131.
11. Rath J, Brunner I, Tomschik M et al. Fréquence et caractéristiques cliniques de la myasthénie grave réfractaire au traitement. *J Neurol* 2020 ; 267 : 1004–1011.
12. EMA. Soliris. Londres : EMA, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris> (2019, consulté le 1er novembre 2021).
13. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N et al. Comprendre le fardeau de la myasthénie grave réfractaire. *Ther Adv Neurol Disord* 2019 ; 12 : 1756286419832242.
14. Schroeter M, Berger B, Blaes F et al. Un score total pour définir la myasthénie grave réfractaire au traitement : un consensus allemand. *J Dis du système nerveux central* 2021 ; 13 : 1179573521989151.
15. Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E et al. Myasthénie grave juvénile à début prépubère. *Troubles neuromusculaires* 1998 ; 8 : 561-567.
16. Ashraf VV, Taly AB, Veerendrakumar M et al. Myasthénie grave chez les enfants : une étude longitudinale. *Acta Neurol Scand* 2006 ; 114 : 119-123.
17. Chiang LM, Darras BT et Kang PB. Myasthénie grave juvénile. *Nerf musculaire* 2009 ; 39 : 423-431.
18. Tomschik M, Hilger E, Rath J et al. Sous-groupe stratification et issue de la myasthénie grave généralisée récemment diagnostiquée. *Neurologie* 2020 ; 95 : e1426-e36.
19. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M et al. Orientations consensuelles internationales pour la prise en charge de la myasthénie grave : résumé. *Neurologie* 2016 ; 87 : 419-425.
20. Sommer N, Sigg B, Melms A et al. Myasthénie oculaire grave : réponse à un traitement immunosuppresseur au long cours. *J Neurol Neurochirurgie Psychiatrie* 1997 ; 62 : 156-162.
21. Mee J, Paine M, Byrne E et al. Immunothérapie de la myasthénie grave oculaire réduit la conversion en myasthénie grave généralisée. *J Neuroophthalmol* 2003 ; 23 : 251-255.
22. Kupersmith MJ. Myasthénie oculaire grave : succès et échecs thérapeutiques chez les patients suivis à long terme. *J Neurol* 2009 ; 256 : 1314-1320.
23. Hohlfeld R, Toyka KV, Besinger UA et al. Myasthénie grave : réactivation de la maladie clinique et des facteurs auto-immuns après l'arrêt du traitement d'azathioprine à long terme. *Ann Neurol* 1985 ; 17 : 238-242.
24. Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ et al. Azathioprine dans le traitement de la myasthénie grave. *Ann Neurol* 1984 ; 15 : 602-605.
25. Palace J, Newsom-Davis J et Lecky BA. Essai randomisé en double aveugle sur la prednisolone seule ou avec l'azathioprine dans la myasthénie grave. Groupe d'étude sur la myasthénie grave. *Neurologie* 1998 ; 50 : 1778-1783.
26. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA et al. Un essai thérapeutique clinique de la cyclosporine dans la myasthénie grave. *Ann NY Acad Sci* 1993 ; 681 : 539-551.
27. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K et al. Un essai en simple aveugle comparant le méthotrexate à l'azathioprine en tant qu'agents d'épargne des stéroïdes dans la myasthénie grave généralisée. *BMC Neurol* 2011 ; 11 : 97.
28. Hehir MK, Burns TM, Alpers J et al. Mycophénolate mofétil dans la myasthénie grave positive aux anticorps AChR : résultats chez 102 patients. *Nerf musculaire* 2010 ; 41 : 593-598.
29. Groupe d'étude musculaire. Un essai du mycophénolate mofétil avec la prednisone comme immunothérapie initiale dans la myasthénie grave. *Neurologie* 2008 ; 71 : 394-399.
30. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T et al. Étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur le tacrolimus dans la myasthénie grave. *J Neurol Neurochirurgie Psychiatrie* 2011 ; 82 : 970-977.
31. Mantegazza R, Antozzi C, Peluchetti D et al. Azathioprine en monothérapie ou en association avec des stéroïdes dans le traitement de la myasthénie grave. *J Neurol* 1988 ; 235 : 449-453.
