



HAL
open science

Thymectomie radicale robot-assistee et myasthenie auto-immune non-thymomateuse : experience monocentrique depuis 2012 et revue de la litterature

Vincent Magnan

► To cite this version:

Vincent Magnan. Thymectomie radicale robot-assistee et myasthenie auto-immune non-thymomateuse : experience monocentrique depuis 2012 et revue de la litterature. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04785371

HAL Id: dumas-04785371

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04785371v1>

Submitted on 15 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

MAGNAN Vincent

Né le 24/09/1996 à Dreux (28)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 OCTOBRE 2024

**THYMECTOMIE RADICALE ROBOT-ASSISTEE ET MYASTHENIE
AUTO-IMMUNE NON-THYMOMATEUSE : EXPERIENCE
MONOCENTRIQUE DEPUIS 2012 ET REVUE DE LA
LITTERATURE**

PRESIDENT DE JURY : Pr. Pascal-Alexandre THOMAS, Chirurgien thoracique (MD, PhD)

DIRECTEUR DE THESE : Pr. Jean-Marc BASTE, Chirurgien cardio-thoracique (MD, PhD)

MEMBRES DU JURY :

Dr. Philippe LACOSTE, Chirurgien cardio-thoracique (MD, PhD)

Dr. Jean SELIM, Médecin Anesthésiste-Réanimateur (MD, PhD)

Dr. Benjamin BOTTET, Chirurgien thoracique (MD)

Dr. Benjamin HEBANT, Médecin Neurologue (MD)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023 - 2024

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Thomas CLAVIER	HCN	Anesthésie-Réanimation
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie

Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Sophie DENEUVE	HCN	ORL
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian GUISIER	HCN	Pneumologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Vivien HEBERT	HCN	Dermatologie
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne

Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE (<i>disponibilité</i>)	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Mourad OULD SLIMANE	HCN	Chirurgie Orthopédique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Frédéric ROCA	HCN	Médecine Gériatrique
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien THUREAU	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale

Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mr Kévin ALEXANDRE	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Mme Ivana DABAJ	HCN	Pédiatrie
Mme Charlotte DESPREZ	HCN	Physiologie
Mr Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime FONTANILLES	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney GILARD (<i>disponibilité</i>)	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtizia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Maud ROTHARMEL	HCN	Psychiatrie Adultes

Mme Mélanie ROUSSEL	HCN	Médecine d'Urgences
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Noémie MARIE	UFR	Communication
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais
Mme Cécile POTTIER-LE GUELLEC	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Paul BILLOIR (MCU-PH)	Hématologie Biologique
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mr Romain COPPEE	Bio-Informatique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Sandrine DAHOT (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Thomas DUFLOT (MCU-PH)	Pharmacologie

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mr Henri GONDÉ (MCU-PH)	Pharmacie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mr Valentin PLATEL	Pharmacologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
M. Charles CALTOT	DEUST Pharmacie
Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Christine HAIMET-LEROY	DEUST Pharmacie
Mme Lucile LOUIN	DEUST Officine
Mme Stéphanie LAMOUREUX	DEUST Pharmacie
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Pierre BOHN	Radiopharmacie
M. Mikaël DAOUPHARS	Pharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
Mme Marine CAVELIER	Pharmacie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – ODONTOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Rénata **KOZYRAKI**

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Anne-Charlotte **BAS**

MAST

Mme Isabelle **FONTANILLES**

Mr Romain **JACQ**

Mr Benjamin **SOMMAIRE**

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Loïc MARTIN	Sciences Rééducation et Réadaptation
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

PAU

Mme Léopoldine DEHEINZELIN	Orthophonie
Mme Séverine ROBERT	Orthophonie

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation *SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

REMERCIEMENTS

Monsieur le **Professeur Pascal-Alexandre Thomas**,

Merci d'avoir accepté d'être président de mon jury de thèse, cela est un honneur pour moi. Je suis impatient de pouvoir travailler avec vous pour ma dernière année d'internat dans un an à Marseille.

Monsieur le **Professeur Jean-Marc Baste**,

Merci d'avoir été mon directeur de thèse. Vous m'avez guidé et accompagné durant tout mon internat depuis que je suis arrivé à Rouen en 2019. Vous m'avez beaucoup appris et je sais qu'il me reste également beaucoup à apprendre. Je vous fais confiance pour me mener vers l'excellence médicale et chirurgicale.

Monsieur le **Docteur Philippe Lacoste**,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ce fut un véritable plaisir de travailler avec toi à Nantes que ce soit en chirurgie cardiaque ou en chirurgie thoracique. J'ai vraiment admiré ta rigueur et ta technicité dans les deux spécialités.

Monsieur le **Docteur Jean Selim**,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Nous avons travaillé ensemble au CHU mais également au laboratoire pendant mon année-recherche. Je te remercie pour ton aide constante et tes nombreux conseils. Je sais que je peux compter sur toi pour la suite de mon parcours.

Monsieur le **Docteur Benjamin Bottet**,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Tu finissais ton internat quand je commençais tout juste le mien. J'apprécie le sérieux avec lequel tu travailles, que ce soit sur le plan clinique ou sur le plan universitaire. Tu m'as aidé à m'améliorer sur les présentations que j'ai pu faire durant mon internat et je t'en remercie. Je te souhaite bon courage pour ton année à l'étranger et la suite de ta carrière.

Monsieur le **Docteur Benjamin Hébant**,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je n'aurais pas pu réaliser cette thèse sans votre important travail de suivi des patients myasthéniques au CHU. Je remercie également Madame la Docteur Anne-Laure Bédard-Millet et tous les neurologues de la région pour tout ce travail de suivi des patients myasthéniques depuis des années.

Merci à toutes les **chirurgiennes** et tous les **chirurgiens** de Rouen, du Havre, de Caen et de Nantes,

Vous avez tous contribué à me perfectionner techniquement et humainement tout au long de mon internat.

Merci à tous les **médecins** avec qui j'ai travaillé quotidiennement durant mon internat, et en particulier les cardiologues et les anesthésistes-réanimateurs du service de chirurgie cardiaque et de chirurgie thoracique

Merci à tous mes **co-internes des différentes spécialités** et à toutes les **personnes avec qui j'ai pu travailler dans mon internat**.

Merci à toutes les **personnes qui m'ont accompagné dans mon année-recherche**.

Merci à toutes mes **amies** et tous mes **amis**, merci pour votre soutien et pour tous les moments mémorables que j'ai pu passer avec vous.

Merci à **mon père, ma mère, mes frères et toute ma famille**,

Malgré toutes les épreuves que nous traversons et avons traversé dans notre vie, je suis arrivé ici grâce à vous tous. Je remercie tout particulièrement mes parents pour l'éducation que j'ai reçue, pour m'avoir inculqué les valeurs du travail et pour avoir pris de soin de moi depuis tout petit jusqu'à maintenant.

Et enfin, je remercie informellement la **musique** pour m'accompagner et me soutenir depuis des années et des années, pour me procurer toutes ces émotions que ce soit à travers un instrument, un casque ou devant un concert, je pense ne jamais m'en lasser.

TABLE DES MATIERES

I.	HISTORIQUE.....	1
	1) Historique de la myasthénie avant l'ère de la thymectomie et des traitements médicamenteux.....	1
	2) Histoire de la chirurgie dans la prise en charge de la myasthénie.....	3
	3) Histoire de la physiopathologie et du traitement médicamenteux de la myasthénie.....	4
II.	INTRODUCTION.....	8
III.	MATERIELS ET METHODES.....	23
IV.	RESULTATS.....	28
	1) Tableau des caractéristiques.....	28
	2) Objectifs principaux.....	32
	3) Résultats chirurgicaux.....	37
V.	DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE.....	39
	1) Chirurgie robot-assistée et thymectomie.....	39
	2) Avantages de la chirurgie mini-invasive par rapport à la sternotomie.....	42
	3) Résultats de la thymectomie chez les patients myasthéniques.....	45
	4) Facteurs pronostiques dans l'évolution de la myasthénie.....	47
	5) Myasthénie chez les sujets plus âgés et myasthénie à début tardif.....	51
	6) Myasthénie juvénile et myasthénie à début précoce.....	52
	7) Anesthésie et myasthénie.....	53
	8) Immunité et myasthénie.....	54
	9) Limites de l'étude.....	56
VI.	PERSPECTIVES.....	57
VII.	CONCLUSION.....	58
VIII.	BIBLIOGRAPHIE.....	60
	ANNEXES.....	70

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Frise chronologique de l’historique de la myasthénie avant l’ère de la thymectomie et des traitements médicamenteux (XVII ^{ème} – XX ^{ème} siècle).....	7
Figure 2 : Frise chronologique de l’histoire de la chirurgie, de la physiopathologie et du traitement médicamenteux dans la myasthénie (XX ^{ème} siècle).....	7
Figure 3 : Classification de la myasthénie auto-immune selon la MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America).....	8
Figure 4 : Jonction neuro-musculaire et physiopathologie de la myasthénie auto-immune.....	10
Figure 5 : Anatomie et rapports anatomiques du thymus.....	13
Figure 6 : Tableau récapitulatif des différents anticholinestérasiques oraux, avec indications, adaptations thérapeutiques et surveillance/précautions du traitement.....	15
Figure 7 : Tableau récapitulatif des différents immunorégulateurs à long terme (corticoïdes et immunosuppresseurs), avec indications, adaptations thérapeutiques et surveillance/précautions du traitement.....	15
Figure 8 : Anatomie du thymus par voie trans-sternale et distribution des foyers thymiques ectopiques selon Jaretzki	19
Figure 9 : Voies d’abord utilisées pour la thymectomie.....	21
Figure 10 : Classification MGFA-PIS (Myasthenia Gravis Foundation of America – Post-Intervention Status) de la myasthénie auto-immune.....	23
Figure 11 : Flow-Chart.....	25
Figure 12 : Position des trocarts robotiques.....	27
Figure 13 : Tableau des caractéristiques.....	28
Figure 14 : Suite du tableau des caractéristiques.....	29
Figure 15 : Stades MGFA pré-opératoires.....	31
Figure 16 : Evolution des symptômes neurologiques et des traitements spécifiques de la myasthénie après thymectomie radicale robot-assistée.....	32
Figure 17 : Dernier statut MGFA-PIS connu en pourcentage de patients, aux dernières nouvelles	33
Figure 18 : Pourcentage de patients sous traitement anticholinestérasiques, en fonction du temps.....	34

Figure 19 : Dose journalière moyenne en milligrammes (\pm écart-type) du traitement anticholinestérasique chez les patients prenant toujours ce traitement en fonction du temps.....	34
Figure 20 : Pourcentage de patients sous traitement corticoïdes, en fonction du temps.....	35
Figure 21 : Dose journalière moyenne (\pm écart-type) en milligrammes (mg) du traitement par corticoïdes chez les patients prenant toujours ce traitement, en fonction du temps.....	35
Figure 22 : Tableau résumant l'évolution des traitements au cours du temps, avec dernier statut connu aux dernières nouvelles par rapport au statut pré-opératoire.....	36
Figure 23 : Résultats chirurgicaux.....	37

ABBREVIATIONS UTILISEES

Ac : Anticorps

Ach : Acétylcholine

CSR : *Complete Stable Remission*

EMG : Electroneuromyogramme

JNM : Jonction Neuro-Musculaire

LRP4 : *Low density lipoprotein Related Protein 4*

MG : *Myasthenia Gravis*

MG-ADL score : *Myasthenia Gravis Foundation of America Daily Living score*

MGFA : *Myasthenia Gravis Foundation of America*

MGFA-PIS : *MGFA Post-Intervention Status*

MuSK : *Muscle Specific Kinase*

NEJM : *New England Journal of Medicine*

QMG score : *Quantitative Myasthenia Gravis score*

RAch : Récepteurs de l'Acétylcholine

RATS : *Robot-Assisted Thoracic Surgery*

SF-36 : *Short Form-36*

SFCTCV : Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire

STS : *Society of Thoracic Surgeons*

VATS : *Video-Assisted Thoracic Surgery*

I. HISTORIQUE

1) Historique de la myasthénie avant l'ère de la thymectomie et des traitements médicamenteux (Figure 1)

Le premier cas historique de myasthénie serait celui d'un chef amérindien nommé Opechancanough dont les symptômes se rapprocheraient de cette maladie, et a été décrit en 1644 par un chroniqueur d'une colonie britannique d'Amérique du Nord, puis diagnostiqué par Marsteller de façon rétrospective en 1988 à partir de ces écrits. On relate dans ceux-ci qu'il présentait une faiblesse musculaire généralisée. Un autre récit fait part d'une amélioration de ces symptômes après une période de repos [1].

En 1672, Thomas Willis a rédigé les premières descriptions médicales historiques de la myasthénie dans un livre nommé *De anima brutorum (Discours sur l'âme des brutes*, le terme « brute » désignant la famille de l'Homme et autres animaux)[2]. Il décrit notamment le cas d'une patiente avec une atteinte des 4 membres et de dysarthrie lors d'une communication orale prolongée, avec des symptômes résolutifs en 1 ou 2 heures. De plus, sur les autopsies d'un de ses patients, il ne retrouve aucune anomalie encéphalique morphologique associée.

Plus de 200 ans plus tard, au cours du XIX^{ème} siècle, le syndrome clinique myasthénique a été identifié par plusieurs scientifiques [2] :

- Hérard en 1868, en décrivant précisément le cas d'une jeune femme de 30 ans, décédée 2 ans après l'apparition des symptômes.
- Wilks en 1877, décrivant un cas de « cérébrite, hystérie et paralysie bulbaire » avec faiblesse musculaire fluctuante, sans anomalie bulbaire à l'autopsie.
- Erb en 1879, a lui décrit en détail l'examen clinique et l'évolution de 3 patients sur 4 années, dont 2 d'entre eux se sont améliorés sous électrothérapie, avec le premier cas connu de rémission parmi eux. L'autopsie de la patiente décédée 18 mois plus tard alors qu'elle était asymptomatique fut normale.
- Oppenheim en 1887, suivait le cas d'une patiente de 29 ans qui décéda brusquement d'une insuffisance respiratoire après l'avoir suivie pendant 1 an. Là aussi, après une étude microscopique appuyée, il ne retrouva pas d'anomalie au niveau du système nerveux central.

- Un des disciples d'Oppenheim, Hoppe, a décrit le cas d'un patient de 40 ans présentant une faiblesse musculaire généralisée et a pu observer l'absence d'atrophie musculaire, les symptômes fluctuants au cours de la journée et avec une autopsie cérébrale normale. Il a également suggéré l'éventualité que la maladie soit liée à une toxine spécifique produite dans les centres moteurs.

A cette même époque, Shaw rédigea le premier rapport dans lequel la respiration artificielle a été utilisée chez une patiente présentant une myasthénie, et avait noté que les symptômes étaient progressivement en augmentation au cours de la journée.

Goldflam, en 1893, a présenté 3 patients ayant commencé leur déficit neurologique par une faiblesse oculaire et bulbaire, suivi d'une généralisation de leurs symptômes. Ces symptômes sont favorisés par l'exercice musculaire, sans atrophie associée. Après revue de la littérature, il constatât que la caractéristique de la maladie n'était pas la paralysie mais plutôt la fluctuation des symptômes et l'épuisement musculaire après un effort physique. Il a également souligné le fait que la rémission pouvait être spontanée et que l'amélioration clinique pouvait se faire avec plusieurs thérapies spécifiques, telles que l'électrothérapie, l'hydrothérapie, les massages, et comme meilleur traitement, le repos (physique et mental). Là encore, aucune anomalie du système nerveux central n'est observée à l'examen anatomopathologique. Il évoque également la possibilité que la maladie soit causée par une substance toxique agissant sur le système nerveux central. **Les travaux de Goldflam, comme celles de Erb, furent si importantes qu'elles conduisirent Simpson à nommer cette maladie « syndrome d'Erb-Goldflam ».**

En 1895, Jolly présenta le cas de 2 adolescents avec un ptosis, une dysphagie et une faiblesse généralisée fluctuante. Un décéda de dysphagie sévère au cours d'un repas. Là aussi, l'exercice musculaire provoqua une augmentation de la faiblesse musculaire. Il suggéra donc la présence d'un facteur circulant ayant comme origine le muscle en exercice. **L'observation de ce phénomène sera faite par Mary Walker 40 ans plus tard, qui donnera son nom à celui-ci, et sera attribué à la production d'acide lactique dans le futur. Jolly a également observé lors de stimulations répétitives avec un courant électrique, une diminution de la réponse musculaire. Il appellera ce phénomène « réponse décrémente ». Elle est à l'origine de la technique actuelle de stimulation répétitive pour le diagnostic à l'électroneuromyogramme**

(EMG), ou « test de Jolly ». Il suggéra également que la physostigmine pourrait être utilisée dans le traitement de la myasthénie.

En 1901, Laquer et Weigert sont les premiers à émettre l'hypothèse selon laquelle la myasthénie tient son origine de la glande thymique. L'autopsie d'un homme de 30 ans décédé 1 an après le début de la maladie ne retrouve là aussi aucune anomalie du système nerveux central, mais retrouve un thymome de type lymphoépithélial adhérent au péricarde et à la plèvre avec une dissémination de cellules lymphocytaires dans la cavité thoracique et dans le myocarde, évoquant des métastases (à noter que Oppenheim, Goldflam et Hoppe avaient rapporté des cas de tumeurs médiastinales et pulmonaires, sans faire le lien avec la myasthénie).

Des auteurs comme Buzzard et Starr ont observé que l'examen des thymus peut ne révéler aucune anomalie tumorale en dehors d'une hypertrophie ou hyperplasie simple.

En 1905, Hammar établit un lien entre le thymus et la musculature squelettique du fait de la présence de cellules semblables aux cellules musculaires squelettiques à l'intérieur de la région médullaire centrale thymique. Ces observations de cellules myoïdes acquerront une importance majeure quant à la détection des anticorps liés aux muscles squelettiques et aux cellules myoïdes du thymus en 1960.

En 1906, Buzzard mettra en évidence une infiltration lymphocytaire conjointe du thymus et des muscles des patients atteints de myasthénie.

2) Histoire de la chirurgie dans la prise en charge de la myasthénie (Figure 2)

En 1911, Sauerbruch effectue la première thymectomie de l'histoire chez une patiente de 21 ans souffrant de myasthénie et d'hyperthyroïdie. L'intervention chirurgicale visait initialement à une thyroïdectomie mais au vu de l'aspect hyperplasique du thymus, celui-ci a été retiré. Les symptômes d'hyperthyroïdie et de myasthénie disparurent. D'autres chirurgiens pratiquèrent alors d'autres thymectomies, toujours en association avec une maladie thyroïdienne concomitante au début. Certains patients se sont améliorés, d'autres sont décédés de complications chirurgicales.

En 1939, Blalock, pionnier de la chirurgie cardiaque et thoracique (anastomose/shunt de Blalock-Tussig, surjet de Blalock), opère une patiente de 20 ans atteinte d'un thymome et d'une myasthénie généralisée depuis l'âge de 16 ans avec diverses périodes d'amélioration et de crises, dont l'une a été sauvée par la prise de prostigmine et de respiration artificielle [2,3]. L'histologie retrouve un thymome nécrotique et kystique sans thymus résiduel. Elle n'a pas présenté de complications, s'est améliorée au bout de quelques mois, puis était en rémission complète au bout de 3 ans. Après ce bon résultat, Blalock effectua d'autres thymectomies chez les patients myasthéniques, même chez ceux sans tumeur, et qui consista à l'exérèse maximaliste de la glande thymique, et ce par voie trans-sternale. Au bout de 4 ans, il opère 20 malades dont 2 avec un thymome. Sur ces patients, 3 avaient une rémission complète, 5 une amélioration significative, 5 une amélioration modérée, 3 étaient sans amélioration et 4 sont décédés.

Par la suite, Keynes et al. publient une grande série de 281 thymectomies par voie trans-sternale réalisées entre 1942 et 1956 [2,4]. Les résultats sont meilleurs chez les patients de moins de 30 ans, sans thymome (1/3 rémission, 1/3 nette amélioration). Chez les patients thymomateux, les résultats étaient plus variables. D'autres études de différents auteurs dans la même période ont abouti aux mêmes conclusions quant à la différence de résultats entre patients thymomateux et patients non-thymomateux.

A partir des années 1960, la thymectomie se démocratise, bien qu'elle ne soit pas universellement reconnue comme faisant partie du traitement de la myasthénie par les experts.

3) Histoire de la physiopathologie et du traitement de la myasthénie (Figure 2)

L'efficacité de la physostigmine (anticholinestérasique et antidote des curares) dans la myasthénie a été démontrée par Walker en 1934, après être convaincue que les symptômes myasthéniques étaient similaires à une intoxication aux curares [2,5]. Avec cette hypothèse, elle injecta de la physostigmine et améliora spectaculairement un patient myasthénique de 55 ans. Cet évènement portera le nom de « miracle de Saint Alfège », du nom de l'hôpital londonien dans lequel cette découverte a été faite. Elle suggère une année plus tard la nature chimique de la transmission neuromusculaire au niveau de la plaque motrice.

En 1936, Dale (neuroscientifique britannique) et Loewi (médecin autrichien), à l'aide des travaux de Feldberg (biologiste germano-britannique), démontrent que la libération de l'acétylcholine (ACh) se fait au niveau de la terminaison des motoneurones, que son action est limitée par l'acétylcholinestérase et que la physostigmine qui inhibait cette enzyme améliorait les patients myasthéniques. Ils conclurent que la faiblesse musculaire de la myasthénie était due à un dysfonctionnement au niveau de la plaque motrice [2]. Ces travaux permettront à Dale et Loewi d'obtenir le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1936.

En 1941, Harvey et Masland ont, de façon précise, localisé l'anomalie pathologique au niveau de la jonction neuromusculaire (JNM). Ils ont en effet observé une réduction rapide des amplitudes des potentiels d'action, qui imite l'effet d'un type de curare naturel (*d-tubocurarine*), qui bloque le muscle au niveau de la JNM. De plus, la néostigmine, un autre anticholinestérasique, permet de rétablir l'amplitude de ces potentiels d'action. Cela a permis de démontrer l'atteinte de la JNM dans la myasthénie, qui entraîne une faiblesse musculaire.

En 1952, Osserman et Kaplan décrivent l'utilisation de l'édrophonium (anticholinestérasique) comme test diagnostique de la myasthénie (série de 25.000 tests), ainsi que dans le cas d'un diagnostic différentiel entre crises cholinergiques et myasthéniques, et d'un intérêt dans le traitement symptomatique de la maladie [2,6].

En 1960, une cause auto-immune de l'atteinte de la plaque motrice est envisagée par Simpson sur la base d'éléments cliniques [2,7], renforcée par Nastuk et al. puis par Strauss et al. à partir de données biologiques : en étudiant les sérums des patients myasthéniques, ils ont observé la présence d'anticorps qui réagissent avec les muscles squelettiques chez les patients présentant un thymome [2,8,9]. La libération de l'acétylcholine au niveau de la JNM a ensuite été étudiée de façon approfondie par Katz et Miledi [10] puis publiée dans la revue *Nature* en 1965.

A partir de ces travaux, les immunosuppresseurs reprennent une place de choix dans le traitement de la myasthénie auto-immune dans les années 60. Auparavant, des auteurs avaient testé empiriquement ce type de traitement, mais ces expériences avaient été abandonnées du fait de l'aggravation des symptômes et/ou de décès. On voit donc progressivement apparaître l'avènement des traitements par corticoïdes (à l'aide de 2 publications en 1972 notamment dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)* [11] puis

dans le *Lancet* [12]), ainsi que des traitements immunosuppresseurs cytotoxiques type azathioprine [13–15].

En 1973, Patrick et al. ont conduit une expérimentation animale en injectant à des lapins des récepteurs de l'acétylcholine (RACH) issus d'organes électriques d'anguilles, afin de faire fabriquer aux lapins des anticorps anti-RACH et d'observer si oui ou non ces anticorps bloquent la fonction de ces récepteurs dans des cellules saines ; ce qui sera le cas, puisque les lapins sont devenus paralysés et sont décédés [16].

La même année, Fambrough et al. ont appliqué un des composants d'un venin de serpent, l' *α -bungarotoxine* (antagoniste compétitif des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine), sur des biopsies de plaque motrice chez des patients atteints de myasthénie auto-immune et ont observé une diminution de 20% des RACH, qui explique potentiellement le déficit au niveau de la JNM chez les patients myasthéniques [17].

Toujours dans les années 70, Drachman et al. montrent également la diminution du nombre de RACH chez les patients myasthéniques [18].

Puis, dans les années suivantes, des investigateurs ont reproduit l'essentiel des symptômes cliniques et morphologiques de la myasthénie humaine chez des modèles animaux, en injectant du sérum de patient myasthénique et/ou des anticorps anti-RACH monoclonaux.

