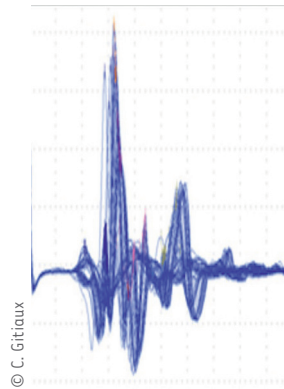


► La myasthénie auto-immune de l'enfant a des particularités qui motivent une optimisation de la prise en charge thérapeutique. D'une part, le traitement immunosuppresseur recommandé en première intention est la corticothérapie, malgré ses importants effets indésirables sur la croissance staturo-pondérale, le comportement, le développement osseux, etc. D'autre part, faute d'essais cliniques chez l'enfant, la place des nouvelles thérapeutiques immunosuppressives reste mal définie. Le rituximab est l'immunosuppresseur non stéroïdien le plus utilisé en France dans la myasthénie auto-immune juvénile. Son utilisation, sans uniformisation des pratiques ni suivi de l'efficacité et de sa sécurité, reste non consensuelle. L'objet de ce travail est de proposer une nouvelle place du traitement par rituximab dans la prise en charge de la myasthénie auto-immune de l'enfant. ◀

Intérêt du traitement par rituximab dans la myasthénie auto-immune de l'enfant

Agathe Molimard MD¹, Cyril Gitiaux MD, PhD¹,
Christine Barnerias MD¹, Frédérique Audic MD²,
Arnaud Isapof MD³, Ulrike Walther-Louvier MD⁴,
Claude Cances MD⁵, Caroline Espil-Taris MD⁶,
Jean-Baptiste Davion MD⁷, Susana Quijano-Roy MD PhD⁸,
Coraline Grisel MD⁹, Brigitte Chabrol MD PhD²,
Isabelle Desguerres MD, PhD¹.



© C. Gitiaux

¹Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Île-de-France/Est, Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris, France.

²Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires de l'enfant PACARARE, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Timone Enfants, Marseille, France

³Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Île-de-France/Est, Service de Neurologie pédiatrique, hôpital Trousseau, APHP, Paris, France.

⁴Centre de référence des maladies neuromusculaires AOC, service de neuropédiatrie CHU Montpellier, France.

⁵Centre de référence des maladies neuromusculaires AOC, unité de neurologie pédiatrique, hôpital des Enfants CHU Toulouse, France

⁶Centre de référence des maladies neuromusculaires AOC, unité de neurologie pédiatrique, CHU Pellegrin, Bordeaux, France.

⁷Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Île-de-France/Est, CHU de Lille, France.

⁸Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Île-de-France/Est, Service de Neurologie pédiatrique, hôpital Raymond Poincaré, APHP, Garches, France.

⁹Service de pédiatrie, Centre hospitalier intercommunal de Créteil, France.
agathe.molimard@aphp.fr

La myasthénie auto-immune de l'enfant est définie par l'apparition de la maladie avant l'âge de 18 ans. Si la physiopathologie et les formes cliniques sont similaires à celles de l'adulte, il existe un certain nombre de particularités propres à l'enfant qui influencent l'évolution et la prise en charge thérapeutique.

La myasthénie auto-immune est une maladie médiée par des anticorps dirigés contre des composants de la jonction neuromusculaire. Ces anticorps affectent la transmission synaptique et sont ainsi responsables d'une fatigabilité musculaire. Dans la majorité des cas (50 à 70 % chez l'enfant), les anticorps sont dirigés contre les récepteurs à l'acétylcholine (RACH). Plus rarement, des anticorps dirigés contre la tyrosine kinase musculaire (MuSK pour *muscle specific tyrosine kinase*) sont retrouvés. Enfin, dans 30 à 40 % des myas-

thénies auto-immunes de l'enfant, aucun anticorps n'est retrouvé, ce sont les formes dites séronégatives [1].

Il existe deux formes cliniques principales : oculaire et généralisée. La myasthénie oculaire affecte les muscles extra-oculaires, provoquant une diplopie et un ptosis. La forme généralisée peut toucher tous les

Vignette: Examen en fibre unique stimulée anormale (muscle orbicularis oris) dans le cadre d'une myasthénie auto-immune.