32. Bromberg MB, Wald JJ, Forshew DA et al. Essai randomisé d'azathioprine ou de prednisone pour le traitement immunosuppresseur initial de la myasthénie grave. *J Neurol Sci* 1997 ; 150 : 59-62.
33. Hart IK, Sathasivam S et Sharshar T. Agents immunosuppresseurs pour la myasthénie grave. Système de base de données Cochrane Rév. 2007 ; 17 : CD005224.

34. Mertens HG, Balzereit F et Leipert M. Le traitement de la myasthénie grave avec des agents immunosuppresseurs. *Eur Neurol* 1969 ; 2 : 321-339.
35. Pasnoor M, He J, Herbelin L et al. Un essai contrôlé randomisé sur le méthotrexate chez les patients atteints de myasthénie grave généralisée. *Neurologie* 2016 ; 87 : 57-64.
36. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R et al. Un essai international randomisé de phase III sur le mycophénolate mofétil dans la myasthénie grave. *Neurologie* 2008 ; 71 : 400-406.
37. Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D et al. Efficacité du FK506 à faible dose dans le traitement de la myasthénie grave : une étude pilote randomisée. *EUR Neurol* 2005 ; 53 : 146-150.
38. Tada M, Shimohata T, Tada M et al. Long-à terme l'efficacité thérapeutique et l'innocuité du tacrolimus à faible dose (FK506) pour la myasthénie grave. *J Neurol Sci* 2006 ; 247 : 17-20.
39. Zhou L, Liu W, Li W et al. Tacrolimus dans le traitement de la myasthénie grave chez les patients présentant une réponse inadéquate à la corticothérapie : étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée en Chine. *Ther Adv Neurol Disord* 2017 ; 10 : 315-325.
40. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Effet thérapeutique de longue durée du rituximab dans la myasthénie MuSK. *Neurologie* 2012 ; 78 : 189-193.
41. Illa I, Díaz-Manera J, Rojas-García R, et al. Réponse soutenue au rituximab chez les patients atteints de myasthénie grave anti-AChR et anti-MuSK positifs. *J Neuroimmunol* 2008 ; 201-202 : 90-94.
42. Beecher G, Anderson D et Siddiqi ZA. Rituximab dans la myasthénie grave réfractaire : résultats d'une étude prospective étendue. *Nerf musculaire* 2018 ; 58 : 452-455.
43. Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis. BattreMG : essai de phase II du rituximab dans la myasthénie grave. NCT02110706, <https://clinicaltrials.gov/ct2/spectacle/NCT02110706> (2018).
44. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM et al. Essai de phase 2 du rituximab dans la myasthénie grave généralisée positive aux anticorps contre les récepteurs de l'acétylcholine : l'étude BeatMG. *Neurologie* 2021 ; 98 : e376 à e389.
45. Dalakas MC. Nouvelles options thérapeutiques futures dans la myasthénie grave. *Auto-immune Rev* 2013 ; 12 : 936-941.
46. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A et al. Efficacité et sécurité du rituximab pour myasthénie grave généralisée d'apparition récente : l'essai clinique randomisé RINOMAX. *JAMA Neurol* 2022 ; 79 : 1105-1112.
47. Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR et al. Une étude de phase II randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur l'écilizumab chez des patients atteints de myasthénie grave généralisée réfractaire. *Nerf musculaire* 2013 ; 48 : 76-84.
48. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M et al. Sécurité et efficacité à long terme de l'écilizumab dans la myasthénie grave généralisée. *Nerf musculaire* 2019 ; 60 : 14-24.
49. Nelke C, Schroeter CB, Stascheit F et al. Eculizumab versus rituximab dans la myasthénie grave généralisée. *J Neurol Neurochirurgie Psychiatrie* 2022 ; 93 : 548-554.
50. Trillenber P et Thern J. induit par les antibiotiques aggravation de la myasthénie - une estimation du risque basée sur la fréquence des rapports. *Chimimère antimicrobienne J* 2020 ; 75 : 3408-3410.
51. Sheikh S, Alvi U, Soliven B et al. Médicaments qui induisent ou provoquent une détérioration de la myasthénie grave : une mise à jour. *J Clin Med* 2021 ; 10 : 1537.
52. Howard JF Jr, Karam C, Yountz M et al.; Groupe d'étude REGAIN. Efficacité à long terme de l'écilizumab dans la myasthénie grave généralisée réfractaire : analyses des répondants. *Ann Clin Transl Neurol* 2021 ; 8 : 1398-1407.