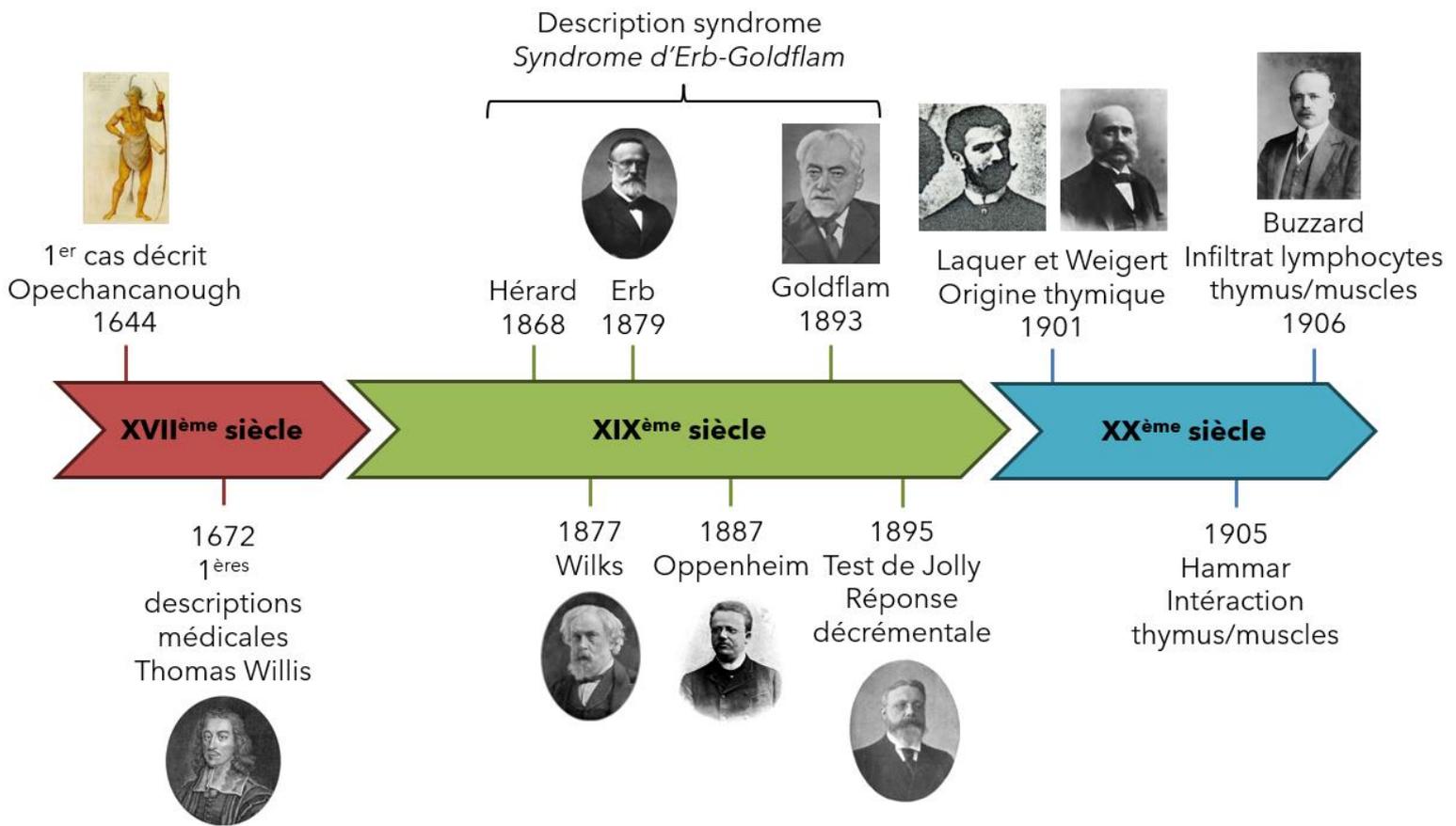


Figure 1 : Frise chronologique de l'historique de la myasthénie avant l'ère de la thymectomie et des traitements médicamenteux (XVII^{ème} – XX^{ème} siècle)

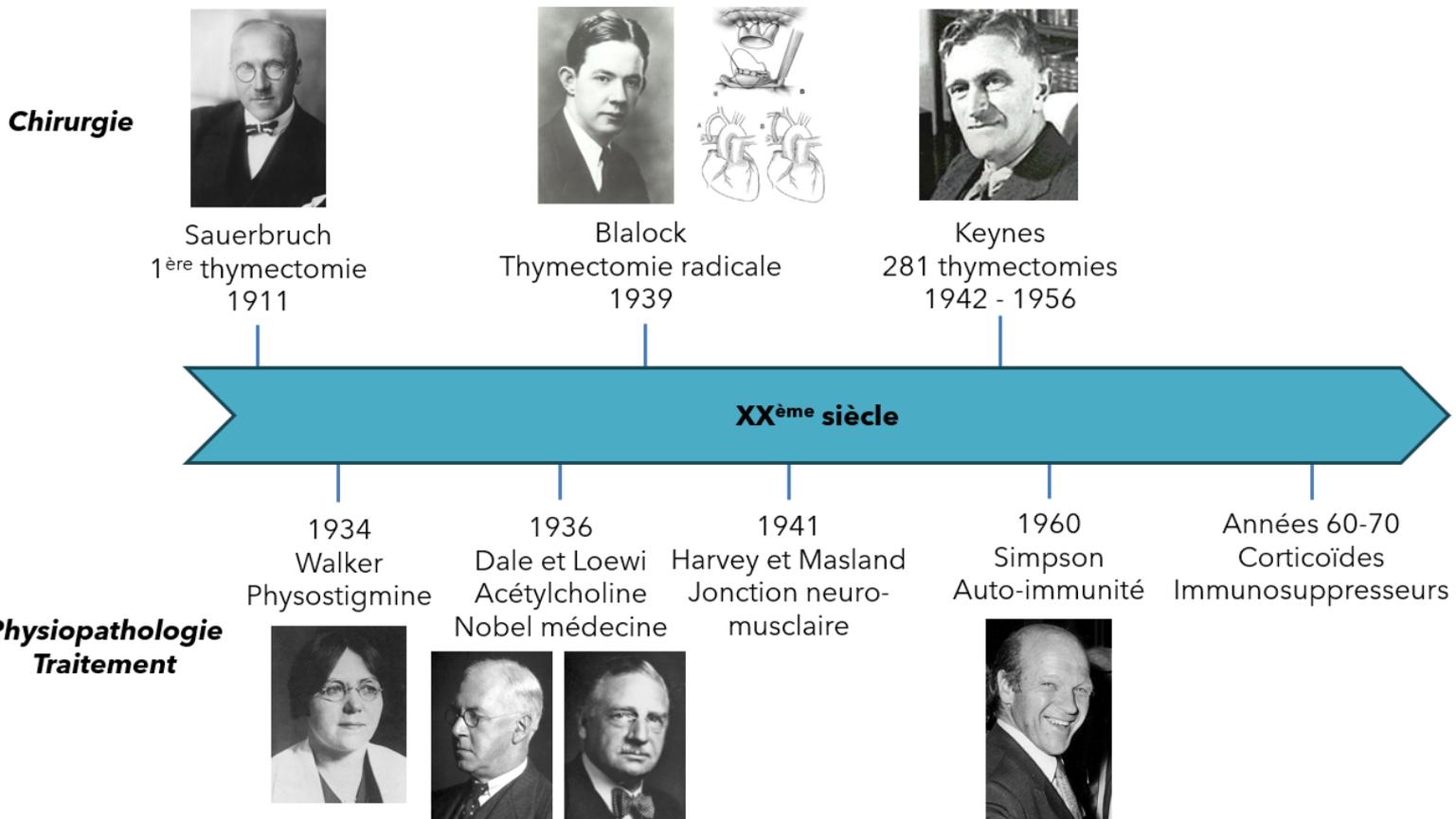


Figure 2 : Frise chronologique de l'histoire de la chirurgie, de la physiopathologie et du traitement médicamenteux dans la myasthénie (XX^{ème} siècle)

II. INTRODUCTION

La **myasthénie** est une pathologie neurologique responsable d'une fatigabilité musculaire excessive qui apparaît ou augmente à l'effort, s'accroît en fin de journée et se corrige au repos. Les muscles concernés sont principalement les muscles oculo-palpébraux, les muscles d'innervation bulbaire (déglutition, phonation, mastication, mimique faciale), les muscles des membres, les muscles axiaux et les muscles respiratoires. La classification de la myasthénie auto-immune (*myasthenia gravis*, MG) selon la MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) (Figure 3) repose sur l'atteinte de ces muscles en fonction de leur gravité ; les patients sont alors répartis entre la classe/stade I et la classe/stade V (classe et stade étant synonymes). Son évolution se fait de façon chronique et est marquée par des périodes de poussée (= crise myasthénique) et de rémission, avec une tendance à l'aggravation dans les premières années. La myasthénie auto-immune est une maladie rare ; sa prévalence étant estimée entre 50 à 200 cas par million d'habitants.

Classe I	Déficit des muscles oculaires. Faiblesse de l'occlusion des yeux possible. Force normale de tous les autres muscles.
Classe II	Déficit discret des muscles autres que les muscles oculaires. Déficit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit. II a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux. II b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.
Classe III	Déficit modéré des muscles autres que les muscles oculaires. Déficit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit. III a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux. III b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.
Classe IV	Déficit sévère des muscles autres que les muscles oculaires. Déficit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit. IV a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux. IV b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.
Classe V	Nécessité d'une intubation (avec ou sans ventilation mécanique).

Figure 3 : Classification de la myasthénie auto-immune selon la MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*), (Image : AFM-Téléthon, Myasthénie auto-immune : le suivi, 2013).

Le **pronostic fonctionnel et vital** du malade est notamment conditionné par l'atteinte des muscles respiratoires, responsables d'une asphyxie, et des muscles oropharyngés,

responsables de fausses routes, pouvant entraîner une hospitalisation en réanimation voire le décès du patient dans les cas les plus graves.

Il convient de séparer la **myasthénie auto-immune** à proprement parler (*myasthenia gravis*) des syndromes myasthéniques d'origine génétique, du syndrome de Lambert-Eaton d'origine paranéoplasique et des autres maladies neuromusculaires. Dans la MG, la maladie est liée à un blocage des récepteurs de la plaque motrice par des anticorps, typiquement des anti-récepteurs de l'acétylcholine (Ac anti-RACH). Ceux-ci entraînent un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire au niveau de la jonction neuro-musculaire (JNM) par un bloc post-synaptique. Pour rappel, l'acétylcholine est la molécule impliquée dans la contraction musculaire squelettique après fixation sur son récepteur nicotinique post-synaptique. Le syndrome de Lambert-Eaton, souvent associé au cancer du poumon à petites cellules, est un exemple de bloc pré-synaptique dû à des anticorps dirigés contre les canaux calciques responsables de la libération de l'acétylcholine au niveau des terminaisons pré-synaptiques.

La **physiopathologie** de la MG s'articule autour de deux acteurs essentiels : les anticorps pathogènes (Figure 4) et le thymus.

Trois modes d'action ont été décrits : blocage du site de fixation de l'acétylcholine, dégradation accélérée du RACH membranaire (modulation antigénique) et destruction par le complément de la membrane post-synaptique [19]. A savoir que le taux initial d'anticorps anti-RACH n'est pas corrélé à la sévérité de la maladie, mais est un élément important dans le suivi de la maladie puisqu'une ré-ascension de ce taux est un facteur pronostique de survenue d'augmentation de la symptomatologie neurologique et d'un possible risque de crise myasthénique à venir. Dans 40% des myasthénies généralisées sans anticorps anti-RACH, on détecte des anticorps dirigés contre une autre molécule post-synaptique, MuSK, qui est une tyrosine-phospho-kinase impliquée dans la transcription du RACH et dans son ancrage membranaire. Pour les myasthénies généralisées sans anticorps anti-RACH ni anti-MuSK, dites séronégatives, deux catégories d'anticorps ont été récemment décrits : les anticorps anti-RACH à faible affinité et les anticorps anti-LRP4. LRP4 est le récepteur de l'agrine, une protéine qui active MuSK. Le dosage des anticorps anti-RACH à faible affinité et anti-LRP4 n'est pas encore disponible en routine en France, mais ce sont des pistes de recherche intéressantes pour une éventuelle intégration future dans la pratique clinique.

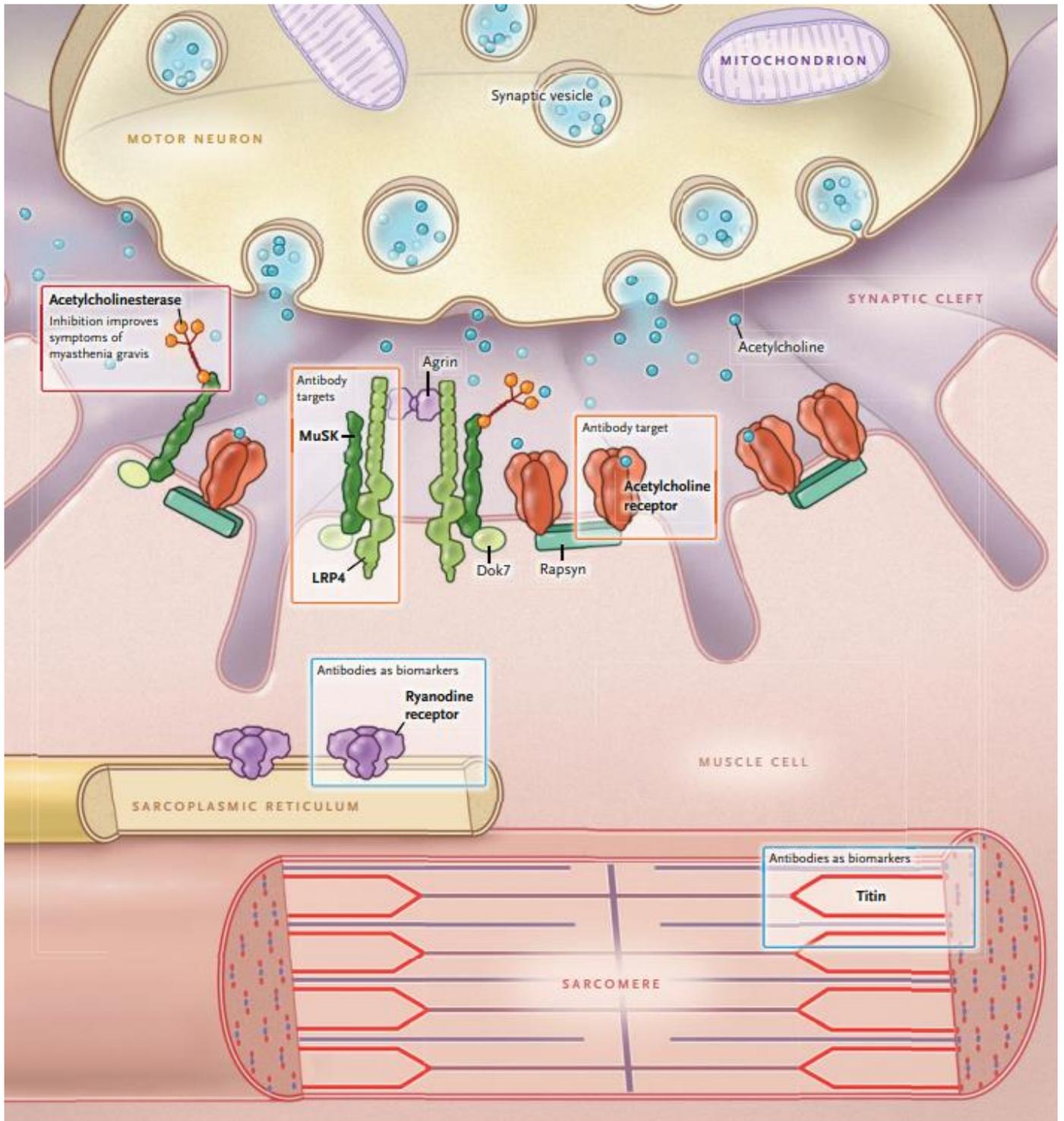


Figure 4 : Jonction neuro-musculaire et physiopathologie de la myasthénie auto-immune (Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med [20]). *Explications :* Libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique par la terminaison du motoneurone. L'acétylcholine va se fixer sur son récepteur post-synaptique (RACH). L'acétylcholine est dégradée au niveau de la synapse par l'acétylcholinestérase, et l'inhibition de cette enzyme permet d'augmenter le taux d'acétylcholine et donc la contraction musculaire. Les auto-anticorps pathologiques de la MG peuvent cibler le RACH directement ou bien des protéines post-synaptiques ayant un lien avec sa transcription (MuSK, LRP4). Les anticorps anti-titine et anti-ryanodine peuvent servir de biomarqueurs de la MG.

Le **thymus** est un organe lymphoïde primaire qui joue un rôle majeur chez le fœtus et dans les toutes premières années de vie, dans l'acquisition de l'immunocompétence des lymphocytes. Par la suite, le thymus involue progressivement en tissu adipeux et l'est définitivement à partir de 40 ans chez la plupart des patients. D'un point de vue historique, le rôle du thymus dans la myasthénie a été suggéré, pour rappel, par le bénéfice de la thymectomie au cours du XXème siècle en premier lieu par Sauerbruch, puis par Blalock et Keynes. La fréquence des anomalies histologiques a aussi permis de suggérer une implication du thymus dans la MG.

Les **lésions thymiques** sont classées en pathologie thymomateuse (= présence de thymome) ou non-thymomateuse (= absence de thymome). Cette dernière catégorie est large et comprend par exemple l'hyperplasie thymique, les kystes bénins ou les granulomes.

Chez 60% des patients myasthéniques, qui appartiennent en grande majorité à la population féminine de moins de 45 ans, le thymus est le siège d'une **hyperplasie** caractérisée par la présence de centres germinatifs de type ganglionnaire, composés de lymphocytes B et d'une couronne de lymphocytes T. Les lymphocytes T helper vont permettre de stimuler la production d'anticorps par les lymphocytes B. Le thymus est alors le siège d'une hyperactivation d'anticorps, de cytokines et de chemokines vis-à-vis du RACH qui est exprimé au niveau des cellules épithéliales. 15 à 20% des patients myasthéniques présentent eux un **thymome**, prolifération cellulaire constituée de cellules épithéliales qui constituent le contingent tumoral et de lymphocytes, survenant habituellement après 50 ans avec un sex ratio H/F plus élevé (pic d'incidence des MG avec thymome = 50-60 ans). Le thymome est notamment défini par son caractère extensif au-delà de la capsule et un potentiel métastatique, le classant ainsi dans les tumeurs malignes. A noter qu'au-delà de 50 ans, chez 30% des patients avec une MG non-thymomateuse, on retrouve des anticorps anti-titine qui peuvent servir de biomarqueurs diagnostiques de MG (sans être spécifique de la MG), alors que ceux-ci sont extrêmement rares chez les jeunes patients myasthéniques [21]. La présence de ces anticorps anti-titine pourraient être corrélés à un risque accru de présence d'un thymome sous-jacent, à une MG à début tardif et à une MG plus sévère [22].

Le **diagnostic** de la maladie repose sur l'examen clinique neurologique à l'aide de scores cliniques et du test au glaçon (réduction du ptosis par application d'un glaçon sur la paupière ptosée), sur la recherche d'anticorps spécifiques (anti-RACH le plus fréquemment,

anti-MuSK et anti-titine notamment), sur un décrétement de l'EMG et sur un test pharmacologique aux anticholinestérasiques. On retrouve des anticorps sanguins anti-RACH positifs chez $\frac{3}{4}$ des patients avec une forme généralisée (à partir de la classe/stade II) contre seulement la moitié de ceux présentant une forme oculaire pure (classe/stade I).

Devant toute suspicion ou diagnostic de myasthénie, un **scanner thoracique** doit être systématique à la recherche de lésions thymiques, et à répéter en cas de négativité devant une apparition possible de lésion à distance du début de la symptomatologie. Une attention particulière doit être portée à la recherche d'autres maladies auto-immunes ou à des maladies de système concomitantes qui ne sont pas rares chez les patients myasthéniques, par un examen clinique général et un bilan biologique spécifique.

Malgré les progrès des techniques d'imagerie (notamment par des séquences d'IRM médiastinale), le diagnostic différentiel entre thymome et hyperplasie par imagerie reste parfois difficile [23]. Cela implique donc qu'une thymectomie sera pratiquée de façon systématique chez les patients myasthéniques présentant une lésion thymique douteuse à l'imagerie du fait du double pronostic, à la fois fonctionnel pour la myasthénie et à la fois néoplasique par la présence d'une pathologie potentiellement thymomateuse.

D'un point de vue **anatomique** (Figure 5), le thymus est un organe situé immédiatement en arrière du sternum, en-dedans de la veine cave supérieure et repose sur le tronc veineux brachio-céphalique gauche, la terminaison de l'aorte ascendante et le péricarde fibreux. Il est situé dans le médiastin antéro-supérieur mais peut présenter une extension dans le compartiment antéro-inférieur et celui du médiastin moyen (exemple : fenêtre aorto-pulmonaire). On considère habituellement que sa structure est bilobée en forme de H, et ce de façon asymétrique. Il peut se prolonger jusque dans le cou à proximité de la thyroïde par le biais des cornes thymiques supérieures, et vers le bas en se confondant avec les franges graisseuses péricardiques par le biais des cornes thymiques inférieures. Ses rapports anatomiques sont définis par les limites de la loge thymique dans laquelle le thymus est contenu : la paroi antérieure est constituée par le fascia cervical moyen profond en haut, par le sternum au milieu et par le ligament sterno-péricardique en bas ; les parois latérales sont définies par les gaines vasculo-nerveuses des vaisseaux du cou en haut et par les plèvres et les poumons en bas ; la paroi postérieure comprend en haut la trachée et plus bas l'émergence, depuis la crosse aortique, du tronc artériel brachio-céphalique et de l'artère

carotide commune gauche mais elle comprend également la veine cave supérieure extra-péricardique et le tronc veineux brachio-céphalique gauche et enfin le péricarde fibreux derrière lequel le cœur, la veine cave supérieure intra-péricardique, l'aorte ascendante et le tronc de l'artère pulmonaire sont situés. Sur le plan artériel, le thymus est vascularisé par des branches de l'artère thoracique interne, mais peut être également vascularisé en partie par des branches des artères thyroïdiennes inférieures ou des artères péricardo-phréniques. Le drainage veineux peut se faire partiellement par des petites branches veineuses accompagnant le système artériel, mais il est principalement réalisé par un ou plusieurs troncs veineux partant de la face postérieure du thymus vers la face antérieure du tronc brachio-céphalique gauche (veines de Keynes), ou parfois directement dans la veine cave supérieure. Le thymus est longé de chaque côté par les nerfs phréniques, responsables de l'innervation sensitivo-motrice du diaphragme, qui est le muscle principal de l'inspiration.

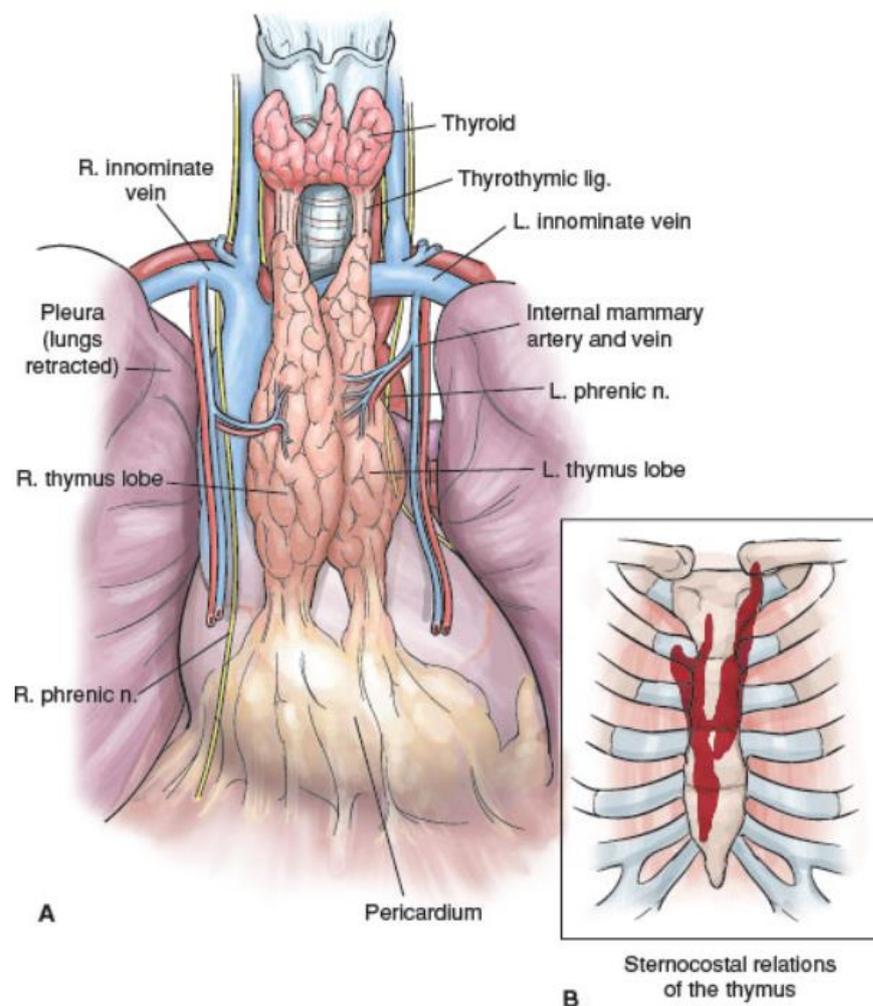


Figure 5 : Anatomie et rapports anatomiques du thymus (Shields' General Thoracic Surgery, Chapter 148 : The Thymus. Michael S. Mulvihill, Jacob A. Klapper, Matthew G. Hartwig).

Le **traitement de la myasthénie** repose sur un **traitement médicamenteux** systématique en cas de symptômes ou de signe clinique positif, et sur la **chirurgie** selon les cas. Le traitement médicamenteux repose tout d'abord sur un traitement symptomatique par le biais des anticholinestérasiques qui sont prescrits en première intention et vont permettre d'améliorer transitoirement les symptômes musculaires en prolongeant l'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane post-synaptique par blocage réversible de l'enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine (= acétylcholinestérase). La deuxième partie du traitement médicamenteux repose sur l'utilisation d'immunorégulateurs à long terme dans les myasthénies les plus sévères et/ou résistantes, avec en premier lieu les corticoïdes, puis en cas de cortico-résistance ou d'effets indésirables trop importants des corticoïdes (prise de poids, syndrome de Cushing, ...), l'utilisation d'immunosuppresseurs comme l'Azathioprine ou le Mycophénolate Mofétil. Les autres immunosuppresseurs sont moins utilisés du fait de leurs effets secondaires plus importants (Ciclosporine, Tacrolimus, Cyclophosphamide, anticorps monoclonaux) malgré une efficacité démontrée dans la MG. En cas de poussée aiguë de myasthénie (crise myasthénique), le traitement repose sur les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses ou sur les échanges plasmatiques (plasmaphérèse), et sera systématiquement associé à un traitement de fond en raison de leur effet transitoire. De plus, en cas de prise en charge chirurgicale, le patient devra poursuivre son traitement anticholinestérasique jusqu'à l'intervention, avec parfois la nécessité de réaliser une injection intraveineuse d'immunoglobulines ou la réalisation d'une plasmaphérèse en pré-opératoire quelques semaines avant l'intervention (Figures 6 et 7).