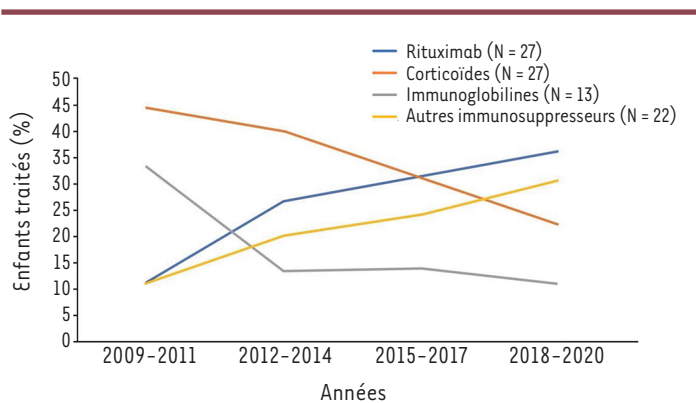


Figure 1. Évolution de l'utilisation des immunosuppresseurs dans la myasthénie auto-immune de l'enfant en France, entre 2009 et 2020.

muscles squelettiques. Selon l'atteinte, les symptômes sont variés : asthénie, fatigabilité à l'effort, hypomimie, troubles de la déglutition, de la phonation, de la mastication, dyspnée, toux inefficace, encombrement, etc. L'évolution est marquée par des périodes d'exacerbation et de rémission. Les crises myasthéniques (aggravation rapide de la symptomatologie durant quelques heures à quelques jours) marquent la gravité de la maladie, notamment en cas d'atteintes respiratoires et/ou bulbaires [2] qui constituent une urgence absolue devant la mise en jeu du pronostic vital.

Le développement de médicaments immunomodulateurs au cours des dernières décennies a amélioré le pronostic de la myasthénie auto-immune, mais ces thérapies sont peu étudiées en pédiatrie et leur utilisation est basée sur l'expérience acquise auprès des patients adultes [3]. Les corticostéroïdes, malgré leurs effets indésirables fréquents (retard de croissance, prise de poids, modification physique, etc.), restent le traitement de première ligne en pédiatrie. Le rituximab est un traitement de plus en plus utilisé en France dans la myasthénie auto-immune de l'enfant. Cependant, il n'est recommandé qu'en troisième intention (après les corticostéroïdes et l'azathioprine) si des anticorps anti-MuSK sont retrouvés, et en quatrième ligne d'immunosuppression dans les formes à anticorps anti-RACH [4]. En outre, il n'existe pas à ce jour d'essais thérapeutiques contrôlés randomisés dans la myasthénie auto-immune de l'enfant.

L'objectif de cette étude est de proposer une nouvelle place pour le rituximab dans la stratégie thérapeutique de la myasthénie juvénile.

Étude rétrospective française des cas de myasthénies auto-immunes de l'enfant

Nous avons réalisé une étude rétrospective dans huit centres de référence neuromusculaires pédiatriques de la filière de santé Filnemus (Bordeaux, Lille, Marseille, Montpellier, Toulouse, Paris-Necker, Paris-Trousseau, Garches). Nous avons inclus tous les enfants suivis pour une myasthénie auto-immune dont le diagnostic avait été posé entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 avril 2020.

Au total, 74 patients avec une myasthénie auto-immune ont été inclus, dont 56 (76 %) étaient suivis pour une forme généralisée. Le sex-ratio était de 1 garçon pour 2,2 filles et l'âge moyen de début de la maladie était de 8,7 ans (IQR 4,2-12,9). La durée médiane de suivi était de 5 ans (IQR 2,4-7,2). Parmi les 56 patients suivis pour une forme généralisée, 61 % avaient des anticorps anti-RACH, 9 % avaient des anticorps anti-MuSK et 30 % étaient séronégatifs.

Nous nous sommes intéressés aux 37 patients (66 % des formes généralisées) ayant nécessité un traitement immunosuppresseur, et particulièrement aux 34 pour lesquels nous avons un recul de plus de 12 mois après l'initiation du traitement immunosuppresseur.

Évolution de l'utilisation des immunosuppresseurs dans la myasthénie auto-immune de l'enfant

Nous avons observé une modification de nos pratiques au cours des dix dernières années avec une réduction de l'utilisation des corticoïdes (44 % des immunosuppresseurs utilisés en 2009 vs 22 % en 2020) et une augmentation de l'utilisation du rituximab (0 % des immunosuppresseurs utilisés en 2009 vs 42 % en 2020) (Figure 1). Les corticoïdes restaient le traitement immunosuppresseur le plus utilisé en première intention dans notre cohorte (23 patients, soit 62 %), mais le rituximab avait été utilisé en première ligne d'immunosuppression chez plus d'un tiers des patients (13/37).

Efficacité du rituximab dans la myasthénie auto-immune de l'enfant

Parmi les 34 patients de la cohorte traités par immunosuppresseurs avec une durée de suivi supérieure à 12 mois, 24 (71 %) avaient été traités par rituximab (groupe RTX+) (Tableau 1).