53. McNamara LA, Topaz N, Wang X et al. Risque élevé de méningococcie invasive chez les patients recevant de l'écilizumab (Soliris) malgré la réception du vaccin contre le méningocoque. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep* 2017 ; 66 : 734-737.
54. Niituma-Sugaya I, Kanamori H, Ichikawa S et al. Infection gonococcique disséminée chez un patient présentant une hémoglobinurie paroxystique nocturne recevant de l'écilizumab. *Lancet InfectDis* 2021 ; 21 : 741.
55. Meisel A, Annane D, Vu T et al. Long terme efficacité et sécurité du ravulizumab chez les adultes atteints de myasthénie grave généralisée positive aux anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine : résultats de l'extension ouverte de phase 3 CHAMPION MG. *J Neurol* 2023 ; 270 : 3862-3875.
56. Howard JF Jr, Bresch S, Genge A et al. Sécurité et efficacité du zilucoplan chez les patients atteints de myasthénie grave généralisée (RAISE) : une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. *Lancette Neurol* 2023 ; 22 : 395-406.
57. Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis. Une étude d'efficacité et d'innocuité de l'ARGX-113 chez des patients atteints de myasthénie grave qui ont des muscles généralisés

- faiblesse (ADAPT), <https://clinicaltrials.gov/ct2/spectacle/NCT03669588> (2020).
58. argentx. Étude de dose IV pour évaluer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique, la PD et l'immunogénicité de l'ARGX-113 chez des volontaires sains. NCT03457649, <https://clinicaltrials.gov/ct2/spectacle/NCT03457649>.
 59. argentx. Une étude visant à évaluer l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de l'ARGX-113 chez les patients atteints de myasthénie grave qui présentent une faiblesse musculaire généralisée. Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT02965573, <https://clinicaltrials.gov/ct2/spectacle/NCT02965573>.
 60. Bril V, Druz'dz' A, Grosskreutz J, et al. Sécurité et l'efficacité du rozanolixizumab chez les patients atteints de myasthénie grave généralisée (MycarinG) : une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et adaptative. *Lancette Neurol* 2023 ; 22 : 383-394.
 61. Gajdos P, Chevret S et Toyka K. Immunoglobuline intraveineuse pour la myasthénie grave. *Système de base de données Cochrane Rév.* 2012 ; 12 : CD002277.
 62. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A et al. Lignes directrices pour le traitement des maladies neuromusculaires auto-immunes troubles de la transmission. *Eur J Neurol* 2010 ; 17 : 893-902.
 63. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E et al. Comparaison des IgIV et du PLEX chez les patients atteints de myasthénie grave. *Neurologie* 2011 ; 76 : 2017–2023.
 64. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V et al. Gammaglobuline intraveineuse à haute dose pour le purpura thrombocytopénique idiopathique chez l'enfant. *J Lancette* 1981 ; 1 : 1228-1231.
 65. Gajdos P, Tranchant C, Clair B et al. Traitement de l'exacerbation de la myasthénie grave avec des immunoglobulines intraveineuses : un essai clinique randomisé en double aveugle. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 1689-1693.
 66. Zinman L, Ng E et Bril V. Immunoglobuline IV chez les patients atteints de myasthénie grave : un essai contrôlé randomisé. *Neurologie* 2007 ; 68 : 837-841.
 67. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J et al. Effets de l'immunoglobuline intraveineuse sur la faiblesse musculaire et les autoanticorps des canaux calciques dans le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. *Neurologie* 1996 ; 47 : 678-683.
 68. Henze T, Janzen R, Schumm F et al. Immunothérapie pour la myasthénie grave et le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton Partie 2 : Immunoglobulines intraveineuses et techniques d'aphérèse. *Actuelle Neurol* 2010 ; 37 : 518-523.
 69. Stangel M et Gold R. [Administration de immunoglobulines intraveineuses en neurologie. Un consensus fondé sur des données probantes : mise à jour 2010]. *Der Nervenarzt* 2011 ; 82 : 415-416, 418, 420 asim.