OPTIONS MÉDICAMENTEUSES	ORIENTATIONS THÉRAPEUTIQUES	ADAPTATION À L'ÉVOLUTION	SUVEILLANCE ET PRÉCAUTIONS
Anticholinestérasiques (Voie orale) - Pyridostigmine bromure (Mestinon®) ou chlorure d'ambénomium (Mytelase®) - Aucun avantage à associer les deux - Délai d'action : 30 mn - Durée d'action : environ 4 h - Espacer les prises unitaires d'au moins 4 h - Risque de surdosage pour une posologie > 480 mg/24h de Mestinon® ou > 60 mg/24h de Mytelase® - Mestinon retard® (180 mg, au coucher) : délivré sous ATU, en cas de troubles de la déglutition présents dès le réveil - Effets indésirables de type muscarinique réduit par la prise d'atropiniques	1^{ère} intention : - Découverte d'une myasthénie, certaine ou suspectée : anticholinestérasiques - Révélation par une poussée aiguë grave : hospitalisation, en réanimation si nécessaire, mesures symptomatiques + immunorégulateurs le plus souvent	Ajustement de la posologie aux besoins, très variables d'une période à l'autre : ↘ spontanée ou après introduction des immunorégulateurs, ↗ si rechute. Les adaptations doivent éviter le sous- et le surdosage. Ajout corticoïdes et/ou azathioprine : parfois nécessaire après des mois ou des années d'évolution	- À chaque consultation, évaluer l'efficacité et la tolérance pour adapter la prescription - Surdosage (crise cholinergique) souvent annoncé par l'apparition d'effets secondaires, de type muscarinique, dont le patient doit être informé : sueurs, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, hypersécrétion salivaire et bronchique

Figure 6 : Tableau récapitulatif des différents anticholinestérasiques oraux, avec indications, adaptations thérapeutiques et surveillance/précautions du traitement (adapté selon AFM-Téléthon, Myasthénie auto-immune : le suivi, 2013)

OPTIONS MÉDICAMENTEUSES	ORIENTATIONS THÉRAPEUTIQUES	ADAPTATION À L'ÉVOLUTION	SUVEILLANCE ET PRÉCAUTIONS
Corticoïdes - Début sous surveillance stricte, en milieu hospitalier en cas de myasthénie généralisée (risque d'aggravation entre le 1 ^{er} et le 15 ^e jour) - Dose initiale habituelle : 1 mg/kg/j, plus faible sur terrain fragile - Délai d'action : 2 à 4 semaines en moyenne	2^e intention : - Réponse insuffisante aux anticholinestérasiques à doses adéquates, diagnostic certain, symptômes non alarmants : ne pas augmenter les doses d'anticholinestérasiques, envisager corticoïdes et/ou azathioprine après évaluation du rapport bénéfices/risques et information du patient. Prise de recul de plusieurs semaines ou mois parfois utile avant décision. - Si azathioprine ou corticoïdes prescrits seuls : choix guidé par délai d'action, contre-indications et souhait du patient. - Azathioprine améliore 70 à 90 % des patients, corticoïdes au moins 80 %.	Décroissance de la corticothérapie : en principe si obtention d'une franche amélioration (au moins stade 2 MGFA) mais peut s'avérer nécessaire si maintien de doses élevées mal toléré ou risque de le devenir. Diminution toujours progressive (pas d'arrêt total avant 1 an), à interrompre au moindre signe de rechute et même souvent réaugmenter les doses (x 2) ou reprendre le traitement si arrêt total. Arrêt de l'azathioprine : pas avant plusieurs années de bon contrôle de la maladie, pour limiter le risque de rechute.	Corticoïdes - Risque d'effets secondaires importants : prise de poids, hypertension artérielle, diabète, ostéoporose, glaucome, cataracte, myopathie cortisonique, infections... À dépister et prévenir si possible.
Immunosuppresseurs - Azathioprine (Imurel®) : Posologie initiale : 2 à 3 mg/kg/j Délai d'action : 6 à 12 mois en moyenne. Permet une épargne des corticoïdes. - Mycophénolate (Cellcept®) : 2g/j en 2 prises.	3^e intention : Traitements précédents ne contrôlent pas la myasthénie ou ne sont pas tolérés : utilisation d'autres immunosuppresseurs - Mycophénolate : bien toléré. - Ciclosporine, cyclophosphamide ou tacrolimus : contrôle des myasthénies réfractaires mais effets indésirables plus fréquents et plus sévères.		Azathioprine - Surveillance régulière et prolongée de l'hémogramme et de la fonction hépatique. - Si leucopénie, thrombopénie ou altération du bilan hépatique : diminuer ou arrêter (selon intensité des anomalies) l'azathioprine, puis tenter reprise progressive après normalisation des paramètres biologiques.

Figure 7 : Tableau récapitulatif des différents immunorégulateurs à long terme (corticoïdes et immunosuppresseurs), avec indications, adaptations thérapeutiques et surveillance/précautions du traitement (adapté selon AFM-Téléthon, Myasthénie auto-immune : le suivi, 2013)

Le traitement de la myasthénie peut également reposer sur un **traitement chirurgical**, par la réalisation d'une **thymectomie radicale et élargie**. Celle-ci est systématique en cas de suspicion de thymome devant les risques d'envahissement loco-régional et de dissémination néoplasique. Dans le cas d'une myasthénie non-thymomateuse, la thymectomie n'est pas systématique et repose sur des indications précises reposant à la fois sur des consensus d'experts internationaux et sur la base des résultats d'une étude prospective randomisée publiée en 2016 dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)* : l'essai MGTX (ainsi que les résultats à long terme publiés en 2019 dans le *Lancet Neurology*).

Les recommandations françaises reposent sur le Protocole National de Diagnostic et de Soins publié sur le site de la Haute Autorité de Santé en 2015, avant la publication de cet essai. Celui-ci précise qu'en cas de thymectomie chez les patients présentant une hyperplasie thymique, la littérature était en faveur d'une réponse positive, y compris dans les stades sévères, et que ces résultats étaient d'autant meilleurs que la thymectomie était précoce.

Nous nous intéressons plus particulièrement dans cette thèse à la thymectomie dans le cadre de la myasthénie non-thymomateuse. En effet, il convient de savoir si la thymectomie radicale dans ce contexte permet d'améliorer voire de faire disparaître les symptômes du patient, ou diminuer voire arrêter ses traitements symptomatiques et/ou de fond, puisqu'il n'existe pas de pronostic oncologique en lien avec un thymome. L'essai prospectif MGTX publié dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)* en 2016 et son extension publiée dans le *Lancet Neurology* en 2019 permettent de répondre à ces questions [24,25]. L'étude publiée dans le *NEJM* est multicentrique, réalisée de façon prospective et randomisée contrôlée, comparant le bras expérimental (66 patients) thymectomie trans-sternale et prednisone, au bras contrôle (60 patients) traitement médical seul par prednisone, chez des patients âgés de 18 à 65 ans avec une myasthénie non-thymomateuse avec anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine positifs de classe MGFA II à IV évoluant depuis moins de 5 ans et traitée de façon optimale par les traitements inhibiteurs de la cholinestérase +/- prednisone. Le critère de jugement principal composite était l'étude du score moyen du QMG (Quantitative Myasthenia Gravis score) sur 3 ans et la diminution de la dose moyenne de prednisone prise par jour sur 3 ans ; le tout réalisé avec des étapes prédéfinies et standardisées dans un protocole de recherche. Les résultats montraient de façon significative dans le bras expérimental en comparaison du bras contrôle : un QMG plus bas et une dose de prednisone

quotidienne plus basse mais également dans les critères secondaires moins d'utilisations d'immunosuppresseurs tels que l'azathioprine avec moins d'effets secondaires de ceux-ci, moins d'hospitalisations liées aux crises myasthéniques, une qualité de vie améliorée ainsi qu'une moindre angoisse du malade par rapport à ses symptômes.

Ces résultats satisfaisants doivent être analysés avec prudence car les patients sont hypersélectionnés ; de plus, la thymectomie est pratiquée par voie trans-sternale, voie d'abord historique qui ne représente plus forcément la pratique quotidienne des chirurgiens et la volonté des patients, qui se tournent de plus en plus vers la chirurgie mini-invasive, et en particulier robot-assistée en ce qui concerne la chirurgie médiastinale [26,27]. Une analyse post-hoc a montré qu'au-delà de 50 ans, il n'y avait plus de différence entre les 2 groupes à la fois sur le QMG et sur la dose de prednisone. Malgré ses quelques défauts, ces études sont à présent des **études de référence** dans le domaine et nous permettent de valider le **bénéfice de la thymectomie radicale chez une population majeure jusqu'à 50 ans présentant une MG non-thymomateuse à Ac anti-RACH + de classe II à IV et de survenue récente (< 5 ans)**. Se pose cependant la question de la MG purement oculaire et de l'intérêt fonctionnel de la chirurgie en l'absence de lésions thymiques devant la présence de symptômes mineurs. De plus, l'avènement de la thymectomie mini-invasive soulève également la question de l'extension des indications.

L'absence de traitement standard de la MG et l'hétérogénéité de la maladie ont en effet conduit un groupe d'experts à développer des guidelines, devant le faible nombre de larges études randomisées contrôlées disponibles. Ces guidelines comportent notamment des recommandations sur les traitements médicaux, le management des crises myasthéniques et l'effet de la thymectomie sur le rôle de la MG. Concernant la MG non-thymomateuse, il faut considérer la thymectomie comme une stratégie valable : -1- pour éviter ou diminuer la dose et/ou la durée de l'immunothérapie ou -2- en cas de non-réponse à l'introduction d'une immunothérapie ou -3- des effets secondaires trop importants des immunosuppresseurs [28,29]. De plus, dans la version 2020, ce consensus valide -1- l'indication de la thymectomie radicale chez les patients avec des Ac anti-RACH+ jusqu'à 50 ans et une MG non-thymomateuse de survenue récente pour améliorer les symptômes, diminuer l'utilisation des IS et les hospitalisations pour crise myasthénique (= résultats de l'essai MGTX) et -2- que la

thymectomie doit être réalisée chez un patient stable du fait que les douleurs post-opératoires et certains facteurs mécaniques pouvaient limiter la fonction respiratoire [30].

Ces experts précisent également que la chirurgie robot-assistée est une option valable si elle est réalisée dans des centres experts et qu'elle semble apporter des résultats similaires à des approches plus invasives malgré l'absence d'études randomisées contrôlées [28], sous couvert d'informer les patients de l'absence de preuve scientifique de niveau I [30].

De plus, la présence d'une MG à anticorps anti-MuSK est pour le moment une contre-indication à une intervention chirurgicale devant un risque d'aggravation de la MG en post-opératoire et/ou de non-utilité sur le plan fonctionnel [28,31]. Cela repose cependant sur très peu d'études et avec un niveau d'évidence faible. Nous pouvons tout de même noter que 2 études histologiques ont reporté chez les patients myasthéniques à anticorps anti-MuSK l'absence de modifications thymiques typiques observés chez les patients à anticorps anti-RAch (hyperplasie ou centres germinaux plus importants par exemple), suggérant que le thymus ne joue pas un rôle majeur chez cette catégorie de malade [32,33]. Il convient tout de fois d'être vigilant car nous pouvons observer jusqu'à 35% d'hyperplasie thymique chez les patients myasthéniques à anticorps anti-MuSK [32], avec cependant une majorité des thymus de cette catégorie de patients qui ont des centres germinaux normaux, similaires à une population contrôle sans myasthénie [33]. Les patients myasthéniques à anticorps anti-MuSK sont également beaucoup plus sujets à des formes généralisées bulbaires et sont moins sensibles aux traitements « classiques » de la MG (corticoïdes, immunosuppresseurs type Azathioprine et Mycophénolate Mofétil) [28].

La **thymectomie** dans le cadre d'une myasthénie est réalisée de façon **radicale et élargie**, i.e. en emportant la totalité de la glande thymique (dont les cornes) ainsi que les franges péricardiques et l'intégralité de la graisse cervico-médiastinale (notamment la fenêtre aorto-pulmonaire) contenant souvent des îlots ectopiques thymiques [34,35], avec une résection dite *no touch*, et *en-bloc* particulièrement en cas de lésion solide visualisée à l'imagerie pré-opératoire ; les îlots pouvant influencer sur le taux de rémission post-opératoire [36]. Il a été observé que de très petits îlots résiduels pouvaient expliquer en partie la persistance des symptômes de myasthénie puis ensuite avoir des patients améliorés par une intervention de re-thymectomie [37,38]. En IRM, ces foyers ectopiques peuvent apparaître homogènes isointenses ou légèrement hyperintenses en comparaison au muscle sur la

séquence T1 et hyperintenses en séquence T2. Le TEP-scanner présente un intérêt limité dans la détection du tissu thymique ectopique [23].

Il semble que la résection radicale de ces foyers ectopiques en dehors de la position anatomique standard du thymus permet d'obtenir des taux de rémission ou d'amélioration clinique significative comparables aux patients n'ayant pas de foyers thymiques ectopiques [39]. Les îlots sont définis comme étant soit de véritables lobules thymiques extra-capsulaires soit de simples foyers thymiques microscopiques en dehors de la position anatomique standard. Ces îlots sont distribués dans toute la graisse cervico-médiastinale entre la thyroïde en haut, et le diaphragme en bas. Il existe des zones préférentielles anatomiques pour la localisation de ces îlots (Figure 8). La thymectomie radicale consiste donc à éviter également ces zones graisseuses le long du péricarde antérieur entre les nerfs phréniques, de la veine cave supérieure et du tronc veineux brachio-céphalique gauche ainsi que dans la fenêtre aorto-pulmonaire et en zone cervicale basse sous la thyroïde en retirant les cornes thymiques supérieures [35,40]. L'ouverture de la plèvre controlatérale est réalisée. La préservation des nerfs phréniques est fondamentale chez les patients myasthéniques avec une dissection à la pince bipolaire conseillée à proximité.

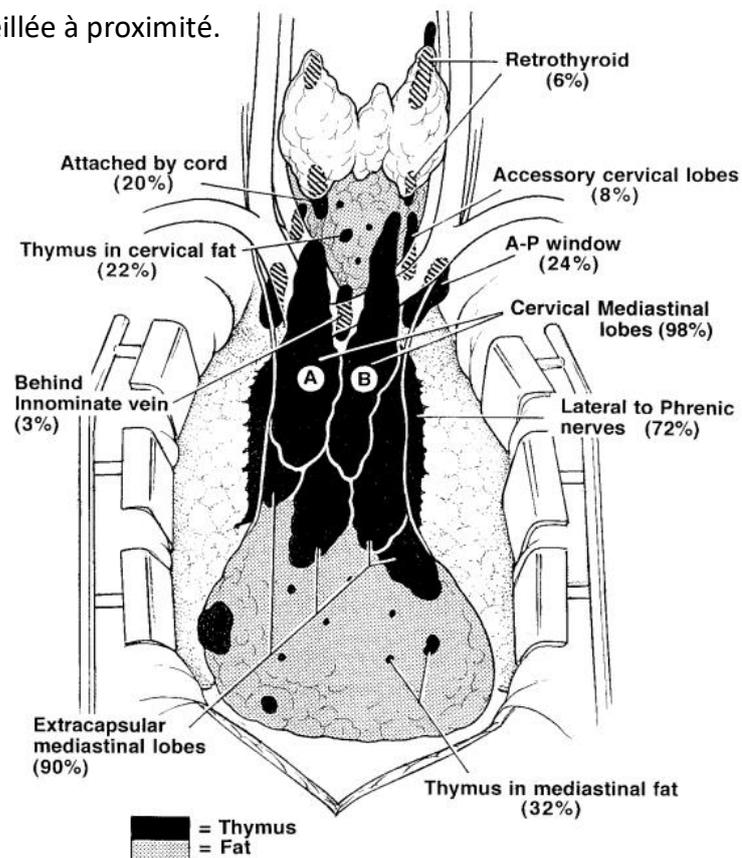


Figure 8 : Anatomie du thymus par voie trans-sternale et distribution des foyers thymiques ectopiques selon Jaretzki et al [34]. En noir : Thymus et îlots thymiques. En gris clair : Graisse cervico-médiastinale.

Un point important de cette chirurgie consiste en la préservation des nerfs phréniques gauche et droit. Selon la voie d'abord utilisée et l'anatomie du patient, cette préservation n'est pas toujours aisée. De plus, se pose la question du cas de l'infiltration phrénique en cas de lésion néoplasique thymique : les principes oncologiques chirurgicaux voudraient un sacrifice de ce nerf notamment en cas de paralysie phrénique pré-opératoire pour éviter la résection R1 voire R2 de cette lésion, mais l'effet de ce sacrifice nerveux peut être dévastateur s'il reste une activité neurologique partielle résiduelle chez des patients pouvant déjà présenter une mécanique ventilatoire fragile pré-opératoire, ou un risque de crise myasthénique en per- ou post-opératoire. La résection R1 ou R2 d'un thymome avec préservation des nerfs phréniques suivie d'une radiothérapie adjuvante doit donc être une option chez cette population, notamment en raison du caractère lentement évolutif des lésions tumorales thymiques.

Cette résection chirurgicale peut être pratiquée de diverses façons (Figure 9) : par une **chirurgie conventionnelle** dite ouverte (voie trans-sternale, trans-cervicale, thoracotomie), par une **chirurgie mini-invasive** (vidéo-assistée ou robot-assistée), ou par des voies hybrides combinant plusieurs de ces voies [34]. Les résections thymiques mini-invasives se doivent d'être aussi extensive que celle pratiquée par sternotomie, les résultats sur l'évolution de la myasthénie et de ses traitements pouvant être attribués à la radicalité de la chirurgie [26,39]. Depuis les premiers cas de thymectomie robot-assistée pratiquée par Yoshino en 2001 [41] et de thymectomie robot-assistée chez un patient myasthénique réalisée en 2003 par Ashton [42], ainsi qu'avec les différents progrès technologiques et l'avènement de la chirurgie mini-invasive, le nombre de chirurgie ouverte tend à diminuer au profit notamment de la chirurgie mini-invasive, en particulier robot-assistée. A partir de la database de la STS (*Society of Thoracic Surgeons*), on retrouve entre 2009 et 2019 une augmentation de l'utilisation de la RATS (*Robot-Assisted Thoracic Surgery*) pour la thymectomie de 6.43 à 44.3% [43]. Au-delà du confort du chirurgien, la RATS apporte des bénéfices probables pour les patients, puisque la thymectomie réalisée de façon robot-assistée semble prouver son efficacité en termes de survie oncologique ou d'amélioration sur le plan neurologique dans les interventions réalisées dans le cadre d'une pathologie tumorale et/ou dans la MG, avec une excellente sécurité et des résultats péri-opératoires similaires voire meilleurs que la thymectomie réalisée par voie ouverte [44,45] et comparable à la vidéo-thoracoscopie classique [46]. Outre son intérêt pédagogique par une *learning curve* probablement plus rapide, le robot chirurgical présente

plusieurs avantages techniques : augmentation de l'amplitude et du degré de mouvements, points d'entrée fixes avec champ opératoire stable, dextérité augmentée et absence de tremblements, stabilité de la caméra ainsi qu'une absence d'effet Fulcrum présent en thoracoscopie classique [47]. De par ses nombreux avantages, le robot chirurgical est de plus en plus implémenté dans la pratique quotidienne des chirurgiens de diverses spécialités (chirurgie thoracique, chirurgie urologique et chirurgie viscérale notamment) offrant les bénéfices de la chirurgie mini-invasive par rapport à la chirurgie ouverte tout en permettant d'obtenir une excellence technique, malgré une littérature médicale pouvant manquer de niveau d'évidence élevé sur certains sujets spécifiques [48].

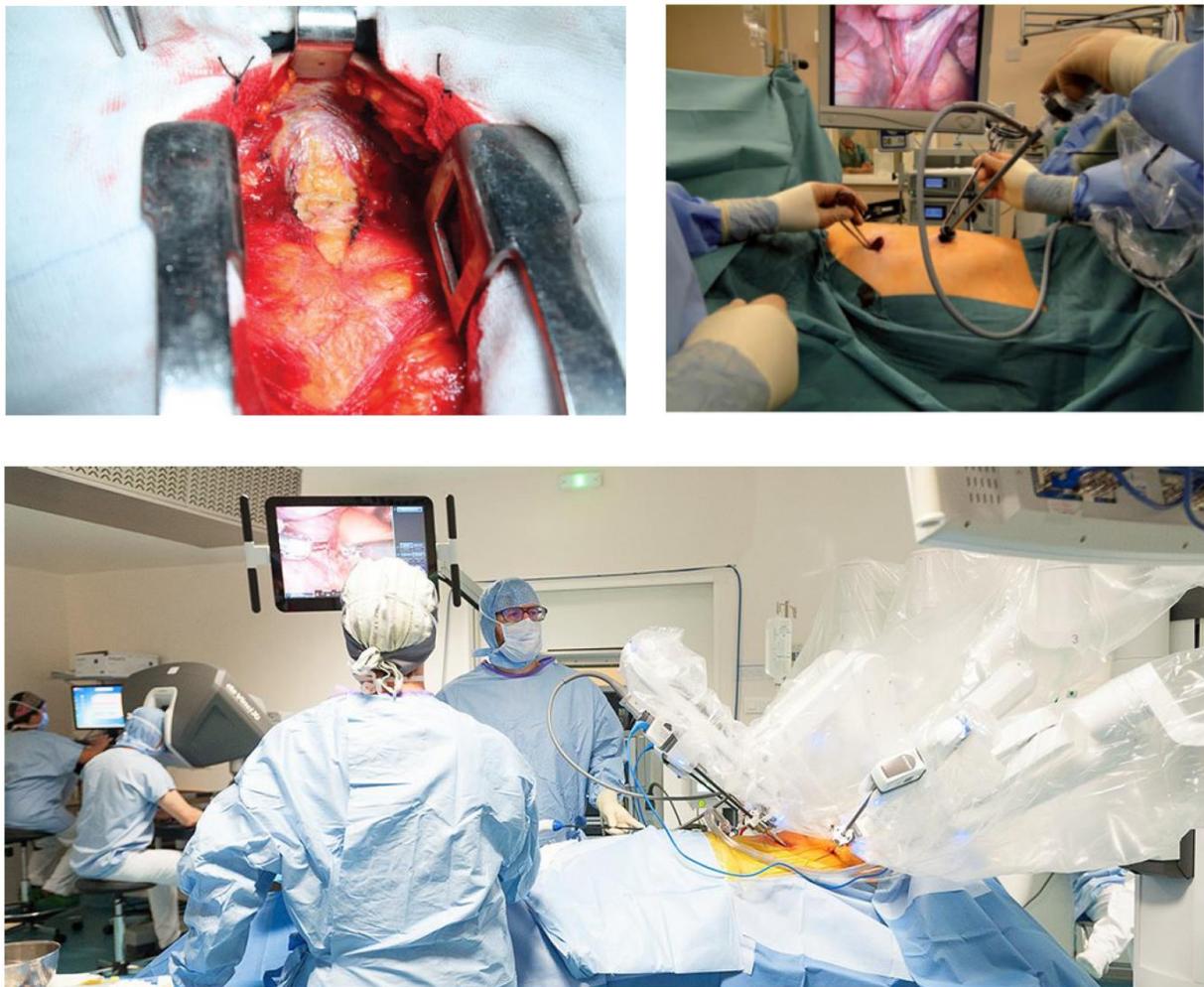


Figure 9 : Voies d'abord utilisées pour la thymectomie. En haut à gauche : sternotomie (Shields' General Thoracic Surgery – Dr. Jason Glotzbach). En haut à droite : Vidéo-thoracoscopie. En bas : chirurgie thoracique robot-assistée (CHU de Rouen – Pr. Jean-Marc Baste)

Cette thèse a pour objectif premier une évaluation des pratiques locales en étudiant l'impact de la thymectomie radicale robot-assistée sur l'évolution des symptômes et traitements chez les patients myasthéniques non porteurs de thymomes. Une revue de la littérature se concentrant sur la prise en charge chirurgicale des patients myasthéniques ainsi que sur les résultats de la thymectomie robot-assistée a été réalisée dans la seconde partie de cette thèse.

Ce travail permettra aussi de faire évoluer les requêtes de notre base de données nationale EpiThor pour un travail multicentrique, national (Prix 2023 Marc Laskar base de données de la SFCTCV) sur la thymectomie et la myasthénie (thymomateuse et non-thymomateuse).

III. MATERIELS ET METHODES

Cette thèse est une **étude descriptive rétrospective à partir d'une cohorte prospective (EpiThor)** ayant comme objectifs principaux d'observer l'évolution des patients après thymectomie robot-assistée sur la diminution voire la disparition des symptômes de myasthénie évalués par la classification de la MGFA post-opératoire (MGFA-PIS, *MGFA Post-Intervention Status*)(Figure 10), sur la diminution voire l'arrêt des traitements (symptomatiques et de fond) de la myasthénie chez des patients myasthéniques ne présentant pas de thymome à l'analyse anatomo-pathologique post-opératoire. Un tableau des caractéristiques pré-opératoires des patients a été réalisé.