Ces patients avaient une maladie initiale significativement plus grave. 63 % des patients traités par rituximab (groupe RTX+) avaient été hospitalisés en réanimation au moins une fois avant l'introduction du traitement, contre 10 % parmi les patients non traités (groupe RTX-) ($p < 0,008$). Malgré cette gravité initiale importante, nous avons observé une meilleure évolution clinique des patients traités par rituximab. En effet, lors de la dernière visite, alors que 40 % des patients traités par immunosuppresseurs conventionnels (groupe RTX-) restaient cliniquement instables (persistance ou aggravation des symptômes malgré l'immunosuppresseur), tous les patients traités par rituximab étaient stables (pauci ou asymptomati-

	Groupe RTX- N = 10	Groupe RTX+ N = 24
Âge au diagnostic à, moyenne (IQR)	6,3 (2,7-10,1)	12,3 (10,5-14,5)
Sexe féminin/masculin, No. (%)	7 (70)/3 (30)	19 (79)/5 (21)
Anticorps		
Anti-RACH, No. (%)	5 (50)	20 (83)
Anti-MuSK, No. (%)	2 (20)	3 (13)
Séronégatifs, No. (%)	3 (30)	1 (4)
Hospitalisations en soins intensifs, No. (%)	1 (10)	15 (63)
Corticothérapie, No. (%)	9 (90)	16 (67)
Corticothérapie en cours à la dernière visite, No. (%)	4 (40)	4 (17)
Durée du suivi après la première ligne d'immunosuppression à, moyenne (IQR)	4,9 (2,5-6,7)	4,6 (1,9-6,2)

Tableau 1. Caractéristiques des 34 patients traités par immunosuppresseurs.

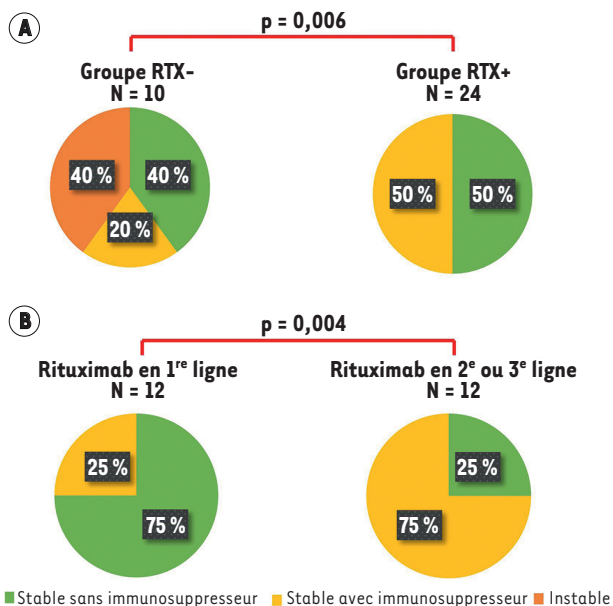


Figure 2. Évolution clinique des patients en fonction du traitement immunosuppresseur reçu.

tiques) et la moitié d'entre eux était sévère d'immunosuppresseurs (Figure 2A).

Intérêt d'une utilisation précoce du rituximab

Pour la première fois, nous avons rapporté dans la littérature 12 enfants traités par rituximab en première ligne. L'utilisation du rituximab en première ligne d'immunosuppression, par rapport à son utilisation en deuxième ou troisième ligne, montre un meilleur sevrage des traitements immunosuppresseurs à la fin du suivi (respectivement 75 % vs 25 %) et une épargne cortisonique (respectivement 42 % vs 92 % des patients traités par corticoïde) (Figure 2B).

Patients traités par immunosuppresseurs conventionnels (groupe RTX-) versus patients traités par rituximab (groupe RTX+)

Patients traités par rituximab en première ligne de traitements immunosuppresseurs versus patients traités par rituximab en deuxième ou troisième ligne de traitements immunosuppresseurs.

Le bénéfice de cette introduction précoce semble donc double. D'une part, les patients traités par rituximab en première intention ont une meilleure évolution que ceux initialement traités par immunothérapie conventionnelle. D'autre part, les corticoïdes sont significativement moins utilisés dans ce groupe.

Ces résultats sont concordants avec ceux d'une étude menée chez des adultes suivis pour une myasthénie auto-immune à anticorps anti-RACH, qui suggèrent que l'instauration précoce du rituximab après le diagnostic est associée à de meilleurs résultats et à une bonne tolérance, par rapport aux traitements par immunothérapie conventionnelle [5].

Mécanisme d'action et sécurité du rituximab

Ces résultats sont liés au mécanisme d'action du rituximab. Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine CD20 présente à la surface des cellules lymphocytaires pré-B et B matures. Cette protéine disparaît au cours de la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes (cellules à longue durée de vie produisant des anticorps). Le rituximab entraîne ainsi la déplétion des cellules B immatures, matures, des cellules B mémoires et de certains plasmablastes, sans affecter les plasmocytes [6].