 70. Eienbröcker C, Seitz F, Spengler A et al. Traitement d'entretien des immunoglobulines intraveineuses dans la myasthénie grave : une simulation de la taille d'un échantillon d'essai randomisé et contrôlé. *Nerf musculaire* 2014 ; 50 : 999-1004.
 71. Achiron A, Barak Y, Miron S et al. Traitement par immunoglobulines dans la myasthénie grave réfractaire. *Nerf musculaire* 2000 ; 23 : 551-555.
 72. Howard JF Jr. Immunoglobuline intraveineuse pour le traitement de la myasthénie grave acquise. *Neurologie* 1998 ; 51 (6 Supplément 5) : S30 –S36.
 73. Karelis G, Balasa R, De Bleecker JL et al. Une étude de phase 3 multicentrique, prospective et ouverte sur l'efficacité et l'innocuité de l'immunoglobuline (humaine) à 10 % de caprylate/chromatographie purifiée chez des patients présentant des exacerbations de myasthénie grave. *EUR Neurol* 2019 ; 81 : 223-230.
 74. Topakian R, Zimprich F, Iglseder S et al. Haute efficacité du rituximab pour la myasthénie grave : une étude nationale complète en Autriche. *J Neurol* 2019 ; 266 : 699-706.
 75. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N et al. Modifications du thymus dans la myasthénie grave anti-MuSK positive et négative. *Neurologie* 2005 ; 64 : 536-538.
 76. Newsom-Davis J, Vincent A, Wilson SG et al. Plasmaphérèse pour la myasthénie grave. *New England J Med* 1978 ; 298 : 456-457.
 77. Heininger K, Hendricks M et Toyka KV. Myasthénie grave : une nouvelle procédure semi-sélective pour éliminer les auto-anticorps récepteurs de l'acétylcholine du plasma. *Plasma Ther Transfus* 1985 ; 6 : 771-775.
 78. Gajdos P, Chevret S et Toyka K. Échange de plasma pour la myasthénie grave. *Système de base de données Cochrane Rév.* 2002 ; 2002 : CD002275.
 79. Ouais JH et Chiu HC. Comparaison entre la plasmaphérèse à double filtration et la plasmaphérèse par immunoadsorption dans le traitement des patients atteints de myasthénie grave. *J Neurol* 2000 ; 247 : 510-513.
 80. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hoffmann L, et coll. Effets à long terme d'une approche multimodale incluant l'immunoadsorption pour le traitement de la crise myasthénique. *Orgues Artif* 2006 ; 30 : 597–605.

81. Köhler W, Bucka C et Klingel R.A.
étude randomisée et contrôlée comparant
l'immunoabsorption et les échanges plasmatiques
dans la crise myasthénique. *J Clin Apher* 2011 ; 26 : 347–355.
82. Grob D, Simpson D, Mitsumoto H,
et coll. Traitement de la myasthénie grave par
immunoabsorption du plasma. *Neurologie* 1995 ;
45 : 338-344.
83. McConville J, Farrugia ME, Beeson D et al.
Détection et caractérisation de MuSK
anticorps dans la myasthénie grave séronégative. *Ann Neurol*
2004 ; 55 : 580-584.
84. Fichtner ML, Jiang R, Bourke A et al.
La pathologie auto-immune des sous-types de
myasthénie grave est régie par des mécanismes
immunopathologiques divergents. *Immunol* avant
2020 ; 11 : 776.
85. Punga AR, Maddison P, Heckmann JM et al.
Épidémiologie, diagnostics et biomarqueurs des troubles
auto-immuns de la jonction neuromusculaire.
Lancette Neurol 2022 ; 21 : 176-188.
86. Evoli A, Bianchi MR, Riso R et al. Réponse au traitement de
la myasthénie grave avec des anticorps anti-MuSK. *Ann
NY Acad Sci* 2008 ; 1132 : 76-83.
87. Lee I, Kuo HC, Aban IB et al. Minimal
état de manifestation et retrait de la prednisone dans
l'essai MGTX. *Neurologie* 2020 ; 95 : e755–e66.
88. Tomulescu V, Sgarbura O, Stanescu C et al.
Résultats sur dix ans de la thymectomie étendue
unilatérale thoracoscopique réalisée dans la myasthénie
grave non thymomateuse. *Anne Surg*
2011 ; 254 : 761-765.