1. Rémission complète stable	Le patient n'a pas de symptôme ni de signe de myasthénie depuis au moins un an et n'a reçu aucun traitement pour la myasthénie durant ce temps. Une faiblesse isolée de l'occlusion palpébrale est acceptée.
2. Rémission pharmacologique	Mêmes critères que pour la rémission complète stable, mais le patient continue à prendre un traitement pour la myasthénie.
3. Manifestation minimale	Le patient n'a pas de symptôme d'une limitation fonctionnelle due à la myasthénie, mais il a quelques faiblesses à l'examen de quelques muscles.
4. Amélioré	Une diminution substantielle des manifestations notées avant traitement, ou une réduction substantielle et durable dans les traitements de la myasthénie.
5. Inchangé	Pas de changement substantiel dans les manifestations cliniques présentes avant le traitement ou de réduction dans les traitements de la myasthénie.
6. Aggravé	Augmentation substantielle des manifestations cliniques notées avant traitement ou augmentation des traitements de la myasthénie.
7. Poussée	Le patient a rempli les critères pour une rémission complète stable, une rémission pharmacologique ou des manifestations minimales, mais il développe secondairement des signes cliniques plus importants que ceux permis par ces critères.

Figure 10 : Classification MGFA-PIS (*Myasthenia Gravis Foundation of America – Post-Intervention Status*) de la myasthénie auto-immune. A noter que la prise d'anticholinestérasiques exclut également les malades de la catégorie de « rémission pharmacologique », du fait que cette prise de traitement suggère une faiblesse musculaire résiduelle (Image : AFM-Téléthon, Myasthénie auto-immune : le suivi, 2013).

Le CORTANCYL® (Prednisone) était le traitement oral par corticoïdes utilisé dans cette étude. Concernant les anticholinestérasiques, le MESTINON® (Pyridostigmine) et le MYTELASE® (Chlorure d'Ambénonium) étaient les traitements utilisés. Le principal traitement immunosuppresseur utilisé dans cette étude était l'IMUREL® (Azathioprine).

Les critères secondaires sont représentés par la présence ou non complications per et post-opératoires, la gravité des complications post-opératoire selon la classification de Clavien-Dindo, le taux de conversion, la durée d'intervention chirurgicale, sur le taux d'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses en pré puis en post-opératoire, sur la durée d'hospitalisation en réanimation puis en service conventionnel.

Ce travail inclut 31 patients, opérés entre le 1^{er} janvier 2012 et le 1^{er} janvier 2024. Le screening des malades s'est fait à partir de la base nationale de données EpiThor de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTCV). Ce screening a été vérifié et implémenté dans un second temps à l'aide des fichiers d'anatomo-pathologie du CHU de Rouen-Normandie en recherchant le mot-clé « thymus » retrouvant 408 patients. A partir de ces fichiers, nous avons exclus les doublons, les interventions chirurgicales thymiques hors thymectomie (métastases thymiques, biopsies thymiques), ainsi que les thymectomies qui n'étaient pas réalisées par chirurgie robot-assistée (*i. e.* thymectomies réalisées par sternotomie à l'occasion d'un geste de chirurgie cardiaque). A partir de cette étape, nous avons exclus tous les malades qui ont bénéficié d'une thymectomie qui n'étaient pas opérés dans le cadre d'une myasthénie sous-jacente. Au total, nous avons pu « retrouver » 5 patients qui n'avaient pas été trouvés à partir de la méthode précédemment décrite. Nous avons également utilisé EpiThor afin de compléter certaines données manquantes dans les fichiers informatiques locaux pour certains patients.

Les critères d'inclusion sont les malades ayant bénéficié d'une chirurgie robot-assistée quel que soit la voie d'abord utilisée (latéralisée d'un côté ou de l'autre, ou par voie sous-xyphoïdienne), des malades présentant une myasthénie en pré-opératoire tous stades confondus, qu'elle soit symptomatique ou non.

Les critères d'exclusion sont constitués par la réalisation d'une chirurgie ouverte conventionnelle (sternotomie partielle ou totale, cervicotomie, thoracotomie), par la présence d'une chirurgie thymique qui n'était pas une thymectomie, par les malades n'ayant

pas de myasthénie, par les malades présentant des métastases thymiques, et par les malades ayant été opéré d'une thymectomie retrouvant une pathologie thymomateuse ou lymphomateuse sur l'analyse anatomo-pathologique de la pièce anatomique post-opératoire.

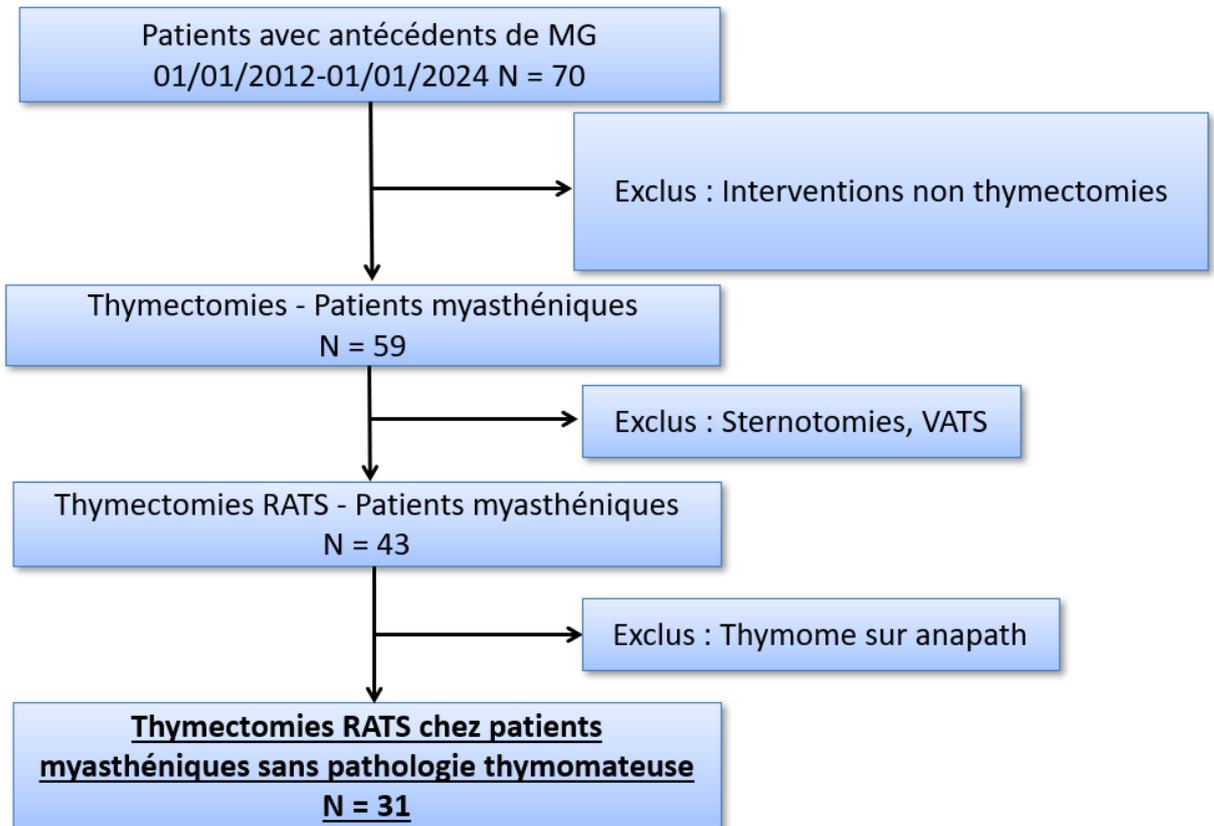


Figure 11 : Flow-Chart. MG : *Myasthenia Gravis*. RATS : *Robot-Assisted Thoracic Surgery*. VATS : *Video-Assisted Thoracic Surgery*.

Le traitement chirurgical robot-assisté a été réalisé initialement par le robot Da Vinci Si® puis à présent Da Vinci Xi®. Le patient était placé en décubitus dorsal au bord de la table opératoire selon le côté abordé et le bras homolatéral à la voie d'abord légèrement en-dessous du plan de la table à l'aide d'un matelas chirurgical à dépression de façon à dégager le creux axillaire. Le bras controlatéral était lui généralement le long du corps afin de pouvoir réaliser le *docking* du robot chirurgical de façon satisfaisante. Une voie veineuse périphérique au niveau d'un membre inférieur était posée de façon systématique de façon à remplir le patient par voie cave inférieure en cas de plaie veineuse du territoire cave supérieur. Une intubation sélective était systématique, avec exclusion pulmonaire du côté de la voie d'abord. Les curares utilisés étaient des curares de courte durée d'action non dépolarisants et donc

réversibles (type Rocuronium) et des agents décurarisants de nouvelle génération (type Sugammadex) étaient injectés en fin de procédure.

Nous avons utilisé une technique à 3 bras robotiques avec une caméra 8 mm 30° et pour les 2 autres bras, une pince Maryland et une pince Bipolar Forceps. Les trocarts robotiques 8 mm étant positionnés le long du sillon du grand pectoral (autour de la glande mammaire chez les femmes) en cas de voie latérale, avec le trocart le plus antérieur sur la ligne médioclaviculaire au niveau du 5^{ème} espace intercostal et les 2 trocarts plus latéraux le long de la ligne axillaire antérieure (Figure 12). Pour les quelques voies sous-xyphoïdiennes, la caméra était positionnée sous la xyphoïde et les 2 autres trocarts positionnés de part et d'autre au niveau du 5^{ème} espace intercostal antérieur sur une ligne verticale passant par les mamelons (Figure 12). A cela se rajoutait le trocart assistant pour l'aide opératoire et pour l'extraction de la pièce opératoire. Les thymectomies étaient réalisées sous capnothorax avec une insufflation moyenne de CO₂ entre +10 et +12 cmH₂O (gaz réchauffé et humidifié, AIRSEAL™). La thymectomie était pratiquée de façon radicale, telle que décrite précédemment. La pièce opératoire est extraite à l'aide d'un *endo-bag* puis orientée sur une plaque en liège et adressée en anatomo-pathologie. Un drain trans-pleural était placé en fin d'intervention, celui-ci étant dans la plupart des cas retiré directement au bloc opératoire après mise en aspiration du drain, en salle de réveil ou à H12-H24 post-opératoire.

La voie gauche est l'approche privilégiée pour des raisons anatomiques : lobe thymique gauche habituellement plus large et pouvant descendre sur l'angle cardio-phrénique gauche ainsi qu'un accès privilégié à la zone sous la veine brachio-céphalique gauche et à la fenêtre aorto-pulmonaire [49]. De plus, le contrôle du nerf phrénique droit est plus simple par voie gauche que le contrôle du nerf phrénique gauche par voie droite [50] ; le nerf phrénique gauche étant plus ou moins dévié par le massif cardiaque. Il faut cependant être prudent par voie gauche ne pas léser le nerf récurrent droit notamment en tractant le thymus et la graisse médiastinale à la partie haute de la dissection.



Figure 12 : Position des trocars robotiques. A gauche : Voie latérale gauche (Casiraghi et al. [51]). A droite : Voie sous-xyphoïdienne.

IV. RESULTATS

1) Tableau des caractéristiques (Figures 13 et 14)

Patients, n	31
Femme, n (%)	19 (61,3)
Âge au moment de la chirurgie, moyenne (SD)	39,74 (\pm 18,9)
Antécédents, n (%)	
Hypertension artérielle	6 (19,4)
Hypercholestérolémie	3 (9,7)
Tabagisme	
Actif	6 (19,4)
Sevré	4 (12,9)
Diabète de type 2	3 (9,7)
Cardiopathie	2 (6,5)
Fibrillation atriale avec prise d'anticoagulants oraux	1 (3,2)
Insuffisance rénale chronique	3 (9,7)
BPCO	1 (3,2)
Autres maladies auto-immunes	10 (32,3)
Poids	
Surpoids (IMC 25-30)	7 (22,6)
Obésité (IMC > 30)	12 (38,7)
Inconnu	3 (9,7)
Maladie thrombo-embolique veineuse	2 (6,5)
Traitements pré-opératoires pour MG	
Pas de traitement, n (%)	2 (6,5)
Anticholinestérasiques, n (%)	27 (87,1)
Dose journalière moyenne MESTINON, mg (SD)	236, 67 (74,16)
Dose journalière moyenne MYTELASE, mg (SD)	34,70 (13,40)
Corticoïdes, n (%)	17 (54,8)
Dose journalière moyenne, mg (SD)	24,08 (12,84)
Immunosuppresseurs, n (%)	3 (9,7)
Inconnu, n (%)	2 (6,5)
Immunoglobulines pré-opératoires, n (%)	
Oui	19 (61,3)
Non	8 (25,8)
Inconnu	4 (12,9)
Plasmaphérèse pré-opératoire, n (%)	0 (0)
Délai entre début symptômes MG et chirurgie, n (%)	
< 12 mois	12 (38,7)
12-24 mois	6 (19,4)
25-36 mois	4 (12,9)
37-48 mois	1 (3,2)
49-60 mois	0 (0)
> 60 mois	4 (12,9)
Inconnu	4 (12,9)
Délai entre début MG et chirurgie, moyenne en mois (SD)	30,81 (44,41)
Délai entre début MG et chirurgie, médiane	16,50
MG oculaire pure, n (%)	3 (9,7)

Figure 13 : Tableau des caractéristiques. MG : *Myasthenia Gravis*. SD : Ecart-type.

Dernier stade MGFA connu juste avant la chirurgie, n (%)	
Asymptomatique	5 (16,1)
I	12 (38,7)
II	9 (29,0)
III	2 (6,5)
IV	0 (0)
V	0 (0)
Inconnu	3 (9,7)
Stade MGFA le plus sévère atteint par le patient dans les antécédents, n (%)	
Asymptomatique	1 (3,2)
I	4 (12,9)
II	9 (29,0)
III	8 (25,8)
IV	4 (12,9)
V	1 (3,2)
Inconnu	4 (12,9)
MG à anticorps anti-RAch positifs, n (%)	27 (87,1)
EMG caractéristique de MG, n (%)	
Oui	14 (45,2)
Non	9 (29,0)
Inconnu	8 (25,8)

Figure 14 : Suite du tableau des caractéristiques. EMG : Electroneuromyogramme. MG : *Myasthenia Gravis*. RAch : Récepteur de l'Acétylcholine. SD : Ecart-type.

Cette étude compte 31 patients dont 19 femmes (61.3%). L'âge moyen au moment de la chirurgie était de 39.7 ans (\pm 18.9), l'âge médian était lui de 35 ans. On note dans les antécédents les plus fréquents la présence d'une autre maladie auto-immune chez 10 patients (32.3%) ainsi que la présence d'un surpoids chez 7 patients (22.6%) voire d'une obésité chez 12 patients (38.7%). Parmi les autres antécédents retrouvés, nous pouvons noter les antécédents d'hypertension d'artérielle chez 6 patients (19.4%), d'hypercholestérolémie chez 3 patients (9.7%), de tabagisme actif (6 patients, 19.4%) ou sévère (4 patients, 12.9%), de diabète de type 2 chez 3 patients (9.7%), de cardiopathie chez 2 patients (6.5%), de fibrillation atriale chez un seul patient (3.2%), d'insuffisance rénale chronique chez 3 patients (9.7%), de BPCO chez un seul patient (3.2%) et enfin de maladie thrombo-embolique veineuse chez 2 patients (6.5%).

Concernant les traitements pré-opératoires spécifiques de la myasthénie, 27 patients (87.1%) étaient sous traitement anticholinestérasique, 17 patients (54.8%) sous traitement corticoïdes et 3 patients (9.7%) sous immunosuppresseurs (azathioprine pour tous). A noter que seuls 2 patients n'avaient aucun traitement spécifique de la myasthénie en pré-opératoire. Une majorité de patient (19 patients, 61.3%) avaient une cure intraveineuse d'immunoglobulines polyvalentes en pré-opératoire, généralement 2 à 3 semaines avant

l'intervention. Cette cure d'immunoglobulines est systématique depuis octobre 2021 dans la série. Aucun patient n'a bénéficié de plasmaphérèse en pré-opératoire. La dose journalière moyenne pré-opératoire de MESTINON était de 236.67 mg (\pm 74.16) alors celle en MYTELASE était de 34.70 mg (\pm 13.40 mg). La dose journalière moyenne pré-opératoire en corticoïdes était de 24.08 mg (\pm 12.84 mg).

Une majorité de patients (74.2%) bénéficiait de cette chirurgie dans les 5 ans suivant l'apparition des premiers symptômes neurologiques : 12 patients (38.7%) dans la première année, 6 patients (19.4%) dans les 12 à 24 mois, 4 patients (12.9%) dans les 25 à 36 mois, 1 patient (3.2%) entre 37 à 48 mois. Seulement 4 patients (12.9%) avaient un délai de plus de 5 ans entre le début de la myasthénie et le jour de la chirurgie. Le délai moyen entre le début de la maladie et de la chirurgie était 30.81 mois (\pm 44.41), avec une médiane à 16.50 mois.

Seuls 3 patients (9.7%) avaient une myasthénie oculaire pure. Le stade MGFA maximal (le plus sévère) atteint dans les antécédents depuis le début de la myasthénie était le stade I pour 4 patients (12.9%), stade II pour 9 patients (29.0%), stade III pour 8 patients (25.8%), stade IV pour 4 patients (12.9%) et enfin le stade V pour un seul patient (3.2%)(Figure 15). A noter qu'un patient a été asymptomatique sur toute la période pré-opératoire. En s'intéressant de plus près au dernier stade MGFA connu en pré-opératoire, on observe que la myasthénie est équilibrée (\leq stade II) chez une majorité de patients à l'aide des traitements spécifiques de la myasthénie : 5 patients (16.1%) étaient asymptomatiques avant la chirurgie, 12 patients (38.7%) en stade I, 9 patients (29.0%) en stade II et seulement 2 patients (6.5%) en stade III. Aucun patient n'était en stade IV ou V juste avant la chirurgie (Figure 15). Vingt-sept patients (87.1%) avaient des anticorps anti-RACH positifs mais seulement 14 d'entre eux (45.2%) avaient un EMG caractéristique de myasthénie.

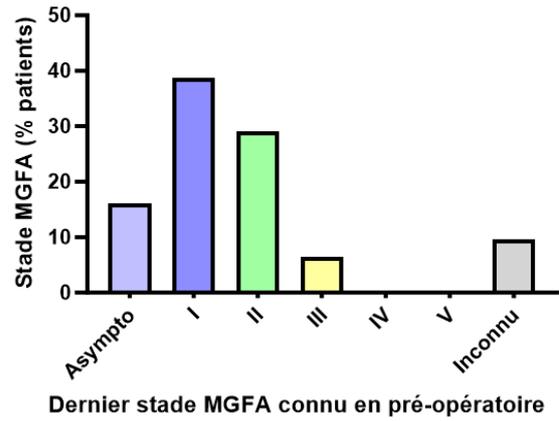
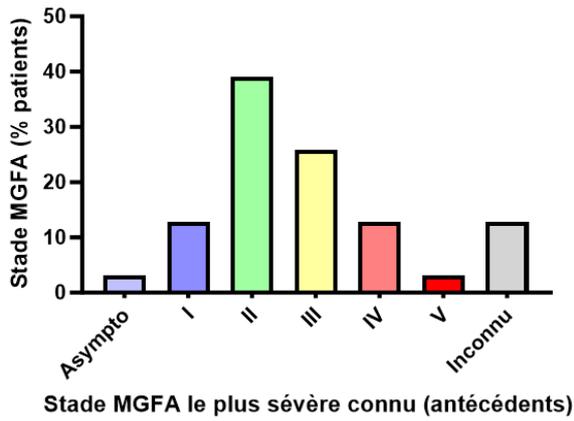


Figure 15 : A gauche : Stade MGFA le plus sévère atteint par le patient dans les antécédents, en pourcentage de patients atteints. A droite : Dernier stade MGFA connu juste avant la chirurgie, en pourcentage de patients atteints.

2) Objectifs principaux

Durée moyenne de suivi, mois (SD)	32,9 (33,4)
Nombre de patients asymptomatiques, aux dernières nouvelles, n (%)	13 (41,9)
Stade MGFA-PIS, aux dernières nouvelles, n (%)	
CSR	3 (9,7)
PR	0 (0)
MM	16 (51,6)
Evolution du statut MGFA-PIS, aux dernières nouvelles, n (%)	
Amélioré	20 (64,5)
Inchangé	5 (16,1)
Aggravé	2 (6,5)
Inconnu	4 (12,9)
Traitements post-opératoires pour MG, aux dernières nouvelles	
Pas de traitement, n (%)	6 (19,4)
Anticholinestérasiques, n (%)	20 (64,5)
Dose journalière moyenne MESTINON, mg (SD)	176,25 (33,78)
Dose journalière moyenne MYTELASE, mg (SD)	36,36 (20,63)
Corticoïdes, n (%)	8 (25,8)
Dose journalière moyenne, mg (SD)	8,06 (5,16)
Immunosuppresseurs, n (%)	9 (29,0)
Inconnu, n (%)	3 (9,7)
Immunoglobulines post-opératoires, n (%)	
Oui	11 (35,5)
Non	14 (45,2)
Inconnu	6 (19,4)
Evolution des traitements pendant durée de suivi, aux dernières nouvelles, n (%)	
Anticholinestérasiques	
Augmentation	4 (12,9)
Stable	9 (29,0)
Diminution	7 (22,6)
Arrêt	5 (16,1)
Jamais d'anticholinestérasiques	2 (6,5)
Inconnu	4 (12,9)
Corticoïdes	
Augmentation	0 (0)
Stable	1 (3,2)
Diminution	7 (22,6)
Arrêt	8 (25,8)
Jamais de corticoïdes	12 (38,7)
Inconnu	3 (9,7)
Immunosuppresseurs	
En cours d'augmentation	2 (6,5)
Stabilité	4 (12,9)
En cours de diminution	3 (9,7)
Arrêt	1 (3,2)
Introduction	7 (22,6)
Inconnu	3 (9,7)

Figure 16 : Evolution des symptômes neurologiques et des traitements spécifiques de la myasthénie après thymectomie radicale robot-assistée. CSR : *Complete Stable Remission*. MG : *Myasthenia Gravis*. MGFA-PIS : *Myasthenia Gravis Foundation of America – Post Intervention Status*. MM : *Minimal Manifestations*. PR : *Pharmacological Remission*. SD : Ecart-type.

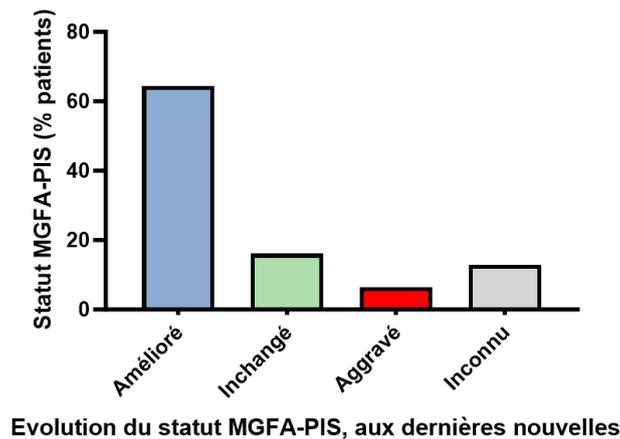
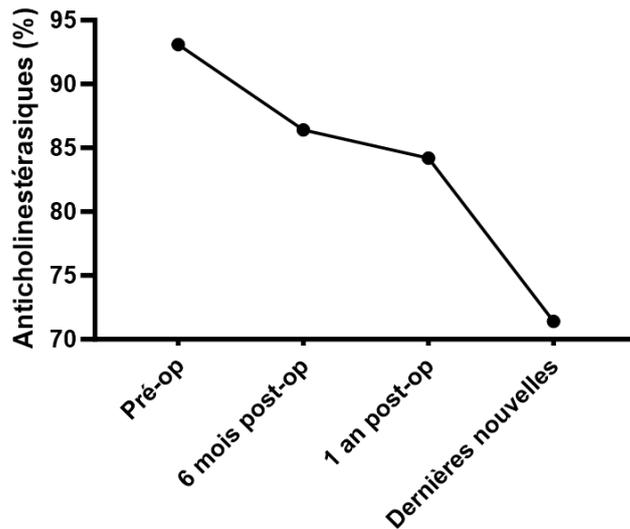


Figure 17 : Dernier statut MGFA-PIS connu en pourcentage de patients, aux dernières nouvelles. MGFA-PIS : *Myasthenia Gravis Foundation of America – Post Intervention Status*.

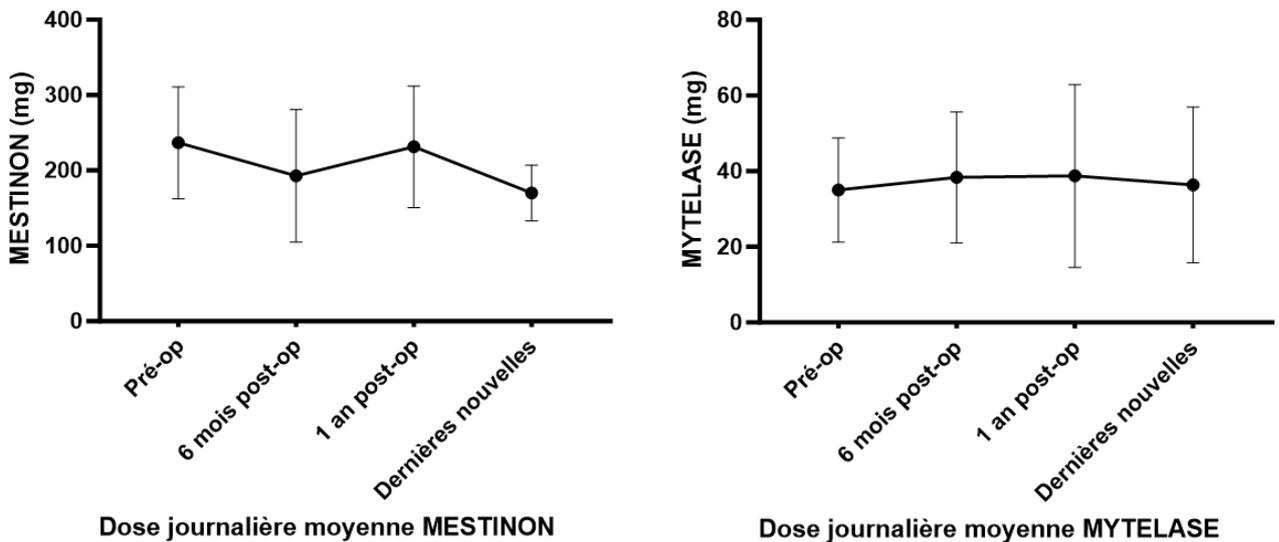
La durée moyenne de suivi était de 32.9 mois (\pm 33.4 mois), avec des extrêmes allant de 2 à 121 mois de suivi. La médiane de suivi était elle de 17 mois (Figure 16).