Dans le cas de la myasthénie auto-immune à anticorps anti-MuSK, le rituximab semble être particulièrement efficace, car il déplète les plasmablastes, les cellules responsables de la production des anticorps anti-MuSK [7]. Dans la myasthénie auto-immune à anticorps

anti-RACH, l'anticorps pathologique est produit par les plasmocytes à longue durée de vie [8]. L'hypothèse est donc qu'une utilisation précoce du rituximab dans cette forme permettrait de limiter le développement du pool de plasmocytes produisant les anticorps anti-RACH [9].

Sur le plan de la sécurité d'utilisation, l'absence de déplétion des plasmocytes par le rituximab permet de limiter le risque infectieux par le maintien de la production d'immunoglobulines. Notre étude a montré une bonne sécurité du rituximab sans effet indésirable. Dans la littérature, le rituximab est bien toléré chez l'enfant et le jeune adulte. Il y est associé à peu d'effets indésirables graves, mais des réactions allergiques à l'injection et des infections sont rapportées. À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur la prévention du risque infectieux sous rituximab [10, 11]. Dans notre étude, les stratégies de prévention des infections différaient selon les centres. Certaines équipes avaient mis en place, de manière systématique, des cures d'immunoglobulines substitutives mensuelles (38 %) et/ou un traitement préventif par cotrimoxazole (58 %) pendant toute la durée de la déplétion des lymphocytes B.

Conclusion

Nous avons pu observer l'utilisation croissante du rituximab dans la myasthénie auto-immune de l'enfant en France, au cours des dix dernières années. Compte tenu de son efficacité, des bénéfices d'épargne cortisonique et de sa bonne tolérance, il semble légitime de proposer l'utilisation du rituximab en première ligne d'immunosuppression dans la myasthénie auto-immune généralisée de l'enfant positif aux anticorps anti-RACH ou anti-MuSK. ♦

SUMMARY

Benefit of treatment with rituximab in autoimmune myasthenia gravis in children

The therapeutic management of autoimmune myasthenia gravis in children presents several particularities, which motivate the optimization of therapeutic management. On the one hand, corticosteroids are recommended as first-line immunosuppressive therapy, despite their significant adverse effects on growth, behavior, bone development, etc. On the other hand, in the absence of clinical trials in children, the place of promising new immunosuppressive therapies remains ill-defined. Rituximab is the non-steroidal immunosuppressant most widely used

in France for autoimmune myasthenia gravis in children. Its use, without standardization of practices or monitoring of efficacy and safety, remains non-consensual. The aim of this study is to propose a new role for rituximab in the management of autoimmune myasthenia in children. ♦

PRIX SFM

Agathe Molimard a reçu le prix Interne en médecine lors des journées de la Société française de myologie (SFM) 2022.

LIENS D'INTÉRÊT


Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Barraud C, Desguerre I, Barnerias C, et al. Clinical features and evolution of juvenile myasthenia gravis in a French cohort. *Muscle Nerve* 2018 ; 57 (4) : 603-609.
2. Anlar B. Juvenile Myasthenia. *Paediatr Drugs* 2000 ; 2 (3) : 161-9.
3. Zingariello CD, Elder ME, Kang PB. Rituximab as Adjunct Maintenance Therapy for Refractory Juvenile Myasthenia Gravis. *Pediatr Neurol* 2020 ; 111 : 40-43.
4. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology* 2020 ; 96 (3) : 114-122.
5. Brauner S, Eriksson-Dufva A, Hietala MA, et al. Comparison Between Rituximab Treatment for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis and Refractory Generalized Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol* 2020 ; 77 (8) : 974-981.
6. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006 ; 6 (5 Pt 1) : 859-866.
7. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology* 2017 ; 89 (10) : 1069-1077.
8. Fichtner ML, Jiang R, Bourke A, et al. Autoimmune Pathology in Myasthenia Gravis Disease Subtypes Is Governed by Divergent Mechanisms of Immunopathology. *Front Immunol* 2020 ; 11 : 776.
9. Hachiya Y, Uruha A, Kasai-Yoshida E, et al. Rituximab ameliorates anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis by removal of short-lived plasmablasts. *J Neuroimmunol* 2013 ; 265 (1-2) : 128-130.
10. McAtee CL, Lubega J, Underbrink K, et al. Association of Rituximab Use With Adverse Events in Children, Adolescents, and Young Adults. *JAMA Netw Open* 2021 ; 4 (2) : e2036321.
11. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, et al. Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2022 ; 79 (11) : 1105-1112.

TIRÉS À PART

A. Molimard



Tarifs d'abonnement m/s - 2024

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur

www.medecinesciences.org