89. Zhu K, Li J, Huang X et al. La thymectomie est un
traitement bénéfique pour les patients atteints de
myasthénie oculaire non thymomateuse : une
revue systématique et une méta-analyse. *Neurol Sci*
2017 ; 38 : 1753-1760.
90. Li F, Li Z, Chen Y et al. La thymectomie dans la myasthénie
oculaire grave avant généralisation entraîne un taux de
rémission plus élevé. *Eur J Chirurgie Cardio-Thorac*
2019 ; 57 : 478-487.
91. Clifford KM, Hobson-Webb LD, Benatar M et al. La
thymectomie peut ne pas être associée à une amélioration
clinique de la myasthénie grave MuSK. *Nerf
musculaire* 2019 ; 59 : 404-410.
92. Marx A, Ströbel P, Badve SS et al. ITMIG
déclaration de consensus sur l'utilisation de l'OMS
classification histologique du thymome et du carcinome
thymique : définitions affinées, critères histologiques
et rapports. *J Thorac Oncol* 2014 ; 9 : 596-611.
93. Marx A et Muller-Hermelink H. De
immunobiologie de base à la prochaine classification
OMS des tumeurs du thymus. La deuxième
conférence sur les aspects biologiques et cliniques des
tumeurs épithéliales thymiques et les développements
récents associés. *Pathol Res Pract*
1999 ; 195 : 515-533.
94. Okumura M, Ohta M, Tateyama H et al.
Le système de classification histologique de
l'Organisation mondiale de la santé reflète le
comportement oncologique du thymome : une étude
clinique portant sur 273 patients. *Cancer* 2002 ; 94 : 624-632.
95. Markowiak T, Hofmann HS et Ried M.
Classification et stadification du thymome. *J Thorac Dis*
2020 ; 12 : 7607-7612.
96. Ried M, Marx A, Götz A et al. État de l'art : outils de
diagnostic et thérapies innovantes pour le traitement
du thymome avancé et du carcinome thymique. *Eur J
Cardiothorac Surg* 2016 ; 49 : 1545-1552.
97. Markowiak T, Hofmann HS et Ried M.
Résection étendue de tumeurs thymiques localement
avancées au stade III. *Zentralbl Mikrosk Chirurgie*
2021 ; 146 : 119-125.
98. Kurup A et Loehrer PJ Sr. Thymoma et
carcinome thymique : approches thérapeutiques. *Cancer
du poumon Clin* 2004 ; 6 : 28-32.
99. Loehrer PJ Sr, Wang W, Johnson DH et al.
Octroïde seul ou avec de la prednisone chez les patients
atteints de thymome avancé et de carcinome thymique : un
essai de phase II de l'Eastern Cooperative Oncology
Group. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 293-299.
100. Cavalcanti NV, Palmeira P, Jatene MB et al.
La thymectomie précoce est associée à une déficience à
long terme du système immunitaire : une revue
systématique. *Front Immunol* 2021 ; 12 : 774780.
101. Della Marina A, Kölbels H, Müllers M et al.
Résultat après thymectomie assistée par robot chez
les enfants et adolescents atteints de myasthénie grave
juvénile positive aux anticorps anti-récepteur de
l'acétylcholine. *Neuropédiatrie* 2017 ; 48 : 315-322.
102. Smith JB, Gonzales EG, Li BH et al. Analyse de l'utilisation
du rituximab, du délai entre le rituximab et la
vaccination contre le SRAS-CoV-2 et de l'hospitalisation
ou du décès par COVID-19 chez les patients atteints
de sclérose en plaques. *JAMA Netw Open* 2022 ; 5 :
e2248664.
103. Wagner N, Assmus F, Arendt G et al. Impfen bei
Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von
der Ständigen Impfkommission empfohlenen
Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunerkrankungen,
bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen
et

- sous thérapie immunomodulatrice.
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung
Gesundheitsschutz 2019 ; 62 : 494-515.
104. BAG Schweizerischer Impfplan 2020. Bundesamt für Gesundheit BAG, Berne, Suisse, 2020.
 105. Muppidi S, Guptill JT, Jacob S et al. Risques et effets associés au COVID-19 dans la myasthénie grave (CARE-MG). *Lancette Neurol* 2020 ; 19 : 970-971.