Après la chirurgie, 13 patients (41.9%) étaient asymptomatiques aux dernières nouvelles. Toujours aux dernières nouvelles, 3 patients (9.7%) ont atteint le stade de rémission complète stable (CSR) selon la classification MGFA-PIS, tandis que 16 patients (51.6%) sont au stade de manifestations minimales (MM). Toujours selon cette même classification, 20 patients (64.5%) sont « améliorés », 5 patients (16.1%) sont « inchangés » et 2 patients (6.5%) sont « aggravés ». Concernant les 2 patients « aggravés », le premier prend par rapport au pré-opératoire un comprimé de MESTINON retard LP 180 mg en plus du fait de trouble de déglutition ainsi qu'une introduction d'Azathioprine en plus des corticoïdes qui sont à la même dose qu'en pré-opératoire 2 ans et demi après la thymectomie devant des symptômes insuffisamment contrôlés. Le deuxième patient prend 2 ans après la thymectomie 3 comprimés de MYTELASE en plus par jour et nécessite toujours des cures intraveineuses d'immunoglobulines devant des symptômes insuffisamment contrôlés et le refus de l'Azathioprine. Ce dernier patient présente des anticorps anti-RACH et anti-titine positifs et a été opéré d'une thymectomie à 22 ans alors que sa myasthénie a débuté vers l'âge de 9 ans (délai de 156 mois), avec une généralisation de ses symptômes quelques mois avant la chirurgie (Figures 16 et 17).



Pourcentage de patients sous Anticholinestésiques

Figure 18 : Pourcentage de patients sous traitement anticholinestésiques, en fonction du temps.



Dose journalière moyenne MESTINON

Dose journalière moyenne MYTELASE

Figure 19 : Dose journalière moyenne (\pm écart-type) en milligrammes (mg) du traitement anticholinestésique chez les patients prenant toujours ce traitement, en fonction du temps.

On note, que sur les 28 patients dont nous avons des informations aux dernières nouvelles, 6 patients (21.4%) ne prennent pas/plus de traitement spécifique pour la myasthénie, soit 4 patients de plus qu'en pré-opératoire. On observe notamment que seuls 20 patients (71.4%) continuent de prendre des anticholinestésiques aux dernières nouvelles, avec cependant des doses moyennes journalières semblant similaires par rapport au pré-opératoire pour les patients continuant de prendre du MYTELASE (36.36 ± 20.63 mg), et semblant en diminution pour ceux prenant du MESTINON (176.25 ± 33.78 mg, soit 1 comprimé de moins par jour qu'en pré-opératoire)(Figures 18 et 19).

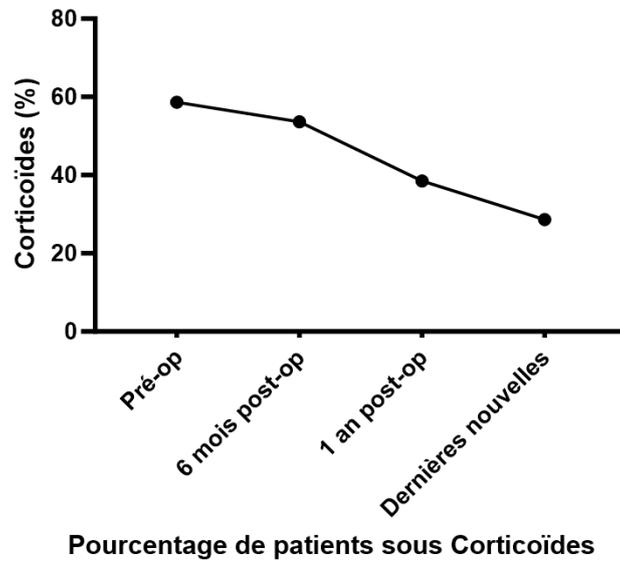


Figure 20 : Pourcentage de patients sous traitement corticoïdes, en fonction du temps.

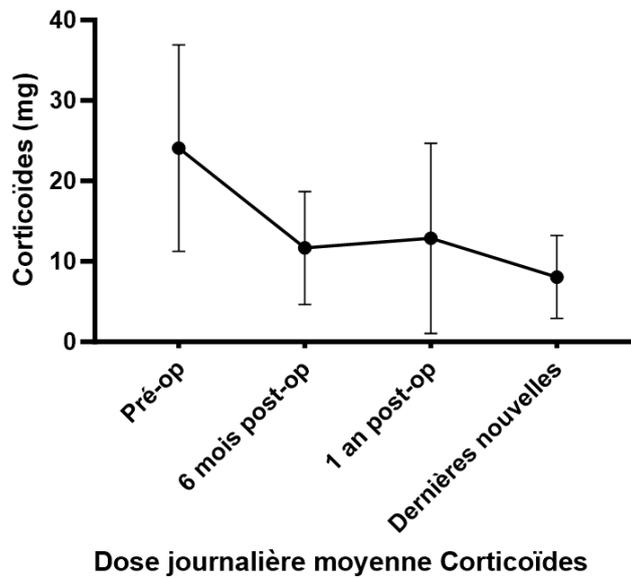


Figure 21 : Dose journalière moyenne (\pm écart-type) en milligrammes (mg) du traitement par corticoïdes chez les patients prenant toujours ce traitement, en fonction du temps.

Concernant la prise de corticoïdes, plus de la moitié des patients ont été sevré en corticoïdes aux dernières nouvelles par rapport au pré-opératoire, avec 8 patients (28.6%) continuant d'en prendre. Pour les patients toujours sous traitement corticoïdes, la dose journalière moyenne aux dernières nouvelles est de 8.06 mg (\pm 5.16 mg) ; soit une dose divisée par 3 par rapport au pré-opératoire (Figures 20 et 21).

A noter que ces améliorations sur le plan des traitements anticholinestésiques et corticoïdes est concomitant de l'introduction d'immunosuppresseurs (azathioprine pour tous,

puis switch vers mycophénolate mofétil pour 1 patient) dans les mois suivants la chirurgie chez 7 patients (22.6%) pouvant expliquer également en partie le sevrage ou la diminution de la posologie du traitement par corticoïdes chez les patients.

Onze patients au total (35.5%) ont été réhospitalisés dans les suites pour réaliser des cures intraveineuses d'immunoglobulines à la suite d'une myasthénie insuffisamment stabilisée sous traitement oral seul au cours de leur période de suivi.

Au total, sur l'évolution des traitements spécifiques de la myasthénie de l'ensemble des patients, on note la diminution de posologie des anticholinestérasiques chez 7 patients (22.6%) ainsi que l'arrêt de ceux-ci chez 5 patients (16.1%) supplémentaires. On observe également la diminution de la posologie du traitement par corticoïdes chez 7 patients (22.6%), l'arrêt de ce traitement chez 8 patients (25.8%) mais aussi l'absence de prise de corticoïdes oraux chez 12 patients (38.7%) que ce soit en pré-opératoire ou que soit sur la période de suivi post-opératoire. Enfin, chez les 9 patients prenant encore des immunosuppresseurs aux dernières nouvelles, ceux-ci sont en augmentation chez 2 d'entre eux (6.5%), stables chez 4 patients (12.9%) et en cours de sevrage chez 3 patients (9.7%)(Figure 22).

Traitements	Augmentation, n (%)	Stable, n (%)	Diminution, n (%)	Evolution moyenne en mg*	Arrêt, n (%)
Anticholinestérasiques	4 (12,9)	9 (29,0)	7 (22,6)	- 60,42 (MES) / + 1,66 (MYT)	5 (16,1)
Corticoïdes	0 (0)	1 (3,2)	7 (22,6)	- 16,02	8 (25,8)
Immunosuppresseurs	2 (6,5)	4 (12,9)	3 (9,7)	- 19,795 (IMUREL)	1 (3,2)

Figure 22 : Tableau résumant l'évolution des traitements au cours du temps, avec dernier statut connu aux dernières nouvelles par rapport au statut pré-opératoire. MES : MESTINON. MYT : MYTELASE. * : aux dernières nouvelles.

3) Résultats chirurgicaux

Mortalité à 90 jours, n (%)	0 (0)
Conversion, n (%)	0 (0)
Complications per-opératoires, n (%)	0 (0)
Voie d'abord RATS, n (%)	
Voie gauche	23 (74,2)
Voie droite	5 (16,1)
Voie sous-xyphoïdienne	3 (9,7)
Durée opératoire (incision-pansement), moyenne en min (SD)	123,83 (34,0)
Durée d'hospitalisation en soins intensifs, moyenne en jours (SD)	1,06 (0,57)
Durée d'hospitalisation en service de chirurgie, moyenne en jours (SD)	2,65 (3,86)
Durée d'hospitalisation totale, moyenne en jours	3,71
Complications post-opératoires (classification Clavien-Dindo), n (%)	7 (22,6)
Pas de complications	24 (77,4)
Grade I	4 (12,9)
Grade II	0 (0)
Grade III	2 (6,5)
Grade IV	1 (3,2)
Grade V	0 (0)
Type de complications, n (%)	
Détresse respiratoire aiguë avec réintubation (auto-extubation précoce)	1 (3,2)
Pneumopathie sur atélectasie (fibro-aspiration)	1 (3,2)
Insuffisance rénale aiguë sur chronique	1 (3,2)
Chylothorax avec ligature du canal thoracique	1 (3,2)
Pneumothorax non drainé	2 (6,5)
Epanchement pleural non drainé	1 (3,2)
Anatomo-pathologie pièce opératoire, n (%)	
Hyperplasie thymique vraie	19 (61,3)
Hyperplasie thymique lymphoïde	7 (22,6)
Hyperplasie thymique vraie + kyste bénin	3 (9,7)
Involution adipeuse	2 (6,5)

Figure 23 : Résultats chirurgicaux. RATS : *Robot-Assisted Thoracic Surgery*. SD : Ecart-type.

Concernant les résultats chirurgicaux, la mortalité à 90 jours, le taux de conversion et le taux de complications per-opératoires est de 0%. La voie gauche était la voie d'abord robot-assistée privilégiée chez 23 patients (74.2%). La durée opératoire moyenne est de 123.83 minutes (\pm 34.0 minutes). La durée d'hospitalisation totale est d'environ 3.71 jours, avec 1.06 jour (\pm 0.57 jour) en moyenne en soins intensifs et 2.65 jours (\pm 3.86 jours) en moyenne en service de chirurgie thoracique. Cette durée d'hospitalisation moyenne en service de chirurgie thoracique est fortement impactée par un patient ayant séjourné 23 jours en hospitalisation conventionnelle à la suite d'un échec de traitement médical pour chylothorax et ayant nécessité une reprise chirurgicale pour ligature du canal thoracique. Parmi les autres complications post-opératoires notables, il existe une détresse respiratoire aiguë avec réintubation en lien avec une auto-extubation précoce ainsi qu'une pneumopathie sur atélectasie ayant nécessité une fibro-aspiration et une antibiothérapie. Il existe au total 7

patients (22.6%) avec des complications post-opératoires, avec 2 complications de grade III et 1 complication de grade IV selon Clavien-Dindo ; le reste des complications étant représentées par des complications de grade I : 1 insuffisance rénale aiguë sur chronique (traitement médical), 2 pneumothorax non drainés (traitement médical), 1 épanchement pleural de faible abondance non drainé (kinésithérapie)(Figure 23).

Enfin, concernant l'anatomo-pathologie des pièces opératoire, nous retrouvons 19 hyperplasies thymiques vraies (61.3%), 7 hyperplasies thymiques lymphoïdes (22.6%), 3 hyperplasies thymiques vraies avec kyste bénin (9.7%) et 2 involutions adipeuses (6.5%)(Figure 23).

V. DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

1) Chirurgie robot-assistée et thymectomie (Annexes 1 et 2)

Dans cette étude, nous retrouvons des résultats chirurgicaux satisfaisant : aucune mortalité, pas de complications per-opératoires, pas de conversion. De plus, la majorité des complications post-opératoires sont de grade I, selon la classification de Clavien-Dindo. Nous avons retrouvé un taux élevé d'amélioration des symptômes des patients myasthéniques après thymectomie radicale robot-assistée dans notre série (64.5%). Cependant, le taux de rémission selon le score de MGFA-PIS (*MGFA Post-Intervention Status*) est faible dans la cohorte (CSR aux dernières nouvelles à 9.7%) malgré 41.9% de patients asymptomatiques. En effet, le caractère asymptomatique ne suffit pas à parler de rémission et les patients continuant de prendre des anticholinestérasiques sont exclus de la catégorie des rémissions car la prise de ces traitements suggère la présence d'une faiblesse musculaire persistante sous-jacente. Le taux de rémission complète stable (CSR) chez les patients myasthéniques bénéficiant d'une thymectomie radicale robot-assistée varie entre 0 et 42% dans la littérature [52]. Raza et al. attribuent ces grandes divergences dans les taux de CSR reportés du fait de nombreux facteurs entrants en compte [40] :

- Durées de suivi variables (de 1 an à plusieurs années),
- Hétérogénéité des patients (thymomateux vs. non-thymomateux, forme oculaire vs. forme généralisée de différentes gravités, durée pré-opératoire des symptômes),
- Evaluation clinique pas forcément toujours réalisée par des spécialistes en neurologie,
- Différentes utilisations des immunosuppresseurs et des traitements en général,
- Timings différents entre l'examen clinique neurologique et la prise d'anticholinestérasiques,
- Stratégie de sevrage des traitements de la myasthénie variable

Sur le plan de l'amélioration des symptômes, **l'approche robotique pour thymectomie** a été explorée et semble offrir un bon contrôle des symptômes neurologiques tout en ayant une morbi-mortalité faible (Annexe 1). Freeman et al. se sont concentrés sur l'étude rétrospective des patients myasthéniques (stades II à IV pré-opératoires) non-thymomateux bénéficiant d'une thymectomie robot-assistée. Sur une durée de suivi de 6 ans et sur 75

patients, on note 87% de patients améliorés cliniquement, 28% de CSR et absence de patients aggravés cliniquement [53].

Marcuse et al. ont étudié les résultats à long terme de la thymectomie robot-assistée chez 230 patients myasthéniques à anticorps anti-RAch positifs, thymomateux ou non (76 thymomes), de façon rétrospective. On note 82.4% de patients améliorés sur les symptômes. Il existe des complications plus nombreuses et plus sévères chez les patients thymomateux (18.4% vs 3.9% pour les non-thymomateux). On observe des taux de rémission importants (CSR = 8.5% et PR = 39.4%), sans qu'il n'existe de différence entre les patients thymomateux ou non-thymomateux [54].

De façon similaire, Keijzers et al. ont étudié les effets de la thymectomie robot-assistée sur l'évolution des symptômes neurologiques et des résultats post-opératoires, sur 125 patients (dont 31 thymomes). Le taux de rémission total (CSR+PR) est de 28.2%. Concernant le taux de rémission à 3 ans, il n'existe pas de différence entre : les âges, la présence d'anticorps positifs ou non, les différents stades MGFA pré-opératoires, la présence d'un thymome ou non, le début récent des symptômes ou non, et selon un traitement pré-opératoire par corticoïdes ou non [55].

Marulli et al. ont eux aussi évalué les effets de la thymectomie robot-assistée sur une cohorte rétrospective de 100 patients myasthéniques de stade I à IV, avec 76% d'hyperplasie thymique et 8% de thymomes. On retrouve un CSR à 5 ans à 28.5% et une amélioration clinique chez 87.5% des patients. L'amélioration clinique est d'autant plus significative chez les stades I/II pré-opératoires et chez les patients avec anticorps anti-RAch positifs. Il n'existe pas de décès ou de complications per-opératoires. On note 6% de complications post-opératoires, la moitié pour hémithorax drainé et 1 des patients pour crise myasthénique. Les facteurs pronostiques de rémission clinique sont les stades I et II pré-opératoire [56].

Xu et al. se sont intéressés aux complications de la thymectomie robot-assistée selon la latéralité de la voie d'abord en réalisant une méta-analyse en 2021 sur 21 études et 930 patients. Il en ressort qu'il existe de façon significative moins de complications par voie gauche que par voie droite (7.4% vs 17.3%) avec notamment : moins de fuites aériques et moins de fibrillation atriale (pas de différence pour les épanchements pleuraux). On note également plus de conversions par voie droite : 6.5% vs 2.9% par voie gauche [57].

Certaines études ont cherché à **comparer la thymectomie robot-assistée à celles réalisées par d'autres voies d'abord** (Annexe 2). Dans une revue systématique et méta-analyse de 18 études comprenant 776 RATS, 566 VATS et 2872 sternotomies (myasthénie ou non, thymome ou non), O'Sullivan et al. mettent en évidence un avantage de l'approche robotique par rapport à la sternotomie avec moins de pertes sanguines, moins de complications, une durée d'hospitalisation plus courte ainsi qu'un meilleur taux R0 en cas de résection de thymome tout en ayant des temps opératoires similaires et un taux de mortalité équivalent. Les résultats entre groupe RATS et groupe VATS sont similaires sur tous les critères évoqués précédemment, et permettent d'éviter l'approche trans-sternale et ses défauts. Il n'existe pas d'analyse spécifique sur les patients myasthéniques [46].

Wang et al. ont réalisé une méta-analyse en 2023 sur 16 cohortes regroupant 1089 patients, en comparant la thymectomie par RATS à la sternotomie dans différentes indications. Dans le groupe RATS, il existe de façon significative moins de pertes sanguines, une diminution de la durée de drainage, une diminution des complications post-opératoires ainsi qu'une diminution de la durée d'hospitalisation par rapport à la sternotomie [58].

Dans une étude rétrospective comparant 74 thymectomies robot-assistées à 79 thymectomies vidéo-assistées, Rückert et al. ont montré que le taux de CSR était significativement plus élevé dans le groupe RATS (39.25% vs 20.3%) alors que les groupes VATS et RATS sont comparables sur l'âge et la sévérité pré-opératoire de la MG, et notamment avec management péri-opératoire des traitements similaires. On note tout de même un taux d'hyperplasie lymphoïde plus élevé dans le groupe VATS [50].

Kauppi et al. ont comparé l'approche robotique à l'approche vidéo-thoroscopique pour réaliser les thymectomies chez des patients myasthéniques dans une étude monocentrique rétrospective avec 147 patients. L'approche robot-assistée semble être un facteur prédictif indépendant de rémission post-opératoire, tout comme le jeune âge et des antécédents de rémissions médicales pré-opératoires. L'abord robot-assisté permet également d'obtenir une diminution de l'usage des traitements de la myasthénie en post-opératoire par rapport à la VATS, ainsi qu'une durée d'hospitalisation plus courte. A noter moins d'immunosuppresseurs en pré-opératoire dans le groupe robot [59].

Renaud et al. ont comparé la thymectomie chez des myasthénies non-thymomateuses par sternotomie à la RATS sur 31 patients, de façon rétrospective. Il existe des durées de séjour plus courtes dans le groupe RATS ainsi que moins de douleurs à J1 de la chirurgie. Il n'y a pas de différence entre les groupes sur l'amélioration des symptômes neurologiques à 1 an, mais il existe bien une diminution de la fréquence des rechutes dans les 2 groupes, sans différence significative entre les 2 [60].

Enfin, en dehors des voies latéralisées classiques robot-assistées, la voie sous-xyphoïdienne (*single-port* ou non) est également une option *satisfaisante* et semble présenter un avantage d'exposition du médiastin, en particulier pour une vision bilatérale des nerfs phréniques et pour les lésions médiastinales hautes [44,61].

Outre les résultats encourageants de la thymectomie robot-assistée sur la myasthénie ou les complications, il ressort de la littérature des avantages spécifiques à l'approche robotique pour la chirurgie thymique, notamment pour les patients obèses, en cas d'exérèse de thymome (véritable *no-touch* possible), en cas de chirurgie redux et un taux de conversion faible [47].

2) Avantages de la chirurgie mini-invasive par rapport à la sternotomie (Annexe 3)

L'impact de l'approche chirurgicale est un élément important à prendre en compte devant l'intérêt fonctionnel de la chirurgie. En s'intéressant en détail à la littérature, la **chirurgie mini-invasive offre des avantages certains par rapport à la voie trans-sternale** pour la réalisation des thymectomies (Annexe 3). Dans une méta-analyse de 2021 avec 1598 patients sur 13 études dont une étude randomisée contrôlée, Solis-Pazmino et al. ont étudié l'effet de la thymectomie sur le taux de CSR en fonction de l'approche chirurgicale choisie (pas d'approche robotique). Le taux de CSR est équivalent entre les voies d'abord jusqu'à 9 ans de suivi (sternotomie, VATS, voie hybride cervicotomie + sous-xyphoïdienne). A 10 ans, il semble que la voie d'abord hybride sus-citée par *non-sternum lifting* (peu pratiquée) donne des taux de rémission plus bas que la voie ouverte [62].

Dans une revue systématique et méta-analyse de 2023, avec 26 études et 3588 patients comparant la thymectomie mini-invasive à la thymectomie trans-sternale, Lee et al. n'objectivent pas de différence de taux de CSR à 1,3 ou 5 ans entre les groupes, mais on note tout de même un taux significativement plus élevée de CSR à 1 an en cas de chirurgie mini-invasive chez les patients non-thymomateux. Il existe une durée d'hospitalisation plus courte et des pertes sanguines moins élevées dans le groupe mini-invasif, à défaut d'un temps opératoire plus long [63].

A partir de la database de la STS, Raja et al. ont conduit une étude rétrospective multicentrique sur les conséquences du choix de la voie d'abord pour réaliser la thymectomie sur 2036 patients myasthéniques; 1725 sans thymome et 311 avec un thymome. On retrouve moins de complications péri-opératoires chez les patients non-thymomateux dans l'approche trans-cervicale, RATS et VATS par rapport à la sternotomie. Il n'existe pas de différence chez les patients ayant un thymome [43].

Orsini et al. se sont plus spécifiquement intéressés aux suites chirurgicales selon la voie d'abord chez les patients myasthéniques non-thymomateux. Ils retrouvent notamment une durée d'hospitalisation plus courte et une diminution du nombre de patients ayant besoin de plus de 24h de ventilation mécanique dans le groupe VATS/RATS par rapport au groupe sternotomie (pas de différence pour les autres complications chirurgicales) [27].

Brenna et al. ont comparé en 1:1 les résultats de l'approche trans-sternale vs la VATS à l'aide d'un score de propension sur 122 patients. Il existe, dans le groupe VATS, plus de rémission par rapport au groupe sternotomie (68.9 vs 34.4%), ainsi qu'un meilleur score myasthénique et moins de fatigue musculaire. Des résultats similaires sont retrouvés sur l'analyse du sous-groupe non-thymomateux [64].

Sur une méta-analyse de 2016 menée par Gung et al. s'appuyant sur 23 cohortes rétrospectives comparant l'approche par VATS à la sternotomie chez des patients myasthéniques thymomateux ou non bénéficiant d'une thymectomie, on retrouve un avantage pour le groupe VATS, avec moins de pertes sanguines, moins de pneumopathies et une durée d'hospitalisation plus courte. On note tout de même un temps opératoire plus court pour le groupe sternotomie. Cependant, il n'existe pas de différence entre les groupes en ce qui concerne le taux de CSR et le nombre de crises myasthéniques post-opératoires [65].

Dans une seconde méta-analyse de 2016 comprenant 12 cohortes (dont 2 prospectives) sur les mêmes critères que la méta-analyse sus-citée, Qi et al. retrouvent moins de pertes sanguines, moins de durée d'hospitalisation, moins de complications totales et notamment les crises myasthéniques post-opératoires dans le groupe VATS par rapport au groupe sternotomie. Le taux de CSR et le temps opératoires sont équivalents entre les groupes [66].

Siwachat et al. ont également cherché à comparer l'abord par sternotomie à la VATS sur 98 patients (suivi moyen : 45 mois), de façon rétrospective. On retrouve dans cette étude des résultats post-opératoires sur les symptômes neurologiques similaires, mais il existe des durées d'hospitalisation plus courtes et des pertes sanguines diminuées dans le groupe VATS. A noter la présence de plus de thymomes dans le groupe sternotomie [67].

Lo et al. retrouvent un avantage de la thymectomie par VATS par rapport à la sternotomie chez les patients myasthéniques, en termes de durée de séjour en soins intensifs, mais la durée d'hospitalisation totale, le nombre de complications post-opératoires et l'évolution des symptômes neurologiques (et du CSR) est équivalente entre les groupes [68].

On remarque également un avantage de la VATS par rapport à la sternotomie chez 187 patients myasthéniques dans l'étude rétrospective de Liu et al., avec moins de pertes de sanguines notamment, mais pas de différence de CSR entre les groupes. Les patients qui avaient des hautes doses d'anticholinestérasiques et des stades MGFA élevés présentaient un risque de crise myasthénique post-opératoire plus élevé. Les facteurs pronostiques d'être en CSR était la prescription isolée d'anticholinestérasique, l'absence de thymome et une forme oculaire pure de myasthénie [69].

D'autres approches peuvent être choisies pour pratiquer une thymectomie. Parmi les approches vidéothoroscopiques innovantes, certains auteurs ont étudiés la **voie sous-xyphoïdienne/sous-costale**. Cao et al. ont comparé, de façon rétrospective sur une base de données prospective, la vidéothoroscopie unilatérale classique chez 72 patients à 65 patients bénéficiant d'une voie sous-xyphoïdienne/sous-costale (tous myasthéniques à anticorps anti-RAch positifs). Cette dernière voie permet de diminuer significativement la

durée de drainage, la durée d'hospitalisation et les douleurs post-opératoires dans les 2 premières semaines. Les facteurs prédictifs de rémission sont une durée des symptômes pré-opératoires courte et ainsi qu'une myasthénie oculaire pure [70].