 106. Avouac J, Drumez E, Hachulla E et al. Résultats du COVID-19 chez les patients traités avec des maladies rhumatismales inflammatoires et musculo-squelettiques avec le rituximab : une étude de cohorte. *Lancette rheumatol* 2021 ; 3 : e419 –e26.
 107. Della Marina A, Wibbeler E, Abicht A et al. Suivi à long terme des cas pédiatriques atteints de syndromes myasthéniques congénitaux : une étude de cohorte rétrospective monocentrique. *Front Hum Neurosci* 2020 ; 14 : 560860.
 108. Durmus H, Shen XM, Serdaroglu-Ofizer P et coll. Syndromes myasthéniques congénitaux en Turquie : indices cliniques et pronostic avec suivi à long terme. *Troubles neuromusculaires* 2018 ; 28 : 315-322.
 109. Engel SA. Syndromes myasthéniques congénitaux en 2018. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018 ; 18 : 46.
 110. Schara U, Della Marina A et Abicht A. Syndromes myasthéniques congénitaux : approches diagnostiques et thérapeutiques actuelles. *Neuropédiatrie* 2012 ; 43 : 184-193.
 111. Shieh PB et Oh SJ. Syndromes myasthéniques congénitaux. *Neurol Clin* 2018 ; 36 : 367-378.
 112. Thompson R, Abicht A, Beeson D et al. Une nomenclature et une classification des syndromes myasthéniques congénitaux : préparer les données FAIR à l'ère génomique. *Orphanet J Rare Dis* 2018 ; 13 : 211.
 113. Vanhaesebrouck AE et Beeson D. Le syndromes myasthéniques congénitaux : élargissement des spectres génétiques et phénotypiques et affinement des stratégies de traitement. *Curr Opin Neurol* 2019 ; 32 : 696-703.
 114. Wunderlich G, Abicht A, Brunn A et al. Les syndromes myasthéniques congénitaux à l'âge adulte : difficiles, rares mais traitables. *Le Nervenarzt* 2019 ; 90 : 148-159.
 115. Motomura M, Johnston I, Lang B et al. Un test diagnostique amélioré pour le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. *J Neurol Neurochirurgie Psychiatrie* 1995 ; 58 : 85-87.
 116. O'Neill JH, Murray NM et Newsom-Davis J. Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton : une revue de 50 cas. *Cerveau* 1988 ; 111 : 577-596.
 117. Hajjar M, Markowitz J, Darras BT et al. Le syndrome de Lambert-Eaton, un trouble neuromusculaire pédiatrique traitable non reconnu : trois patients et revue de la littérature. *Pédiatrie Neurol* 2014 ; 50 : 11-17.
 118. Roberts A, Perera S, Lang B et al. Les IgG du syndrome myasthénique paranéoplasique inhibent le flux de 45Ca^{2+} dans une petite cellule humaine ligne de carcinome. *Notre Nat* 1985 ; 317 : 737-739.
 119. Hoffmann S, Harms L, Schuelke M et al. Dépôt de complément à la jonction neuromusculaire dans la myasthénie grave séronégative. *Acta Neuropathol* 2020 ; 139 : 1119-1122.
 120. Nakatani Y, Tanaka N, Enami T et al. Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton provoqué par le nivolumab chez un patient atteint d'un cancer épidermoïde du poumon. Représentant de cas *Neurol* 2018 ; 10 : 346-352.
 121. Titulaer MJ et Verschuuren JJ. Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton : formes tumorales versus formes non tumorales. *Ann NY Acad Sci* 2008 ; 1132 : 129-134.
 122. Sanders DB, Cao L, Massey JM et al. Est le schéma décrémental du syndrome de Lambert-Eaton est-il différent de celui de la myasthénie grave ? *Clin Neurophysiol* 2014 ; 125 : 1274-1277.
 123. Hatanaka Y et Oh SJ. Un exercice de dix secondes est supérieur à un exercice de 30 secondes pour faciliter le diagnostic du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton après l'exercice. *Nerf musculaire* 2008 ; 37 : 572-575.
 124. Oh SJ, Hatanaka Y, Claussen GC et al. Différences électrophysiologiques dans le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton séropositif et séronégatif. *Nerf musculaire* 2007 ; 35 : 178-183.
 125. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK et al. Le score de prédiction de l'association tumorale du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS) clinique néerlandais-anglais prédit avec précision le cancer du poumon à petites cellules dans le LEMS. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 902-908.