Une seconde équipe dirigée par Li Y. a également comparé de façon rétrospective ces 2 voies d'abord, chez 179 patients. Elle retrouve également une diminution des douleurs post-opératoires, mais retrouve en plus un score QMG plus bas dans le groupe sous-xyphoïdien/sous-costal. Cependant, il n'existe pas de différence entre les 2 voies concernant la durée de drainage, la durée opératoire, le taux de pertes sanguines, ainsi que pour les taux de conversions et de complications. De nouveau, les stades MGFA bas (I et II) ont des meilleurs taux de rémission que les stades III et IV [71].

Suda et al. ont étudié de façon plus spécifique l'abord sous-xyphoïdien uniportal sur 147 patients. Il existe peu de complications (4%) et il n'y a pas de mortalité. A noter 5 conversions ; 3 pour plaie veineuse et 2 en lien avec la difficulté de la voie d'abord initiale. La learning curve pour cette technique est d'environ 30 cas [72]. En comparant ces résultats avec la VATS classique, il existe moins de durée d'hospitalisation, moins de durée et et moins d'antalgiques utilisés ainsi que moins de pertes sanguines par cet abord uniportal, tout en conservant des durées opératoires similaires [73].

Au total, nous avons objectivé les avantages de la chirurgie mini-invasive par rapport à la sternotomie, avec notamment une diminution de la durée d'hospitalisation et des pertes sanguines tout en conservant des taux de CSR équivalents. Nous avons également pu observer la diminution du nombre de complications par RATS en comparaison avec la sternotomie dans 2 méta-analyses. Du fait de la diffusion et de l'intérêt du robot chirurgical dans la chirurgie médiastinale, le nombre de thymectomie par RATS tend à augmenter.

3) Résultats de la thymectomie chez les patients myasthéniques

L'indication de la thymectomie a été débattue par le passé, en particulier chez les patients non-thymomateux. L'étude MGTX et son extension à 5 ans a permis de prouver son intérêt chez ce type de patients [24,25]. De façon concomitante à la publication de cet essai prospectif randomisé, une méta-analyse sur 27 études et 10140 patients retrouvait un taux de CSR plus élevé dans le groupe thymectomie (31%) par rapport au groupe traitement

médicamenteux seul (15%), avec un OR à 2.44 [74]. Deux ans plus tard est publié une nouvelle méta-analyse sur 19 articles où le taux de rémission est plus grand dans le groupe chirurgie par rapport au groupe traitement seul (OR : 2.34)[75].

D'autres auteurs se sont intéressés aux **résultats fonctionnels de la thymectomie** chez les patients myasthéniques. Li et al. retrouvent des meilleurs résultats de la thymectomie si celle-ci est pratiquée en cas de myasthénie oculaire pure avant une éventuelle généralisation des symptômes, chez 130 patients. On retrouve un CSR à 5 ans à 49.5% dans les formes oculaires pures contre un taux à 33.4% dans les formes généralisées. Cette différence est encore plus marquée dans le sous-groupe non-thymomateux (53.5% vs 28.9%). Chez les 110 patients sans thymome, les facteurs pronostiques d'être en CSR correspondent à un âge du début de la maladie avant 40 ans avec une durée des symptômes avant la chirurgie inférieure à 1 an [76]. De façon similaire, on retrouve dans une revue systématique et méta-analyse pratiquée par Zhu et al. en 2017 un taux élevé de CSR (50.7%) après thymectomie (VATS et sternotomie) chez 640 patients myasthéniques à forme oculaire pure [77].

Enfin, dans l'étude de Mineo et al., en comparant la thymectomie au traitement médicamenteux seul sur 47 patients myasthéniques non-thymomateux, il existe de façon significative un taux de CSR plus haut dans le groupe thymectomie (64 vs 55%). On note également une rémission et une diminution des traitements plus rapide chez les patients opérés, avec de meilleurs résultats si la thymectomie est pratiquée dans les 6 premiers mois suivant le début de la maladie [78].

Certains auteurs se sont eux intéressés à la différence de résultats de la thymectomie entre les **patients myasthéniques ayant un thymome et ceux n'en ayant pas**. Zheng et al. retrouvent dans une étude rétrospective sur 73 patients comme facteurs positifs de rémission post-opératoires un stade MGFA bas ainsi que la présence de thymome. Il semble que la présence que d'une hyperplasie lymphoïde et des symptômes sévères pré-opératoires influent négativement sur l'amélioration clinique des patients [79].

A contrario, Yang et al. ont observé un taux de CSR élevé (59.5%) en un temps médian de 49 mois après thymectomie chez 123 patients myasthéniques n'ayant pas de thymomes.

Le taux était d'autant plus élevé que l'âge du début de la maladie était avant 40 ans et avec une durée de la myasthénie évoluant depuis moins d'1 an [80].

Nous avons observé que de nombreux patients dans notre étude présentaient **d'autres maladies auto-immunes** (32.3%). Keijzers et al. ont cherché à savoir si le fait d'avoir des auto-anticorps multiples et/ou d'autres maladies auto-immunes pouvaient influencer les résultats de la thymectomie robot-assistée chez les patients myasthéniques. Sur 85 patients, dont 16.5% avec d'autres maladies auto-immunes et 29.4% d'auto-anticorps multiples, il n'existe pas de différence de rémission à 3 ans par rapport aux malades ayant une myasthénie isolée à un seul auto-anticorps [81]. Enfin, chez 33 patients ayant une maladie auto-immune concomitante à la myasthénie dans l'étude de Liu et al., la thymectomie permet d'améliorer à long-terme la myasthénie chez plus de 80% des patients mais permet également une amélioration sur le plan de la maladie auto-immune concomitante (pour la moitié des pathologies thyroïdiennes) chez près de 70% des patients [82].

4) Facteurs pronostiques dans l'évolution de la myasthénie (Annexes 4 et 5)

La recherche de facteurs pronostiques de la thymectomie sur l'évolution de la myasthénie est un élément important à explorer afin de poser une bonne indication chirurgicale et pouvoir informer le patient sur les bénéfices/risques de la chirurgie.

Il semble par exemple qu'un nombre élevé de **centres germinaux ectopiques** dans la pièce opératoire thymique prédit une amélioration clinique plus prononcée chez les jeunes patients myasthéniques sans thymome bénéficiant d'une thymectomie, avec des meilleurs taux de rémission pharmacologique également. Ce manque d'îlots ectopiques sur la pièce opératoire pourrait être un marqueur de progression de la myasthénie [83]. De la même façon, dans un travail prospectif sur 180 patients myasthéniques non-thymomateux mené par Zhu et al., il semble qu'un **poids de la pièce opératoire** $> 35.9 \text{ g/m}^2$ est un élément prédictif de survenue de CSR [84].

Les **comorbidités** (cardio-vasculaires, respiratoires et métaboliques notamment) semblent également être un facteur de risque de résultats fonctionnels post-opératoires

moins bons. Sur 154 patients myasthéniques quasiment tous sans thymome bénéficiant d'une thymectomie, on retrouve des taux d'amélioration clinique et de CSR plus bas ainsi qu'un taux d'utilisation d'immunosuppresseurs plus élevés chez les patients ayant des comorbidités par rapport à ceux n'en ayant pas. Ceci est à contrebalancer du fait que les patients comorbides sont plus âgés et que la thymectomie a lieu plus tardivement après le début de la maladie [85].

D'autres travaux se sont intéressés aux **facteurs pronostiques de rémission et d'amélioration** de la symptomatologie neurologique chez les malades myasthéniques (Annexe 4). Zhang et al. 2023 se sont concentrés sur 86 patients bénéficiant d'une thymectomie dans le cadre de myasthénies thymomateuses seulement. Le sexe masculin et une durée de la maladie évoluant depuis moins de 3 mois au moment de la thymectomie sont des facteurs pronostiques positifs de rémission (CSR). A noter qu'il existe plus de CSR chez les moins de 52 ans ainsi que sur les atteintes musculaires préférentielles des membres (vs bulbaire préférentielle) mais de façon non significative. A contrario, il semble que le sexe féminin soit un facteur de risque d'exacerbations après la chirurgie [86].

Kim et al. ont inclus 179 patients myasthéniques avec des anticorps anti-RACH positifs bénéficiant d'une thymectomie (thymomateux ou non). Les patients non thymomateux et les patients peu symptomatiques en pré-opératoire (MGFA < III) sont des facteurs pronostiques de rémission en analyse multivarié, alors que la durée de la maladie en pré-opératoire et la voie d'abord choisie n'en sont pas. On note une décroissance significative du taux d'anticorps chez les non-thymomateux alors que cela n'est pas le cas chez les patients opérés d'un thymome [87].

Kaufman et al., sur une large cohorte monocentrique de 1002 patients, montrent un bénéfice de la thymectomie chez 35.5% des patients myasthéniques (19% CSR, 16% améliorés) et seulement 6.7% de patients aggravés. En analyse multivarié, la sternotomie, la présence d'un thymome et un stade avancé de la MG sont des facteurs de risque ne pas atteindre le stade de rémission en post-opératoire (CSR) [88].

Mao et al., dans une revue systématique incluant 18 études rétrospectives, retrouvent comme seul facteur pronostique de rémission en analyse multivarié un stade faible de la

myasthénie en pré-opératoire (MGFA I-II). L'âge, le sexe et l'absence de thymomes ne semblent pas être des facteurs pronostiques [89].

Enfin, dans une étude rétrospective récemment publiée sur 53 patients bénéficiant d'une thymectomie, Papathanasiou et al. montrent que la sévérité de la MG en pré-opératoire permet également de prédire de façon satisfaisante l'évolution neurologique post-opératoire (précision : 83%) avec une sensibilité de 84% et une spécificité de 81% ; les patients faiblement symptomatiques étant plus sujets à obtenir des résultats post-opératoires favorables. Le fait d'avoir un thymome ou non n'est pas un facteur prédictif. [90].

En résumé, le facteur pronostique positif principal de rémission/amélioration est un stade MGFA pré-opératoire faible (< stade III). La présence ou non d'un thymome est un facteur pronostique inconstant dans l'évolution de la myasthénie.

Plusieurs auteurs ont recherché les **facteurs de risque de survenue de crises myasthéniques post-opératoires** (Annexe 5). Liu et al., dans une méta-analyse de 2020 avec 25 études, met en évidence de multiples facteurs de risque. Premièrement ceux en lien avec l'état pré-opératoire du patient : les antécédents de crises myasthéniques, la présence de symptômes bulbaires, un taux d'anticorps anti-RAch > 100, une fonction respiratoire altérée et la durée longue de la myasthénie. Deuxièmement, les facteurs de risque en lien avec la chirurgie : des pertes sanguines > 1000 mL et la sternotomie sont des éléments péjoratifs. Enfin, en post-opératoire, la survenue d'une pneumopathie, la présence d'un thymome et le statut OMS du malade sont également des éléments prédictifs d'un risque accru de crise myasthénique [91].

Dans une seconde méta-analyse sur 15 études réalisée par Geng et al. en 2020, les facteurs de risque de survenue de crises myasthéniques après thymectomie sont les antécédents de crises, les complications post-opératoires, les formes généralisées de myasthénie, une durée opératoire longue et des pertes sanguines élevées. Les patients ayant des bolus de corticoïdes ou prenant des grandes doses au long cours présentent moins de crises myasthéniques en post-opératoires [92].

Akaishi et al. ont retrouvé en 2019 dans une troisième méta-analyse que la présence de symptômes bulbaires pré-opératoires, les antécédents de crises myasthéniques, la sévérité

de la myasthénie (MGFA > III) et la diminution de la capacité vitale respiratoire constituaient des facteurs de risque de survenue de crises myasthéniques en post-opératoire [93].

Dans le travail de Huang et al. portant sur 97 patients myasthéniques (pour la moitié non-thymomateux) avec 39.2% de crises myasthéniques post-opératoires, on retrouve comme facteurs indépendants pronostiques la sévérité de la myasthénie, une symptomatologie évoluant depuis plus d'1 an, l'approche trans-sternale ainsi que la présence d'une pneumopathie post-opératoire. Il n'existe pas de différence de survenue de crises entre les patients thymomateux et non-thymomateux [94].

Chez 31 patients myasthéniques ayant des antécédents de crises myasthéniques et bénéficiant d'une thymectomie par sternotomie, Liu et al. observent une amélioration clinique de 58.1% des patients et 41.9% de patients devenus asymptomatiques (avec seulement 3% de CSR strict). On note cependant un taux de complications élevés (16.1%) avec 6 patients décédés, pour la moitié décédés d'une complication de la myasthénie [95].

Les travaux rétrospectifs de Xue et al. [96], Ando et al. [97], Yu et al. [98] et Leuzzi et al. [99] portant également sur le risque de crises myasthéniques post-opératoires sont résumés dans le tableau de l'Annexe 5.

Nous n'avons pas observé dans notre série de crises myasthéniques en post-opératoire immédiat, qui est une des principales causes de décès dans la littérature. Nous expliquons ces bons résultats par le fait que les symptômes de MG sont bien contrôlés avant l'intervention (avec peu de symptômes bulbaires), par l'absence de thymome, et par un taux faible de complications. En effet, d'après les études analysées ci-dessus, les symptômes bulbaires pré-opératoires, les formes généralisées de MG, la présence d'un thymome, les complications post-opératoires (pneumopathies en particulier) mais aussi les antécédents de crises myasthéniques semblent être des facteurs de risque de crises myasthéniques en post-opératoire.

5) Myasthénie chez les sujets plus âgés et myasthénie à début tardif

Il semble que les effets de la thymectomie semblent moindres chez les patients avec **début tardif de la myasthénie** (cut-off entre 40 et 60 ans). En effet, d'après une revue systématique et méta-analyse menée par Zhang et al. en 2021, il n'existe pas de bénéfice de la thymectomie sur le taux de CSR ou de PR chez cette population par rapport au traitement médicamenteux seul. A noter tout de même qu'il n'existe pas de différence sur le critères « amélioré » entre les groupes à début précoce ou à début tardif, indiquant que ces malades peuvent être tout de même améliorés par la thymectomie [100]. Dans une étude rétrospective de Kim et al. avec des thymectomies réalisées chez des patients myasthéniques non-thymomateux de plus de 45 ans, on observe un bénéfice de la chirurgie par rapport au traitement médicamenteux seul pour le taux de PR à 24 mois mais pas sur le taux de CSR à 24 mois [101].

En s'intéressant de plus près aux **thymectomies robot-assistées après 60 ans** dans une étude de Li et al. menée sur 68 patients myasthéniques, on peut observer qu'il existe une diminution de l'utilisation des corticoïdes, mais qu'il n'existe pas de diminution significative de l'usage des anticholinestérasiques et des autres immunosuppresseurs. Il n'y pas de différence entre les patients avec thymome et les patients sans thymome sur les complications, sur la durée de séjour ainsi que sur l'évolution des symptômes neurologiques et des traitements de la myasthénie [102].

Ces résultats sont globalement cohérents avec l'étude MGTX où, sur une analyse post-hoc des patients de plus de 50 ans, il n'y avait plus le bénéfice observée de la thymectomie chez les patients plus jeunes, que ce soit sur la diminution des symptômes neurologiques ou sur la diminution de la dose de corticoïdes [24].

Nous avons cependant dans notre série 6 patients de plus de 50 ans avec des résultats satisfaisants : aux dernières nouvelles, 3 patients sont en manifestations minimales et asymptomatiques avec diminution des traitements ; 2 patients sont en manifestations minimales avec pour 1 un traitement stable et pour l'autre une diminution des corticoïdes ; 1 patient aggravé cliniquement et avec augmentation de ses traitements.

6) Myasthénie juvénile et myasthénie à début précoce

A contrario de la partie précédente, la myasthénie peut se déclencher pendant l'enfance ou l'adolescence. La thymectomie dans ce contexte est également sujet à débat devant le faible nombre d'études disponibles chez cette population, d'autant plus que le niveau de preuve scientifique est bas devant l'absence d'essai prospectif semblable à l'étude MGTX.

Cependant, il semble également que la thymectomie ait une place chez cette population. Dans une revue systématique incluant 17 études rétrospectives et 588 patients avec un début de la MG avant 18 ans, on note une amélioration clinique et/ou une diminution des traitements spécifiques de la MG chez 77% des patients. Le taux de rémission complète est de 40%. L'intervention précoce après le début de la MG et après le début de la puberté, les MG à anticorps anti-RACH +, les MG sévères ainsi que les hyperplasies thymiques seraient associés à des résultats post-opératoires meilleurs [103].

Dans une autre revue systématique incluant 16 études rétrospectives et 1131 patients ayant une MG juvénile et une thymectomie avant l'âge de 18 ans, on observe 77% de patients améliorés. Devant la puissance trop faible et le manque d'effectif, il n'y a pas de possibilité de comparer les approches chirurgicales. Il existe cependant 3 études comparant la VATS à la sternotomie où les pertes sanguines et la durée d'hospitalisation sont moindres dans le groupe VATS et où l'on voit que la VATS est non inférieure à la sternotomie sur le plan de l'amélioration de la MG [104].

En comparant de façon rétrospective 47 thymectomies par RATS à 20 patients avec un traitement médical seul (début de MG avant 18 ans), on note un taux de CSR plus haut et une diminution significative des doses de corticoïdes et d'anticholinestérasiques dans le groupe RATS par rapport au groupe traitement seul. De plus, en analyse multivariée, la thymectomie est associée à une plus grande probabilité d'être en CSR. Ces résultats sont à contrebalancer avec le fait que les groupes initiaux ne sont pas comparables, avec notamment plus de MG à anticorps anti-RACH+ , une durée de la MG plus courte et moins de corticoïdes en pré-opératoire dans le groupe RATS [105].

Derderian et al. ont eux cherché à comparer 18 patients avec une thymectomie par VATS à 16 patients l'ayant eu par sternotomie (début MG avant 20 ans). On observe moins de

pertes sanguines, moins de durée de morphine IV, moins de durée d'hospitalisation mais une durée opératoire plus longue dans le groupe VATS par rapport au groupe sternotomie. 94% des patients sont améliorés sur le plan de la MG dans les 2 groupes [106].

De manière intéressante, Wang et al. ont recherché les effets des corticoïdes et de la thymectomie chez une population pédiatrique de 76 patients avec un âge moyen de début de la MG à 4,78 ans. Cinquante-deux patients ont bénéficié d'une thymectomie à un âge moyen de 10,30 ans. On note un retard de croissance et un âge osseux décalé en lien avec les corticoïdes. De plus, plus le début de la MG est tôt, plus le décalage d'âge osseux est important. Les auteurs ont étudié les effets de la thymectomie du fait d'études expérimentales animales en faveur d'un possible retard de croissance et d'une diminution de l'immunité. Il n'y pas d'impact négatif de la thymectomie retrouvé dans cette étude clinique sur l'âge osseux et sur la croissance [107]. Enfin, Cao et al. ne retrouvent pas non plus d'effet de la thymectomie sur le développement osseux ou la taille, mais également aucun effet sur la fonction immunitaire cellulaire des lymphocytes T. En conséquence, la thymectomie pourrait être une option intéressante pour réduire le traitement par corticoïdes afin d'obtenir une meilleure maturation squelettique et une croissance optimale chez les enfants [108].

7) Anesthésie et myasthénie

Les patients myasthéniques de cette série sont, pour une grande majorité, restés un seul jour en soins intensifs, avec une extubation précoce possible grâce à l'antagonisation précoce des curares par le Sugammadex. On retrouve dans la littérature une étude rétrospective sur 96 patients myasthéniques un avantage de l'extubation précoce (<6h) par rapport à l'extubation tardive (>6h), avec moins de pneumopathies (OR = 6.94) ainsi qu'une durée de séjour écourtée en soins intensifs [109].

L'approche anesthésique dans notre centre avec utilisations de curares type Rocuronium et antagonisation par Sugammadex semble être une stratégie satisfaisante pour permettre une récupération rapide de la fonction neuro-musculaire en post-opératoire immédiat [110]. Concernant le Sugammadex, dans une étude rétrospective comparant à l'aide de score de propension 506 patients myasthéniques ayant du Sugammadex contre 289 n'en

ayant pas, on retrouve moins de crises myasthéniques post-opératoires (OR = 0.48) avec une durée de séjour plus courte et des coûts d'hospitalisation diminués dans le groupe avec Sugammadex. Le taux de pneumopathie et de trachéotomie est similaire entre les groupes [111].

Concernant le risque de ventilation mécanique prolongé, on note dans une étude rétrospective sur 77 patients, un risque plus élevé chez les myasthénies de hauts stades, une fonction respiratoire altérée (capacité vitale < 2.9 L), en cas de présence de thymome ou d'anticorps anti-RACH +. L'analgésie péridurale est associée à une diminution du nombre de ventilation mécanique prolongée nécessaire. La dose pré-opératoire d'anticholinestérasiques ainsi que la poursuite ou non de ce traitement le jour de la chirurgie n'influe pas sur le risque de ventilation mécanique prolongée [112]. Dans une autre étude rétrospective avec 33 patients myasthéniques présentant une crise myasthénique post-opératoire, le sexe masculin, l'âge supérieur à 50 ans ainsi que la présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique semble être associés à un risque de ventilation prolongée (>15 jours) [113].

8) Immunité et myasthénie

Pour rappel, la myasthénie auto-immune est causée par des auto-anticorps ciblant des protéines post-synaptiques au niveau de la plaque motrice, en particulier les RACH. Le thymus des patients myasthéniques pouvant servir de réservoir à ces auto-anticorps produits par les lymphocytes B thymiques, la thymectomie constitue donc un traitement chirurgical en conséquence. Cependant, nous avons pu observer dans cette thèse qu'environ 20% des patients ne sont pas améliorés par la thymectomie. Dans une étude scientifique menée par Jiang et al., les auteurs démontrent que des clones de lymphocytes B mûrent dans le thymus des patients myasthéniques, puis passent dans la circulation sanguine. Ces lymphocytes B clonaux sont présents dans le sang après la thymectomie et leur persistance est corrélée à une moins bonne évolution clinique neurologique après la thymectomie [114]. Cela pourrait expliquer en partie pourquoi dans l'étude MGTX et dans plusieurs études rétrospectives citées dans cette thèse nous retrouvons un bénéfice de la thymectomie quand celle-ci est réalisée rapidement après le début de la MG. Ces populations clonales de lymphocytes B continuent

donc de perpétuer les symptômes de myasthénie, particulièrement celles qui sont déjà différenciées en cellules plasmiques. De manière logique, les thérapies ciblant les lymphocytes B CD20+ comme le Rituximab peuvent être efficaces dans la MG. Cela est à contrebalancer par le fait que les lymphocytes B impliqués dans la formation des anticorps anti-RAch sont parfois dépourvus du CD20 à leur surface réduisant l'efficacité du Rituximab. Il semble donc que les patients myasthéniques à anticorps anti-MuSK sans anomalie thymique sont meilleurs répondeurs à cette thérapie ciblée [114]. L'utilisation précoce du Rituximab est donc recommandé chez les patients myasthéniques à anticorps anti-MuSK en cas de non-efficacité des autres immunosuppresseurs [28].

Les lymphocytes T sont également impliqués dans la physiopathologie de la myasthénie. Par exemple, dans une étude de Hosseini et al., nous pouvons observer qu'il existe une proportion augmentée de lymphocytes Tc17 et Th17 circulants chez les patients myasthéniques par rapport à des contrôles sans MG. Six mois après la thymectomie, le taux sanguin de ces populations lymphocytaires baissent et se retrouvent au niveau des patients contrôles sans MG. De plus, il existe une corrélation positive entre la décroissance des Tc17 circulants et la décroissance des anticorps antiRach [115]. La compréhension de l'ensemble de ces mécanismes physiopathologiques immunitaires est un élément essentiel pour développer de nouvelles thérapies ciblées.

Le thymus des patients myasthéniques présente fréquemment une quantité anormale de cytokines et chimiokines responsables d'un recrutement de lymphocytes B qui vont sécréter secondairement les anticorps anti-RAch. Les interférons locaux augmentent également l'expression des RAch thymiques, indiquant un lien entre l'inflammation locale et la réponse spécifique immunitaire sur ces récepteurs. La thymectomie permet donc d'éliminer ces molécules pro-inflammatoires ainsi que les centres germinaux activés comprenant les populations lymphocytaires B et T pouvant migrer dans le sang. Les corticoïdes permettent également de réduire le nombre et la taille des centres germinaux thymiques [116].

Pour finir, la voie d'abord choisie pour la thymectomie possède également un impact sur la réaction cellulaire immunitaire post-opératoire. Dans une étude prospective non randomisée, comparant la VATS à la sternotomie chez des patients myasthéniques non-thymomateux, on objective un taux d'immunoglobulines G sériques et de lymphocytes T à J1 et J3 plus bas dans le groupe VATS, ainsi qu'un complément sérique plus bas à J7. La chirurgie

mini-invasive semble donc être moins pourvoyeuse de stress chirurgical et limiter la réponse immunitaire sanguine après chirurgie [117].

9) Limites de l'étude

Le travail de cette thèse est une étude rétrospective sur de faibles effectifs malgré l'inclusion de patients depuis 2012, en raison de l'incidence faible de la myasthénie auto-immune. De plus, cette étude est uniquement descriptive et ne comporte pas de groupe contrôle (patients myasthéniques avec traitement médical seul). La myasthénie auto-immune étant une maladie chronique très hétérogène avec une histoire naturelle complexe comprenant des périodes d'exacerbations et d'améliorations, la présence d'un groupe contrôle est essentielle afin de pouvoir conclure sur l'efficacité de la thymectomie robot-assistée sur l'évolution des traitements spécifiques de la MG et des symptômes neurologiques. Il n'a pas été non plus possible de réaliser la recherche de facteurs pronostiques sur l'évolution de ces derniers paramètres après thymectomie sur cette seule cohorte du fait du petit effectif et donc d'un grand manque de puissance statistique pour pouvoir faire cette analyse statistique, malgré un nombre faible de perdus de vue.