 126. Sabater L, Titulaer M, Saiz A et al. Les anticorps SOX1 sont des marqueurs du syndrome myasthénique paranéoplasique de Lambert-Eaton. *Neurologie* 2008 ; 70 : 924-928.
 127. Titulaer MJ, Klooster R, Potman M et al. Anticorps SOX dans le cancer du poumon à petites cellules et le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton : fréquence et relation avec la survie. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4260-4267.

128. Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN et al.
Dépistage du cancer du poumon à petites
cellules : une étude de suivi de patients atteints du syndrome
myasthénique de Lambert-Eaton. *J Clin Oncol* 2008 ;
26 : 4276-4281.
129. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J et al.
Dépistage des tumeurs dans les syndromes
paranéoplasiques : rapport d'un groupe de travail de l'EFNS.
Eur J Neurol 2010 ; 18 : 19-e3.
130. Kohler S et Meisel A. Das Lambert-Eaton-
Syndrome de myasthénie : un aperçu. *Actuelle Neurol*
2018 ; 45 : 298-304.
131. McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR,
et coll. 3,4-diaminopyridine dans le traitement du
syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. *New England J*
Med 1989 ; 321 : 1567-1571.
132. Sanders DB, Massey JM, Sanders LL et coll.
Un essai randomisé sur la 3,4-diaminopyridine dans le
syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. *Neurologie*
2000 ; 54 : 603-607.
133. Oh SJ, Claussen GG, Hatanaka Y et al.
La 3,4-Diaminopyridine est plus efficace que le placebo
dans une étude randomisée, en double aveugle et
croisée sur le médicament dans le LEMS. *Nerf musculaire*
2009 ; 40 : 795-800.
134. Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG,
et coll. Efficacité de la 3,4-diaminopyridine et de la
pyridostigmine dans le traitement du syndrome
myasthénique de Lambert-Eaton : une étude croisée
randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo.
Clin Pharmacol Ther 2009 ; 86 : 44-48.
135. Keogh M, Sedehizadeh S et Maddison P.
Traitement du syndrome myasthénique de Lambert-
Eaton. *Système de base de données Cochrane Rév.*
2011 ; 2011 : CD003279.
136. Shieh P, Sharma K, Kohrman B et al.
Le phosphate d'amifampridine (Firdapse) est efficace dans
un essai clinique de confirmation de phase 3 dans le LEMS.
J Clin Neuromuscul Dis 2019 ; 20 : 111-119.
137. Lundh H, Nilsson O et Rosén I. Traitement du syndrome de
Lambert-Eaton : 3,4-diaminopyridine et pyridostigmine.
Neurologie 1984 ; 34 : 1324-1330.
138. Streib EW et Rothner AD. Eaton-Lambert
syndrome myasthénique : traitement au long cours de
trois patients par prednisone. *Ann Neurol*
1981 ; 10 : 448-453.
139. Newsom-Davis J et Murray NM. Plasma
échange et traitement médicamenteux
immunosuppresseurs dans le syndrome myasthénique
de Lambert-Eaton. *Neurologie* 1984 ; 34 : 480-485.
140. Maddison P, Gozzard P, Grainge MJ et al.
Survie à long terme dans le syndrome myasthénique
paranéoplasique de Lambert-Eaton. *Neurologie* 2017 ;
88 : 1334-1339.
141. Lipka AF, Boldingh MI, van Zwet EW et al.
Suivi à long terme, qualité de vie et survie des patients
atteints du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.
Neurologie 2020 ; 94 : e511-e20.
142. Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J et al.
Réponse du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton
au traitement du carcinome pulmonaire à petites cellules
associé. *Neurologie* 1990 ; 40 : 1552-
1556.
143. Dalakas MC. Objectivité, caractère pratique et
importance des lignes directrices de pratique pour
les neurologues en exercice : ce que nous avons appris
des critères consensuels dans la CIDP, la myasthénie
grave et les myopathies inflammatoires. *Ther Adv Neurol*
Disord 2023 ; 16 : 17562864231194821.

Visitez les revues Sage en ligne
[journals.sagepub.com/
maison/bronze](https://journals.sagepub.com/maison/bronze)

 Journaux de Sauge