Du fait que la classification post-opératoire MGFA-PIS utilisée en post-opératoire est un critère composite (dépendant des symptômes et des traitements), un phénomène de difficulté de représentation mentale sur la véritable évolution des patients peut survenir. Nous avons pu voir dans notre étude qu'il existe seulement 9,7% de patients considérés en rémission stable, alors que 41,9% des malades sont asymptomatiques aux dernières nouvelles, notamment du fait de la poursuite de la prise des traitements anticholinestérasiques les excluant donc de la catégorie de rémission. L'évaluation quantitative des symptômes myasthéniques à l'aide du score myasthénique n'a pas été possible du fait du manque de données trop important. De plus, la majorité des patients opérés sont stables sous traitement avec un score myasthénique normalisé (> 80/100 pour une très grande majorité), rendant encore plus difficile l'interprétation du résultat opératoire sur les symptômes.

VI. PERSPECTIVES

Afin de pouvoir réaliser des analyses statistiques de bonne qualité, il est donc nécessaire d'augmenter l'effectif des patients. Dans l'optique de réaliser cela, un projet d'étude multicentrique sera mené dans le but d'étudier au niveau national l'évolution des patients myasthéniques non-thymomateux après thymectomie robot-assistée. Ce projet est financé par la SFCTCV à la suite de l'obtention du prix Marc Laskar en 2023. Il serait nécessaire idéalement d'inclure entre 200 et 300 patients selon les mêmes critères que cette thèse afin de mener des analyses statistiques solides : sous-groupes, analyse pronostique, ... Cela serait une des plus grandes cohortes de la littérature concernant l'étude spécifique de la thymectomie robot-assistée chez des patients myasthéniques non-thymomateux. Cette étude s'appuierait sur la base de données nationale EpiThor, mais l'obtention des compte-rendus de suivi neurologique sur plusieurs années sera un élément indispensable et primordial à récupérer pour réaliser le recueil de données.

Il serait également intéressant de comparer notre cohorte chirurgicale locale à des patients myasthéniques avec un traitement médical seul ne bénéficiant pas de chirurgie sur la même période d'inclusion avec les mêmes caractéristiques que la cohorte chirurgicale en pré-opératoire. Cela permettrait de pouvoir déterminer si la thymectomie pratiquée de façon robot-assistée possède un effet bénéfique dans l'évolution de la maladie. Les résultats de cette thèse seront complétés avec la réalisation prochaine d'un score de qualité de vie (questionnaire MG-QoL-15r).

VII. CONCLUSION

L'évolution des patients myasthéniques après thymectomie radicale robot-assistée est favorable : diminution du nombre de patients prenant des corticoïdes et des anticholinestérasiques, diminution de la posologie quotidienne des corticoïdes, amélioration clinique chez environ 2/3 des patients avec 41.9% des patients asymptomatiques et 9.5% des patients en rémission complète stable aux dernières nouvelles. Du fait de la nature descriptive de l'étude et de l'absence de groupe contrôle, il est impossible d'attribuer ces résultats positifs seulement à la chirurgie. Il est cependant possible de montrer que la voie robotique pour la réalisation d'une thymectomie radicale est une voie sûre et fiable avec une absence de conversion ou de complications per-opératoires, et une faible morbidité. Ce travail servira de base à une étude nationale multicentrique ainsi qu'à une étude comparative. Il est cependant important de préciser que la base de données EpiThor n'est pas un outil adapté pour évaluer les données neurologiques en pré-opératoire ou en post-opératoire ; un des objectifs du travail financé par le Prix Marc Laskar 2023 consistera en une simplification et une amélioration d'EpiThor concernant la myasthénie et la thymectomie.

Dans la seconde partie de cette thèse, nous avons réalisé une revue de la littérature qui permet notamment de mettre en évidence les résultats encourageants de la thymectomie robot-assistée chez les patients myasthéniques et par rapport aux autres voies d'abord, de confirmer les avantages de la chirurgie mini-invasive par rapport à la sternotomie pour la réalisation des thymectomies mais également de s'intéresser aux résultats fonctionnels de la thymectomie chez les patients myasthéniques ainsi qu'aux différents facteurs pronostiques dans l'évolution de la myasthénie auto-immune.

La thymectomie radicale robot-assistée chez les patients non-thymomateux est une intervention chirurgicale avec une faible morbi-mortalité (sans crise myasthénique post-opératoire dans notre série), en étant aussi efficace que la sternotomie sur la réduction des symptômes et traitements spécifiques de la myasthénie. Elle pourrait également, au cas par cas, apporter des bénéfices à d'autres catégories de patients myasthéniques non formellement incluses dans les recommandations actuelles (forme oculaire, forme juvénile, début tardif). La précocité de la thymectomie après le début de la myasthénie et un stade MGFA pré-opératoire faible de la myasthénie semblent être des éléments essentiels pour

l'efficacité de la chirurgie dans l'évolution de la maladie. La thymectomie pourrait être donc un traitement chirurgical à proposer d'emblée dès que la myasthénie non-thymomateuse est diagnostiquée puis équilibrée par le traitement médical, et ce pour une population plus large.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Marsteller HB. The first American case of myasthenia gravis. Arch Neurol. févr 1988;45(2):185-7.
2. Cunha FM, Scola RH, Werneck LC. [Myasthenia gravis. Historical aspects]. Arq Neuropsiquiatr. juin 1999;57(2B):531-6.
3. Blalock A. THYMECTOMY IN THE TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS. J Thorac Surg. août 1944;13(4):316-39.
4. Keynes G. The results of thymectomy in myasthenia gravis. Br Med J. 17 sept 1949;2(4628):611-6.
5. Walker MB. TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS WITH PHYSOSTIGMINE. The Lancet. 2 juin 1934;223(5779):1200-1.
6. Osserman KE, Genkins G. Critical reappraisal of the use of edrophonium (tensilon) chloride tests in myasthenia gravis and significance of clinical classification. Ann N Y Acad Sci. 26 janv 1966;135(1):312-34.
7. Simpson JA. Myasthenia Gravis: A New Hypothesis. Scott Med J. 1 oct 1960;5(10):419-36.
8. Nastuk WL, Plescia OJ, Osserman KE. Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N. oct 1960;105:177-84.
9. Strauss AJL, Seegal BC, Hsu KC, Burkholder PM, Nastuk WL, Osserman KE. Immunofluorescence Demonstration of a Muscle Binding, Complement-Fixing Serum Globulin Fraction in Myasthenia Gravis. Proc Soc Exp Biol Med. 1 oct 1960;105(1):184-91.
10. Katz B, Miledi R. Release of acetylcholine from a nerve terminal by electric pulses of variable strength and duration. Nature. 4 sept 1965;207(5001):1097-8.
11. Warmolts JR, Engel WK. Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. N Engl J Med. 6 janv 1972;286(1):17-20.
12. Jenkins RB. Treatment of myasthenia gravis with prednisone. Lancet Lond Engl. 8 avr 1972;1(7754):765-7.
13. A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. J Neurol Neurosurg Psychiatry. nov 1993;56(11):1157-63.
14. Niakan E, Harati Y, Rolak LA. Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. Arch Neurol. févr 1986;43(2):155-6.
15. Rowland LP. Controversies about the treatment of myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. juill 1980;43(7):644-59.
16. Patrick J, Lindstrom J, Culp B, McMillan J. Studies on purified eel acetylcholine receptor and anti-acetylcholine receptor antibody. Proc Natl Acad Sci U S A. déc 1973;70(12):3334-8.

17. Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science*. 19 oct 1973;182(4109):293-5.
18. Drachman DB, Kao L, Angus CW, Murphy A. Effect of myasthenic immunoglobulin on ACh receptors of cultured muscle. *Trans Am Neurol Assoc*. 1977;102:96-100.
19. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primer*. 2 mai 2019;5(1):30.
20. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 29 déc 2016;375(26):2570-81.
21. Aarli JA. Myasthenia gravis in the elderly: Is it different? *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:238-43.
22. Moura J, Sousa AP, Samões R, Carneiro P, Neves E, Silva AM, Santos E. Anti-titin antibodies in a cohort of myasthenia gravis patients. *J Thorac Dis*. 29 févr 2024;16(2):973-8.
23. Ottlakan A, Borda B, Morvay Z, Maraz A, Furak J. The Effect of Diagnostic Imaging on Surgical Treatment Planning in Diseases of the Thymus. *Contrast Media Mol Imaging*. 2017;2017:9307292.
24. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, Ströbel P, Mazia C, Oger J, Cea JG, Heckmann JM, Evoli A, Nix W, Ciafaloni E, Antonini G, Witoonpanich R, King JO, Beydoun SR, Chalk CH, Barboi AC, Amato AA, Shaibani AI, Katirji B, Lecky BRF, Buckley C, Vincent A, Dias-Tosta E, Yoshikawa H, Waddington-Cruz M, Pulley MT, Rivner MH, Kostera-Pruszczyk A, Pascuzzi RM, Jackson CE, Garcia Ramos GS, Verschuuren JJGM, Massey JM, Kissel JT, Werneck LC, Benatar M, Barohn RJ, Tandan R, Mozaffar T, Conwit R, Odenkirchen J, Sonett JR, Jaretzki A, Newsom-Davis J, Cutter GR, MGTX Study Group. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 11 août 2016;375(6):511-22.
25. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, Ströbel P, Mazia C, Oger J, Cea JG, Heckmann JM, Evoli A, Nix W, Ciafaloni E, Antonini G, Witoonpanich R, King JO, Beydoun SR, Chalk CH, Barboi AC, Amato AA, Shaibani AI, Katirji B, Lecky BRF, Buckley C, Vincent A, Dias-Tosta E, Yoshikawa H, Waddington-Cruz M, Pulley MT, Rivner MH, Kostera-Pruszczyk A, Pascuzzi RM, Jackson CE, Verschuuren JJGM, Massey JM, Kissel JT, Werneck LC, Benatar M, Barohn RJ, Tandan R, Mozaffar T, Silvestri NJ, Conwit R, Sonett JR, Jaretzki A, Newsom-Davis J, Cutter GR, MGTX Study Group. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol*. mars 2019;18(3):259-68.
26. Thomas PA, Bouabdallah I, Pastène B, Trousse D, Attarian S, D'Journo XB. Myasthénie non thymomateuse : place de la thymectomie. *JCTCV*:23(4) [Internet]. 2019 [cité 29 mai 2022]; Disponible sur: <http://journal.sfctcv.org/2019/12/myasthenie-non-thymomateuse-place-de-la-thymectomie/>
27. Orsini B, Santelmo N, Pages PB, Baste JM, Dahan M, Bernard A, Thomas PA, EPITHOR project (French Society of Thoracic and Cardiovascular surgery). Comparative study for surgical management of thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis from the French national database EPITHOR. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. sept 2016;50(3):418-22.
28. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. International

- Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 19 janv 2021;96(3):114-22.
29. Sanders DB, Wolfe GI, Narayanaswami P, MGFA Task Force on MG Treatment Guidance. Developing treatment guidelines for myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. janv 2018;1412(1):95-101.
 30. Gronseth GS, Barohn R, Narayanaswami P. Practice advisory: Thymectomy for myasthenia gravis (practice parameter update): Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 21 avr 2020;94(16):705-9.
 31. Clifford KM, Hobson-Webb LD, Benatar M, Burns TM, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF, Visser A, Crum BA, Nowak R, Beekman R, Kumar A, Ruzhansky K, Chen IHA, Pulley MT, Laboy SM, Fellman MA, Howard DB, Kolb NA, Greene SM, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ, Hehir MK. Thymectomy may not be associated with clinical improvement in MuSK myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. avr 2019;59(4):404-10.
 32. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, Guerriero M, Punzi C, Marsili F, Bartoccioni E, Evoli A. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology*. 8 févr 2005;64(3):536-8.
 33. Leite MI, Ströbel P, Jones M, Micklem K, Moritz R, Gold R, Niks EH, Berrih-Aknin S, Scaravilli F, Canelhas A, Marx A, Newsom-Davis J, Willcox N, Vincent A. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol*. mars 2005;57(3):444-8.
 34. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, Sanders DB. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*. 12 juill 2000;55(1):16-23.
 35. Rückert JC, Ismail M, Swierzy M, Sobel H, Rogalla P, Meisel A, Wernecke KD, Rückert RI, Müller JM. Thoracoscopic thymectomy with the da Vinci robotic system for myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:329-35.
 36. Ponseti JM, Gamez J, Vilallonga R, Ruiz C, Azem J, López-Cano M, Armengol M. Influence of ectopic thymic tissue on clinical outcome following extended thymectomy in generalized seropositive nonthymomatous myasthenia gravis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. nov 2008;34(5):1062-7.
 37. Li F, Li Z, Takahashi R, Ioannis A, Ismail M, Meisel A, Rueckert JC. Robotic-Extended Rethymectomy for Refractory Myasthenia Gravis: A Case Series. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. Autumn 2020;32(3):593-602.
 38. Ng JKY, Ng CSH, Underwood MJ, Lau KKW. Does repeat thymectomy improve symptoms in patients with refractory myasthenia gravis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. mars 2014;18(3):376-80.
 39. Zieliński M. Surgical Approaches to Myasthenia Gravis: Perspective of Anatomy and Radicality in Surgery. *Thorac Surg Clin*. mai 2019;29(2):159-64.
 40. Raza B, Dhamija A, Abbas G, Toker A. Robotic thymectomy for myasthenia gravis surgical techniques and outcomes. *J Thorac Dis*. oct 2021;13(10):6187-94.

41. Yoshino I, Hashizume M, Shimada M, Tomikawa M, Tomiyasu M, Suemitsu R, Sugimachi K. Thoracoscopic thymectomy with the da Vinci computer-enhanced surgical system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* oct 2001;122(4):783-5.
42. Ashton RC, McGinnis KM, Connery CP, Swistel DG, Ewing DR, DeRose JJ. Totally endoscopic robotic thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* févr 2003;75(2):569-71.
43. Raja SM, Guptill JT, McConnell A, Al-Khalidi HR, Hartwig MG, Klapper JA. Perioperative Outcomes of Thymectomy in Myasthenia Gravis: A Thoracic Surgery Database Analysis. *Ann Thorac Surg.* mars 2022;113(3):904-10.
44. Park S. Robot-Assisted Thoracic Surgery Thymectomy. *J Chest Surg.* 5 août 2021;54(4):319-24.
45. Friedant AJ, Handorf EA, Su S, Scott WJ. Minimally Invasive versus Open Thymectomy for Thymic Malignancies: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* janv 2016;11(1):30-8.
46. O'Sullivan KE, Kreaden US, Hebert AE, Eaton D, Redmond KC. A systematic review of robotic versus open and video assisted thoracoscopic surgery (VATS) approaches for thymectomy. *Ann Cardiothorac Surg.* mars 2019;8(2):174-93.
47. Ismail M, Swierzy M, Rückert JC. State of the art of robotic thymectomy. *World J Surg.* déc 2013;37(12):2740-6.
48. Muaddi H, Hafid ME, Choi WJ, Lillie E, de Mestral C, Nathens A, Stukel TA, Karanicolas PJ. Clinical Outcomes of Robotic Surgery Compared to Conventional Surgical Approaches (Laparoscopic or Open): A Systematic Overview of Reviews. *Ann Surg.* 1 mars 2021;273(3):467-73.
49. Rückert JC, Czyzewski D, Pest S, Müller JM. Radicality of thoracoscopic thymectomy--an anatomical study. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* déc 2000;18(6):735-6.
50. Rückert JC, Swierzy M, Ismail M. Comparison of robotic and nonrobotic thoracoscopic thymectomy: a cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mars 2011;141(3):673-7.
51. Casiraghi M, Galetta D, Borri A, Tessitore A, Romano R, Brambilla D, Maisonneuve P, Spaggiari L. Robotic-assisted thymectomy for early-stage thymoma: a propensity-score matched analysis. *J Robot Surg.* déc 2018;12(4):719-24.
52. Gkouma A. Robotically assisted thymectomy: a review of the literature. *J Robot Surg.* mars 2018;12(1):3-10.
53. Freeman RK, Ascoti AJ, Van Woerkom JM, Vyverberg A, Robison RJ. Long-term follow-up after robotic thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* sept 2011;92(3):1018-22; discussion 1022-1023.
54. Marcuse F, Hoeijmakers JGJ, Hochstenbag M, Hamid MA, Keijzers M, Mané-Damas M, Martinez-Martinez P, Verschuuren J, Kuks J, Beekman R, van der Kooij AJ, van Doorn P, van Es M, Maessen JJG, De Baets MHV. Outcomes after robotic thymectomy in nonthymomatous versus thymomatous patients with acetylcholine-receptor-antibody-associated myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 1 mai 2023;33(5):417-24.

55. Keijzers M, de Baets M, Hochstenbag M, Abdul-Hamid M, Zur Hausen A, van der Linden M, Kuks J, Verschuuren J, Kessels F, Dingemans AMC, Maessen J. Robotic thymectomy in patients with myasthenia gravis: neurological and surgical outcomes. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. juill 2015;48(1):40-5.
56. Marulli G, Schiavon M, Perissinotto E, Bugana A, Di Chiara F, Rebusso A, Rea F. Surgical and neurologic outcomes after robotic thymectomy in 100 consecutive patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mars 2013;145(3):730-5; discussion 735-736.
57. Xu JX, Qian K, Deng Y, Zheng YY, Ou CM, Liu J, Jiang LH. Complications of robot-assisted thymectomy: A single-arm meta-analysis and systematic review. *Int J Med Robot Comput Assist Surg MRCAS*. déc 2021;17(6):e2333.
58. Wang CQ, Wang J, Liu FY, Wang W. Robot-assisted thoracoscopic surgery vs. sternotomy for thymectomy: A systematic review and meta-analysis. *Front Surg*. 2022;9:1048547.
59. Kauppi J, Atula S, Strbian D, Robinson E, Alho H, Sihvo E, Ilonen I, Räsänen J. Improvement in symptom remission rate following robotic thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 1 juin 2020;30(6):827-33.
60. Renaud S, Santelmo N, Renaud M, Fleury MC, De Seze J, Tranchant C, Massard G. Robotic-assisted thymectomy with Da Vinci II versus sternotomy in the surgical treatment of non-thymomatous myasthenia gravis: early results. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2013;169(1):30-6.
61. Park SY, Han KN, Hong JI, Kim HK, Kim DJ, Choi YH. Subxiphoid approach for robotic single-site-assisted thymectomy. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1 août 2020;58(Suppl_1):i34-8.
62. Solis-Pazmino P, Baiu I, Lincango-Naranjo E, Trope W, Prokop L, Ponce OJ, Shrager JB. Impact of the Surgical Approach to Thymectomy Upon Complete Stable Remission Rates in Myasthenia Gravis: A Meta-analysis. *Neurology*. 27 juill 2021;97(4):e357-68.
63. Lee Y, Samarasinghe Y, Patel J, Khondker A, McKechnie T, Samarasinghe N, Finley C, Hanna W, Shargall Y, Agzarian J. The short and long-term effects of open vs minimally invasive thymectomy in myasthenia gravis patients: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. mai 2023;37(5):3321-39.
64. Brenna G, Antozzi C, Montomoli C, Baggi F, Mantegazza R, INCB-MG Group. A propensity score analysis for comparison of T-3b and VATET in myasthenia gravis. *Neurology*. 11 juill 2017;89(2):189-95.
65. Gung Y, Zhang H, Li S, Wang Y. Sternotomy versus video-assisted thoracoscopic surgery for thymectomy of myasthenia gravis patients: A meta-analysis. *Asian J Endosc Surg*. nov 2016;9(4):285-94.
66. Qi K, Wang B, Wang B, Zhang LB, Chu XY. Video-assisted thoracoscopic surgery thymectomy versus open thymectomy in patients with myasthenia gravis: a meta-analysis. *Acta Chir Belg*. oct 2016;116(5):282-8.
67. Siwachat S, Tantraworasin A, Lapisatepun W, Ruengorn C, Taioli E, Saeteng S. Comparative clinical outcomes after thymectomy for myasthenia gravis: Thoracoscopic versus trans-sternal approach. *Asian J Surg*. janv 2018;41(1):77-85.

68. Lo CM, Lu HI, Hsieh MJ, Lee SS, Chang JP. Thymectomy for myasthenia gravis: video-assisted versus transsternal. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. oct 2014;113(10):722-6.
69. Liu C wu, Luo M, Mei J dong, Zhu Y ke, Pu Q, Ma L, Che G wei, Lin Y dan, Wu Z, Wang Y, Kou Y li, Liu L xu. Perioperative and long-term outcome of thymectomy for myasthenia gravis: comparison of surgical approaches and prognostic analysis. *Chin Med J (Engl)*. janv 2013;126(1):34-40.
70. Cao P, Hu S, Qu W, Kong K, Han P, Yue J, Deng Y, Fu X, Li F, Zhao B. Subxiphoid-subcostal thoracoscopic thymectomy for seropositive myasthenia offers equivalent remission rates and potentially faster recovery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 31 mars 2022;34(4):576-83.
71. Li Y, Huang Z, Han W, Yuan J, Xie R, Cheng G, Huang X, Guo Y, Sun M, Liu Y, Wu X, Zhou J. Subxiphoid and subcostal arch versus unilateral video-assisted thoracic surgery approaches to thymectomy for myasthenia gravis. *Surg Today*. janv 2023;53(1):12-21.
72. Suda T, Ishizawa H, Nagano H, Negi T, Kawai H, Tochii D, Tochii S, Hoshikawa Y. Early outcomes in 147 consecutive cases of subxiphoid single-port thymectomy and evaluation of learning curves. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1 août 2020;58(Suppl_1):i44-9.
73. Suda T, Hachimaru A, Tochii D, Maeda R, Tochii S, Takagi Y. Video-assisted thoracoscopic thymectomy versus subxiphoid single-port thymectomy: initial results†. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. janv 2016;49 Suppl 1:i54-58.
74. Taioli E, Paschal PK, Liu B, Kaufman AJ, Flores RM. Comparison of Conservative Treatment and Thymectomy on Myasthenia Gravis Outcome. *Ann Thorac Surg*. déc 2016;102(6):1805-13.
75. Cataneo AJM, Felisberto G, Cataneo DC. Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis - systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 25 juin 2018;13(1):99.
76. Li F, Li Z, Chen Y, Bauer G, Uluk D, Elsner A, Swierzy M, Ismail M, Meisel A, Rückert JC. Thymectomy in ocular myasthenia gravis before generalization results in a higher remission rate. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1 mars 2020;57(3):478-87.
77. Zhu K, Li J, Huang X, Xu W, Liu W, Chen J, Chen P, Feng H. Thymectomy is a beneficial therapy for patients with non-thymomatous ocular myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. oct 2017;38(10):1753-60.
78. Mineo TC, Ambrogi V. Outcomes after thymectomy in class I myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mai 2013;145(5):1319-24.
79. Zheng Y, Cai YZ, Shi ZY, Qiu Y, Zhang HL, Wang ZH, Li WB, Wang Y. Different neurologic outcomes of myasthenia gravis with thymic hyperplasia and thymoma after extended thymectomy: A single center experience. *J Neurol Sci*. 15 déc 2017;383:93-8.
80. Yang J, Liu C, Li T, Li C. Prognosis of thymectomy in myasthenia gravis patients with thymus hyperplasia. *Int J Neurosci*. sept 2017;127(9):785-9.
81. Keijzers M, Damoiseaux J, Vigneron A, Bodart N, Kessels A, Dingemans AMC, Hochstenbag M, Maessen J, De Baets M. Do associated auto-antibodies influence the outcome of myasthenia gravis after thymectomy? *Autoimmunity*. 2015;48(8):552-5.

82. Liu L, Zhang J, Guo C, Chen Y, Liu H, Li S, Huang C. Combined effect of thymectomy on myasthenia gravis in patients with concomitant auto-immune diseases: a 22-year single-center experience. *Updat Surg.* déc 2023;75(8):2321-6.
83. Sarkkinen J, Dunkel J, Tuulasvaara A, Huuskonen A, Atula S, Kekäläinen E, Laakso SM. Ectopic germinal centers in the thymus accurately predict prognosis of myasthenia gravis after thymectomy. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* sept 2022;35(9):1168-74.
84. Zhu TY, Fan GH, Geng Q, Kang GJ, Huang J. Predictive value of the thymofatty specimen weight index in outcomes of extended thymectomy due to non-thymomatous myasthenia gravis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 1 août 2018;27(2):290-4.
85. Laakso SM, Myllynen C, Strbian D, Atula S. Comorbidities worsen the prognosis of generalized myasthenia gravis post-thymectomy. *J Neurol Sci.* 15 août 2021;427:117549.
86. Zhang J, Zhang P, Zhang H, Cui Y, Chen Y, Lv P, Li X, Zhang P. Thymectomy in thymomatous generalized myasthenia gravis: An analysis of the prognosis and risk factors. *Eur J Neurol.* 30 mars 2023;
87. Kim H, Lim YM, Lee EJ, Oh YJ, Kim KK. Factors predicting remission in thymectomized patients with acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* déc 2018;58(6):796-800.
88. Kaufman AJ, Palatt J, Sivak M, Raimondi P, Lee DS, Wolf A, Lajam F, Bhora F, Flores RM. Thymectomy for Myasthenia Gravis: Complete Stable Remission and Associated Prognostic Factors in Over 1000 Cases. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* Summer 2016;28(2):561-8.
89. Mao Z, Hu X, Lu Z, Hackett ML. Prognostic factors of remission in myasthenia gravis after thymectomy. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* juill 2015;48(1):18-24.
90. Papathanasiou A, Tench CR, Ambrose PA, Sedehizadeh S, Tanasescu R. Pre-thymectomy disease severity predicts outcome in acetylcholine receptor antibody-positive generalised myasthenia gravis. *J Neurol.* 30 juill 2024;
91. Liu C, Liu P, Zhang XJ, Li WQ, Qi G. Assessment of the risks of a myasthenic crisis after thymectomy in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis of 25 studies. *J Cardiothorac Surg.* 29 sept 2020;15(1):270.
92. Geng Y, Zhang H, Wang Y. Risk factors of myasthenia crisis after thymectomy among myasthenia gravis patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* janv 2020;99(1):e18622.
93. Akaishi T, Motomura M, Shiraishi H, Yoshimura S, Abe M, Ishii T, Aoki M. Preoperative risks of post-operative myasthenic crisis (POMC): A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 15 déc 2019;407:116530.
94. Huang Y, Su L, Zhang Y, Guo J, Wang C. Risk Factors for Postoperative Myasthenic Crisis After Thymectomy in Patients With Myasthenia Gravis. *J Surg Res.* juin 2021;262:1-5.
95. Liu Z, Lai Y, Yao S, Feng H, Zou J, Liu W, Lei Y, Zhu H, Cheng C. Clinical Outcomes of Thymectomy in Myasthenia Gravis Patients with a History of Crisis. *World J Surg.* nov 2016;40(11):2681-7.

96. Xue L, Wang L, Dong J, Yuan Y, Fan H, Zhang Y, Wang Q, Ding J. Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy for thymoma patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 1 oct 2017;52(4):692-7.
97. Ando T, Omasa M, Kondo T, Yamada T, Sato M, Menju T, Aoyama A, Sato T, Chen F, Sonobe M, Date H. Predictive factors of myasthenic crisis after extended thymectomy for patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* nov 2015;48(5):705-9; discussion 709.
98. Yu S, Lin J, Fu X, Li J, Li Y, Chen B, Yang M, Zhang M, Bu B. Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy in 178 generalized myasthenia gravis patients in a five-year follow-up study. *Int J Neurosci.* nov 2014;124(11):792-8.
99. Leuzzi G, Meacci E, Cusumano G, Cesario A, Chiappetta M, Dall'armi V, Evoli A, Costa R, Lococo F, Primieri P, Margaritora S, Granone P. Thymectomy in myasthenia gravis: proposal for a predictive score of postoperative myasthenic crisis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* avr 2014;45(4):e76-88; discussion e88.
100. Zhang J, Chen Y, Zhang H, Yang Z, Zhang P. Effects of thymectomy on late-onset non-thymomatous myasthenia gravis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 20 mai 2021;16(1):232.
101. Kim SW, Choi YC, Kim SM, Shim HS, Shin HY. Effect of thymectomy in elderly patients with non-thymomatous generalized myasthenia gravis. *J Neurol.* avr 2019;266(4):960-8.
102. Li F, Takahashi R, Bauer G, Yousef MS, Hotter B, Swierzy M, McAleenan A, Ismail M, Meisel A, Rueckert JC. Results of Robotic Thymectomy Performed in Myasthenia Gravis Patients Older Than 60 Years at Onset. *Ann Thorac Surg.* sept 2019;108(3):912-9.
103. Ng WC, Hartley L. Effectiveness of thymectomy in juvenile myasthenia gravis and clinical characteristics associated with better outcomes. *Neuromuscul Disord NMD.* nov 2021;31(11):1113-23.
104. Madenci AL, Li GZ, Weil BR, Zurakowski D, Kang PB, Weldon CB. The role of thymectomy in the treatment of juvenile myasthenia gravis: a systematic review. *Pediatr Surg Int.* juin 2017;33(6):683-94.
105. Li Z, Li F, Zhang H, Swierzy M, Ismail M, Meisel A, Rueckert JC. Outcomes of Juvenile Myasthenia Gravis: A Comparison of Robotic Thymectomy With Medication Treatment. *Ann Thorac Surg.* janv 2022;113(1):295-301.
106. Derderian SC, Potter DD, Bansal S, Rowse PG, Partrick DA. Open versus thoracoscopic thymectomy for juvenile myasthenia gravis. *J Pediatr Surg.* sept 2020;55(9):1850-3.
107. Wang H, Su Z, Luo C, Li Y, Feng H, Fang W, Du C, Deng J, Yu F, Liu W. The effect of steroid treatment and thymectomy on bone age and height development in juvenile myasthenia gravis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* déc 2013;34(12):2173-80.
108. Cao Q, Yin M, Zhou Y, Liu J, Sun K, Li B. Effect of thymectomy on cellular immune function. *Front Biosci Landmark Ed.* 1 juin 2011;16(8):3036-42.

109. Chen L, Xie W, Zheng D, Wang S, Wang G, Sun J, Tai Q, Chen Z. Early extubation after thymectomy is good for the patients with myasthenia gravis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* oct 2019;40(10):2125-32.
110. Sungur Ulke Z, Yavru A, Camci E, Ozkan B, Toker A, Senturk M. Rocuronium and sugammadex in patients with myasthenia gravis undergoing thymectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* juill 2013;57(6):745-8.
111. Mouri H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Effect of Sugammadex on Postoperative Myasthenic Crisis in Myasthenia Gravis Patients: Propensity Score Analysis of a Japanese Nationwide Database. *Anesth Analg.* févr 2020;130(2):367-73.
112. Chigurupati K, Gadhinglajkar S, Sreedhar R, Nair M, Unnikrishnan M, Pillai M. Criteria for Postoperative Mechanical Ventilation After Thymectomy in Patients With Myasthenia Gravis: A Retrospective Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* févr 2018;32(1):325-30.
113. Liu Z, Yao S, Zhou Q, Deng Z, Zou J, Feng H, Zhu H, Cheng C. Predictors of extubation outcomes following myasthenic crisis. *J Int Med Res.* déc 2016;44(6):1524-33.
114. Jiang R, Hoehn KB, Lee CS, Pham MC, Homer RJ, Detterbeck FC, Aban I, Jacobson L, Vincent A, Nowak RJ, Kaminski HJ, Kleinstein SH, O'Connor KC. Thymus-derived B cell clones persist in the circulation after thymectomy in myasthenia gravis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 déc 2020;117(48):30649-60.
115. Hosseini M, Robat-Jazi B, Shaygannejad V, Naffisi S, Mirmossayeb O, Rezaei A, Mansourian M, Esmaeil N. Increased Proportion of Tc17 and Th17 Cells and Their Significant Reduction after Thymectomy May Be Related to Disease Progression in Myasthenia Gravis. *Neuroimmunomodulation.* 2017;24(4-5):264-70.
116. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Thymectomy in myasthenia gravis: when, why, and how? *Lancet Neurol.* mars 2019;18(3):225-6.
117. Chen Z, Zuo J, Zou J, Sun Y, Liu W, Lai Y, Zhong B, Su C, Tan M, Luo H. Cellular immunity following video-assisted thoracoscopic and open resection for non-thymomatous myasthenia gravis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* avr 2014;45(4):646-51.

SITES INTERNETS UTILISES :

- PubMed
- CEN neurologie, Collège des Enseignants de Neurologie (<https://www.cen-neurologie.fr>)
- Svahn, J.; Chenevier, F.; Bouhour, F.; Vial, C. - EMC Myasthénies et syndromes myasthéniques – Neurologie, 2018
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) – Myasthénie auto-immune – HAS Juillet 2015 : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2048406/fr/myasthenie-autoimmune
- AFM-Téléthon, Myasthénie auto-immune : le suivi, 2013

LIVRE :

- Locicero III Joseph, H. Feins Richard, L. Colson Yolanda, Rocco Gaetano - **Shields' General Thoracic Surgery Eighth Edition** – Wolters Kluwer - 2019

ANNEXES

Auteurs (dates)	Type étude	Nombre patients	Thymome/sans thymome (n)	CSR (%)	Améliorés (%)	Suivi
Marcuse et al. (2023) ¹	Rétrospective	230	76/154	8,5	82,4	5 ans
Keijzers et al. (2015) ²	Rétrospective	125	31/94	16,9	77	3 ans
Marulli et al. (2013) ³	Rétrospective	100	8/92	28,5	87,5	5 ans
Freeman et al. (2011) ⁴	Rétrospective	75	0/75	28	87	6 ans

Annexe 1 : Tableau résumant les taux de rémission et d'amélioration neurologique après thymectomie robot-assistée. CSR : *Complete Stable Remission*.

¹Marcuse et al. Outcomes after robotic thymectomy in nonthymomatous versus thymomatous patients with acetylcholine-receptor-antibody-associated myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 1 mai 2023 [54]

²Keijzers et al. Robotic thymectomy in patients with myasthenia gravis: neurological and surgical outcomes. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. juill 2015 [55]

³Marulli et al. Surgical and neurologic outcomes after robotic thymectomy in 100 consecutive patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mars 2013 [56]

⁴Freeman et al. Long-term follow-up after robotic thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. sept 2011 [53]

Auteurs (dates)	Type étude	Nombre total patients	RATS	VATS	Sternotomie	Résultats principaux	Autres résultats
Wang et al. (2022) ¹	Revue systématique/méta-analyse	1089	505	0	584	RATS>sterno : pertes sanguines, durée de drainage, complications, durée hospitalisation	
Kauppi et al. (2020) ²	Cohorte rétrospective	147	61	86	0	RATS>VATS : Diminution traitement MG, durée hospitalisation	Facteurs prédictifs de rémission post-op : RATS, jeune âge, ATCD rémissions médicales
O'Sullivan et al. (2019) ³	Revue systématique/méta-analyse	4214	776	566	2872	RATS>sterno : pertes sanguines, complications, durée hospitalisation	RATS>sterno : durée opératoire, taux R0 / RATS>VATS sur tous critères
Renaud et al. (2013) ⁴	Cohorte rétrospective	21	6	0	15	RATS>sterno : Douleurs à J1, durée hospitalisation	
Rückert et al. (2011) ⁵	Cohorte rétrospective	153	74	79	0	RATS>VATS : CSR plus élevé	

Annexe 2 : Tableau résumant les études comparant la thymectomie robot-assistée à la thymectomie vidéo-assistée et/ou par sternotomie. CSR : *Complete Stable Remission*. RATS : *Robot-Assisted Thoracic Surgery*. VATS : *Video-Assisted Thoracic Surgery*

¹Wang et al. Robot-assisted thoracoscopic surgery vs. sternotomy for thymectomy: A systematic review and meta-analysis. *Front Surg*. 2022 [57]

²Kauppi J et al. Improvement in symptom remission rate following robotic thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 1 juin 2020 [58]

³O'Sullivan et al. A systematic review of robotic versus open and video assisted thoracoscopic surgery (VATS) approaches for thymectomy. *Ann Cardiothorac Surg*. mars 2019 [45]

⁴Renaud et al. Robotic-assisted thymectomy with Da Vinci II versus sternotomy in the surgical treatment of non-thymomatous myasthenia gravis: early results. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2013 [59]

⁵Rückert et al. Comparison of robotic and nonrobotic thoracoscopic thymectomy: a cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mars 2011 [49]

Auteurs (dates)	Type étude	Nombre patients	Comparaison	Résultats principaux	Autres résultats
Lee et al. (2023) ¹	Revue systématique/méta-analyse	3588	Sternotomie/Mini-invasif	CSR équivalents entre les groupes à 1, 3 et 5 ans	CSR plus élevé à 1 an chez non-thymomateux
Raja et al. (2022) ²	Cohorte rétrospective multicentrique	2036	Sternotomie/RATS/VATS	RATS/VATS > sternotomie : moins de complications chez non-thymomateux	Pas de différence en terme de complications si présence de thymome
Solis-Pazmino et al. (2021) ³	Méta-analyse	1598	Sternotomie/VATS	CSR équivalents entre les groupes jusqu'à 10 ans	
Siwachat et al. (2018) ⁴	Cohorte rétrospective monocentrique	98	Sternotomie/VATS	VATS > sternotomie : pertes sanguines, durée hospitalisation :	Symptômes neuros équivalents entre les groupes
Brenna et al. (2017) ⁵	Cohorte rétrospective monocentrique	122	Sternotomie/VATS	VATS > sternotomie : Rémissions, score myasthénique	
Orsini et al. (2016) ⁶	Cohorte rétrospective multicentrique	278	Sternotomie/Mini-invasif	RATS/VATS > sternotomie : durée hospitalisation, durée ventilation mécanique	
Gung et al. (2016) ⁷	Méta-analyse	2244	Sternotomie/VATS	VATS > sternotomie : pertes sanguines, pneumopathies, durée hospitalisation	CSR équivalents / Sternotomie > VATS : durée opératoire plus courte
Qi et al. (2016) ⁸	Méta-analyse	1173	Sternotomie/VATS	VATS > sternotomie : pertes sanguines, complications, durée hospitalisation	CSR et temps opératoires équivalents entre les groupes
Lo et al. (2014) ⁹	Cohorte rétrospective monocentrique	83	Sternotomie/VATS	CSR et symptômes neuros, durée hospitalisation totale, complications : équivalents	
Liu et al. (2013) ¹⁰	Cohorte rétrospective monocentrique	187	Sternotomie/VATS	CSR équivalents entre les groupes	VATS > sternotomie : pertes sanguines

Annexe 3 : Tableau résumant les principales études comparant la sternotomie à la chirurgie mini-invasive. CSR : *Complete Stable Remission*. RATS : *Robot-Assisted Thoracic Surgery*. VATS : *Video-Assisted Thoracic Surgery*.

¹Lee Y et al. The short and long-term effects of open vs minimally invasive thymectomy in myasthenia gravis patients: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. mai 2023 [62]

²Raja SM et al. Perioperative Outcomes of Thymectomy in Myasthenia Gravis: A Thoracic Surgery Database Analysis. Ann Thorac Surg. mars 2022 [42]

³Solis-Pazmino P et al. Impact of the Surgical Approach to Thymectomy Upon Complete Stable Remission Rates in Myasthenia Gravis: A Meta-analysis. Neurology. 27 juill 2021 [61]

⁴Siwachat S et al. Comparative clinical outcomes after thymectomy for myasthenia gravis: Thoracoscopic versus trans-sternal approach. Asian J Surg. janv 2018 [66]

⁵Brenna G et al. A propensity score analysis for comparison of T-3b and VATET in myasthenia gravis. Neurology. 11 juill 2017 [63]

⁶Orsini B et al. Comparative study for surgical management of thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis from the French national database EPITHOR. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. sept 2016 [26]

⁷Gung et al. Sternotomy versus video-assisted thoracoscopic surgery for thymectomy of myasthenia gravis patients: A meta-analysis. Asian J Endosc Surg. nov 2016 [64]

⁸Qi et al. Video-assisted thoracoscopic surgery thymectomy versus open thymectomy in patients with myasthenia gravis: a meta-analysis. Acta Chir Belg. oct 2016 [65]

⁹Lo CM et al. Thymectomy for myasthenia gravis: video-assisted versus transsternal. J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi. oct 2014 [67]

¹⁰Liu et al., Perioperative and long-term outcome of thymectomy for myasthenia gravis: comparison of surgical approaches and prognostic analysis. Chin Med J (Engl). janv 2013 [68]

Auteurs (dates)	Type étude	Nombre patients	Thymome/sans thymome (n)	Facteurs pronostiques négatifs	Facteurs pronostiques positifs	Facteurs non pronostiques
Papathanasiou et al. (2024) ¹	Cohorte rétrospective monocentrique	53	?		Stade MGFA pré-op faible	Absence ou présence de thymome
Zhang et al. (2023) ²	Cohorte rétrospective monocentrique	86	86/0	Sexe féminin	Sexe masculin, durée pré-op MG > 3 mois	
Sarkkinen et al. (2022) ³	Cohorte rétrospective monocentrique	83	0/83	Manque d'îlots ectopiques sur pièce opératoire		
Laakso et al. (2021) ⁴	Cohorte rétrospective monocentrique	154	0/154	Comorbidités (cardio-vasculaires, respiratoires, métaboliques)		Autres maladies auto-immunes
Zhu et al. (2016) ⁵	Prospectif non-interventionnel	180	0/180		Poids pièce opératoire > 35,9 g/m ²	
Kim et al. (2016) ⁶	Cohorte rétrospective monocentrique	179	104/75		Absence de thymome, stade MGFA pré-op < III	Durée pré-op MG longue, voie d'abord
Kaufman et al. (2016) ⁷	Cohorte rétrospective monocentrique	1002	?	Sternotomie, présence de thymome, stade MG avancé		
Mao et al. (2015) ⁸	Revue systématique	3075	455+?/659+?		Stade MGFA pré-op I ou II	Âge, sexe, absence ou présence de thymome

Annexe 4 : Tableau présentant les différents facteurs pronostiques négatifs et/ou positifs dans l'évolution de la myasthénie après thymectomie

¹Papathanasiou et al. Pre-thymectomy disease severity predicts outcome in acetylcholine receptor antibody-positive generalised myasthenia gravis. J Neurol. 30 juill 2024 [89]

²Zhang et al. Thymectomy in thymomatous generalized myasthenia gravis: An analysis of the prognosis and risk factors. Eur J Neurol. 30 mars 2023 [85]

³Sarkkinen et al. Ectopic germinal centers in the thymus accurately predict prognosis of myasthenia gravis after thymectomy. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. sept 2022 [82]

⁴Laakso et al. Comorbidities worsen the prognosis of generalized myasthenia gravis post-thymectomy. J Neurol Sci. 15 août 2021 [84]

⁵Zhu et al. Predictive value of the thymofatty specimen weight index in outcomes of extended thymectomy due to non-thymomatous myasthenia gravis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 1 août 2018 [83]

⁶Kim et al. Factors predicting remission in thymectomized patients with acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis. Muscle Nerve. déc 2018 [86]

⁷Kaufman et al. Thymectomy for Myasthenia Gravis: Complete Stable Remission and Associated Prognostic Factors in Over 1000 Cases. Semin Thorac Cardiovasc Surg. Summer 2016 [87]

⁸Mao et al. Prognostic factors of remission in myasthenia gravis after thymectomy. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. juill 2015 [88]

Auteurs (dates)	Type étude	Nombre patients	Thymome/sans thymome (n)	Nombre patients avec crises	FdR pré-opératoires	FdR per-opératoires	FdR post-opératoires
Huang et al. (2021) ¹	Rétrospectif	97	49/48	38 (39,2%)	Durée MG > 12 mois, sévérité MG	Sternotomie	Pneumopathie
Liu et al. (2020) ²	Méta-analyse	3728	1568*/1308+?	692 (18,6%)	Symptômes bulbaires, antécédents crises, durée MG, diminution fonction respiratoire, taux Ac anti-RACH > 100	Pertes sanguines importantes (>1L), sternotomie	Thymome, pneumopathie, statut OMS
Geng et al. (2020) ³	Méta-analyse	2626	?	398 (15,2%)	Antécédents crises, formes généralisées MG	Pertes sanguines importantes, longue durée opératoire	Thymome, autres complications post-opératoires
Akaishi et al. (2019) ⁴	Méta-analyse	1022	502/520	104 (10,2%)	Symptômes bulbaires, antécédents crises, sévérité MG, diminution CV		
Xue et al. (2017) ⁵	Rétrospectif	127	127/0	13 (10,2%)	Symptômes bulbaires, sévérité MG (> IIa), VEMS < 70%		Thymomes B2-B3
Li et al. (2018) ⁶	Rétrospectif	173	173/0	51 (29,5%)	Symptômes bulbaires, sévérité MG (> III)		Réséction incomplète thymome
Ando et al. (2015) ⁷	Rétrospectif	55	25/30	10 (18,2%)	Antécédents crises, MG instable		
Yu et al. (2014) ⁸	Rétrospectif	178	109/69	44 (24,7%)	Symptômes bulbaires, antécédents crises	Longue durée opératoire	Pneumopathie, infection ORL
Leuzzi et al. (2014) ⁹	Rétrospectif	177	53/124	22 (12,4%)	Sévérité MG (> IIb), antécédents crises, durée MG > 2 ans	Réséction pulmonaire associée	

Annexe 5 : Tableau présentant les principaux facteurs de risque (FdR) de survenue de crises myasthéniques post-opératoires. CV : Capacité Vitale. MG : Myasthenia Gravis.

¹Huang et al. Risk Factors for Postoperative Myasthenic Crisis After Thymectomy in Patients With Myasthenia Gravis. J Surg Res. juin 2021 [93]

²Liu et al. Assessment of the risks of a myasthenic crisis after thymectomy in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis of 25 studies. J Cardiothorac Surg. 29 sept 2020 [90]

³Geng et al. Risk factors of myasthenia crisis after thymectomy among myasthenia gravis patients: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). janv 2020 [91]

⁴Akaishi et al. Preoperative risks of post-operative myasthenic crisis (POMC): A meta-analysis. J Neurol Sci. 15 déc 2019 [92]

⁵Xue et al. Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy for thymoma patients with myasthenia gravis. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 1 oct 2017 [95]

⁶Liu et al. Clinical Outcomes of Thymectomy in Myasthenia Gravis Patients with a History of Crisis. World J Surg. nov 2016 [94]

⁷Ando et al. Predictive factors of myasthenic crisis after extended thymectomy for patients with myasthenia gravis. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. nov 2015 [96]

⁸Yu et al. Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy in 178 generalized myasthenia gravis patients in a five-year follow-up study. Int J Neurosci. nov 2014 [97]

⁹Leuzzi et al. Thymectomy in myasthenia gravis: proposal for a predictive score of postoperative myasthenic crisis. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. avr 2014 [98]

Keep moving forward...

Thymectomie radicale robot-assistée et myasthénie auto-immune non-thymomateuse : expérience monocentrique depuis 2012 et revue de la littérature

Vincent MAGNAN, DES chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Sous la direction de : Pr Jean-Marc BASTE, chirurgien cardio-thoracique (MD, PhD)

Introduction : La myasthénie auto-immune (MG) est une pathologie rare neurologique responsable d'une fatigabilité musculaire. La physiopathologie de la MG s'articule autour de deux acteurs essentiels : les auto-anticorps pathogènes et le thymus. Ce dernier peut être le siège d'une hyperplasie ou d'un thymome en cas de MG. Le traitement de la MG repose sur un traitement médicamenteux symptomatique et de fond quasi systématique mais également selon les cas sur un traitement chirurgical à but fonctionnel : la thymectomie radicale. Celle-ci est, au fil des années, de plus en plus réalisée par chirurgie robot-assistée.

Objectifs : Cette thèse avait pour objectif premier une évaluation des pratiques locales en étudiant l'impact de la thymectomie radicale robot-assistée sur l'évolution des symptômes et traitements chez les patients myasthéniques non porteurs de thymomes (en dehors donc d'un pronostic oncologique). Une revue de la littérature se concentrant sur la prise en charge chirurgicale des patients myasthéniques ainsi que sur les résultats de la thymectomie robot-assistée a été réalisée dans la seconde partie de cette thèse. Ce travail permettra aussi de faire évoluer les requêtes de notre base de données nationale EpiThor pour un travail multicentrique national (Prix 2023 Marc Laskar, SFCTCV) sur la thymectomie et la myasthénie (thymomateuse et non-thymomateuse).

Matériel – Méthodes : Cette thèse est une étude descriptive rétrospective sur 31 patients à partir d'une base de données prospective (EpiThor) ayant comme objectifs principaux d'observer l'évolution des patients après thymectomie robot-assistée sur la diminution voire la disparition des symptômes de myasthénie évalués par la classification de la MGFA post-opératoire, sur la diminution voire l'arrêt des traitements (symptomatiques et de fond) de la myasthénie chez des patients myasthéniques ne présentant pas de thymome à l'analyse anatomo-pathologique post-opératoire. Les critères d'inclusion sont les patients myasthéniques ayant bénéficié d'une thymectomie robot-assistée, tous stades confondus, qu'elle soit symptomatique ou non.

Résultats : Nous avons observé une amélioration clinique chez environ 2/3 des patients avec 41.9% des patients asymptomatiques et 9.5% des patients en rémission complète stable aux dernières nouvelles. On note la diminution de posologie des anticholinestérasiques chez 7 patients (22.6%) ainsi que l'arrêt de ceux-ci chez 5 patients (16.1%). On observe également la diminution de la posologie du traitement par corticoïdes chez 7 patients (22.6%) et l'arrêt de ce traitement chez 8 patients (25.8%). De plus, chez les 9 patients prenant encore des immunosuppresseurs aux dernières nouvelles, ceux-ci sont en augmentation chez 2 d'entre eux (6.5%), stables chez 4 patients (12.9%) et en cours de sevrage chez 3 patients (9.7%). Concernant les résultats chirurgicaux, la mortalité à 90 jours, le taux de conversion et le taux de complications per-opératoires est de 0%. La voie gauche était la voie d'abord robot-assistée privilégiée chez 23 patients (74.2%). La durée d'hospitalisation totale est d'environ 3.71 jours, avec 1.06 jour (± 0.57 jour) en moyenne en soins intensifs et 2.65 jours (± 3.86 jours) en moyenne en service de chirurgie thoracique. Il existe au total 7 patients (22.6%) avec des complications post-opératoires, dont pour 4 d'entre eux de grade I selon Clavien-Dindo.

Conclusion : L'évolution des patients myasthéniques après thymectomie radicale robot-assistée est favorable. La thymectomie radicale robot-assistée chez les patients non-thymomateux est une intervention chirurgicale avec une faible morbi-mortalité, en étant aussi efficace que la sternotomie sur la réduction des symptômes et traitements spécifiques de la myasthénie. Elle pourrait également, au cas par cas, apporter des bénéfices à d'autres catégories de patients myasthéniques non formellement incluses dans les recommandations actuelles (forme oculaire, forme juvénile, début tardif). La précocité de la thymectomie après le début de la myasthénie et un stade MGFA pré-opératoire faible de la myasthénie semblent être des éléments essentiels pour l'efficacité de la chirurgie dans l'évolution de la maladie. La thymectomie pourrait être donc un traitement chirurgical à proposer d'emblée dès que la myasthénie non-thymomateuse est diagnostiquée puis équilibrée par le traitement médical.

Mots-clefs : Thymectomie, Chirurgie robot-assistée, Myasthénie, Revue de la littérature